



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA**

Autor: María Ignacia Ceballos Darnaude

Tutor: Dra. Ana Sierra Muñoz

Convocatoria: febrero 2018

Resumen

La Leucemia Linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más prevalente en los países occidentales. Se desarrolla en adultos de edad avanzada y presenta un curso muy heterogéneo de la enfermedad al ser asintomática en un 50% de sus pacientes. Durante muchos años el tratamiento ha consistido en monoterapia o combinación de agentes alquilantes con distintos anticuerpos anti-CD20, como es el caso de la primera línea de tratamiento, fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Obteniendo una respuesta satisfactoria en un porcentaje importante de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con recidivas, refractariedad o con la mutación del17p o mutación del TP53 no responden bien al tratamiento, llevando a desarrollar nuevos fármacos para su tratamiento. Éstos son inhibidores de dianas específicas que se encuentran sobre expresadas en la LLC, como el ibrutinib, el idelalisib y el venetoclax. Tras varios ensayos clínicos se ha autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) su indicación para estos pacientes. En el presente trabajo de fin de grado se presenta una revisión bibliográfica de los tratamientos convencionales, así como de los nuevos tratamientos. Además, se revisan la eficacia y toxicidad del ibrutinib y del idelalisib en los pacientes con LLC del Hospital Universitario La Paz (HULP).

Abstract

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is the commonest leukemia in western countries. The disease typically occurs in elderly patients and has a highly variable clinical course. For many years, the treatment consisted of chemoimmunotherapy such as monotherapy or combination of alkylating agents with different anti-cd20 antibodies, as is the case of the first line of treatment, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. Obtaining a satisfactory response in a huge percentage of the patients. However, patients with recurrence, refractoriness or with a del(17p) or TP53 mutation, do not respond well to this treatment. Leading to develop new drugs for them. These are inhibitors of specific targets that are found over expressed in CLL, such as ibrutinib, idelalisib and venetoclax. After several clinical trials, its indications for these patients have been authorized by the European Medicines Agency (EMA). In this present end-of-grade project, we present a bibliographic review of the conventional treatments, as well as the new ones. In addition, we review the efficacy and toxicity of ibrutinib and idelalisib in patients with CLL of the Hospital Universitario La Paz (HULP).

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica, Linfocitos B, dianas específicas, idelalisib, ibrutinib, alteraciones citogenéticas y citopenias.

1. Introducción y Antecedentes

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia hematológica crónica caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos monoclonales inmunoincompetentes de tipo B. Esta patología aparece a nivel de la médula ósea (1).

Los cálculos para 2018 de la Sociedad Americana Contra el Cáncer para la LLC en los Estados Unidos son alrededor de 60.300 nuevos casos de leucemia, concretamente 20,970 nuevos casos de LLC y 24,370 muertes a causa de leucemia, concretamente 4,520 muertes a causa de LLC (2). Constituye en torno al 30% de todas las leucemias en adultos, con una edad media de diagnóstico de 65 años. Sólo un 10% de los casos se diagnostican antes de los 50 años (3).

Es más frecuente en el mundo occidental, en hombres que en mujeres y tiene una incidencia de 30 nuevos casos por cada 100.000 habitantes. En España, la incidencia de la LLC (nº casos/100.000 individuos/año) es de 4.2 en hombres y de 3.2 en mujeres (4). La incidencia aumenta con la edad. Su etiología es desconocida. Se trata de una enfermedad adquirida con posibles modificaciones genéticas a lo largo de la enfermedad.

Existen ciertos factores con un valor pronóstico en la LLC, como son concentraciones séricas de β -2-microglobulina y de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), así como el estadio clínico que determinan la respuesta al tratamiento y la supervivencia (3).

Además, es de gran importancia la determinación de ciertas alteraciones genéticas. Para ello, se puede realizar estudio genético con aplicación de técnicas de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH). Las alteraciones más importantes son la delección 13q que, siendo la más frecuente (hasta un 50% de las mutaciones), tiene mejor pronóstico junto con la trisomía 12 en comparación con las demás; la delección 11q, donde se encuentra el gen ATM, está relacionada con adenopatías y una progresión de la enfermedad; por último, la delección 17p, donde se encuentra el gen p53, con un pronóstico desfavorable de la enfermedad. Asimismo, se debe estudiar por técnicas de biología molecular la mutación TP53 (5).

La LLC posee un curso heterogéneo. La mitad de los pacientes son asintomáticos, con una esperanza de vida similar al resto de la población y sin necesidad de tratamiento, mientras que la otra mitad recibirá algún tratamiento a lo largo de la enfermedad. Al ser una enfermedad en sus inicios asintomática, el diagnóstico no es claro en su totalidad. Se suele detectar de forma casual por una linfocitosis. A medida que progresa la enfermedad aparecen síntomas B (fiebre sin foco infeccioso, sudoración nocturna, pérdida de peso),

esplenomegalia, citopenias, hepatomegalia y adenopatías; además de altos niveles séricos de β -2-microglobulina, LDH, ácido úrico y de las enzimas hepáticas (ALT, AST). Puede haber hiper o hipogammaglobulinemia (IgG, IgA, IgM). El examen físico es útil para ver la progresión de la enfermedad, pero no como prueba diagnóstica. Para ello, se lleva a cabo un hemograma completo, un examen del frotis periférico y un análisis inmunofenotípico. En el frotis se observará linfocitosis, los linfocitos presentan distinta morfología, desde linfocitos pequeños, con aspecto maduro y núcleo denso; prolinfocitos (10%) (linfocitos grandes), hasta linfocitos rotos, éstos se denominan “Sombras de Gümpritch”. El inmunofenotipo se realiza por la citometría de flujo, que consiste en un examen de marcadores de superficie de los linfocitos B. Apareciendo tres hallazgos: expresión de antígenos (Ag) asociados a células B: CD19, CD20 y CD23, expresión de CD5, un Ag comúnmente expresado por células T y por último bajos niveles de Ig de superficie. Además, se realiza un aspirado y una biopsia de la médula ósea, con el fin de observar la linfocitosis (3,6).

