

Tratamiento de la leucemia linfática crónica. La historia se repite

Treatment of chronic lymphocytic leukemia. History repeats itself

Bezares Raimundo F¹; Borge Mercedes²; Giordano Mirta².

¹ Hospital General de Agudos Dr. T. Álvarez. Buenos Aires.

² Academia Nacional de Medicina. Instituto de Medicina Experimental (IMEX)-CONICET.

raybezares@gmail.com

Fecha recepción: 15/6/2021

Fecha aprobación: 30/8/2021



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 56-62

Mayo - Agosto 2021

Palabras claves: LLC,
tratamiento,
historia.

Keywords: CLL,
treatment,
history.

Resumen

El tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) representa el paradigma de los avances en la terapia de las neoplasias hematológicas. En los últimos 10 años el avance en el conocimiento de los mecanismos de progresión, relaciones con el microambiente tumoral, alteraciones en su biología molecular y hallazgos citogenéticos constituyeron las piezas fundamentales de estos progresos. Sin embargo, las estrategias terapéuticas parecen continuar con un mismo patrón. En sus comienzos la terapia en LLC utilizó monodrogas que paulatinamente condujeron a su combinación en dupletes y triplete con los cuales se lograron resultados nunca obtenidos anteriormente, vislumbrando un futuro pleno de esperanzas en esta enfermedad incurable.

Probablemente el desarrollo del ibrutinib fue el hito

que marcó la importancia de las vías de señalización de las células leucémicas en la progresión de la enfermedad abriendo la investigación de nuevas drogas blanco que constituyen la base del tratamiento actual en LLC. Hoy disponemos de una pléyade de nuevos fármacos que, al igual que en sus primeras etapas, pasaron de ser utilizados como monoterapia a emplearse en combinaciones con resultados óptimos incluso en los pacientes de alto riesgo, lo cual nos demuestra que la historia vuelve a repetirse.

Abstract

Treatment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) represents the paradigm of advances in the therapy for hematological malignancies. In the last 10 years, the increased knowledge on the mechanisms of tumor progression, crosstalk with the microenvironment,

molecular biology and cytogenetic breakthroughs became the fundamental pieces of these advances.

However, therapeutic strategies seem to follow the same pattern. Whereas early therapy used single drugs, they were gradually combined in duplets and triplets leading to successful results that had never been achieved and envisioning for the first time a future full of hope for this incurable disease.

The development of ibrutinib has been probably the milestone that definitely highlighted the importance of signaling pathways in CLL progression and opens the investigation of novel target agents which constitute the current treatment of this disease. Today, we have a plethora of new drugs that, as in their early stages, went from being used as monotherapy to being tested in combinations with optimal results, even in high-risk patients. It shows us that history repeats itself.

Introducción

Podemos asumir que los tratamientos específicos para la leucemia linfática crónica (LLC) comienzan en la década de los sesenta, con la incorporación del clorambucilo (Cl) y la ciclofosfamida (C), ambos agentes alquilantes. En dicha década el propósito era el control de la linfocitosis y las visceromegalias sin perseguir la remisión completa (RC), la cual raramente se conseguía y que, con los parámetros utilizados en ese momento, se podía obtener en menos del 5% de los pacientes⁽¹⁾.

En la década de los ochenta, aparecen los análogos de las purinas. Si bien la fludarabina (F), desarrollada por W. Plunket y M. Keating⁽²⁾ en el MD Anderson, ocupa un lugar preponderante, la desoxicoformicina y la 2 cloro deoxi adenosina, utilizadas en primera instancia para la tricoleucemia, también muestran marcado efecto cito reductivo en LLC. La primera utilizada fundamentalmente en la Clínica Mayo y la segunda por Robak y col del grupo polaco^(3,4). Como monoterapia, los análogos de las purinas permiten respuestas clasificadas como completas entre un 25 a 30% de los pacientes, teniendo en cuenta que, en ese momento, los criterios para su consideración eran puramente clínicos y de laboratorio general.

