

Avances en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Pablo Mozas, Julio Delgado

Servicio de Hematología, Instituto Clínico de Enfermedades Hemato-Oncológicas, Hospital
Clínic, IDIBAPS, Barcelona

Correspondencia: Dr. Julio Delgado

Servicio de Hematología, ICMHO

Hospital Clínic, IDIBAPS

Calle Villarroel 170

08036 Barcelona, España

Teléfono: +34932275428

Fax: +34932275484

E-mail: jdelgado@clinic.ub.es

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica (LLC), receptor del linfocito B (BCR), inmunquimioterapia (IQT), ibrutinib, idelalisib.

Resumen

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una proliferación de linfocitos B maduros que constituye una de las neoplasias hematológicas más prevalentes. Su tratamiento ha evolucionado en las últimas décadas hasta considerarse la inmunquimioterapia a base de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) el tratamiento de elección en pacientes de riesgo estándar y con buena situación funcional. Sin embargo, la caracterización de subgrupos biológicos de alto riesgo y la presentación de esta enfermedad en pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidad ha llevado en los últimos años al desarrollo y aprobación de tratamientos dirigidos, especialmente los inhibidores del receptor del linfocito B (BCR). La presente revisión repasa las estrategias terapéuticas convencionales y se centra en las nuevas moléculas que ya constituyen elementos prometedores del actual panorama terapéutico de la LLC.

Title: Advances in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL), a proliferation of mature B cells, is one of the most prevalent hematological malignancies. Progress has been made in its treatment during the last few decades, and chemoimmunotherapy based on fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is considered the treatment of choice for patients with standard-risk CLL and good performance status. However, due to the characterization of high-risk biological subgroups and its presentation in elderly patients and/or with comorbidities, targeted therapies, such as B-cell receptor (BCR) inhibitors, have been developed and approved during the last few years. The current review examines traditional therapeutic strategies and focuses on new small molecules that already represent promising elements of the CLL treatment landscape.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia (CLL), B-cell receptor (BCR), chemoimmunotherapy (CIT), ibrutinib, idelalisib.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC), o linfoma linfocítico en su forma ganglionar, es la leucemia más prevalente en adultos occidentales. En EE.UU., la incidencia ajustada por edad es de 4,5 casos por 100.000 habitantes y año y la edad mediana al diagnóstico es de 71 años, con una supervivencia estimada a 5 años superior al 80%¹. El esquema terapéutico convencional a base de quimioterapia o inmunquimioterapia ha sido rediseñado, gracias a la introducción de fármacos que actúan sobre el receptor del linfocito B (BCR), como los inhibidores de BTK y de PI3K, nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20, inhibidores de Bcl-2 y terapias celulares. Este amplio arsenal terapéutico ha permitido mejorar la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con respecto a las décadas previas. A pesar de la disponibilidad creciente de fármacos, las indicaciones clásicas de tratamiento siguen siendo válidas: citopenias infiltrativas, citopenias autoinmunes refractarias al tratamiento glucocorticoideo, hepatoesplenomegalia o adenopatías masivas o progresivas, linfocitosis rápidamente evolutiva o síntomas constitucionales². La introducción de los nuevos fármacos en desarrollo permitirá en un futuro próximo replantear la historia natural de una enfermedad con escasas opciones de curación en el momento actual. En la figura 1 se esquematizan las vías de señalización del linfocito B, en especial la de BCR, y las nuevas estrategias terapéuticas dirigidas.

Quimioterapia

El tratamiento clásico de la LLC se basaba en el agente alquilante clorambucilo, tanto en monoterapia como combinado con prednisona. En la década de los 90 apareció la fludarabina, el análogo de purinas más empleado, un fármaco muy eficaz aunque limitado por su mielotoxicidad y complicaciones infecciosas³. La evidencia de que el uso de fludarabina en monoterapia aumentaba el riesgo de desarrollar anemia hemolítica autoinmune hizo que se tendiera a incorporar la ciclofosfamida a los regímenes de quimioterapia.

En pacientes menores de 70 años, la monoterapia con fludarabina ha mostrado ventajas respecto al clorambucilo⁴. Al comparar la monoterapia con clorambucilo frente a fludarabina como tratamiento inicial de pacientes mayores de 70 años, no se evidenciaron diferencias en la SG⁵. Con el advenimiento de los nuevos fármacos, la monoterapia con clorambucilo ha quedado

relegada actualmente a pacientes mayores que no son candidatos a la combinación de clorambucilo con un anticuerpo monoclonal anti-CD20.

