



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
ISSSTE

EFICACIA CON EL USO DE OBINUTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA
CRÓNICA/LINFOMA DE LINFOCITOS PEQUEÑOS

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
MARTIN JACOBO PACHECO

ASESOR: JOSE ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA
RPI: 095.2023

CIUDAD UNIVERSITARIA, julio de 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE LA TESIS
EFICACIA CON EL USO DE OBINUTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFOCITICA
CRONICA/LINFOMA DE LINFOCITOS PEQUEÑOS

RESUMEN

Título: Eficacia con el uso de Obinutuzumab en Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de Linfocitos Pequeños (LLC/LLP).

Antecedentes: El Obinutuzumab es un anti-CD20 de nueva generación que fue diseñado en un intento por sobreponer los mecanismos de resistencia postulados por los anticuerpos tipo I. Su eficacia como monoterapia ha sido reportada en pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH) indolentes y agresivos y en la LLC/LLP.

Objetivo: Conocer la eficacia de Obinutuzumab en pacientes con LLC/LLP.

Métodos: Estudio de cohorte histórica retrospectiva y longitudinal. Mediante la consulta de expediente electrónico, se incluyeron pacientes >18 años diagnosticados con LLC/LLP, con ECOG menor o igual a 1 y Karnofsky mayor o igual a 70% que fueron tratados con Obinutuzumab.

Resultados: Se incluyeron un total de 10 pacientes (n = 10) con diagnóstico confirmado de LLC/LLP. La mediana de edad fue de 74 años. El 50% de los pacientes habían sido expuestos a terapia anti CD20. Las combinaciones más utilizadas fueron obinutuzumab con clorambucilo, seguido de obinutuzumab con bendamustina. En el análisis inferencial, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ser enfermedad de novo o previamente tratada y la sobrevida libre de progresión (p = 0.732).

Conclusión: El análisis muestra una tendencia a un buen perfil de seguridad y eficacia con el tratamiento obinutuzumab en combinación con clorambucilo o bendamustina. Es necesario contar con descripciones epidemiológicas y estudios de combinaciones de obinutuzumab con fármacos novedosos, para evaluar el perfil de seguridad y eficacia a mayor escala en población mexicana.

ABREVIATURAS

1. CMN: Centro Médico Nacional
2. SLP: Supervivencia libre de progresión
3. SG: supervivencia global
4. mAb: anticuerpo monoclonal
5. CDC: citotoxicidad dependiente de complemento
6. MCD: muerte celular directa
7. CCDA: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo
8. FDA: Food and Drug Administration
9. R: Rituximab
10. G: Obinutuzumab
11. CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
12. LNH: linfoma no Hodgkin
13. LLC/LLP: leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
14. LDCGB: linfoma difuso de células grandes B
15. LCM: linfoma de células del manto
16. LZM: linfoma de zona marginal
17. LF: linfoma folicular
18. QT: quimioterapia
19. RT: radioterapia
20. QIT: quimio inmunoterapia
21. CLB: clorambucilo
22. ACB: acalabrutinib
23. VEN: venetoclax
24. TRG: tasa de respuesta global
25. RC: respuesta completa
26. PR: respuesta parcial
27. RFT: respuesta al final del tratamiento
28. Ibr: ibrutinib

“EFICACIA CON EL USO DE OBINUTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA/LINFOMA DE
LINFOCITOS PEQUEÑOS”
RPI: 095.2023

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano
Encargado de la Coordinación de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal
Coordinador de Enseñanza

Dr. José Luis Álvarez Vera
Encargado del Servicio de Hematología

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Profesor Titular del Curso de Hematología

Dr. José Antonio de la Peña Celaya
Asesor de Trabajo de investigación

DEDICATORIA

Nuevamente a mi madre, Amalia, por la paciencia y el tiempo que ha tenido que endurar. Nunca olvides que gracias a ti he llegado tan lejos, pues has sido fundamental en mi desarrollo profesional desde hace 32 años. Gracias por esperar. Te amo, mamá.

... a María Isabel Casillas, “La Boti”, siempre fiel y siempre al pendiente.

... a mi Lucy y a mi Panchis, porque aun cuando ya no están presentes en lo terrenal, siempre están presentes en mi corazón y pensamiento.

A mi tío, Raúl... allá hasta el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por siempre estar pendiente, por siempre estar presente a pesar de la distancia.

A mi tía Chelo y a “La Boti” porque siempre han estado allí de alguna u otra forma, y su apoyo ha sido una gran bendición.