En la década de los ochenta, la combinación de alquilantes y F muestran respuestas más precisas y el estudio CLL4 del *Royal Marsden*, que compara Cl vs F vs FC denota claramente que la combinación resulta eficaz logrando 35% de RC con una supervivencia

libre de progresión (SLP) claramente superior para el brazo FC, aunque la supervivencia global (SG) no arroja diferencias⁽⁵⁾.

En la década de los noventa, la incorporación del rituximab (R) en un estudio piloto de Keating y col⁽⁶⁾ obtiene más del 50% de RC. Este hallazgo, corroborado por Hallek y col del grupo alemán en un estudio aleatorizado de FC vs FCR (CLL8)⁽⁷⁾, ubica a este triplete como el esquema estrella en el universo LLC. Asimismo se incorpora una vieja droga desarrollada en la década del sesenta por Ozewosky y Krebs que sintetizaron un compuesto resultante de la combinación de un análogo de las purinas con un radical alquilante, denominado bendamustina (B)⁽⁸⁾. En un estudio aleatorizado (CLL10), el grupo alemán comparó FCR vs BR observando que en los pacientes mayores de 65 años BR resultó no inferior en SG, aunque FCR demostró mayor porcentaje de RC y ERM. Asimismo, BR presentó menor toxicidad y menor incidencia de segundas neoplasias⁽⁹⁾.

En la medida en que los nuevos esquemas logran porcentajes altos de respuesta, la preocupación se traslada a los eventos adversos, no sólo inmediatos, sino alejados, y la visión que no todos los pacientes toleran estos esquemas junto a la incidencia de citopenias profundas y el desarrollo de segundas neoplasias mieloides a largo plazo, motivan el intento de reducir el número de ciclos^(10,11). Por otra parte, los pacientes con delección 17p (del17p) y/o mutación de TP53, al igual que los que no presentan mutaciones en la región variable de la cadena pesada de Ig (IGHV no mutada; NM), no se benefician.

A comienzos del nuevo siglo, los estudios relacionados con la influencia del microambiente, la incorporación de factores pronósticos como IGHV, los estudios citogenéticos y moleculares junto a la hibridación "in situ", favorecida por el desarrollo de sondas específicas para detectar anomalías cariotípicas en núcleos interfásicos, amplían el conocimiento de la enfermedad. La importancia de los factores pronósticos y predictivos, sumada a la relevancia de las características clínicas, la edad y la aptitud física de los pacientes, mueven el horizonte hacia un tratamiento racional adaptado a los nuevos parámetros⁽¹²⁾.

La quimio-inmunoterapia, considerada la base del tratamiento de la LLC hasta hace pocos años, comienza a perder relevancia, ya que no es aplicable a todos los pacientes, presenta eventos adversos

como citopenias, infecciones y riesgo de segundas neoplasias, y no es eficaz en los pacientes con riesgo molecular o citogenético alto.

Es así como en la segunda década de este siglo, y en función de los conocimientos relacionados con los mecanismos intrínsecos de la progresión de la enfermedad, la investigación básica nos ofrece nuevos blancos terapéuticos y aparecen las drogas diana que actúan en forma precisa sobre los mismos.

El paradigma del tratamiento cambia con la aprobación de los inhibidores de BTK (*Bruton tyrosine kinase*) (iBTK) en pacientes con del17p y/o mutaciones en TP53 (MTP53), que permiten obtener resultados de supervivencia global que nunca antes fueran alcanzados⁽¹³⁾. Rápidamente luego del estudio aleatorizado del iBTK de primera generación ibrutinib (I) vs Cl (Resonate 2)⁽¹⁴⁾, este iBTK logra aprobación para tratamiento de primera línea en todos los pacientes. Poco tiempo después el iBTK de segunda generación acalabrutinib (A) es aprobado⁽¹⁵⁾. En junio de 2020 las guías del *National Cancer Center Net* (NCCN) ubican a estos agentes como de preferencia en el tratamiento inicial de la LLC y los convierten en los agentes de elección entre los expertos norteamericanos⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, se plantean algunos interrogantes en cuanto a la duración del tratamiento y si es posible obtener mejores resultados utilizándolos como monoterapia o en combinación.