La bendamustina, un fármaco con propiedades de agente alquilante y análogo de purinas, consigue mayor SLP que el clorambucilo, pero no se ha demostrado un beneficio en la SG. El perfil de toxicidad grado 3-4 de la bendamustina es algo peor que el del clorambucilo, especialmente en forma de citopenias⁶.

El hecho de que los alquilantes y los análogos de purinas no compartieran mecanismo de acción ni perfil de toxicidad hizo despertar la curiosidad por el tratamiento combinado entre ambas familias. La combinación de fludarabina y ciclofosfamida (FC) mejoró la tasa global de respuestas (TGR) y la SLP en comparación con la fludarabina en monoterapia, aunque no se evidenciaron mejorías en la SG⁸⁻¹⁰.

Inmunoquimioterapia

Con el cambio de siglo y la aparición del primer anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, el tratamiento combinado de inmunoquimioterapia (IQT), se erigió en el estándar de tratamiento de la LLC para pacientes con buena situación funcional¹¹. La adición de rituximab a la fludarabina (FR) se mostró superior a la monoterapia con fludarabina, con un riesgo de complicaciones infecciosas similar¹². En cuanto al clorambucilo, su empleo junto con rituximab permitió obtener una mayor tasa de respuestas, junto con una buena tolerancia¹³⁻¹⁵.

A finales de la década pasada, el empleo de la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) se convirtió en el tratamiento más ampliamente empleado¹⁶. En pacientes con LLC con mutación de *IGHV* y buena situación funcional, se puede conseguir una SLP a largo plazo con IQT exclusivamente¹⁷.

También existe consenso en cuanto al beneficio de la adición de rituximab a la biterapia con análogos de purinas y alquilantes. Tanto la SLP como la SG a 6 años fue superior en los pacientes tratados con FCR (57 meses y no alcanzada, respectivamente) que en aquellos tratados con FC (33 y 86 meses, respectivamente), salvo en los pacientes con delección de 17p, que no se beneficiaban de la adición de rituximab¹⁸. FCR también fue superior en TGR y tasa de respuestas completas (TRC), aunque causó mayor tasa de neutropenia y leucopenia grado 4 y tasas similares de infecciones graves y muertes relacionadas con el tratamiento. Con FCR, la TGR es

del 95% y la TRC del 70%. Asimismo, en pacientes en recaída, FCR es superior a FC en SLP (mediana de 30 frente a 20 meses), TGR y TRC¹⁹. En pacientes recaídos tras más de 3 años de haber recibido FCR, se considera aceptable el retratamiento con el mismo esquema, pues se ha evidenciado una SG a 5 años del 70%²⁰.

La combinación de bendamustina y rituximab (BR) en primera línea consigue menor TRC y SLP a 2 años que FCR, aunque una TGR similar y menor riesgo de neutropenia^{21,22}. Por lo tanto, BR constituye una opción útil en pacientes con insuficiencia renal u otras comorbilidades, como opción intermedia entre la fludarabina y el clorambucilo.

A pesar de su eficacia y coste aceptables, los efectos adversos de la IQT, como la mielosupresión y el desarrollo de segundas neoplasias²³, alejan a estos fármacos de la estrategia terapéutica ideal. Todo esto, junto la alta tasa de quimiorrefractoriedad de ciertos subgrupos biológicos de LLC (deleción de 17 o mutación de *TP53*), ha motivado la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para la enfermedad.

Nuevos anticuerpos monoclonales

Recientemente se han aprobado dos nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20: obinutuzumab y ofatumumab. Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tipo 1, que ha mostrado una tasas de respuestas parciales en torno al 50% en pacientes con LLC refractarios o en recaída^{24,25}. Los efectos adversos incluyen reacciones infusionales, trombocitopenia, neutropenia, anemia e infecciones. Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tipo 2, que se ha mostrado eficaz en diversos estudios prospectivos, con tasas de respuesta aceptables^{26,27}.

Las combinaciones de obinutuzumab-clorambucilo y ofatumumab-clorambucilo son una buena opción para pacientes mayores. Aunque los esquemas basados en fludarabina consiguen mayor TGR, es probable que no aumenten la supervivencia en esta población⁵. Además, los pacientes de edad avanzada y con peor clase funcional son más vulnerables a la toxicidad de los análogos de purinas, como las infecciones oportunistas, debido a una inmunosupresión prolongada.