A mi tío Raúl, aunque se nos adelantó, siempre lo tengo presente, y le estoy muy agradecido por el apoyo brindado a mi madre y a un servidor. Sé que ahora está en un lugar mejor.

A mi maestro el Dr. Juan Manuel Pérez Zúñiga, por sus consejos, enseñanzas y su mentoría. Por esforzarse día con día por transmitir de la mejor manera el conocimiento a sus residentes. Por ser un ejemplo a seguir como médico, maestro, y persona. Porque al final del día, Un líder es alguien a quien las personas siguen no porque tengan que hacerlo, sino porque quieren hacerlo. Al Dr. Eleazar Hernández Ruiz por siempre estar al pendiente de la enseñanza y el bienestar de un servidor. Y Por todas la veces que me regalo un quesillo. Y a la Dra. Leire Montoya Jiménez, por su confianza y buena actitud ante las adversidades. Sin ustedes, no hubiera tenido la fuerza necesaria para seguir adelante.

A la Dra. Martha Alvarado Ibarra por haberme dado la oportunidad de ser parte de su equipo de residentes y así iniciar mi formación como futuro Hematólogo.

A la pequeña Lulú, porque siempre ha estado a mi lado en los buenos y malos momentos. Una amiga más en el camino.

A mis demás maestros por sus enseñanzas, y al Dr. De la Peña por su paciencia y apoyo en la elaboración de este trabajo.

Índice

SECCIÓN	PÁGINA
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
METODOLOGÍA.....	22
Diseño y tipo de estudio.....	22
Población de estudio.....	22
Criterios de inclusión.....	22
Criterios de exclusión.....	23
Criterios de eliminación.....	23
Tipo de muestreo.....	23
Cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.....	24
Descripción operacional de las variables.....	24
Técnicas y procedimientos del estudio.....	27
Procesamiento y análisis estadístico.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXOS.....	37

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica o linfoma de linfocitos pequeños (LLC/LLP) es un trastorno linfoproliferativo que representa el 30% de las leucemias del adulto. Tiene predominio por hombres, con una incidencia de 4.3 por 100 000. (1) Aproximadamente el 95% de las LLC/LLP son de origen de célula-B con el inmunofenotipo característico (CD5+, CD23+, CD19+, CD20+, CD79b+, IgM) y morfología en sangre periférica (linfocitos de aspecto maduro, sobras de Gumprecht). (2)

La LLC/LLP usualmente es una enfermedad indolente. En estadios avanzados se caracteriza por linfadenopatía, hepato- o esplenomegalia, y falla medular. Los síntomas B (por ejemplo, diaforesis, fiebre, pérdida de peso), son frecuentes y pueden estar presentes aun en los estadios tempranos. La sobrevida de los pacientes es variable de 2 a 20 años. (3)

Puesto que no hay beneficio con tratamiento en estadios tempranos, o pacientes asintomáticos, el tratamiento usualmente se reserva para pacientes con formas avanzadas o sintomáticas. En el curso de la evolución, el 50% de los pacientes requerirán tratamiento. (4) Actualmente la quimio inmunoterapia con Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR) es el estándar de tratamiento en pacientes no tratados previamente. (5) Ello derivado de los resultados de un estudio fase III. (6)

La mayoría de los pacientes con LLC/LLP son de edad avanzada, hasta dos tercios tienen más de 65 años. Así mismo, los pacientes tienen una carga de comorbilidades muy marcada en esta etapa de la vida. Tales pacientes frecuentemente no son candidatos a terapia con FCR o recibieron ya el tratamiento años antes. (7)

El Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) tipo II con gran afinidad por CD20. Tiene mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y mayor muerte celular directa. El uso de Obinutuzumab en LLC/LLP es de utilidad como terapia de primera y/o segunda línea en pacientes con contraindicación a la terapia de primera línea

con FCR y/o tras recaída con un tratamiento de primera línea. Se anticipa que el uso de Obinutuzumab en pacientes con LLC/LLP sea significativamente eficaz para la depleción de linfocitos B neoplásicos y con ello mejorar la carga tumoral y enlentecer la progresión de la enfermedad. (8)

En los últimos 10 años, la combinación de FCR se ha vuelto la terapia estándar de primera línea en la mayoría de los pacientes fit con LLC/LLP. El German CLL Study Group (GCLLSG, por sus siglas en inglés) desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, el estudio CLL8/ML17102, que comparó el uso de FCR con fludarabina + ciclofosfamida (FC). La combinación de FCR produjo una tasa de respuesta global del 95%, donde la tasa de respuesta completa (RC) fue de 44% para FCR vs 22% con FC. Una actualización mostró que la mediana de sobrevida libre de progresión con FCR es de 5 años. Este estudio mostró una ventaja de sobrevida con el uso de este régimen en primera línea en pacientes con LLC/LLP. (9)