Dos ensayos fundamentales confirman el beneficio de I en primera línea en pacientes mayores de 65 años comparado con quimio-inmunoterapia: el Alliance 41202⁽¹⁷⁾ que confronta I vs IR vs BR y el ILLUMINATE⁽¹⁸⁾ que compara I obinutuzumab (O) vs ClO. En ambos la SLP, el porcentaje de RC y la eficacia en pacientes de mal pronóstico como los IGHV NM resulta superior para el brazo que contiene el iBTK.

Por otra parte, en pacientes aptos para recibir tratamiento intensivo, el ECOG 1912⁽¹⁹⁾, que compara IR vs FCR en pacientes menores de 70 años, confirma que, luego de un seguimiento de 4 años, IR resulta superior a FCR tanto en SLP como en SG.

A pesar de ser bien tolerado, el I presenta algunos efectos adversos atribuidos en parte a la inhibición de otras quinasas, como fibrilación auricular, alteración del funcionalismo plaquetario y diarrea.

Los iBTK de segunda generación como A, aprobado en primera línea en base a los resultados del estu-

dio ELEVATE-TN⁽¹⁵⁾ (A vs AO vs ClO), presentan una especificidad mayor sobre la BTK con escasa acción sobre otras quinasas. Nuevamente los brazos que contienen A resultan netamente superiores a la quimio-inmunoterapia incluyendo a los pacientes con riesgo alto como del17p/MTP53 e IGHV NM. Resulta interesante en este estudio que la rama AO muestra ligera tendencia a mejorar la SLP sobre la rama A monoterapia, 93% para AO vs 87% para A evaluada a 2 años. Esta diferencia, que pareciera incrementarse en el tiempo, no puede ser considerada, ya que el estudio no fue diseñado para establecerla. Probablemente hasta aquí, el uso de los iBTK presenta el inconveniente de la duración continua del tratamiento, lo cual genera cierta resistencia tanto en los pacientes como en los organismos financiadores del tratamiento. Por otra parte, el tratamiento de duración indefinida también aumenta la posibilidad de aparición de mutaciones que promueven la resistencia al iBTK.

Otra droga blanco-específica recientemente aprobada es el venetoclax (V). Se trata de una molécula pequeña inhibidora de BCL2 que demostró seguridad y eficacia en el tratamiento de la LLC, como monoterapia continua en pacientes recaídos con del17p. Los excelentes resultados del estudio Murano⁽²⁰⁾, combinando VR en pacientes recaídos con una duración fija del tratamiento de 2 años, culminaron con su aprobación y, más recientemente, el estudio CLL14⁽²¹⁾ logró su aprobación en primera línea al comparar un esquema de VO por 1 año vs ClO por 6 meses en pacientes no aptos para tratamiento intensivo. La mediana de SLP no fue evidenciada para VO en ninguno de los pacientes con factores pronósticos adversos ni tampoco en pacientes de mejor pronóstico como los IGHV M.

En la actualidad varios esquemas combinando iBTK con iBCL2 se encuentran en marcha con el objetivo de lograr respuestas profundas con tratamientos de duración limitada. Es así como arribamos a la segunda fase de la historia moderna de la terapia de la LLC, combinar 2 agentes con duración fija del tratamiento con resultados superlativos como los demostrados por el estudio CAPTIVATE⁽²²⁾ en el cual los pacientes reciben I+V por 12 ciclos. Este esquema consigue grados similares de respuesta con RC y enfermedad mínima residual (EMR) negativa tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) (75% y 72%).