Por otra parte, las combinaciones de ofatumumab y clorambucilo (Ofa-Clb) y obinutuzumab-clorambucilo (Obi-Clb) consiguen mayor TGR, SLP y posiblemente SG que

clorambucilo en monoterapia o rituximab-clorambucilo^{13,28}, a expensas de una mayor frecuencia de reacciones infusionales cuando se emplean los nuevos anticuerpos monoclonales. Sobre la base de estos estudios, las agencias reguladoras han aprobado obinutuzumab para su uso en combinación con clorambucilo como tratamiento de primera línea en pacientes mayores. Ofatumumab está aprobado en combinación con clorambucilo o con bendamustina. No existen estudios aleatorizados que comparen directamente obinutuzumab y ofatumumab. La elección entre estos agentes debe hacerse teniendo en cuenta la disponibilidad, el coste, las comorbilidades del paciente y la experiencia del médico prescriptor.

En la tabla 1 se exponen los ensayos clínicos fase III publicados recientemente referentes al tratamiento de la LLC. En la tabla 2 se muestran las características principales de los nuevos fármacos aprobados para el tratamiento de la LLC.

Inhibidores de BCR

La vía de señalización del receptor del linfocito B (BCR, por sus siglas en inglés) parece jugar un papel clave en la supervivencia de las células de LLC. Existen múltiples cinasas que participan en la señalización de BCR en este tumor, como la tirosincinasa de Bruton (BTK), tirosincinasa del bazo (Syk), ZAP70, cinasas de la familia Src (sobre todo Lyn) y fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). En la LLC, el efecto sobre la supervivencia y la proliferación mediado por el BCR se produce de manera constitutiva e independiente de antígeno²⁹.

Un fenómeno característico y común de los inhibidores de BCR es la “linfocitosis de redistribución”: un incremento en la cifra de linfocitos en sangre periférica que aparece desde horas después de iniciar el tratamiento, es máxima a los 1-2 meses y se resuelve lentamente al cabo de 6-9 meses, acompañada de una reducción de las adenopatías voluminosas y de la esplenomegalia. No se han identificado casos de hiperviscosidad ni otros efectos adversos directamente relacionados con la linfocitosis.

La aparición de esta situación llevó a acuñar el término “respuesta parcial con linfocitosis”³⁰, pues los criterios de evaluación de la respuesta clásicos del IWCLL² no son válidos para los nuevos fármacos con este mecanismo de acción. Asimismo, la respuesta de la enfermedad a los inhibidores de BCR suele evolucionar durante el tiempo que dura el

tratamiento y suele cambiar de enfermedad estable a respuesta parcial con linfocitosis, y de ahí a respuesta parcial y eventualmente a respuesta completa. De hecho, la presencia de enfermedad mínima residual (EMR), un parámetro ampliamente validado en la era de la IQT, no puede considerarse necesariamente un factor de mal pronóstico en la era de los nuevos fármacos. Por tanto, se puede concluir que a la hora de comparar la respuesta al tratamiento con inhibidores de BCR frente a IQT en ensayos clínicos, no se debería emplear la RP, RC y EMR, sino la SLP y SG.

Aún no ha quedado establecida la duración óptima del tratamiento con inhibidores de BCR. Dada la eficacia y buena tolerancia de este grupo de fármacos, sería razonable la continuación del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de un perfil de toxicidad inaceptable. Sin embargo, no se conocen a ciencia cierta los efectos de la continuación indefinida del tratamiento ni de cómo la interrupción del tratamiento puede influir en la aparición de resistencias. Se están llevando a cabo estudios para evaluar la discontinuación del tratamiento una vez conseguida una EMR negativa. Hasta que los resultados se encuentren disponibles, parece prudente continuar el tratamiento de manera indefinida.

Los estudios revisados han demostrado una clara eficacia de ibrutinib e idelalisib como tratamientos de pacientes con LLC. No existen ensayos clínicos aleatorizados entre los dos grupos de inhibidores de BCR, por lo que la elección terapéutica se basa en evitar coincidencias entre el perfil de toxicidad de los fármacos y la comorbilidad y factores predisponentes del paciente. En el caso de ibrutinib, los problemas principales radican en el riesgo de hemorragia, la diarrea, la fibrilación auricular y las interacciones farmacológicas a través del CYP3A4. Idelalisib, por su parte, debe emplearse con precaución debido al riesgo de hepatotoxicidad, colitis y neumonitis. Esto lo hace poco idóneo en pacientes con hepatopatía o enfermedades autoinmunes.

Inhibidores de PI3K

En la señalización del linfocito B normal, la unión del antígeno al BCR aproxima las tirosincinasas L_{yk}, L_{yn}, Src y Syk a los dominios de activación de tirosinas de CD79a y CD79b³¹. L_{yn} fosforila los dominios citoplásmicos de CD19, lo que activa PI3K. Esta cinasa de lípidos, por su parte, genera una molécula lipídica con función de “segundo mensajero” (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato), que recluta otras proteínas de señalización a la superficie

interna de la membrana lipídica y activa PDK1, que a su vez activa las vías de señalización de Akt y mTOR, cruciales para la supervivencia celular, cambios en el citoesqueleto, movilidad, metabolismo y reparación del ADN.

