

Tratamiento actual de la leucemia linfocítica crónica*

Current treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Roberto Ovilla-Martínez,¹ Xóchitl Cota-Rangel,² Pamela Báez-Islas²

Resumen

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia linfoproliferativa de grado bajo caracterizada por $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos B clonales en sangre periférica que expresan CD5, CD19, dimCD20 y CD231. En este artículo se describen los enfoques más recientes para realizar el abordaje terapéutico de esta enfermedad. Es necesario individualizar el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica con el uso de las herramientas de pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfocítica crónica; bendamustina; rituximab; ibrutinib; clorambucil; idelalisib; duvelisib.

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is a low-grade lymphoproliferative neoplasm characterized by the presence of $\geq 5 \times 10^9/L$ clonal B lymphocytes in peripheral blood that express CD5, CD19, dimCD20 and CD231. This paper describes the most recent approaches to establish the treatment of this disease. It is necessary to individualize the treatment of chronic lymphocytic leukemia with the use of prognostic tools.

KEYWORDS: Chronic lymphocytic leukemia; Bendamustine; Rituximab; Ibrutinib; Chlorambucil; Idelalisib; Duvelisib.

* Presentado en el Simposio del LX Congreso Nacional de Hematología, 24-28 de abril de 2019. Chihuahua, Chihuahua, México.

¹ Jefe del servicio de Oncología y trasplantes hematopoyéticos.

² Médico adscrito al servicio de Oncología. Hospital Ángeles Lomas, Estado de México, México.

Recibido: 19 de marzo 2019

Aceptado: 25 de marzo 2019

Correspondencia

Roberto Ovilla Martínez
ovillarob@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ovilla-Martínez R, Cota-Rangel X, Báez-Islas P. Tratamiento actual de la leucemia linfocítica crónica. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):112-116. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3100>

ANTECEDENTES

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia linfoproliferativa de grado bajo, caracterizada por $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos B clonales en sangre periférica que expresan CD5, CD19, dimCD20 y CD231. La leucemia linfocítica crónica hoy sigue siendo la leucemia más común en población adulta, cuya incidencia continúa en aumento en Estados Unidos, se esperan 3930 muertes por esta enfermedad en 2019.¹⁻³

Hay gran cantidad de marcadores que ayudan a estratificar a los pacientes con leucemia linfocítica crónica de acuerdo con el riesgo, desde la descripción inicial de los sistemas de estadificación Rai y Binet descritos hace más de cuatro décadas, hasta los tremendos avances en nuestra comprensión de los factores de pronóstico que predicen el tiempo de inicio de tratamiento y supervivencia global. Estos factores incluyen pruebas de laboratorio y citogenética simples (del17, del11, tiempo de duplicación de la cuenta linfocitos, beta-2 microglobulina y deshidrogenasa láctica), así como pruebas más complejas basadas en citometría de flujo y secuenciación de ADN (como expresión de CD38, ZAP-70, CD49d y presencia de NOTCH1).¹⁻⁴

Debido a que estos marcadores pueden ofrecer discrepancia pronóstica en el mismo paciente, se han hecho intentos para integrar estos factores en una escala de riesgo. El Índice de Pronóstico Internacional (LLC-IPI) seleccionó más de 28 variables entre aproximadamente 3400 pacientes tratados en ensayos clínicos en todo el mundo y se validó en dos cohortes independientes; sin embargo, esta escala tiene varias limitaciones, entre ellas no incluir el advenimiento de nuevos tratamientos.⁵ Aunque de inicio el LLC-IPI se desarrolló principalmente para predecir supervivencia global, actualmente es válido para predecir el tiempo de inicio de la primera terapia en el paciente recién diagnosticado, así como la adopción de

terapias novedosas que permitan lograr mejores respuestas.^{1,5}

El inicio del tratamiento está indicado en pacientes con enfermedad avanzada (Binet C, Rai III-IV) o activa. La elección del tratamiento varía según el estado físico del paciente y la existencia de delección de cromosoma 17p, así como del estado mutacional de TP53, debido a que estas dos últimas alteraciones son los biomarcadores de pronóstico y predictivos más importantes.^{1,2,4,6}

Primera línea de tratamiento

Esquemas de tratamiento en pacientes sin delección 17p/mutación de TP53

Los diferentes esquemas terapéuticos contra la leucemia linfocítica crónica B incluyen agentes alquilantes del ADN, análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales y combinaciones de ambos grupos (**Cuadro 1**).