En el estudio de Goede et al. (2014), se comparó el Obinutuzumab versus terapia estándar como tratamiento de primera línea. La tasa de respuesta global en la rama de Obinutuzumab fue de 78% versus 65%; donde la respuesta global fue de 21% versus 7%. El número de pacientes con Enfermedad Mínima Residual negativa (EMR) fue casi 10 veces más en pacientes con Obinutuzumab en comparación con los pacientes de terapia estándar (29.4% versus 2.5%). La mediana de Sobrevida Libre de Progresión (SLP) fue de 26.7 meses contra 16.3 meses. (10) Con base a ello, se concluyó que el uso de Obinutuzumab prolonga la SLP, induce una tasa de respuesta completa mayor y una mayor EMR comparado con la terapia estándar. (10)

El Obinutuzumab es un anti-CD20 de nueva generación que fue diseñado en un intento por sobreponer los mecanismos de resistencia postulados por los anticuerpos tipo I. A diferencia de los anticuerpos tipo I, los tipo II como el Obinutuzumab inducen muerte celular directa, pero no localizan complejos mAb-CD20 a los "lipid rafts". El resultado es

un mecanismo de acción que aumenta la Muerte Celular Directa (MCD), Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpo (CCDA) y fagocitosis mediada por anticuerpo (ADCP). (11) Algunos de los mecanismos de resistencia para mAb tipo I descritos en la literatura, especialmente para el Rituximab, son: disminución de la expresión de CD20; fenómeno de trogocitosis; polimorfismos del receptor 3A de Fcγ (FCGR3A) de la porción Fc que conduce a disminución de la afinidad por el receptor; interacción de células NK con epítomos públicos del antígeno leucocitario humano (HLA) que provoca un efecto inhibitorio en la capacidad de las NK para producir CCDA al encontrar células opsonizadas por Rituximab; células efectoras fatigadas del hospedero; unión de C1q a la región Fc del mAb que interfiere con la actividad de células efectoras para interactuar con la porción Fc, potencialmente disminuyendo la CCDA. (12)

A pesar de los progresos en el tratamiento de pacientes con LLC/LLP, un número significativo de ellos experimenta recaída. Como resultado, una cura para pacientes con LLC/LLP necesita de terapias farmacológicas más efectivas con un perfil de seguridad y eficacia adecuada. En el presente estudio evaluamos la eficacia del Obinutuzumab como terapia en pacientes que fueron previamente tratados. Los datos reportados en la literatura señalan que el Obinutuzumab demuestra actividad alta en pacientes con LLC/LLP. Se espera que el Obinutuzumab exhiba diferentes mecanismos de acción, en combinación con otras drogas puede mejorar la respuesta y retrasar la progresión o inclusive evitar la aparición de resistencia. (8, 10-12)

ANTECEDENTES

Con una incidencia ajustada por edad de 4.3 casos por 100,000 habitantes, la LLC/LLP es la leucemia más común en países del oeste. Mas de 15,000 casos nuevos y 4,500 muertes anuales son atribuidas a la enfermedad. (13) La edad media de diagnóstico va de los 67 a 72 años (14), afectado principalmente a hombres con una relación de 1.7:1. (15) Puesto que la incidencia aumenta con la edad, la prevalencia y mortalidad se espera que aumente con el envejecimiento de la población al pasar de los años.

La LLC/LLP se caracteriza por proliferación clonal y acumulación de linfocitos B maduros CD5+ en la sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo. (16) Se ha reportado que en la LLC/LLP la capacidad de generar linfocitos B clonales se adquiere en el estadio de Célula Madre Progenitora Hematopoyética (HSC, por sus siglas en inglés), sugiriendo que el proceso primario de leucemiogénesis involucra a la HSC multipotencial con capacidad de autorrenovación. (17) La transformación a leucemia se inicia por alteraciones genéticas específicas que causan delección de genes específicos de micro-RNA y aumentan la resistencia de los linfocitos B a la apoptosis. (18) Las delecciones del brazo largo del cromosoma 13, específicamente los que involucran la banda 13q14 (del(13q14)), representan la aberración citogenética más frecuentemente observada en LLC/LLP, ocurriendo en un 55% de los casos. Una del(13q14) típicamente se caracteriza por un cuadro clínico benigno. Las delecciones del brazo largo del cromosoma 11 (del(11q)) se encuentra en ~25% de los casos con enfermedad avanzada y en 10% de los estadios tempranos. (19, 20)

