

# Nuevos tratamientos contra la leucemia linfocítica crónica

## Libres de quimioterapia (2021)

### Edgardo L. Santiago Guzmán, MD

Hematólogo-Oncólogo  
Catedrático Auxiliar, Escuela de Medicina UPR  
New Horizons Hematology & Oncology Group  
Hospital del Maestro, Suite 2002



### Introducción

Para el diagnóstico de la LMA, se requieren estudios. La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más común en adultos, con una incidencia de 5.7 casos por cada 100,000 habitantes al año y representa entre el 30 y el 40% de todas las leucemias. El 90% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 50 años, siendo la edad promedio de diagnóstico entre los 65 y 70 años.

### Definición

La LLC es una malignidad clonal de los linfocitos B. Estos presentan marcadores de superficie clásicos de linfocitos maduros, tales como CD5, CD20 y CD23. Los linfocitos malignos tienen una muerte celular retardada, por lo que se acumulan progresivamente en la sangre periférica, en la médula ósea, en los ganglios linfáticos y en el bazo.

### Sintomatología

La gran mayoría de los pacientes se presentan con **linfocitosis asintomática**, descubierta de manera incidental en hemogramas completos de rutina. Tan solo un 5-10% de los pacientes con LLC presentan síntomas al momento del diagnóstico (los más comunes: fiebre, adenopatías, astenia, pérdida de peso sin razón aparente, dolor abdominal e infecciones frecuentes, como neumonías o herpes zóster).

### Diagnóstico

Encontrar más de 5,000 linfocitos/mm<sup>3</sup> en la sangre periférica puede levantar la sospecha de LLC. La **citometría de flujo** es la técnica que se utiliza para confirmar el diagnóstico si se logra evidenciar monoclonalidad en los linfocitos.

Cerca del 80% de los pacientes van a presentar **anomalías cromosómicas** evidenciadas por cariotipo y/o hibridación fluorescente *in situ*. Las alteraciones más comúnmente encontradas son la del (13q), del (11q), trisomía 12 y la del (17p). La anomalía del (17p) afecta a un 10-15% de los pacientes de LLC, caracterizados por la afectación del gen TP53 (gen guardián y supresor de tumores). Estos pacientes suelen tener un peor pronóstico debido a la mayor agresividad de la leucemia y a la capacidad de esta de desarrollar resistencia a los diferentes tratamientos. Por tal razón, la LLC con anomalía del (17p) es uno de los focos principales en la investigación clínica.

### Tratamiento

No todas las personas requieren ser tratadas al momento del diagnóstico, ya que esta condición suele tener un curso indolente. Algunas de las indicaciones de tratamiento son: anemia, trombocitopenia, linfadenopatía y/o hepatoesplenomegalia sintomática, pérdida de peso de un 10% o más en un periodo de 6 meses, fiebre, sudoración nocturna y desórdenes autoinmunes refractarios.

Entre las opciones de tratamiento comúnmente empleadas, se encuentran los siguientes agentes:

**Quimioterapia citotóxica:** este renglón se divide en los agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida y bendamustina) y en los análogos de las purinas (fludarabina, pentostatina y cladribina).

La principal limitación de estos medicamentos es el no poder diferenciar entre las células malignas y las células normales del cuerpo. Por tal razón, el **perfil de**

**toxicidad** es más amplio y los eventos adversos más comúnmente observados son: náuseas, vómitos, diarreas, caída de cabello y disminución en el número de glóbulos blancos, hemoglobina y plaquetas, entre otros. En la actualidad, la quimioterapia citotóxica es mayormente utilizada en combinación con otros agentes cuando el paciente ha fallado otras líneas de tratamiento.

**Anticuerpos monoclonales anti-CD20:** son medicamentos intravenosos que actúan uniéndose a la proteína CD20 expresada en la membrana de las células B, causando la eliminación de esta célula mediante la activación de complemento, formación de anticuerpos y apoptosis.

Los medicamentos principales en este grupo son rituximab, ofatumumab y obinutuzumab. Cada uno de ellos tiene una afinidad diferente al CD20. En un ensayo clínico, el rituximab en combinación con el clorambucilo demostró una reducción estadísticamente significativa de un 61% en la **supervivencia** libre de progresión versus el clorambucilo en monoterapia. De la misma manera, las tasas de respuestas completas y la supervivencia global fueron estadísticamente superiores en el brazo de la combinación. Con estos resultados tan alentadores, la combinación de rituximab con otros agentes citotóxicos marcó el inicio de una nueva era en el tratamiento de los desórdenes linfoproliferativos en general.