Probablemente, disponer de drogas tan efectivas incluso en pacientes de alto riesgo, con mecanismos de acción diferentes conduzca a ese logro considerado imposible por muchos años y que al presente parece vislumbrarse, que es la cura de esta enfermedad. La tercera etapa, al igual que en la década de los noventa, es conseguir un régimen capaz de atacar todos los compartimientos donde prolifera y progresa la LLC, con el agregado de un anticuerpo anti-CD20. Es así como se están ensayando las combinaciones I+V+O⁽²³⁾ y A+V+O⁽²⁴⁾ en estudios de fase 2 en primera línea y se han observado porcentajes altos de RC con EMR negativa y duración fija del tratamiento. No obstante, es necesario un seguimiento más prolongado a fin de determinar el perfil de eventos adversos y la seguridad de su empleo, sobre todo en los pacientes menos aptos.

Nunca antes en la historia de la LLC se desarrollaron tantos fármacos específicos para su tratamiento en tan corto tiempo. El advenimiento de nuevos iBTK e iPI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*), con mayor selectividad y menor toxicidad, abre nuevas vías de ataque que ya están siendo ensayadas^(25,26).

El problema que se presenta en la actualidad para los investigadores que cuentan con una pléyade de opciones, consiste en la elección de las combinaciones más eficaces, menos tóxicas y aplicables a la mayoría de los pacientes.

En este sentido, la labor de la investigación básica con los estudios “*in vitro*”, probablemente colabore en racionalizar el futuro del tratamiento de la LLC. ¿Cómo ofrecer el mejor tratamiento que resulte aplicable, costo efectivo y permita obtener la mayor supervivencia libre de enfermedad con buena calidad de vida?

No existen, hasta el presente, estudios aleatorizados confrontando drogas blanco entre sí con o sin el agregado de anticuerpos monoclonales. Recientemente se presentaron en la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (2021) los primeros resultados del estudio aleatorizado de I vs A en pacientes recaídos/refractarios con del17p o del11q22 (ELEVATE R/R). El estudio estaba planeado como de no inferioridad y los pacientes tratados con A presentaron una eficacia no inferior, con menor toxicidad cardíaca y menor tasa de suspensión del tratamiento que los pacientes tratados con I.

Sin ninguna duda los regímenes libres de quimioterapia acaparan el interés de los investigado-

res en el último lustro. No obstante, un interrogante que se plantea es determinar si el agregado de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 incrementa el beneficio terapéutico. Aunque los resultados de los estudios aleatorizados requieren años para su evaluación, el estudio CLL17 del grupo alemán se plantea responder parte de este interrogante, confrontando I vs VO vs IV. Concomitantemente el grupo inglés en un estudio de fase 3 (FLAIR) en primera línea compara FCR vs I vs IR vs IV y el inter grupo americano, en un estudio de fase 3, evalúa IO con o sin V en pacientes sin límites de edad. El estudio HELIOS⁽²⁷⁾ no mostró una diferencia significativa con el agregado de R al I.

Parece no existir duda de que la combinación de dos agentes blanco-específicos constituye la base actual del tratamiento en LLC, pero queda por resolver si sumar un anticuerpo monoclonal anti-CD20 agrega beneficio. Nos preguntamos entonces cuál sería el racional biológico para la combinación de iBTK con anticuerpos anti-CD20 y cuáles los mecanismos de interferencia. Recordemos que, en la actualidad, los anti-CD20 aprobados para el tratamiento de la LLC son el R y el O, éste último, de segunda generación, modificado por glicoingeniería para conferirle ventaja en su interacción con el receptor para Fc y además con capacidad de inducir la muerte celular directa.