Pese a no tener un sistema estándar de clasificación, existen dos sistemas de estadificación para la LLC basados en la evolución natural de la enfermedad. Por un lado, la *Clasificación de Binet* (Tabla 1), centrada en la presencia o no de anemia, trombocitopenia y área de afectación, siendo el estadio A el más leve y el estadio C el más grave. Por otro lado, la *Clasificación de Rai* (Tabla 2), la cual divide la enfermedad en cinco estadios según las áreas afectadas, tres adenopáticas (cervical, axilar e inguinal), bazo e hígado. Siendo el 0 el de bajo riesgo y el IV el de alto riesgo (3,7).

Estadio	Características Hematológicas		Hallazgos clínicos	Supervivencia (años)
	Hb (g/dl)	Plaquetas ($\times 10^3$)		
A	>10	>100	<3	>10
B	>10	>100	>3	7-8
C	<10	<100	<O>3	2

Tabla 1: Clasificación de Binet

Etapa	Caracterización de LLC	Supervivencia (años)
0	Linfocitosis absoluta (células linfocíticas > 30%)	>10
I	Linfocitosis absoluta con linfadenopatía sin hepatomegalia , anemia o trombocitopenia	7
II	Linfocitosis absoluta ya sea con hepatomegalia o esplenomegalia con o sin linfadenopatía	7
III	Linfocitosis absoluta y anemia (hemoglobina <11 g/dL) con o sin linfadenopatía, hepatomegalia , esplenomegalia.	0,75-4
IV	Linfocitosis absoluta y trombocitopenia (100,000 por mm ³) con o sin linfadenopatía, hepatomegalia , esplenomegalia o anemia .	0,75-4

Tabla 2: Clasificación de Rai

La mayoría de los pacientes en la fase inicial de la enfermedad no precisa tratamiento, se llevará a cabo una vigilancia ya que no existe un tratamiento curativo. Una medida objetiva del estado de la LLC es la Enfermedad mínima residual (EMR), la cual está definida por el número de células leucémicas que permanecen en sangre periférica o médula ósea después del tratamiento. Una EMR negativa indica una mejora en la supervivencia global (SG) y en la supervivencia libre de progresión (SLP) (8).

El tratamiento de la LLC tiene como objetivo conseguir la máxima eficacia de éste con la menor toxicidad, mejorando la calidad de vida del paciente. No hay que olvidar que es una enfermedad con un porcentaje de recidivas muy alto por lo que pese a finalizar el tratamiento habrá que llevar a cabo un seguimiento de la enfermedad durante mucho tiempo. Sólo se iniciará el tratamiento si el individuo presenta una de las características recogidas en los Criterios del International Workshop on CLL (IWCLL) (9) que indiquen que la enfermedad está activa. Entre ellos están la esplenomegalia progresiva o masiva, los síntomas “B”, la insuficiencia medular progresiva (anemia o trombocitopenia), el tiempo de duplicación linfocitario ≤ 6 meses o incremento a más del doble en dos meses o la anemia y/o trombocitopenias autoinmunes. La presencia de la mutación 17p no será un criterio válido de inicio de tratamiento.

La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico (10). Éste se toma como tratamiento de rescate en casos de recidivas o refractariedad. En los últimos 30 años el tratamiento ha consistido en monoterapia de agentes alquilantes como el clorambucilo, o análogos de purinas como la fludarabina, o en combinación. Apareciendo en la última década la quimioinmunoterapia, que consiste en administrar anticuerpos monoclonales como el rituximab o alemtuzumab en monoterapia o en combinación con alguno de los anteriores (8).

Recientemente, y tras diversos ensayos clínicos se han empezado a administrar inhibidores de quinasas o inhibidores de otras proteínas como la Bcl-2, los cuales frenan la progresión de la enfermedad al inhibir distintas cascadas de proliferación y diferenciación celular (Figura 1). Estos nuevos fármacos, ibrutinib, idelalisib y venetoclax, están siendo una revolución para el tratamiento de esta enfermedad obteniendo altas tasas de respuesta global con escasas reacciones adversas en pacientes con un pronóstico muy negativo, como los que presentan mutación del TP53 o delección 17p. En este trabajo vamos a realizar un estudio de estos últimos fármacos y de su respuesta (9).

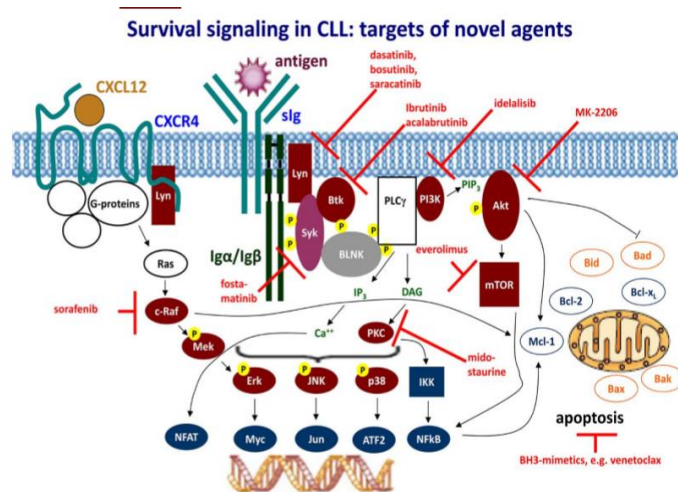


Figura 1: Estrategia terapéutica de la LLC en dianas específicas de vías de señalización.