Las delecciones del brazo corto del cromosoma 17 (del(17p)) se reportan en un 5 a 8% de los casos de pacientes de recién diagnóstico no tratados previamente. Estas delecciones a menudo involucran la banda 17p13, sitio donde se localiza el gen supresor de tumor *TP53*. Los pacientes con LLC/LLP que presentan clona con del(17p) muestran marcada resistencia a quimioterapia convencional. Las mutaciones del TP53 se ha asociado a muy mal pronóstico. (21)

Más del 50% de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico y no requieren tratamiento. El tratamiento se inicia cuando el paciente presenta síntomas o se vuelven progresivos de acuerdo a lo definido por las guías de tratamiento del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL por sus siglas en inglés). (22)

En los últimos 10 años, la combinación de FCR se ha vuelto la terapia estándar de primera línea en la mayoría de los pacientes fit con LLC/LLP. El German CLL Study Group (GCLLSG por sus siglas en inglés) desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, el estudio CLL8/ML17102, que comparó el uso de FCR con fludarabina + ciclofosfamida (FC). La combinación de FCR produjo una tasa de respuesta global del 95%, donde la tasa de respuesta completa (RC) fue de 44% para FCR vs 22% con FC. Una actualización mostró que la mediana de supervivencia libre de progresión con FCR es de 5 años. Este estudio mostró una ventaja de supervivencia con el uso de este régimen en primera línea en pacientes con LLC/LLP. (9) Sin embargo, para un grupo importante de pacientes adultos mayores con comorbilidades preexistentes, a terapia con FCR no es apropiada. Así, se condujo un ensayo clínico fase III, el CLL11/BO21004 que investigó el uso de quimioterapia en pacientes con LLC/LLP y comorbilidades. (23)

Estudios in vitro han demostrado superioridad en comparación con el Rituximab y otros mAb tipo I. Esto es atribuido a sus propiedades de anticuerpo tipo II, y su habilidad por causar adhesión o agregación hemotípica y emplear un mecanismo diferente de muerte celular directa (MCD). (24) A diferencia de los anticuerpos tipo I, los tipo II como el Obinutuzumab inducen muerte celular directa, pero no localizan complejos mAb-CD20 a los "lipid rafts". Esto resulta en menor citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). La CDC inducida por el Obinutuzumab es 10-100 veces menor que la de anticuerpos tipo I (ej. Rituximab), resultado en una menor capacidad de unión y activación de células natural killer (NK) en presencia de complemento. Reducen además la internalización de FcγRIIb inducida por la unión del mAb-CD20, aumentando la función inmune efectora. (25) Se creía que la capacidad de los anticuerpos tipo I para activar la

CDC tenía efecto limitado *in vivo*, debido a la expresión de factores de resistencia a complemento en células blanco y el potencial para agotar proteínas de complemento. Tras su administración intravenosa, su eliminación parece depender del tiempo, en un inicio siendo de 630 mL/d, y gradualmente decayendo hasta 60 mL/d. La carga tumoral parece contribuir significativamente al aclaramiento del Obinutuzumab. Conforme la carga tumoral se reduce, el aclaramiento alcanza una meseta. Así, los pacientes parecen aclarar el fármaco del plasma a una tasa mayor cuando la carga tumoral es alta en comparación con los de carga tumoral baja, o conforme van recibiendo ciclos de tratamiento. Una vez en plasma, se une a la célula tumoral CD20+ y es efectivamente retirado del plasma. El tratamiento produce linfodepleción extensa, con todos los pacientes presentando una reducción celular a cero absoluto durante los primeros ciclos de tratamiento. (26)

El Obinutuzumab se administra de forma intravenosa a manera de ciclos que comprenden 28 días (tabla 1). La duración del tratamiento es de 6 ciclos. Durante el primer ciclo de tratamiento se administra al día 1, 2, 8 y 15 del ciclo. Habitualmente se requiere hospitalización durante el día 1 del primer ciclo. Sólo la primera dosis de 1000 mg se fracciona en día 1 y día 2 del primer ciclo, correspondiendo a 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2. El día 8 y 15 del primer ciclo se reciben 1000 mg adicionales cada día. Y en los ciclos 2-6, sólo el día 1 del ciclo se administran 1000 mg. (10)

Tabla 1. Esquema de administración de Obinutuzumab

Creada a partir de referencia 10

Administración de Obinutuzumab por ciclos de tratamiento	
Ciclo, día del ciclo	Dosis
Ciclo 1, día 1	100 mg
Ciclo 1, día 2	900 mg
Ciclo 1, día 8	1000 mg
Ciclo 1, día 15	1000 mg
Ciclo 2, día 1 – ciclo 6, día 1	1000 mg