La base racional para la combinación de iBTK con anti-CD20 se fundamenta en la capacidad de los primeros de promover la salida de las células leucémicas desde los tejidos linfoides a la sangre periférica, aumentando así su exposición a los anticuerpos anti-CD20. La movilización de las células leucémicas por iBTK se debe a que esta quinasa participa, no sólo en la transducción de señales a través del BCR (*B-cell receptor*), sino también en las vías de activación de receptores de quimiocinas como CXCR4 y CXCR5 (*C-X-C motif chemokine receptor 4 and 5*), y de moléculas de adhesión como VLA-4 (*very late antigen-4*)^(28,29). Por otra parte, el tratamiento con I aumenta la expresión en las células leucémicas del receptor S1PR1 (*sphingosine-1-Phosphate Receptor 1*), que media la salida de linfocitos desde los órganos linfoides hacia la sangre periférica⁽³⁰⁾.

Este conjunto de observaciones supone un beneficio potencial en el uso combinado de iBTK con anticuerpos anti-CD20. Sin embargo, distintos estudios preclínicos realizados mayoritariamente con el iBTK de primera generación demostraron que los iBTK también interfieren mecanismos de acción de los

anticuerpos anti-CD20. Estos anticuerpos ejercen sus efectos anti-tumorales a través de múltiples mecanismos que incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADCP), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la inducción de muerte celular directa. El iBTK de primera generación I tiene efectos *off target*, es decir es capaz de inhibir otras enzimas además de la BTK, entre ellas a la quinasa ITK (*interleukin-2 inducible tyrosine kinase*). ITK es una quinasa expresada en células NK (*natural killer*) que juega un papel central en la traducción de señales a través de receptores para la Fc de la IgG (FcγR), encargados de reconocer a los anticuerpos anti-CD20 sobre las células leucémicas. En línea con esto, distintos trabajos mostraron que el I inhibe la ADCC de células LLC opsonizadas con distintos anticuerpos anti-CD20 mediada por células NK *in vitro*⁽³¹⁻³³⁾.

Los iBTK de segunda generación se desarrollaron con el objetivo de aumentar la selectividad por BTK. El acalabrutinib, por ejemplo, tiene una menor capacidad de inhibir a ITK y, en consecuencia, este iBTK de segunda generación no interfiere significativamente con la ADCC mediada por células NK cuando se las expone *in vitro* a células leucémicas recubiertas con anticuerpos anti-CD20^(34,35). El zanubrutinib, otro iBTK de segunda generación, también presenta menor afinidad por ITK que el ibrutinib, y, similar a lo observado con acalabrutinib, estudios *in vitro* muestran que el zanubrutinib interfiere significativamente menos que el iBTK de primera generación con la ADCC mediada por células NK⁽³⁶⁾. En relación con spebrutinib, un tercer iBTK de segunda generación, si bien presenta un perfil de inhibición más selectivo que el I, su afinidad por ITK es comparable y, por lo tanto, también inhibe la ADCC de células LLC recubiertas por R u O mediada por células NK⁽³⁴⁾.

Otro mecanismo de acción de los anticuerpos anti-CD20 que cumple un papel central *in vivo* es la fagocitosis de células leucémicas opsonizadas mediada por macrófagos. En el año 2015 distintos grupos demostraron que el I inhibe la fagocitosis por macrófagos de células LLC recubiertas con distintos anticuerpos anti-CD20^(33,37). Aunque los macrófagos expresan BTK, la inhibición de la fagocitosis por I es

un efecto *off target*, ya que se trata de una inhibición reversible, incompatible con la unión covalente del I a esta quinasa⁽³⁷⁾. Trabajos posteriores demostraron que la fagocitosis de células leucémicas recubiertas con anticuerpos anti-CD20 no se inhibe, o lo hace en menor medida, con iBTK de segunda generación^(34,35,38).