2. Objetivos

En este estudio se llevan a cabo dos objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica completa de los medicamentos y protocolos de tratamiento utilizados en la LLC.
2. Describir los resultados de eficacia y efectos adversos del ibrutinib e idelalisib, nuevos fármacos en el tratamiento de la LLC en los pacientes del Hospital Universitario La Paz (HULP).

3. Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo acerca de la eficacia y las posibles reacciones adversas del ibrutinib e idelalisib utilizados como como tratamiento fuera de ensayos clínicos en los pacientes del HULP para la LLC.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de todos los artículos originales de las bases de datos: Pubmed, Agencia Europea del Medicamento (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y diferentes sociedades científicas médicas tanto nacionales como internacionales como la Sociedad Americana de Hematología (ASH) o el Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) perteneciente a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

Las claves de búsqueda de información en los portales informáticos fueron las siguientes: Leucemia linfocítica crónica, ibrutinib, idelalisib, venetoclax, primera línea de tratamiento LLC. Se realiza durante los meses de septiembre a diciembre de 2017.

El estudio se realizó en 9 pacientes que están siendo tratados con ibrutinib y 4 pacientes con idelalisib. Se revisaron sus historias clínicas y sus analíticas desde 2015 para llevar un seguimiento de la concentración de linfocitos, factor utilizado en el diagnóstico de la enfermedad. Se recogieron las fechas de diagnóstico, las distintas líneas de tratamiento administradas y sus reacciones adversas. Para ello, se utilizaron el programa Estación clínica, donde se recogen las analíticas, y Oncofarm®, programa que contiene todo el historial de tratamientos oncológicos del HULP.

4. Resultados y Discusión

4.1 Revisión de tratamientos utilizados en la LLC:

Los pacientes en estado avanzado, es decir, Binet C, Rai III-IV o con enfermedad activa deben iniciar el tratamiento (10). Previamente se han de tener en cuenta los siguientes parámetros: la edad del individuo, su salud basal, la presencia o no de comorbilidades (cardíacas, vasculares y metabólicas), respuesta a tratamientos previos y la presencia o no de alteraciones citogenéticas. En función de ello, se seleccionará el tratamiento que convenga. Los distintos fármacos los describiremos a continuación:

4.1.1 Citotóxicos

Son compuestos encargados de producir toxicidad a nivel de las células con alta tasa de reproductividad, como son las tumorales. Sin embargo, carecen de especificidad atacando también las células sanas. Se pueden distinguir distintos subgrupos en función de la estructura y su funcionalidad; agentes alquilantes: clorambucilo o ciclofosfamida (11), análogos de purinas, como la fludarabina (12) y por último la bendamustina (13). Suelen administrarse en monoterapia o en combinación con otros agentes (8,14,15). Estos fármacos

poseen muchos efectos adversos, como infecciones, citopenias, así como síntomas inespecíficos como fiebre, cansancio, náuseas y vómitos. La mayoría de estos efectos secundarios desaparecen al finalizar el tratamiento. Todos ellos han sido una opción eficaz en gran parte de los pacientes, no obstante, no son aptos para pacientes de edad avanzada, mutación en TP53 o con comorbilidades (14).

4.1.2 Anticuerpos monoclonales:

Son anticuerpos sintetizados con el fin de unirse al antígeno del linfocito B tumoral y destruirlo por citotoxicidad. Se pueden distinguir dos tipos, los anti-CD20 como el rituximab (16), obinutuzumab y ofatumumab; y los anti-CD52 como el alemtuzumab (17,18). Se administran por vía intravenosa. Requieren premedicación con antipiréticos, antihistamínicos, uricostáticos y glucocorticoides con el fin de reducir o evitar alguno de los efectos adversos más frecuentes. Entre éstos, caben destacar las infecciones, neutropenias y síntomas generales de malestar ya citados anteriormente. Se suelen administrar en combinación con el resto de fármacos (3).

4.1.3 Nuevos tratamientos: terapia dirigida a una diana molecular

La leucemia linfocítica crónica no posee una diana genética común. Sin embargo, la señalización del receptor de células B (CBR) es relevante en la patogénesis de la enfermedad (19). Se han diseñado una serie de fármacos que actúan sobre este receptor, con la gran ventaja de que se administran por vía oral, facilitando la adherencia al tratamiento y su administración. Dentro de los nuevos fármacos se encuentran los siguientes:

- Ibrutinib (Imbruvica®), es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) clasificado como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica el 12 marzo 2013. Se autorizó 24 julio 2014 por la EMA entre otras indicaciones para pacientes adultos que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para aquellos que presentan del 17p o mutación TP53 en los casos que no se considere apropiada la inmunoterapia (20). Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la BTK (Figura 2). Esta quinasa es una de las principales quinasas de la vía de señalización de CBR.