Existen ocho isoformas de PI3K en los mamíferos y son las de clase I las que regulan funciones celulares relevantes para la oncogénesis³². En la LLC, la vía de señalización de PI3K está activada de manera constitutiva y depende de la isoforma δ ³³. La expresión de la isoforma p110 δ de PI3K está restringida a células hematopoyéticas, en las que juega un papel clave en la proliferación y supervivencia del linfocito B. La inhibición de esta isoforma promueve la apoptosis de las células de LLC y altera su interacción con el microambiente³³.

Idelalisib es un inhibidor oral reversible y selectivo de la isoforma PI3K δ , que induce apoptosis en las células de LLC de manera dependiente de tiempo y de dosis, sin afectar a la inmunidad mediada por linfocitos T, células NK ni citotoxicidad mediada por anticuerpos. De manera similar a ibrutinib, se postula que idelalisib activa las serina-treonina cinasas Akt y mTOR, y ejerce efectos pleiotrópicos en el metabolismo celular, migración, proliferación, supervivencia y diferenciación, así como en otros receptores de superficie que participan en la fisiopatología de la LLC (CXCR4, CD40 y CD49d)^{32,33}.

Los efectos adversos grado 3-4 de este fármaco son la neutropenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas, diarrea y fiebre. En caso de aparición de una hipertransaminasemia grado 3-4, se recomienda detener el tratamiento y reducir la dosis en el momento de la reintroducción, tras lo cual suele ser posible el reescalado de la dosis. La diarrea leve suele ser de aparición precoz tras el inicio del tratamiento. En cambio, algunos pacientes desarrollan una diarrea grave e invalidante causada por una colitis, demostrable histológicamente. No se conoce con exactitud la fisiopatología de la colitis, pero se ha constatado que tiende a aparecer tras al menos 8 meses de tratamiento. El manejo de la colitis pasa por la suspensión temporal del tratamiento, junto con el uso de glucocorticoides locales y/o sistémicos. Tras la recuperación, se recomienda un reinicio del tratamiento a dosis menores. Una particularidad de los ensayos en que se evaluaba rituximab con o sin idelalisib es que las reacciones infusionales a rituximab fueron más frecuentes en el grupo de monoterapia.

En España, idelalisib (150 mg dos veces al día por vía oral, hasta progresión o intolerancia) está aprobado para pacientes que han recibido una o más líneas de tratamiento previas y no sean candidatas a IQT.

Duvelisib es un inhibidor oral dual de p110 δ/γ , que fue inicialmente desarrollado como fármaco antiinflamatorio para enfermedades autoinmunes e inflamatorias³⁴. En el ensayo clínico fase I se evidenció una clara actividad clínica, con TGR del 52%. Los efectos adversos descritos con el fármaco son la neutropenia, anemia, fiebre neutropénica, neumonitis e hipertransaminasemia³⁵. En la actualidad hay varios ensayos clínicos en marcha con este fármaco en pacientes con LLC y linfoma, pero aún no ha sido aprobado por las agencias reguladoras.

Inhibidores de BTK

Junto con los inhibidores de PI3K, los inhibidores de BTK constituyen el grupo más importante de inhibidores de BCR. El reclutamiento de Syk y Lyn durante la activación de BCR genera una fosforilación y activación de BTK, una cinasa necesaria para la función normal y desarrollo del linfocito B. Al activarse, BTK fosforila la fosfolipasa C γ 2 (PLC γ 2) y esta activa vías de NF- κ B y MAP³⁶. Aunque no se han identificado mutaciones de *BTK* en estudios de secuenciación masiva de LLC, se sabe que BTK está sobreexpresada en muchos casos³⁶. El único fármaco dirigido contra BCR aprobado en nuestro país es ibrutinib, un inhibidor irreversible que actúa en el lugar de unión al ATP del dominio cinasa de BTK impidiendo su actividad fosforiladora y bloqueando las vías de señalización que dependen de ella. En los ensayos clínicos que le dieron la indicación^{37,38}, ibrutinib se empleó en pacientes mayores de 65 años en primera línea o en pacientes refractarios o en recaída (RR) con características de alto riesgo (*IGHV* no mutado y delección de 17p). Se administró por vía oral en dosis diarias de 420 o 840 mg, y no se evidenciaron diferencias en las respuestas entre ambos grupos. Se evidenció una buena tolerancia al fármaco, con duraciones medianas de tratamiento de 30 y 23 meses para los pacientes en primera línea y RR, respectivamente³⁹. En primera línea, la TGR (incluyendo la RP con linfocitosis) fue del 84%, con una SLP del 96% a 30 meses³⁷. En pacientes RR se evidenció una TGR del 90%, con respuestas duraderas, y la SLP mediana no se había alcanzado con una mediana de seguimiento de 35 meses. La SLP estimada fue de 69% a 30 meses^{38,39}.