El estudio CLL11 comparó el obinutuzumab o rituximab en combinación con clorambucilo. Los resultados demostraron que la combinación con obinutuzumab fue superior al disminuir el riesgo de progresión en un 51% y el riesgo de muerte en un 24%, en comparación con rituximab más clorambucilo.

En base a la efectividad reportada, la combinación de un **anti-CD20 con clorambucilo** puede ser considerada como alternativa de *primera línea* en pacientes frágiles y mayores de 65 años sin la alteración del (17p).

**Terapia dirigida a una diana molecular:** en este grupo se encuentran ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib y venetoclax.

El **ibrutinib** es un medicamento oral que bloquea la proteína quinasa de Bruton (BTK), caracterizada por ser crucial para la proliferación celular. El estudio RESONATE-2 comparó la eficacia de ibrutinib versus clorambucilo en pacientes mayores de 65 años que no habían recibido terapias previas. El ibrutinib disminuyó significativamente el riesgo de progresión y de muerte en un 84%. Las tasas de respuestas objetivas también fueron estadísticamente superiores en el grupo de ibrutinib (86% versus 35%,  $p < 0.001$ ). En otros estudios clínicos, el ibrutinib también demostró ser efectivo en pacientes previamente tratados con o sin alteraciones en el cromosoma 17. Con estos resultados nunca antes vistos, en febrero de 2014 se otorgó la aprobación al ibrutinib en *primera o segunda líneas* de tratamiento para pacientes con LLC, independiente de la alteración del (17p).

El **acalabrutinib** es otro medicamento oral que tiene como objetivo inhibir la proteína quinasa de Bruton (BTK). Los estudios ELEVATE-TN y ASCEND compararon el uso de acalabrutinib versus la combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes mayores de 18 de años diagnosticados con LLC. El 97% de los pacientes tratados con acalabrutinib tuvo una respuesta favorable y casi el 100% de estos mantuvo la respuesta a los 4 años. Con estos resultados tan positivos, en noviembre de 2019 se otorgó la aprobación al acalabrutinib en *primera o segunda líneas* de tratamiento para pacientes con LLC, independiente de alteración del (17p). En comparación con ibrutinib, estudios han demostrado que el acalabrutinib es un inhibidor más selectivo del BTK y que, por esta razón, tiene menos incidencia de fibrilación auricular, diarrea e hipertensión. En cuestión de eficacia, al momento no se ha demostrado que uno sea superior al otro.

El **idelalisib** es otro agente oral que bloquea una quinasa diferente, la PI3K- $\delta$ . Este medicamento recibió aprobación en julio de 2014, en monoterapia y en combinación con rituximab en pacientes que habían progresado a tratamientos previos, incluyendo aquellos con la alteración del (17p).

El **venetoclax** es un inhibidor selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2. La expresión de esta proteína

está asociada a un aumento en la supervivencia de las células tumorales y a su resistencia a diferentes medicamentos. Su aprobación está fundamentada en el estudio MURANO, donde se comparó la combinación de venetoclax con rituximab versus bendamustina con rituximab en pacientes con LLC que habían recibido al menos una línea de terapia previamente. La tasa de respuesta objetiva fue del 92% en el brazo de venetoclax con rituximab en comparación con un 72% para los tratados con bendamustina más rituximab. En junio de 2018, el venetoclax en combinación con el rituximab recibió la aprobación para pacientes con LLC con o sin la alteración del (17p) que hayan recibido al menos una terapia previa. En base a este y a otros estudios clínicos, en mayo de 2019, el venetoclax en combinación obinutuzumab, recibió la aprobación para utilizarse en *primera línea* en pacientes con LLC con o sin la alteración del (17p).

Estos agentes modernos son mejor tolerados que la quimioterapia tradicional, ya que actúan en un lugar específico de la célula maligna y, en general, no tienen efecto sobre las células normales del cuerpo.