Está relacionada con la proliferación y diferenciación celular de las células B. Debido a esto, al inhibirla se disminuye la concentración de linfocitos B. El aclaramiento plasmático de ibrutinib es rápido, a pesar de ello al ser irreversible, la inhibición de la diana se mantiene. Debido a su mecanismo de acción, que

inhibe la adhesión de células, un efecto esperado es la linfocitosis absoluta ($\geq 50\%$ de incremento en la cifra basal de linfocitos con una cifra al menos de >50.000 linfocitos/ mm^3). Un 70% de los pacientes con LLC presentan linfocitosis y suele perdurar una media de 6 meses pudiendo llegar hasta > 12 meses. En los tratamientos de inmunoterapia, la obtención de EMR negativa es relevante para obtener una prolongada SLP. Sin embargo, en el caso del ibrutinib, idelalisib y venetoclax, una EMR negativa o la disminución de la linfocitosis puede no ser necesaria para obtener una SLP debido a sus mecanismos de acción. La biodisponibilidad del ibrutinib es de 2,9% en ayuno, duplicándose si se administra con las comidas. Esta baja biodisponibilidad se debe a un fuerte efecto de primer paso hepático e intestinal. Debido a ello, se recomienda administrarlo tras la comida. Su metabolismo se lleva a cabo mayormente por el citocromo CYP3A4. Su eliminación es fundamentalmente por heces (80%), siendo mínima su eliminación por orina. La vida media del fármaco es de 4-14h. Se desaconseja la administración del ibrutinib junto con inhibidores o inductores del CYP3A4, pudiendo aumentar su toxicidad o disminuir su eficacia. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran la diarrea, citopenias, fibrilación auricular, eventos hemorrágicos e infecciones (21).

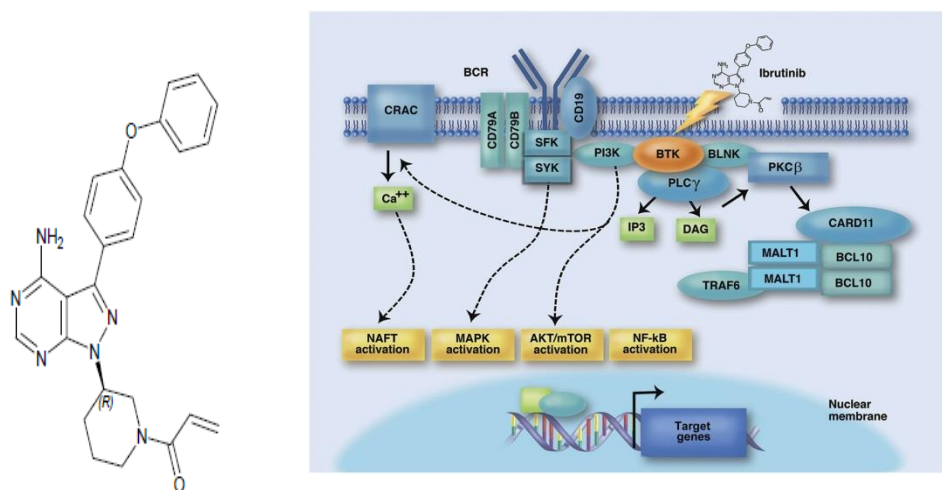


Figura 2: Cascada molecular de BTK y mecanismo de acción y estructura química de ibrutinib

- Idelalisib es un inhibidor selectivo del fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ (PI3K- δ) (Figura 3). Esta diana está relacionada con la activación, proliferación, migración y supervivencia de linfocitos B. La PI3K- δ se encuentra sobre expresada en algunas leucemias, entre ellas la LLC, impulsando a la proliferación, supervivencia y movilización del tejido linfoide. Su bloqueo

detiene la progresión de la leucemia y causa apoptosis de las células cancerosas. Al iniciar el tratamiento con idelalisib se ha observado un aumento temporal del recuento de linfocitos, a media que transcurren los meses van disminuyéndose. El idelalisib se administra por vía oral sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Sigue un metabolismo mayoritariamente hepático, aunque un porcentaje de éste se lleva a cabo por el citocromo CYP3A y la UGT1A4. Por esta razón se ha de tener en cuenta la posible interacción con inhibidores o inductores del citocromo si se administra de manera concomitante con otros medicamentos, tales como la rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan o carbamazepina. Se elimina un 78% vía fecal y un 15% vía urinaria. La semivida de eliminación fue de 8,2 horas. Se administra de manera conjunta con rituximab, mejorando el bienestar físico, social y funcional de los enfermos. Sin embargo, se han llevado a cabo reevaluaciones de dicha combinación, al haberse producido infecciones graves y mortales en pacientes con este tratamiento por lo que la EMA exige realizar un seguimiento del paciente, comprobando la presencia o no de infecciones. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios (22).

Siguiendo con la seguridad, las reacciones adversas más frecuentemente descritas (>20% de los pacientes) son además de las infecciones ya mencionadas, diarrea, fatiga, náuseas, tos, pirexia, neutropenia y elevación de transaminasas (23,24).

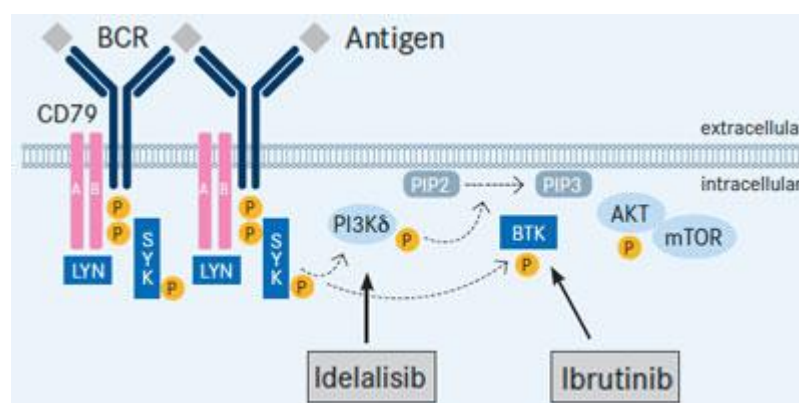


Figura 3: Mecanismo de acción idelalisib

- Venetoclax: es un inhibidor de la proteína Bcl-2, cuyo mecanismo de acción está relacionado con el control de la supervivencia o destrucción de una célula al regular la apoptosis (Figura 4). Fue clasificado como medicamento huérfano por