Finalmente cabe mencionar que los iBTK podrían afectar la eficacia de los anticuerpos anti-CD20 a través de la modulación de la expresión de la molécula CD20 en las células leucémicas. En este sentido, se demostró que el tratamiento con I reduce la expresión de CD20 en las células leucémicas y que esta inhibición se debe a una menor transcripción génica como consecuencia de la inhibición directa de BTK, sugiriendo que este efecto no podrá evitarse con inhibidores de segunda generación⁽³⁹⁾. La menor expresión de CD20 en células LLC también se observa durante el tratamiento de pacientes con I y, más importante aún, se encontró que esta menor expresión se acompaña con una reducción en la citotoxicidad dependiente de complemento evaluada *ex vivo*^(40,41). Las observaciones *in vitro* en relación con el efecto antagónico del I sobre los mecanismos efectores de los anticuerpos anti-CD20 podrían explicar en parte por qué el agregado de R al tratamiento con I, evaluado en pacientes LLC recaídos o de alto riesgo, no mostró un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión⁽⁴²⁾. Sin embargo, vale la pena destacar que en ese mismo ensayo clínico se observó que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado alcanzaron remisión más rápidamente que los tratados con I como monodroga.

En su conjunto, los estudios preclínicos hasta el momento sugieren que la inhibición de los mecanismos efectores de los anticuerpos anti-CD20 previamente reportados para I, son independientes de la inhibición de BTK y que, por lo tanto, inhibidores de BTK más selectivos como acalabrutinib podrían generar mejores resultados clínicos en la terapia combinada entre iBTK y anticuerpos anti-CD20.

En conclusión, la combinación de drogas blanco con un anti-CD20 de última generación parece constituir el tratamiento más eficaz en la LLC. En corto tiempo dispondremos de la respuesta a esta hipótesis.

Conflictos de interés: los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Galton DA, Wiltshaw E, Szur L, Dacie JV. The use of chlorambucil and steroids in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1961;7:73-98.
2. Keating MJ. Fludarabine phosphate in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Sem Oncol.* 1990;17(5 Suppl 8):49-62.
3. Kay NE, Wu W, Kabat B y col. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2010;116(9):2180-7.
4. Robak T, Smolewski P, Cebula B, Grzybowska-Izdorczyk O, Blonski JZ. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2007;79(2):107-13.
5. Catovsky D, Richards S, Matutes E y col. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9583):230-9.
6. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M y col. 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.
7. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G y col. 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.
8. Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, -[1-methyl-5-bis(chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-2]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds. *ZblPharma.* 1971; 110:1013-9.
9. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J y col. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:928-942
10. Ahmadi T and Schuster SJ. Variations on the Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Combination in Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy: What Have We Learned? *J Clin Oncol.* 2009;27:491-497.
11. Appleby N, O'Brien D, Quinn FM y col. Risk adjusted therapy in chronic lymphocytic leukemia: a phase II cancer trials Ireland (CTRIAL-IE [ICORG 07-01]) study of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab therapy evaluating response adapted, abbreviated front-line therapy with FCR in non-del(17p) CLL. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(6):1338-47.
12. Cramer P, Eichhorst B, Reinhardt HC, Hallek M. Current strategies to create tailored and risk-adapted therapies for CLL patients. *Best Prac Res Clin Haematol.* 2016;29(1):111-21.
13. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM y col. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-2437.
14. Burger JA, Barr PM, Robak T y col. Long-term efficacy and safety of first line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
15. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W y col. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291.
16. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2021. NCCN website. <http://www.nccn.org/>.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA y col. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528.
18. Moreno C, Greil R, Demirkan F y col. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
19. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE y col. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443.
20. Seymour JF, Ma S, Brander DM y col. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):230-240.
21. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M y col. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-1200.

22. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS y col. Phase 2 study of combination obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132(suppl 1):693.
23. Lampson BL, Tyekucheva S, Crombie JL y col. Preliminary safety and efficacy results from a phase 2 study of acalabrutinib, venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2019;134(suppl 1):32.
24. Tam C, Trotman J, Roberts A y col. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019; 134(11): 851–859
25. Burris HA 3rd, Flinn IW, Patel MR y col. Umbralisib, a novel PI3Kdelta and casein kinase-1epsilon inhibitor, in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma: an open-label, phase 1, dose-escalation, first-in-human study. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):486–496.
26. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F y col. 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; 17:200–11.
27. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR y col. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590-4.
28. Herman SE, Mustafa RZ, Jones J, Wong DH, Farooqui M, Wiestner A. Treatment with Ibrutinib Inhibits BTK- and VLA-4-Dependent Adhesion of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells In Vivo. *Clin Cancer* 2015;21(20):4642-51.
29. Patrussi L, Capitani N, Martini V y col. Enhanced Chemokine Receptor Recycling and Impaired S1P1 Expression Promote Leukemic Cell Infiltration of Lymph Nodes in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res*. 2015;75(19):4153-63.
30. Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S y col. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. *Blood*. 2014;123(12):1957-60.
31. Bojarczuk K, Siernicka M, Dwojak M, y col. B-cell receptor pathway inhibitors affect CD20 levels and impair antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Leukemia*. 2014;28(5):1163-7.
32. Da Roit F, Engelberts PJ, Taylor RP y col. Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. *Haematologica*. 2015;100(1):77-86.
33. Borge M, Belen Almejun M, Podaza E y col. Ibrutinib impairs the phagocytosis of rituximab-coated leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia patients by human macrophages. *Haematologica*. 2015;100(4):e140-2.
34. Colado A, Marin Franco JL, Elias EE y col. Second generation BTK inhibitors impair the anti-fungal response of macrophages and neutrophils. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E174-E8.
35. Golay J, Ubiali G, Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica*. 2017;102(10):e400-e3.
36. Flinsenbergh TWH, Tromedjo CC, Hu N y col. Differential effects of BTK inhibitors ibrutinib and zanubrutinib on NK-cell effector function in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;105(2):e76-e9.
37. VanDerMeid KR, Elliott MR, Baran AM, Barr PM, Chu CC, Zent CS. Cellular Cytotoxicity of Next-Generation CD20 Monoclonal Antibodies. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(10):1150-60.
38. Bojarczuk K, Sasi BK, Gobessi S y col. BCR signaling inhibitors differ in their ability to overcome Mcl-1-mediated resistance of CLL B cells to ABT-199. *Blood*. 2016;127(25):3192-201.
39. Pavlasova G, Borsky M, Seda V y col. Ibrutinib inhibits CD20 upregulation on CLL B cells mediated by the CXCR4/SDF-1 axis. *Blood*. 2016;128(12):1609-13.
40. Skarzynski M, Niemann CU, Lee YS y col. Interactions between Ibrutinib and Anti-CD20 Antibodies: Competing Effects on the Outcome of Combination Therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):86-95.
41. Burger JA, Sivina M, Jain N y col. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



CALQUENCE[®]
(acalabrutinib) cápsulas de 100 mg

**1^{ER} INHIBIDOR DE BTK COMPARADO
CABEZA A CABEZA CON UN INHIBIDOR
DE PRIMERA GENERACIÓN**

Los resultados finales del estudio fase III, ELEVATE RR, en pacientes con LLC previamente tratados demostraron:



**EVENTOS DE FIBRILACIÓN AURICULAR
SIGNIFICATIVAMENTE MENORES VS. IBRUTINIB**

(9,4% frente a 16%; P=0,02)



MENOR TASA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

(9,4% vs. al 23,2%; P=0,02)



**MENOR TASA DE DISCONTINUACIÓN
POR EFECTOS ADVERSOS**

**Manteniendo una SLP similar a Ibrutinib evaluada por IRC (HR:1,00)
[95% CI: 0,79; 1,27]**



Escanee el código QR
para acceder al prospecto
de Calquence[®] o ingrese aquí:
lead.me/bbC6LS

Si usted tiene alguna consulta sobre nuestros productos o requiere reportar algún efecto adverso, comuníquese al: **0800 333 1247**

Describirse: <http://uqr.to/opt-out-ar>. Aviso de Privacidad: <http://uqr.to/aviso-privacidad>. Reportes de eventos adversos: <http://uqr.to/ae-argentina>.
Material Promocional para uso exclusivo de Profesionales de la Salud.