Una de las ventajas del tratamiento con inhibidores de BTK es la baja frecuencia de mielotoxicidad inducida por el tratamiento, especialmente si se tiene en cuenta que son fármacos empleados en pacientes multitratados con quimioterapia convencional y que presentan frecuentemente citopenias infiltrativas. Entre los efectos adversos particulares de los inhibidores de BTK se encuentran una mayor tendencia al sangrado^{40,41} (con una frecuencia del 61% y un

8% de hemorragias graves) y al desarrollo de fibrilación auricular⁴². Un factor predisponente a la hemorragia en la población de los ensayos clínicos que recibió el fármaco fue la toma concomitante de antiagregantes y anticoagulantes.

A raíz de estos hallazgos, las agencias reguladoras recomiendan evitar la administración concomitante de antagonistas de la vitamina K e ibrutinib y usar con precaución otros fármacos que alteren la hemostasia. Asimismo, aconsejan la interrupción del fármaco al menos 3 a 7 días antes y después de una cirugía. Dado el metabolismo hepático del ibrutinib, en pacientes con hepatopatía leve (clase A de Child-Pugh), se recomienda la reducción de la dosis de 420 a 140 mg al día. El fármaco está contraindicado en pacientes con hepatopatía moderada o grave. La diarrea suele ser transitoria, con una duración alrededor de 3 semanas, buena respuesta a los antidiarreicos y solo es grave en un 6% de los pacientes. Las infecciones graves son mucho más frecuentes en pacientes RR que en pacientes que reciben el fármaco como tratamiento de primera línea (51% frente a 13%) y aparecen con más frecuencia durante el primer año de tratamiento, hecho que condiciona que, a largo plazo, el tratamiento con ibrutinib no suponga un incremento en el riesgo de infecciones.

En el estudio RESONATE⁴³ (un ensayo clínico multicéntrico, abierto y con posibilidad de cruzamiento de brazo) se comparó la eficacia de ibrutinib frente a ofatumumab y se evidenció una mayor TGR, SLP y SG. Este estudio permitió además superar las limitaciones de los ensayos clínicos fase II en la evaluación de los efectos adversos. La incidencia de astenia e infecciones graves fue similar en ambos grupos, mientras que la de fibrilación auricular fue mayor en el grupo de ibrutinib (4%) que en el de ofatumumab (1%). En el ensayo clínico RESONATE-2⁴⁴, se comparó el uso de ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes mayores como tratamiento de primera línea. Se evidenció un claro beneficio a favor de ibrutinib en cuanto a TGR, TRC, mejoría sostenida de las citopenias, SLP y SG. Aún no existen estudios que comparen directamente ibrutinib con tratamientos combinados que incluyan nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20, por lo que de momento su uso en primera línea en pacientes mayores queda fuera de indicación.

Uno de los aspectos más esperanzadores del fármaco es su capacidad para generar respuestas en pacientes con factores clínicos y genómicos de alto riesgo, como el número de líneas de tratamiento previas, estadios avanzados de la enfermedad y presencia de delección de 17p. Existen ensayos clínicos que evalúan la eficacia de ibrutinib en pacientes con delección de

17p o mutación de *TP53*^{43,45}. En ellos se observan TGR y SLP claramente superiores a las obtenidas con tratamientos convencionales o con ofatumumab. Con el objetivo teórico de reducir la linfocitosis inherente al tratamiento con inhibidores de BCR y conseguir una mayor tasa de respuestas completas, en pacientes de alto riesgo (deleción de 17p, mutación de *TP53*, deleción de 11q o tiempo hasta la progresión inferior a 3 años tras la IQT de primera línea) se ha evaluado la combinación de ibrutinib y rituximab⁴⁶. La SLP a 18 meses fue del 78% en todos los pacientes y del 72% en pacientes con deleción de 17p y/o mutación de *TP53*.