la EMA el 6 de diciembre de 2012 (25). Su indicación ha sido aprobada en octubre de 2017 por la AEMPS en monoterapia de LLC con delección 17p o mutación TP53 en pacientes en los que no es adecuada o ha fallado la terapia con ibrutinib o idelalisib y quimioterapia. El gen BCL-2 está localizado en el cromosoma 18. La proteína Bcl-2 está sobreexpresada en la LLC, por lo que al inhibirla se disminuye la supervivencia de las células, disminuyendo así las células cancerosas. Se administra una vez al día por vía oral, se recomienda acompañado de alimentos. Su metabolismo es llevado a cabo mayoritariamente por el citocromo P450, por lo que se debe evitar su tratamiento concomitante con inhibidores e inductores de éste ya que puede aumentar su toxicidad o disminuir su eficacia. La eliminación es en un 99,9% por vía fecal. Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron: neutropenia/disminución en el recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, infecciones del tracto respiratorio superior, fatiga, hiperfosfatemia, vómitos y estreñimiento (26–28).

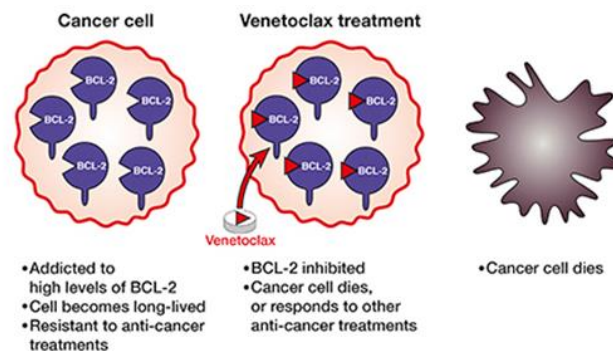


Figura 4: Mecanismo de acción Venetoclax

En los pacientes con LLC en los que está indicado recibir tratamiento, dicho esquema o protocolo de tratamiento varía en función del grupo de pacientes a quien va dirigido. En primer lugar, para los pacientes sin comorbilidades el objetivo del tratamiento es aumentar la supervivencia libre de progresión y global. El tratamiento de elección es la combinación de fludarabina (F), ciclofosfamida (C) y rituximab (R), consiguiéndose con este protocolo una gran respuesta y una excelente tolerancia. Como alternativa, se prescribe R-bendamustina (B) entre otros (Figura 5).

Por otro lado, para aquellos pacientes que presentan comorbilidad se recomienda la combinación (R-B), al igual que distintas combinaciones de anti-CD20 con agentes

alquilantes como son el clorambucilo-obinutuzumab, clorambucilo-ofatumumab, etc. Suelen responder bien, mejorando su calidad de vida (Figura 6).

Pese a su eficacia en los casos anteriores, se ha comprobado que estos medicamentos tienen una toxicidad mayor y en muchos casos no son efectivos en pacientes que presentan la delección del 17p o la mutación en TP53 o en pacientes con refractariedad y recidivas. La refractariedad concretamente corresponde a la ausencia de respuesta al tratamiento o progresión en los 6 meses siguientes a la última terapia recibida. Las líneas de tratamiento varían en función de los protocolos utilizados previamente llevando a realizar distintas combinaciones y utilizando los nuevos fármacos descritos anteriormente (Figura 6).