En pacientes con reserva funcional adecuada sin delección/mutación de p53, la fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) administrada en primera línea ha demostrado mejoría de la supervivencia global. Sin embargo, este esquema en pacientes de edad avanzada demostró mayor tasa de infecciones graves en comparación con bendamustina-rituximab (BR), que mostró no ser inferior en un estudio con distribución al azar, de tal suerte que esta combinación puede considerarse en sujetos mayores de 65 años. De igual forma, en este contexto, la combinación de clorambucil y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ha demostrado mejor supervivencia libre de progresión comparada con clorambucil en monoterapia.²

Esquemas de tratamiento en pacientes con delección 17p/mutación de TP53

La identificación de nuevos componentes fisiopatológicos que participan en la aparición y la

Cuadro 1. Medicamentos aprobados por la Dirección de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Primera línea	Recaída
1. Agentes alquilantes Bendamustina Clorambucil Ciclofosfamida 2. Análogos de la purina Fludarabina Pentostatina 3. Anti-CD20 anticuerpos monoclonales Obinutuzumab Ofatumumab Rituximab 4. Inhibidor de tirosina cinasa de Bruton Ibrutinib	1. Ibrutinib 2. Fosfatidilinositol-3-cinasa Inhibidor de idelalisib + rituximab Duvelisib 3. Inhibidor de BCL-2 (venetoclax) con o sin rituximab 4. Anticuerpos monoclonales anti-CD20 Obinutuzumab Ofatumumab Rituximab 5. Terapias celulares Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Modificado de la referencia 10.

progresión de la leucemia linfocítica crónica B mediante tecnologías genómicas de amplia cobertura y su uso como blancos terapéuticos incrementan el potencial de transformar el tratamiento clínico para ser más eficiente y con menor toxicidad. Los pacientes con alteraciones de TP53 o de(17p) tienen supervivencia libre de progresión y supervivencia global más cortas cuando se tratan con regímenes de quimioinmunoterapia estándar, como FCR y BR, por tanto, no se recomiendan estos esquemas en este grupo.^{4,6} El patrón de referencia actual en este grupo de pacientes es el ibrutinib, que es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). La función de BTK en la señalización a través de los receptores de superficie de células B, que provoca la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, la quimiotaxis y la adhesión. Los estudios preclínicos demuestran que el ibrutinib inhibe la proliferación y la supervivencia *in vivo* de células B malignas. Además, este grupo de pacientes deben ser referidos a un centro de terapia celular o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en caso de encontrarse con un ECOG y edad adecuados. De igual forma, los

pacientes con IGHV no mutada se benefician del tratamiento con ibrutinib y la referencia a terapias celulares.^{1,6,7}

Para pacientes mayores de 65 años, frágiles o ambos, o con comorbilidades, la terapia con clorambucil y obinutuzumab (un anticuerpo anti-CD20 monoclonal humanizado tipo II) mostró (ensayo CLL1149) mayor respuesta global (78 vs 65%, $p < 0.001$) y mayor supervivencia libre de progresión (mediana de 29 vs 15 meses, $p < 0.001$) en comparación con clorambucil y rituximab. Además, se ha demostrado que obinutuzumab puede utilizarse como agente único en este grupo de pacientes sin pérdida de eficacia y evitando la toxicidad.^{1,6}

El ensayo RESONATE-2 comparó el ibrutinib con el clorambucil en pacientes ancianos con leucemia linfocítica crónica (≥ 65 años), el ibrutinib logró supervivencia libre de progresión mayor que el clorambucil (mediana no alcanzada con el primero y de 18 meses con el segundo). La supervivencia global fue mayor con ibrutinib, a 24 meses fue de 98%, mientras con clorambucil fue de 85%.⁸

Recientemente, en la reunión de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) celebrada en 2018, se presentó un estudio fase II que evaluó la eficacia y seguridad con ibrutinib con venetoclax en primera línea en pacientes en alto riesgo con respuestas completas hasta de 90% a 18 meses sin aumento de la toxicidad, por lo que en un futuro pudiese postularse como una dupla de primera línea.⁷

A pesar de que el ibrutinib y el obinutuzumab (con o sin clorambucil) pueden prescribirse a pacientes frágiles, independientemente de su estado de mutación IGHV, la preferencia del paciente juega un papel muy importante en la elección de la terapia, algunos prefieren quimioinmunoterapia por tiempo limitado, en comparación con la terapia oral diaria continua con nuevos agentes, sobre todo en países como el nuestro, en donde estas terapias novedosas son económicamente poco accesibles (toxicidad financiera), lo que hace que los pacientes elijan un tipo de tratamiento sobre otro.^{3,6} Una recomendación terapéutica final debe tomar a consideración todas estas cuestiones.

A diferencia de otras neoplasias linfoproliferativas crónicas, hay un papel limitado de la terapia de mantenimiento en la leucemia linfocítica crónica, existen estudios que demuestran que la terapia de mantenimiento con lenalidomida prolonga la supervivencia libre de progresión (pero no la supervivencia global) después de la primera línea; sin embargo, estos ensayos incluyeron a pacientes en riesgo alto que fueron tratados con quimioinmunoterapia convencional, por lo que aún faltan nuevos estudios al respecto.