En España, ibrutinib (420 mg al día por vía oral, hasta progresión o intolerancia) está aprobado para pacientes que han recibido una o más líneas de tratamiento previas o que presentan datos biológicos de muy alto riesgo (deleción de 17p o mutación de *TP53*). En base a los buenos resultados obtenidos en pacientes pretratados, se ha evaluado la eficacia de ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes mayores y se ha evidenciado una mayor SG en los pacientes que recibieron ibrutinib⁴⁴.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico fase 1-2⁴⁷ con acalabrutinib, un inhibidor irreversible de BTK oral, diseñado para ser más específico que ibrutinib. La TGR fue del 95% y todos los pacientes con deleción de 17p respondieron. El tratamiento fue bien tolerado, sin toxicidades limitantes de dosis. Los efectos adversos más frecuentes fueron la cefalea, diarrea, ganancia de peso, fiebre e infección de vías respiratorias altas. No se observaron hemorragias graves ni fibrilación auricular. La administración de este fármaco requiere un tratamiento de acondicionamiento, escalado de dosis y profilaxis del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes de alto riesgo deben ser hospitalizados.

Inhibidores de Bcl-2

Venetoclax es un inhibidor oral y selectivo de Bcl-2 que se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento de segunda línea de pacientes con LLC y deleción de 17p. En los ensayos clínicos fase I, la TGR fue del 79% y la TRC del 20%⁴⁸. La toxicidad limitante de dosis fue el síndrome de lisis tumoral, lo que llevó al establecimiento de un escalado progresivo de dosis y hospitalización durante los primeros días de tratamiento. Actualmente se encuentran en marcha ensayos clínicos para determinar el papel de este fármaco

en el panorama terapéutico de la LLC. Por ejemplo, se está comparando la combinación de rituximab-venetoclax frente a rituximab-bendamustina en pacientes RR (NCT02005471).

Terapia celular con linfocitos CAR-T

Otro grupo de herramientas terapéuticas recientemente desarrollado lo constituye el tratamiento con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés). Estos receptores dirigen a los linfocitos T hacia antígenos tumorales expresados en la superficie de las células de LLC⁴⁹. El antígeno tumoral frente al que se han desarrollado más CAR-T es CD19, un antígeno de superficie de línea B expresado en células de LLC. A través de la vía de coestimulación de CD28, los linfocitos T con CAR específico para CD19 inducen la lisis de linfocitos B (se estima que cada célula CAR-T es capaz de erradicar al menos 1000 células de LLC). Los estudios experimentales que han ensayado la infusión de CAR-T en pacientes con LLC avanzada han mostrado una gran expansión de las células infundidas *in vivo* y una alta expresión mantenida de CAR funcionales durante al menos 6 meses⁵⁰, así como un número considerable de respuestas completas. La toxicidad más importante de este tipo de tratamientos es la aplasia de linfocitos B, la hipogammaglobulinemia y el síndrome de liberación de citocinas. Se trata de una modalidad terapéutica en fases precoces de desarrollo, por lo que se deben abordar múltiples cuestiones prácticas antes de su implantación en la clínica habitual.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Dado el perfil epidemiológico de la enfermedad (edad avanzada, comorbilidad significativa y curso clínico indolente), el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) solo tiene cabida en casos muy seleccionados. La indicación más establecida de este tratamiento se considera la LLC en pacientes jóvenes con enfermedad RR clínicamente agresiva, o aquellos con factores genéticos de alto o muy alto riesgo (deleciones de 11q o 17p), en situación de remisión completa o parcial. Por otra parte, las transformaciones a histologías más agresivas también se podrían beneficiar del TPH. No existe consenso unánime en cuanto al tipo idóneo de TPH. En cualquier caso, la recomendación actual es recomendar siempre un inhibidor del BCR antes de proceder con el TPH.⁵¹

Tratamiento adaptado al riesgo y a la situación funcional

Los tratamientos dirigidos han cambiado radicalmente el panorama terapéutico de la LLC. Algunos de ellos se administran por vía oral, lo que facilita su prescripción, y tienen muy buenas tasas de respuesta y perfiles de toxicidad aceptables. El reto actual radica en la elección del régimen terapéutico ideal para cada paciente, teniendo en cuenta la edad y la comorbilidad del paciente, el riesgo biológico de la LLC, el número de líneas de tratamiento previas, así como la toxicidad y el coste del tratamiento. Sugerimos aquí un algoritmo terapéutico para un paciente con LLC con indicación de tratamiento (Figura 2).

Perspectivas futuras

Con la introducción de los nuevos fármacos en el arsenal terapéutico de la LLC, las posibilidades en cuanto a su uso superan las certezas provenientes de los ensayos clínicos. Algunas de las cuestiones por resolver incluyen las combinaciones óptimas entre nuevos fármacos y IQT, el papel de la EMR en la era de los nuevos agentes, su duración ideal de uso (incluyendo el concepto de “vacaciones terapéuticas” y su reintroducción ante los signos de recrudescimiento de la enfermedad), el manejo adecuado de sus toxicidades y su impacto farmacoeconómico, y para esto serán fundamentales nuevos ensayos clínicos⁵².