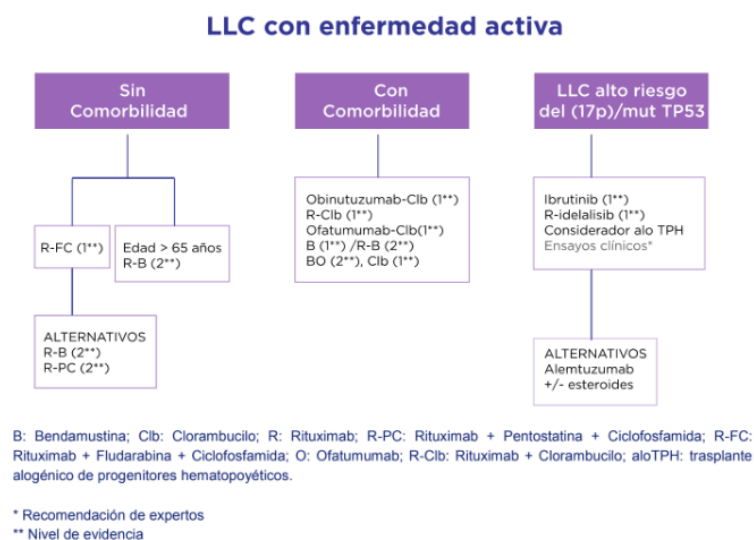


Figura 5: Protocolo de tratamiento LLC para pacientes con enfermedad activa

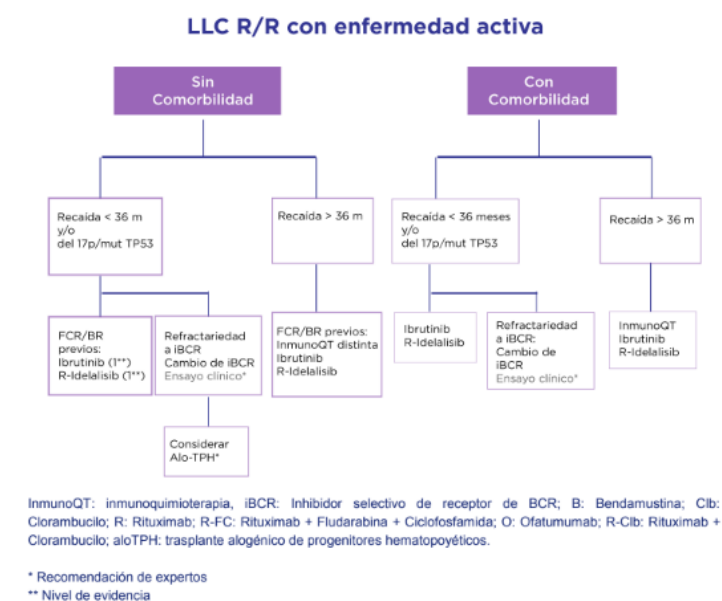


Figura 6: Protocolo de tratamiento LLC según la recaída o refractariedad

4.2. Descripción de la eficacia y reacciones adversas del ibrutinib e idelalisib en los pacientes con LLC tratados en el HULP:

4.2.1 Resultados de los pacientes tratados con ibrutinib:

Se han identificado 9 pacientes que han sido tratados con ibrutinib desde enero 2016 hasta la actualidad. De los cuales 5 eran hombres (55,5%) y 4 mujeres (45,5%) con una edad media de 72 años. Este resultado de nuestro estudio no es concordante con las estadísticas descritas en las guías nacionales e internacionales que describen una proporción mayor en varones que mujeres (2:1) (3,6). La edad de diagnóstico ha sido superior a los 50 años en un 89% de los pacientes (8 pacientes), siendo solamente uno menor de 50. Por lo tanto, coincide con lo referido en las guías.

La totalidad de los pacientes presentó adenopatías con afectación supra e infradiaphragmática y linfocitosis (Tabla 3) en el transcurso de la enfermedad. Siendo algunos de los criterios para comenzar con el tratamiento. En lo referente a las alteraciones citogénicas, 4 pacientes han desarrollado la mutación del p53 o deleción 17p, todas ellas previas al inicio con ibrutinib; al ser una de las indicaciones principales de este fármaco (21). La administración del fármaco fue en 1ª línea para 2 pacientes con del p53; 4 pacientes en 2ª línea, 2 pacientes en 3ª línea y 1 paciente en 4ª línea.

Todos ellos inician el tratamiento con linfocitosis, tras iniciarlo se observa un pico de ésta. En la mayoría va disminuyendo conforme pasa el tiempo (Tabla 3).

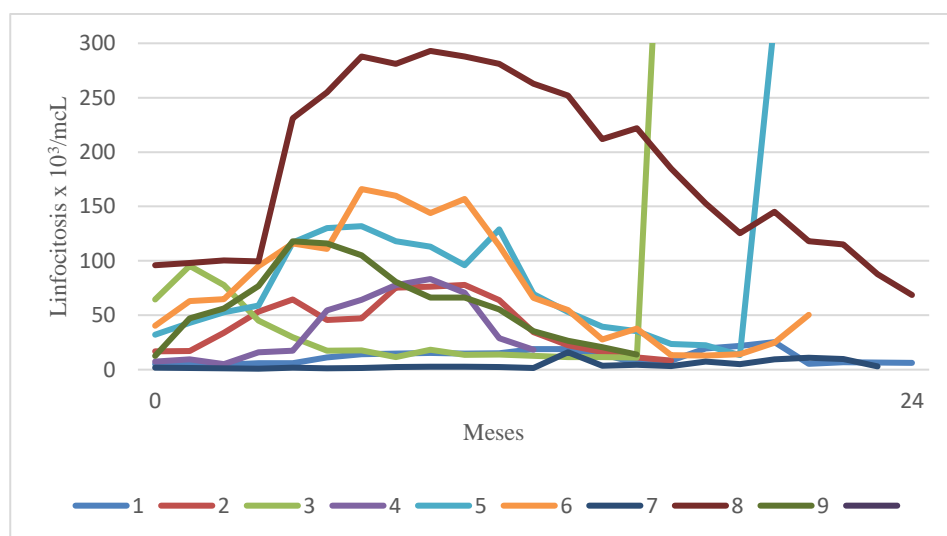


Tabla 3: Evolución de la linfocitosis en los 9 pacientes tratados con ibrutinib desde 2016

La mediana de seguimiento es de 8 meses con un seguimiento de 10-17 meses en 3 pacientes y solamente un paciente con menos de 6 meses de tratamiento

La dosis de inicio fue en todos ellos de 420 mg en una sola dosis, la indicada en su ficha técnica (29). Se disminuye la dosis en 2 de los 9 pacientes por toxicidad hematológica.

En cuanto a las respuestas observadas, ha sido posible su medición en 8 de los 9 pacientes, el único paciente en el que no pudo ser medida la eficacia se suspendió el tratamiento a los dos meses por toxicidad hematológica, neutropenia y trombocitopenia; y requirió reducción de dosis nada más empezar el mismo. Se ha alcanzado respuesta parcial en 7 de los 9 pacientes, ya que han tenido buena tolerancia y disminución de adenopatías y linfocitosis con una duración mayor de 6 meses. Y en uno de los pacientes se ha conseguido respuesta global.

Entre los pacientes respondedores, a 3 de ellos se les suspendió el tratamiento tras 8 meses, de los cuales uno de ellos por un caso de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca que se desconoce si tuvo relación el tratamiento o no; otro fue por diarreas, una de las reacciones adversas más frecuentes, aunque se desconoce si fue como consecuencia del ibrutinib o independiente a éste; y el último como consecuencia de citopenias y de progresión, factores que llevan a la suspensión del tratamiento.