Para pacientes que recaen a la terapia de primera línea, las opciones de tratamiento dependen de la duración de la respuesta, aunque el tratamiento ideal no se ha establecido bien. Algunos sugieren que en los pacientes que recaen luego de dos años, se reinicie tratamiento con los mismos medicamentos prescritos previamente. Una recaída

temprana o mala respuesta a la quimioinmunoterapia sugiere enfermedad de alto riesgo, por lo que las opciones terapéuticas se basan en agentes como ibrutinib, idelalisib, venetoclax o duvelisib.^{1,4}

Esquemas en pacientes resistentes o en recaída

El estudio fase II multicéntrico RESONATE-17 evaluó la eficacia de ibrutinib en enfermedad resistente o en recaída. Encontró aumento de la enfermedad libre de progresión en 63% y supervivencia global de 75% a 24 meses, lo que demuestra excelente respuesta en pacientes en alto riesgo.⁹

Idelalisib

Es un Inhibidor de la fosfoinositol 3 cinasa delta que muestra hiperactividad en los linfocitos B neoplásicos, se estudió en un ensayo fase 3 comparando idelalisib-rituximab *versus* placebo-rituximab. El estudio demostró respuestas globales superiores en el grupo de idelalisib (81 vs 13%), así como supervivencia global más alta (92 vs 80%) a 12 meses para idelalisib-rituximab. Sin embargo, es bien sabido el alto riesgo de toxicidad, particularmente colitis, neumonitis y hepatitis, por lo que actualmente la recomendación es sólo en enfermedad resistente.¹⁰

Venetoclax

Es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptósica BCL-2. Se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas para iniciar la activación de las caspasas y la muerte celular programada. Se ha demostrado que venetoclax como monoterapia es efectiva e induce reducción rápida en la carga tumoral con respuestas globales de 77%.¹¹

El estudio MURANO comparó venetoclax-rituximab *versus* bendamustina-rituximab en pacientes con recaída o resistentes; la supervivencia libre de progresión fue de 84.9 y 36.3% a favor del grupo de venetoclax, así como mejor supervivencia global, lo que condujo a la aprobación de venetoclax en combinación con rituximab para todos los pacientes con enfermedad resistente, independientemente de si tenían o no del17p.^{10,12}

Duvelisib

Al igual que idelalisib, es un inhibidor pi3K, el estudio DUO comparó duvelisib *versus* ofatumumab demostrando respuestas globales más altas a favor de duvelisib (74 vs 45%), independientemente del estado de 17p. Ese estudio llevó a la aprobación de la FDA para administración en todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica resistente que hayan recibido al menos dos líneas previas de terapia.^{3,10}

CONCLUSIÓN

Las nuevas terapias y los anticuerpos monoclonales de nuevas generaciones se han sumado a las opciones disponibles para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica; sin embargo, es necesario individualizar con el uso de herramientas de pronóstico. Desafortunadamente, aun con las nuevas tecnologías, hoy día la leucemia linfocítica crónica sigue siendo una enfermedad incurable, por lo que cada día se generan nuevos esfuerzos con el objetivo de seguir mejorando el resultado general de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 Sep 1 [citado 2019 Mar 29];92(9):946–65. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24826>
2. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Parikh Blood Cancer J* [Internet]. 2018 [citado

2019 Mar 29];8:93. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-018-0131-2.pdf>

3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Hillmen P, et al. Special Report iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL [Internet]. 2018 [citado 2018 Aug 22]. Disponible en: www.bloodjournal.org
4. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol* 2016; Mar;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
5. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016; Jun;17(6):779-790. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8. Epub 2016 May 13.
6. Davis RS, Fletcher CD, Hill B, Kahl BS, Kamdar M, Kaplan LD, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma [Internet] 2018 [citado 2018 Aug 23]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
7. Burke JM, Sharman JP. Hematology 2018: Lymphomas/CLL - Lymphomas/CLL - 2018 ASH Annual Meeting - Oncology - Clinical Care Options [Internet]. 2019 [citado 2019 Mar 29]. Disponible en: <https://www.clinicaloptions.com/oncology/conference-coverage/hematology-2018/lymphomas-cll/ea>
8. Barr P, Robak T, Owen CJ, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood* [Internet] 2016 [citado 2018 Aug 23];128(22). Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/234>
9. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet] 2016 Oct 1 [citado 2018 Aug 23];17(10):1409–18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637985>
10. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer* [Internet] 2019 Feb 26 [citado 2019 Mar 29]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.31931>
11. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; Jan 28;374(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1513257. Epub 2015 Dec 6.
12. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; Mar 22;378(12):1107-1120. doi: 10.1056/NEJMoa1713976.