Conclusiones

El tratamiento de la LLC ha sufrido grandes cambios en los últimos cinco años, gracias a la introducción de fármacos con nuevos mecanismos de acción, muy alta tasa de respuesta y un perfil de toxicidad nuevo pero manejable. Aunque la IQT mantiene su papel central en el tratamiento de pacientes de riesgo estándar y con buena situación funcional, por su eficacia y bajo coste, está perdiendo preponderancia en casos de muy alto riesgo biológico, en recaída o refractariedad y en pacientes en los que se prevé una toxicidad inaceptable de la IQT, a favor de

los nuevos fármacos. Quedan por explorar las combinaciones de la IQT estándar con las nuevas moléculas, así como las particularidades en el manejo clínico de estos fármacos.

Conflicto de intereses

JD ha participado en reuniones de asesoría de Roche, Janssen, Abbvie y Gilead, ha recibido honorarios de GSK/Novartis, Janssen, Roche y Gilead, y ha recibido fondos para investigación de GSK/Novartis y Roche.

Tabla 1: Ensayos clínicos fase III de reciente publicación

Protocolo	Tratamiento	Pacientes	Población	TRC (%)	TGR (%)	SLP mediana (% a meses)	SG (% a meses)	Referencia
CLL11	Clorambucilo	118	1L	0%	31%	11,1 m	-	Goede et al. ¹³
	Clb + rituximab	330	1L	7%	66%	15,2 m	-	
	Clb + obinutuzumab	333	1L	22%	77%	26,7 m	-	
Complement-I	Clorambucilo	226	1L	1%	69%	13,1 m	87% a 24	Hillmen et al. ²⁸
	Clb + ofatumumab	221	1L	14%	82%	22,4 m	89% a 24	
RESONATE	Ofatumumab	196	R	0%	4%	8,1 m	81% a 12	Byrd et al. ⁴³
	Ibrutinib	195	R	0%	63%	NA	90% a 12	
HELIOS	BR	289	R	3%	68%	13,3 m	-	Chanan-Khan et al. ⁵³
	BR + ibrutinib	289	R	10%	83%	NA	-	
RESONATE-2	Clorambucilo	133	1L	2%	35%	18,9 m	85% a 24	Burger et al. ⁴⁴
	Ibrutinib	136	1L	4%	86%	NA	98% a 24	
116	Rituximab	110	R	0%	13%	46% a 6	80% a 12	Furman et al. ⁵⁴
	Idelalisib + Rituximab	110	R	0%	81%	93% a 6	92% a 12	

Abreviaturas: TRC, tasa de respuestas completas; TGR, tasa global de respuestas; SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; Clb, clorambucilo; BR, bendamustina + rituximab; 1L, primera línea; R, recaída; m, meses; NA, no alcanzada.

Tabla 2: Fármacos recientemente aprobados por la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones	Efectos adversos
Obinutuzumab	Anticuerpo monoclonal antiCD20 tipo 2	En combinación con clorambucilo, como primera línea	Reacciones infusionales Neutropenia Síndrome de lisis tumoral
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal antiCD20 tipo 1	En combinación con clorambucilo o bendamustina, como primera línea en pacientes no candidatos a tratamientos basados en fludarabina.	Reactivación de VHB LMP
Ibrutinib	Inhibidor irreversible de BTK	En segunda línea o en primera línea si delección de 17p y/o mutación de <i>TP53</i>	Diarrea Tos Exantema Artralgias Astenia
Idelalisib	Inhibidor reversible de PI3K δ	En segunda línea, en combinación con rituximab	Hepatotoxicidad Diarrea o colitis Neumonitis Perforación intestinal Náuseas Astenia Hipertensión Edema

Abreviaturas: VHB, virus de la hepatitis B; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; BTK, tirosincinasa de Bruton; PI3K δ , fosfatidil-inositol-3-cinasa delta.