### Comentario

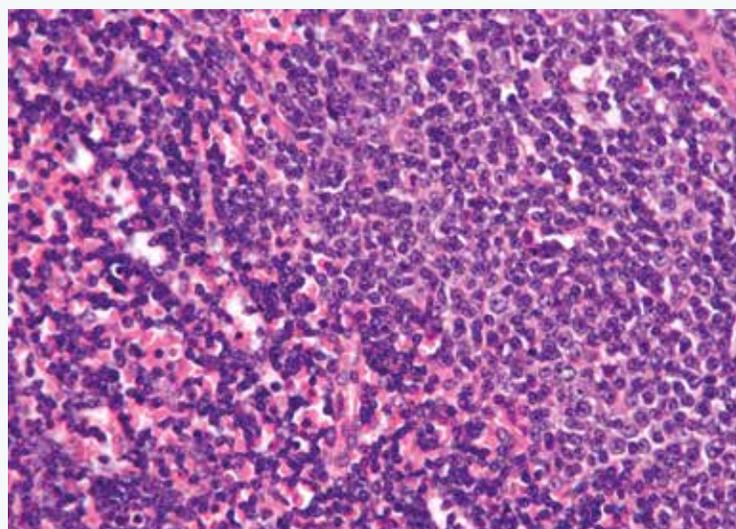
Hasta la década pasada, la combinación de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) con la quimioterapia citotóxica (fludarabina, ciclofosfamida, clorambucilo) representaba la terapia de elección para todos los pacientes con LLC.

El descubrimiento de las terapias dirigidas a una diana molecular (ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, venetoclax) *ha revolucionado*, sin duda alguna, el tratamiento de la LLC demostrando en estudios clínicos un aumento estadísticamente significativo en las tasas de respuestas objetivas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en todos los pacientes de LLC, incluyendo aquellos con alteraciones cromosómicas de alto riesgo.

El descubrimiento de estos medicamentos ha dejado varias preguntas en el tintero ya que, a pesar de haberse logrado un enorme avance en el manejo de esta condición, aún está por descubrirse cuál es la combinación perfecta para lograr su cura. 

### Referencias

1. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo et al. 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.
2. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2225-2236.
3. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1101-1110.
4. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018; 379:2517-2528.
5. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019; 381: 432-443.
6. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 43-56.
7. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2425-2437.
8. Burger JA, Sivina M, Jain N et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019; 133: 1011-1019.
9. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR et al. Acalabrutinib in treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL): updated results from the phase 1/2 ACE-CL-001 study. *Blood.* 2018; 132: 692.
10. Woyach JA, Rogers KA, Bhat SA et al. Acalabrutinib with obinutuzumab (Ob) in treatment-naïve (TN) and relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): three-year follow-up. *J Clinical Oncol.* 2019; 37:7500.
11. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94: 1266-1287.



Histopatología LLC

# Leucemia mieloide aguda:

## Algunos aspectos generales

Especial para *Galenus - Revista para los médicos de Puerto Rico*

Adaptado de National Cancer Institute de NIH, CDC y American Cancer Society

La leucemia mieloide aguda (LMA) también se conoce como leucemia mielógena aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda y leucemia no linfocítica aguda.

### Datos estadísticos sobre la leucemia mieloide aguda

La LMA es uno de los tipos de leucemia más frecuentes en adultos (segunda en frecuencia después de la leucemia linfocítica crónica y el tipo más común de leucemia aguda en adultos). La LMA también ocurre en niños.

La Sociedad Americana del Cáncer estima en los Estados Unidos las siguientes cifras para el 2021:

- 61,090 casos nuevos diagnosticados de leucemia (incluyendo todos los tipos) y 23,660 muertes de leucemia en general;
- 20,240 casos nuevos de LMA (en adultos);
- 11400 muertes por LMA, casi todas en adultos (cerca de 1% de todas las muertes por cáncer);
- 26% de sobrevivida a 5 años en adultos (68% en menores de 20 años);
- La edad promedio de adultos afectados por LMA es 68 años; es rara en adultos antes de los 45 años;
- Es algo más frecuente en hombres, pero el riesgo de contraer LMA en ambos sexos es entre ½ y 1%.

### Aspectos patofisiológicos

La LMA en adultos es un tipo de cáncer por el que en la médula ósea las células madre mieloides producen glóbulos blancos inmaduros llamados mieloblastos (o blastocitos mieloides), glóbulos rojos o plaquetas anormales en lugar de elementos sanos. Si las células leucémicas se acumulan en la médula ósea y en la sangre, queda menos espacio para los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas saludables.

Estos cambios también llevan a una función limitada de estos elementos sanguíneos.

### Aspectos clínicos, signos y síntomas

En LMA los primeros signos y síntomas pueden confundirse con una gripe u otra enfermedad común:

- Fiebre;
- Infecciones;
- Dificultad para respirar;
- Moretones o sangrados que ocurren con facilidad;
- Petequias;
- Sensación de debilidad o cansancio con anemia; y
- Pérdida de peso o de apetito.