Algunos de los mecanismos de resistencia para mAb tipo I descritos en la literatura, especialmente para el Rituximab, son: disminución de la expresión de CD20; fenómeno

de trogocitosis; polimorfismos del receptor 3A de Fc γ (FCGR3A) de la porción Fc que conduce a disminución de la afinidad por el receptor; interacción de células NK con epítomos públicos del antígeno leucocitario humano (HLA) que provoca un efecto inhibitorio en la capacidad de las NK para producir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA) al encontrar células opsonizadas por Rituximab; células efectoras fatigadas del hospedero; unión de C1q a la región Fc del mAb que interfiere con la actividad de células efectoras para interactuar con la porción Fc, potencialmente disminuyendo la CCDA. (27)

El Obinutuzumab fue diseñado para sobrellevar estos mecanismos de resistencia. Se une al epítomo del CD20, pero con una orientación diferente, lo cual resulta en mayor potencial pro apoptótico. (28) El Obinutuzumab (GA101) es un anti-CD20 humanizado novedoso, mAb tipo II, creado por glicoingeniería, desarrollado para atender la necesidad terapéutica de mayor actividad que el Rituximab. Su eficacia como monoterapia ha sido reportada en pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH) indolente y agresivo y en la Leucemia Linfocítica Crónica tipo B. (29) El proceso de glicoingeniería usado en el desarrollo del Obinutuzumab resulta en ausencia de residuo de fucosa de los oligosacáridos de la inmunoglobulina G de la región Fc de la molécula del mAb. Esto produce aumento de la actividad a través de su unión al receptor Fc γ RIII en células inmunes efectoras. (30) El resultado es un mecanismo de acción que aumenta la muerte celular directa (MCD), CCDA y fagocitosis mediada por anticuerpo (ADCP). (31)

En pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de Células Pequeñas (LLC/LLP) no tratado previamente y con comorbilidades, la combinación de Obinutuzumab con Clorambucilo (G-CLB) ha demostrado ser más efectivo que Rituximab Clorambucilo (R-CLB). (32) El estudio CLL11, un estudio de 3 grupos, abierto, asignó 781 pacientes con LLC/SLL no tratada previamente y con un score de CIRS (por sus siglas en inglés: *Cumulative Illness Rating Scale*) mayor a 6 o una aclaración de creatinina estimada de 30-69 mL por minuto a recibir Clorambucilo (CLB), Obinutuzumab más Clorambucilo (G-CLB), o Rituximab más Clorambucilo (R-CLB). El objetivo primario fue la SLP valorada

por el investigador. La mediana de edad de los pacientes fue de 73 años, CIRS basal de 8, y aclaramiento de creatinina de 62 mL/min. El Obinutuzumab se infundió a 1000 mg en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, y en el día 1 de los ciclos 2-6 (cada uno de con duración de 18 días). La primera infusión se fraccionó en 2 días. El Rituximab se administró a 375 y 500 mg/m² en el día 1 del ciclo 1, y ciclos 2-6 respectivamente. El Clorambucilo se otorgó vía oral a 0.5 mg/kg en los días 1 y 15 de los ciclos 1-6. El tratamiento con G-CLB o R-CLB, en comparación a monoterapia con CLB, aumento las tasas de respuesta y prolongo la SLP (mediana de SLP, 26.7 meses con G-CLB vs 11.1 meses con CLB; HR para progresión y muerte, 0.18; IC 95%, 0.13-0.24; $p < 0.001$; y 16.3 meses para R-CLB vs 11.1 meses para CLB; HR, 0.44, IC 95%, 0.34-0.57; $p < 0.001$). G-CLB prolongó la supervivencia global (SG) comparado con CLB (HR para muerte 0.41; IC 95%, 0.23-0.74; $p = 0.002$). El tratamiento con G-CLB, comparado con R-CLB resulto en prolongación de la SLP (HR 0.39; IC 95%, 0.31-0.49; $p < 0.001$), tasas de respuesta completa y moleculares más altas. En conclusión, el estudio estableció que la combinación de G-CLB es superior a R-CLB en pacientes adultos y en aquellos con comorbilidades que carecen de del(17p) o mutación del *TP53*. (10)