En la actualidad continúan con el tratamiento con buena respuesta y tolerancia, 5 pacientes (55,55%). Si se comparan los pacientes con del17p o la mutación TP53 de los que no las presentan, se podría suponer que toleran mejor aquellos que las presentan ya que solamente uno de ellos ha tenido que suspender el tratamiento. Sin embargo, al ser una muestra tan pequeña no se puede hacer ninguna extrapolación a la población general y se deberían realizar más estudios para poder confirmarlo. Es difícil comparar estos resultados con los obtenidos en los ensayos clínicos llevados a cabo para el ibrutinib, PCYC-1102-CA (fase Ib/II), PCYC-1112-CA (fase III aleatorizado multicéntrico) y RESONATE (fase III), al ser estudios con una selección de pacientes muy específica y ninguno de ellos había estudiado el ibrutinib como primera línea de tratamiento entre otras diferencias (21).

En relación con la toxicidad, hubo 4 pacientes que no presentaron efectos adversos (45,5%). Las reacciones adversas encontradas en los pacientes del estudio fueron: hipertensión en un caso, diarrea en un paciente, dos casos de

toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia). Y fueron ingresados 2 de los pacientes por complicaciones infecciosas.

Entre los pacientes a los que se les ha suspendido el tratamiento, 2 están con venetoclax, 1 sin tratamiento y 1 esperando para comenzar tratamiento con R-idelalisib.

4.2.2 Resultados de los pacientes tratados con idelalisib:

Se han revisado las historias clínicas de 4 pacientes que están siendo tratados en el HULP con este fármaco, dos de ellos son hombres (50%) y los dos restantes son mujeres (50%), con una media de edad de 67 años. La edad de diagnóstico es mayor de 50 años en un 75% de los pacientes, siendo a los 35 años solamente en un paciente. En la mayoría de los estudios el porcentaje de pacientes diagnosticados a una edad temprana es de un 10%, aunque hay que tener en cuenta que esta revisión se realiza solamente en 4 pacientes.

Todos los pacientes presentaron adenopatías, afectación ganglionar supra e infradiafragmática y linfocitosis (Tabla 4), teniendo un aumento de esta última al inicio del tratamiento. Todo esto llevaría a un inicio del tratamiento. En la Tabla 4 se observa que, tras un pico al inicio del tratamiento, la linfocitosis va disminuyendo a medida que transcurre la enfermedad.

Ninguno de ellos presenta mutación citogenética en p53 ni delección en 17p, siendo una de las indicaciones del idelalisib (24). Sin embargo, la falta de eficacia de los tratamientos anteriores son aceptadas para el inicio de tratamiento con el idelalisib. El tratamiento ha sido prescrito como 2ª línea de tratamiento en 1 paciente, como 3ª línea de tratamiento en dos y como 4ª línea de tratamiento otro de ellos.

La mediana de seguimiento del tratamiento 3 meses y medio, con un seguimiento de más de un año en un paciente y dos llevan sólo 2 meses.

La dosis de inicio fue 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día, adecuándose a la ficha técnica. En dos de los casos se comenzó en combinación con rituximab y se ha cambiado a monoterapia con idelalisib para evitar episodios de neutropenia con la susceptibilidad a infecciones graves que ello conlleva. Los 3 pacientes que continúan en tratamiento han obtenido buena respuesta y tolerancia al fármaco.

La respuesta al tratamiento en 3 de los 4 pacientes ha sido parcial, disminuyendo la linfocitosis y las adenopatías.

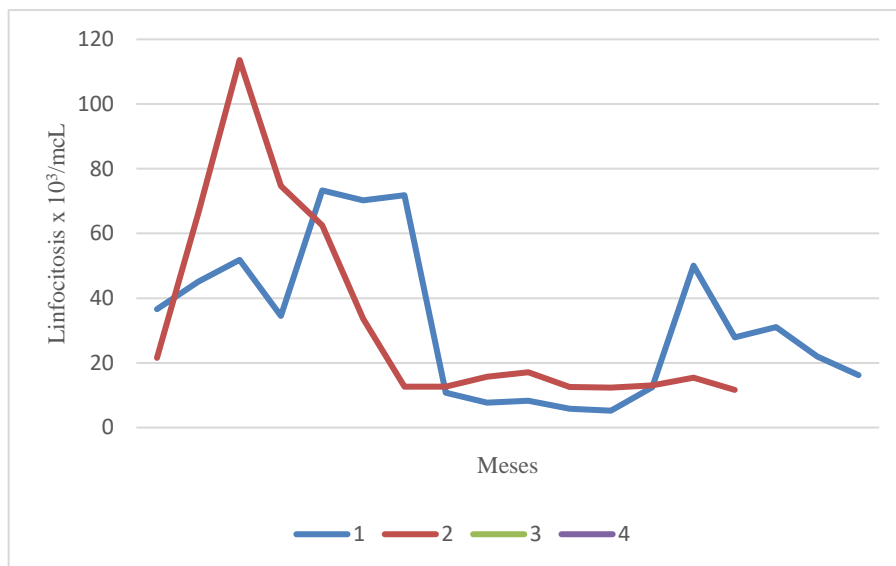


Tabla 4: Evolución de la linfocitosis en los pacientes tratados con idelalisib desde 2016.

En cuanto a seguridad, sólo uno de los pacientes presenta reacciones adversas. Éstas fueron diarreas e infecciones frecuentes, que son efectos secundarios más comúnmente descritos en este medicamento, y lo que llevaron a la suspensión del tratamiento en éste caso (22).

No se puede realizar ninguna comparación con los estudios realizados en combinación con rituximab, ya que a sólo dos de ellos se les prescribió en combinación.