Leyendas de las figuras

Figura 1. Vías de señalización relacionadas con el receptor del linfocito B (BCR) y su implicación terapéutica en la LLC. Las flechas verdes indican activación endógena; las azules, inhibición endógena; y las rojas, inhibición farmacológica. La activación del BCR genera una señal a través de SYK y LYN, que a su vez, estimulan la tirosincinasa de Bruton (BTK). BTK activa la fosfolipasa- γ -2 (PLC γ 2), que induce la formación de diacilglicerol (DAG) e inositol-trifosfato (IP3). El DAG produce la activación de la proteincinasa C beta (PKC β), que activa ERK e IKK. Por su parte, la vía de RAS, RAF y MEK (MAPK/ERK Kinase), activan también ERK. Estas señales convergen en la activación de NF- κ B y MYC, que condicionan cambios en procesos nucleares. El IP3 induce la liberación de calcio del retículo endoplásmico, con activación de NFAT. La fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), en íntima relación estructural y funcional con CD19, activa AKT y esta mTOR. BAD relaciona AKT con BCL-2 y BAX, proteínas implicadas en la apoptosis. Los linfocitos CAR-T están diseñados para ir dirigidos contra antígenos de la superficie celular, como CD19.

Figura 2. Algoritmo terapéutico propuesto para la leucemia linfática crónica con indicación de tratamiento, en base a la situación funcional del paciente, el riesgo biológico y el número de líneas de tratamiento previas.

Bibliografia

1. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 2016. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dö H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-56
3. Gill S, Carney D, Ritchie D, Wolf M, Westerman D, Prince HM, et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:331–4
4. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol*. 2013;31:440–7
5. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:3382–91
6. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:4378–84
7. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012;159:67–77
8. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885–91
9. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25:793–8
10. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJS, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:230–9
11. Delgado J, Ghita G, Baumann T, Santacruz R, Dlouhy I, Aymerich M, et al. Rituximab-based chemoimmunotherapy prolongs survival of patients with chronic lymphocytic leukemia independently of the time of administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:73–9

12. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*. 2005;105:49–53
13. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10
14. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1236–41
15. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*. 2014;89:480–6
16. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:4079–88
17. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303–9
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74
19. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756–65
20. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 2014;124:3059–64
21. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:3209–16
22. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, et al. Chemoimmunotherapy With FCR Versus BR In Previously Untreated and Physically Fit Patients With Advanced CLL: Results Of a Planned Interim Analysis Of The CLL10 Trial, An International, Randomized Study Of The German CLL Study Group (GCLLSG). En 55th ASH Annual Meeting and Exposition. New Orleans, EE.UU; 2013
23. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk*

- Lymphoma. 2015;56:1643–50
24. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1749–55
 25. van Oers MHJ, Kuliczowski K, Smolej L, Petrini M, Offner F, Grosicki S, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:1370–9
 26. Cartron G, Guibert S De, Dilhuydy M, Morschhauser F, Leblond V, Dupuis J, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood*. 2014;124:2196–202
 27. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, Boxer M, Kolibaba KS, Carlile DJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:79–86
 28. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873–83
 29. Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D, Wossning T, Bach MP, Buchner M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*. 2012;489:309–12
 30. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:2820–2
 31. Avalos AM, Meyer-Wentrup F, Ploegh HL. B-cell receptor signaling in lymphoid malignancies and autoimmunity. *Adv Immunol*. 2014;123:1–49
 32. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:317–30
 33. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118:3603–12
 34. Winkler DG, Faia KL, DiNitto JP, Ali JA, White KF, Brophy EE, et al. PI3K- δ and PI3K- γ inhibition by IPI-145 abrogates immune responses and suppresses activity in autoimmune and inflammatory disease models. *Chem Biol*. 2013;20:1364–74
 35. Kahl B, Patel M, Younes A, Horwitz S, Foss FM, Oki Y, et al. Preliminary safety and efficacy of IPI-145, a potent inhibitor of phosphoinositide-3-kinase-D,-G, in patients with relapsed/refractory b-cell lymphoma. *Hematol Oncol*;31:118-9
 36. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic

- lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117:6287–96
37. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:48–58
 38. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32
 39. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125:2497–506
 40. Lipsky AH, Farooqui MZH, Tian X, Martyr S, Cullinane AM, Nghiem K, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015;100:1571–8
 41. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, Levade M, Burbury K, Tan S, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*. 2015;29:783–7
 42. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124:3829–30
 43. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213–23
 44. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:2425–37
 45. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:169–76
 46. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1090–9
 47. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323–32
 48. 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;374:311–22
 49. Hosing C, Kebriaei P, Wierda W, Jena B, Cooper L, Shpall E. CARs in chronic lymphocytic leukemia -- ready to drive. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:60–70
 50. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T cells with chimeric

antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3:95ra73

51. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014;124:3841–9
52. Esteban D, Tovar N, Jiménez R, Santacruz R, Baumann T, Pastor MC, et al. Patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia may benefit from inclusion in clinical trials irrespective of the therapy received: a case-control retrospective analysis. *Blood Cancer J.* 2015;5:e356
53. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17:200–11
54. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370:997–1007