La actualización del CLL11 reportó deleciones del 17p u 11p, e IGHV no mutada en un 8, 16 y 61%. La SLP se sostuvo a favor de G-CLB en comparación con R-CLB (29.2 vs 15.4, HR 0.40, IC 95% 0.33-0.50, $p < 0.001$). El tiempo para el siguiente tratamiento anti leucémico también fue mayor en la rama G-CLB comparada con R-CLB (42.7 vs 32.7, HR 0.54, IC 95% 0.40-0.72, $p < 0.001$). No se demostró diferencia significativa en la SG entre los grupos de G-CLB y R-CLB. La SLP fue casi del doble al añadir Obinutuzumab en vez de Rituximab al régimen de CLB, por lo que la eficacia de esta terapia se compara bien con otras primeras líneas de tratamiento ofertadas para LLC/LLP en adultos mayores. (33)

El estudio iLLUMINATE, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase III publicado en el *Lancet Oncology* en el 2019, (34) incluyó 229 pacientes mayores de 18 años con LLC/LLP activa previamente no tratada que requería tratamiento por criterios de International Working Group de CLL. (35) Fueron asignados 1:1 a rama Ibrutinib +

Obinutuzumab (Ibr-G, n=113) y CLB + Obinutuzumab (CLB-G, n=116). La rama Ibr-G tuvo una SLP más prolongada comparada con CLB-G (mediana en meses no alcanzada con 79% a 30 meses, IC 95%, 33.6-no estimable; en el grupo de Ibr-B; vs 19.0 meses en el grupo CLB-G, IC 95%, 15.1-22.1; HR 0.23, IC 95%, 0.15-0.37, $p < 0.0001$). El estudio demostró que la combinación de Ibr-G es más efectiva que CLB-G para LLC/LLP no tratada sin del(17p) o mutación del *TP53* en adultos mayores de 65 años y para pacientes menores de 65 años con comorbilidades. (34) El estudio condujo a que la FDA aprobara la combinación de Ibr-G como tratamiento de primera línea para LLC/LLP.

La frecuencia de mutaciones del *TP53* es baja en pacientes con LLC/LLP de primera vez (10%), pero aumenta hasta 25-50% con la progresión de la enfermedad y en pacientes refractarios a tratamiento. El 90% de los pacientes con del(17p) carga mutación del *TP53*, y hasta 65% de los pacientes con mutación del *TP53* tienen del(17p). La presencia de aberraciones del *TP53* reduce la SLP debido a resistencia a quimioterapia (QT). (36) Las guías actuales sugieren la búsqueda de aberrancias del *TP53* en pacientes que requieren tratamiento. La del(17p) habitualmente se valora mediante FISH. El valor de corte considerado como positivo varía por laboratorio, pero el valor de corte considerado más comúnmente es $>20\%$ en las células para ser considerado como clona clínicamente relevante. (37)

En el 2020 se publicó en la revista *Lancet* el estudio ELEVATE TN; un estudio global, fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto en pacientes con LLC/LLP naïve. Se reclutaron un total de 675 pacientes, de los cuales 535 fueron aleatorizados a recibir tratamiento. Un total de 179 fueron asignados a recibir Acalabrutinib-Obinutuzumab (ACB-G); 179 fueron asignados a recibir ACB en monoterapia; y 177 fueron asignados a recibir combinación de Clorambucilo-Obinutuzumab (CLB-G). Los tratamientos se administraron en ciclos de 28 días. El ACB se administró a dosis de 100 mg dos veces al día, diario hasta progresión de la enfermedad o efectos tóxicos no aceptables. En el grupo ACB-G, el Obinutuzumab se administró en los días 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1000 mg), y 15 (1000 mg) del ciclo 2, y en los días 1 (1000 mg) de los ciclos 3-7. En el grupo de CLB-G, el Obinutuzumab

se administró en los días 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1000 mg), y 15 (1000 mg) del ciclo 1, y en los días 1 (1000 mg) de los ciclos 2-6. El CLB se dio de forma oral a dosis de 0.5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo, por 6 ciclos. A la media de seguimiento de 28.3 meses, la mediana de SLP fue más larga con ACB-G y ACB monoterapia (HR 0.1; IC 95% 0.06–0.17, $p < 0.0001$), comparado con CLB-G (HR 0.20; 0.13–0.3, $p < 0.0001$). La SLP estimada a 24 meses con ACB-G fue de 93% (IC 95%, 87-96%), 87% con ACB monoterapia (91-92%), y de 47% con CLB-G (39-55%). El evento adverso más común grado 3 o mayor fue neutropenia; las reacciones por infusión de todos los grados fueron menos frecuentes en ACB-G. Las infecciones grado 3 o mayor ocurrieron más frecuentemente en el grupo ACB-G (21%). La del(17p) y mutaciones del TP53 estuvieron presentes en 10% y 12% de los pacientes de la rama ACB-G. En la rama de ACB monoterapia, la del(17p) y mutación del TP53 estuvieron presentes en el 9% y 11% respectivamente. El beneficio sobre la SLP se observó para la rama ACB-G a lo largo de todos los subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con del(17p) y mutación del TP53. (38) Con base a la aprobación de la FDA y los resultados del ELEVATE TN, el panel de consenso de las guías NCCN incluyen la combinación de ACB-G como recomendación categoría 2A. (39)