La gran ventaja que suponen los nuevos fármacos al ser administrados por vía oral y dirigirse a una diana específica, es que evita las complicaciones de administración del resto de fármacos, así como sus reacciones adversas generales al actuar de manera inespecífica.

Para los casos con del17p o mutTP53 se ha visto que el tratamiento con ibrutinib, posee una mejor respuesta en los pacientes, semejantes a las respuestas en otros pacientes sin alteración cromosómica con el resto de los tratamientos.

Por otro lado, cabe destacar en los pacientes con idelalisib, la buena tolerancia y excelente respuesta. Aun así, es necesario realizar más estudios y de mayor tiempo, para llegar a resultados satisfactorios de eficacia y toxicidad.

En el caso del ibrutinib se podría hablar de una buena respuesta al ser mayor el porcentaje de ésta que de suspensiones. Sin embargo, serían necesarios más estudios en un mayor número de pacientes para poder tener un valor concluyente. Exceptuando las reacciones adversas típicas de ambos medicamentos, se ha recogido una buena tolerancia.

4 Conclusiones

La leucemia linfocítica crónica sigue siendo una neoplasia hematológica carente de curación y con un porcentaje de recidivas muy alto.

La 1ª línea de tratamiento para los pacientes sin comorbilidades es FCR, la combinación de fludarabina con ciclofosfamida y rituximab. Teniendo una buena respuesta global. Sin embargo, no es válida para aquellos pacientes que presentan refractariedad o mutación en TP43 o del17p.

El desarrollo de moléculas como el ibrutinib e idelalisib, ha aumentado las posibilidades de tratamiento para pacientes con un pronóstico muy desfavorable. Sin embargo, se debe impulsar el estudio de nuevas dianas con el fin de disminuir la mortalidad en esta enfermedad que pese a ser crónica para muchos pacientes, aquellos con mal pronóstico suelen fallecer a los pocos años.

En nuestro estudio, la utilización de ibrutinib e idelalisib se adecúa a ficha técnica y las reducciones se han llevado a cabo según la bibliografía disponible y ajustándose en cada momento a las necesidades de los pacientes.

Ambos son fármacos demuestran ser eficaces en la LLC con respuestas parciales en la mayoría de los pacientes.

Tanto ibrutinib como idelalisib, por su perfil de toxicidad, han resultado fármacos seguros en nuestro estudio, aunque es importante destacar la necesidad de seguimiento estrecho por sus posibles efectos adversos.

Al tratarse de fármacos de reciente comercialización se requiere un seguimiento más duradero para evaluar la efectividad, eficiencia y seguridad.

5. Bibliografía

1. Farreras-Rozman. Medicina Interna. XIII. Libros M-D, editor. Madrid; 1995.
2. American Cancer Society. ¿Cuáles son las estadísticas importantes de la leucemia linfocítica crónica? [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 20]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/acerca/estadisticas-clave.html>
3. García-Marco JA. Actualización de las guías nacionales de consenso del GELLC para el tratamiento de la LLC 2016. 2016;26.
4. Linfoma FL y. Rel 2002. Planta. 2002.
5. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene Mutations and Treatment Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2014;123(21):3247–55.
6. (NCCN) NCCN. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Guidelines [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 18]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about.html>
7. Rai KR, Sawitsky A CE. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–35.
8. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, González-Barca E, Ferra C, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: A new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4578–84.
9. Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2018 Jan 18];126(4):463–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065656>
10. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946–65.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ciclofosfamida. Ficha técnica o resumen de las características del producto. :1–14. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fludarabina. Ficha técnica o resumen de las características del producto. :1–14. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bendamustina. Ficha

- técnica o resumen de las características del producto. :1–12.
14. 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* (London, England) [Internet]. 2007 Jul 21 [cited 2018 Jan 21];370(9583):230–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658394>
 15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Dec 14 [cited 2018 Jan 21];343(24):1750–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200012143432402>
 16. Agencia Europea del Medicamento E. Rituximab. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2013;1–50.
 17. Anticuerpos monoclonales para la leucemia linfocítica crónica [Internet]. [cited 2018 Jan 21]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-cronica/tratamiento/anticuerpos-monoclonales.html>
 18. Kay NE, Geyer SM, Call TG, Shanafelt TD, Zent CS, Jelinek DF, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(2):405–11.
 19. Kitada S, Andersen J, Akar S, Zapata JM, Takayama S, Krajewski S, et al. Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with In vitro and In vivo chemoresponses. *Blood*. 1998;91(9):3379–89.
 20. Food and Drug Administration; FDA. Draft Guidance on Ibrutinib. 2015;(Mar).
 21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica ®) en leucemia linfocítica. 2016;(Lcm):1–6. Available from: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbruvica-LLC.pdf>
 22. Agencia Europea del Medicamento E. Idelalisib. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2013;1–50.

23. Food and Drug Administration; FDA. ZYDELIG (idelalisib). 2014;44(0):1–25. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2058581bl.pdf
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig ®). 2016;1–5. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP-T-idelalisib-zydelig-LLC.pdf>
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín mensual de la AEMPS. 2015;1–15. Available from: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/septiembre/docs/boletin-mensual_septiembre-2015.pdf
26. Agencia Europea del Medicamento E. Venclyxto venetoclax. Vol. 44. 2016.
27. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Venclyxto. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2016;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
28. Mistry H, Nduka C, Connock M, Colquitt J, Mantopoulos T, Loveman E, et al. Venetoclax for Treating Chronic Lymphocytic Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics [Internet]. 2017;1–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-017-0599-9>
29. Agencia Europea del Medicamento E. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ibrutinib. 2013;1–50.