Las células leucémicas a veces se diseminan fuera de la sangre a otras partes del cuerpo como el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal), la piel y las encías, produciendo signos correspondientes.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo de LMA son los siguientes:

- Ser varón;
- Fumar (sobre todo después de los 60 años);
- Haber recibido quimioterapia o radioterapia;
- Haber recibido tratamiento para leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil;
- Haber estado expuesto a radiación alta o prolongada o a la sustancia química benceno; y/o
- Tener antecedentes de síndrome mielodisplásico.

### Clasificación y estadios de LMA en adultos

La clasificación de la LMA sigue en evolución a medida en que surgen nuevas tecnologías para la clasificación genética, epigenética, proteómica e inmunofenotípica. La mayoría de los subtipos de LMA se basan en la diferenciación y en el grado de madurez de las células al momento del diagnóstico.

En 2016, se revisó la clasificación de la OMS para incluir más información sobre los biomarcadores relevantes para leucemia.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA que se presenta cuando se unen dos porciones de genes diferentes. Por lo general, la LPA se presenta en adultos de edad mediana con sangrado o formación de coágulos.

No hay un sistema de estadificación estándar para la LMA en adultos. En lugar de estadios, se usa el subtipo de LMA, definiendo si la enfermedad se diseminó fuera de la sangre y la médula espinal. La enfermedad se describe como no tratada, en remisión o recidivante.

### Elementos diagnósticos

Además del examen clínico y de los antecedentes de salud, para precisar el diagnóstico de LMA en adultos se deben estudiar la sangre y la médula ósea, y definir si hay extensión a otras partes del cuerpo. Se suelen requerir las siguientes pruebas:

- Recuento sanguíneo completo;
- Frotis de sangre periférica;
- Aspiración de médula ósea y biopsia;
- Punción lumbar, para verificar extensión al encéfalo y la médula espinal;
- Tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (MRI), para descartar patología en órganos abdominales o tórax;
- Análisis citogenético: útil para planificar terapia o definir si esta es eficaz. También hay otras pruebas, como la hibridación fluorescente in situ (FISH) para determinar si hay cambios en los cromosomas;
- Inmunofenotipificación: es de utilidad para diagnosticar tipos específicos de leucemia; y
- Prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RCP-RT): para medir la concentración de ARNm. Es útil para detectar la activación de ciertos genes y diagnosticar tipos de LMA, como leucemia promielocítica aguda (LPA) y para identificar anomalías moleculares recurrentes en LMA, lo que puede ayudar a refinar más las categorías diagnósticas.

### Pronóstico

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen de los siguientes aspectos:

- La edad del paciente;
- El subtipo de LMA;
- Si el paciente recibió antes quimioterapia para tratar

- un tipo de cáncer diferente;
- Si hay antecedentes de un trastorno en la sangre, como un síndrome mielodisplásico;
- Si hay diseminación al sistema nervioso central;
- Si el cáncer se trató antes o recidivó; y
- La LMA suele empeorar rápido si no se trata.

### Aspectos generales sobre tratamiento

Hay diferentes tipos de tratamiento para los adultos con LMA, el cual suele tener dos fases:

- Inducción –cuya meta es destruir las células leucémicas y alcanzar la remisión– y
- Posremisión –cuya meta es destruir cualquier célula que haya quedado o que pueda (re)activarse–.

Se utilizan varios tipos de tratamiento estándar:

- Quimioterapia;
- Radioterapia;
- Quimioterapia con trasplante de células madre;
- Otras terapias con medicamentos; y/o
- Terapia dirigida.

### Terapia dirigida

Es posible que la terapia dirigida cause menos daño a las células normales que la quimioterapia o la radioterapia. La terapia con anticuerpos monoclonales es un tipo de terapia dirigida que está en estudio para tratar la LMA en adultos. Utiliza anticuerpos producidos en el laboratorio a partir de un tipo único de células del sistema inmunitario. Esos anticuerpos identifican sustancias en las células cancerosas o sustancias normales que ayudan a las células cancerosas a multiplicarse. Los anticuerpos se adhieren a estas sustancias y destruyen las células cancerosas, bloquean su multiplicación o impiden que se diseminen. Los anticuerpos monoclonales se administran por infusión. Se emplean solos o para llevar medicamentos, toxinas o material radiactivo directamente a las células cancerosas.

### Comentario

La evaluación y el tratamiento de la LMA requieren un manejo muy especializado, no solo por la precisión que se requiere, sino también por el control de los efectos secundarios y por la necesidad de hacer pruebas y controles frecuentes para determinar la eficacia del tratamiento y poder tomar las decisiones adecuadas para cada caso en particular. 