El estudio CLL14 fue publicado en el *New England Journal of Medicine* en el 2019. Fue un ensayo aleatorizado abierto, fase 3, que evaluó el tratamiento de duración fija con venetoclax y Obinutuzumab en pacientes con LLC/LLP no tratada previamente y con condiciones preexistentes. Un total de 432 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir venetoclax-Obinutuzumab (VEN-G) o clorambucilo-Obinutuzumab (CLB-G). El objetivo primario fue SLP valorada por el investigador. La media de edad fue de 72 años. Se incluyeron pacientes con condiciones preexistentes, un CIRS >6 , aclaramiento de creatinina menor de 70 mL/min, y delección del TP53 a discreción del investigador. La del(17p) y mutación del TP53 estuvieron presentes en 9% y 11% de los pacientes. Tras 28.1 meses de mediana de seguimiento el objetivo primario (progresión de la enfermedad o muerte) se documentó en 30 pacientes en el grupo de VEN-G y 77 del

grupo CLB-G (HR, 0.35, IC 95%, 0.23-0.53, $p < 0.0001$). La estimación de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo VEN-G que en grupo de CLB-G (88.2% vs 64.1%). El mismo beneficio se observó en pacientes con delección del TP53, mutación o ambas y en pacientes con IGHV no mutada. La neutropenia grado 3 a 4 ocurrió en 52.8% de los pacientes con VEN-G y en 48.1% de CLBG. Las infecciones grado 3 y 4 ocurrieron en 17.5% y 15% respectivamente. La mortalidad fue de 9.3% en VEN-G y 7.9% en CLB-G, estadísticamente no significativos. En conclusión, el uso de VEN-G se asoció a una SLP más prolongada que con el esquema de CLB-G. (40) El panel de consenso de las guías NCCN incluyó VEN-G como régimen preferido con categoría de recomendación 2A. (39) Datos resumidos de los estudios pivotaes podemos encontrarlos en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de estudios pivotaes con obinutuzumab

Estudio	N Pacientes	Esquema	Objetivo	Resultado
<i>CLL11 (32)</i>	781	G-CLB vs R-CLB	SLP	26.7 vs 11.1 meses
<i>iLLUMINATE (34)</i>	229	lbr-G vs G-CLB	SLP	No alcanzada vs 19 meses
<i>ELEVATE-TN (38)</i>	675	G-ACB vs G-CLB	SLP a 24 meses	93% vs 47%
<i>CLL14 (39)</i>	432	G-VEN vs G-CLB	SLP a la mediana 28.1 meses	88.2% vs 64.1%

G: obinutuzumab; R: rituximab; lbr: ibrutinib; CLB: clorambucilo; ACB: acalabrutinib; VEN: venetoclax

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de fármacos de primera línea para el tratamiento de la LLC/LLP ha mejorado los desenlaces a largo plazo. No obstante, estos tratamientos están sujetos a resistencia y/o recaída de la enfermedad. Además, si bien la SLP se prolonga con el uso de algunas terapias en primera línea (ej. Rituximab), la recaída y progresión temprana de la enfermedad se asocian a menor sobrevida. El Obinutuzumab (GA101) es un anti-CD20 humanizado novedoso, mAb tipo II, creado por glicoingeniería, desarrollado para atender la necesidad terapéutica de mayor actividad que el Rituximab. Su eficacia como monoterapia ha sido reportada en pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH) indolentes y en la LLC/LLP. El Obinutuzumab fue diseñado para sobrellevar los mecanismos de resistencia de mAb tipo I.

¿Cuál es la eficacia con el uso de Obinutuzumab en pacientes con diagnóstico de LLC/LLP?

JUSTIFICACIÓN

El Obinutuzumab es un mAb tipo II diseñado para sobrellevar la resistencia a los mAb tipo I. La eficacia y seguridad en LNH indolente ha sido demostrada en estudios previamente citados. Su uso en México queda restringido a una población muy reducida por no encontrarse en el cuadro básico. En el ISSSTE se dispone de dicho fármaco para su uso en LLC/LLP. A la fecha, no se cuentan con estadísticas que reporten las tasas de respuesta, eficacia y seguridad en pacientes con estas patologías con el uso de Obinutuzumab. La intención de realizar esta cohorte fue documentar la eficacia con el uso de Obinutuzumab a partir de segunda línea de tratamiento en adelante en pacientes con diagnóstico de LLC/LLP.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: La eficacia del obinutuzumab es significativamente mejor o igual a lo reportado en la literatura.

Hipótesis nula: La eficacia del obinutuzumab es menor a lo reportado en la literatura.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia con el uso de Obinutuzumab en pacientes con LLC/LLP a partir de segunda línea de tratamiento en adelante.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con diagnóstico de LLC/LLP sometidos a tratamiento con Obinutuzumab:

1. Conocer la tasa de respuesta global.
2. Conocer la eficacia definida como pacientes con respuesta al final del tratamiento
 - a. La respuesta se determinará con base a los criterios de respuesta establecidos en la IWCLL 2008.
3. Describir la incidencia de eventos adversos y toxicidades
 - a. Las toxicidades hematológicas se valorarán según la tabla de eventos adversos del IWCLL 2008

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Estudio de cohorte histórica retrospectiva y longitudinal

Población de estudio

Pacientes diagnosticados con LLC/LLP que fueron tratados con Obinutuzumab en el servicio de hematología del CMN “20 de noviembre”, en el periodo comprendido entre enero del 2018 a diciembre del 2022.

Criterios de inclusión

- Pacientes que fueron tratados con Obinutuzumab.
- Pacientes con diagnóstico de LLC/LLP establecido por criterios publicados:
 - Células B monoclonales (ya sea por restricción de cadena ligera kappa o lambda) que coexpresan clonalmente al menos 1 marcador de células-B (CD19, o CD20) y CD5
 - Prolinfocitos que representan no más de 55% de los linfocitos en sangre periférica.
- Pacientes con enfermedad activa con al menos 1 de los siguientes criterios del IWCLL para inicio de tratamiento:
 - Evidencia de falla medular progresiva manifestada por el desarrollo, o empeoramiento de la anemia (hemoglobina <10 g/dL) y/o trombocitopenia (plaquetas <100,000/mcL)
 - Esplenomegalia masiva (≥ 6 cm por debajo del borde costal), progresiva o sintomática
 - Linfadenopatía masiva (al menos 10cm en su diámetro mayor), progresiva o sintomática
 - Linfocitosis progresiva con incremento de más del 50% en un periodo de 2 meses o un tiempo de duplicación de linfocitos (TDL) de menos de 6 meses.

- Anemia hemolítica autoinmune y/o trombocitopenia autoinmune que no responde a esteroides
- Síntomas constitucionales, definidos por uno o más de los siguientes signos y síntomas relacionados a la enfermedad:
 - Pérdida de peso no intencionada de >10% en un lapso de 6 meses
 - Fatiga significativa (que impide realizar las actividades habituales)
 - Fiebre de 38.0°C por 2 semanas o más sin evidencia de infección
 - Sudoraciones nocturnas por más de 1 mes sin evidencia de infección
- Enfermedad nodal medible mediante tomografía computada (TC), definida como al menos 1 ganglio linfático (adenopatía) >1.5 cm en su diámetro mayor.
- Karnofsky igual o mayor a 70%
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2

Criterios de exclusión

- Paciente con segunda neoplasia hematológica
- Pacientes con segunda neoplasia no hematológica
- Historial de o evidencia de transformación de Richter o leucemia prolinfocítica
- Involucro a sistema nervioso central por linfoma o leucemia
- Pacientes embarazadas

Criterios de eliminación

- Pacientes que fueron contemplados, pero no recibieron tratamiento con Obinutuzumab.

Tipo de muestreo

- Muestreo no probabilístico por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección.

Cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

$$n = \frac{P1(1 - P1) + P2(1 - P2)}{(P2 - P1)^2} \int \alpha\beta$$

$$P1 = 80\%$$

$$P2 = 60\%$$

Tamaño de muestra = 100 pacientes

Descripción operacional de las variables

➤ Variables independientes:

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CLASIFICACION	MEDICION
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: hombre o mujer	Cualitativa	Dicotómica, Independiente	Nominal: Mujer u Hombre
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento de recibir obinutuzumab	Cuantitativa	Discreta Independiente	Numérica discreta: medida en años
Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños (LLC/LLP)	Leucemia crónica caracterizada por linfocitos-B anormales y a menudo linfadenopatía generalizada. En los que predomina el involucro de médula ósea y sangre periférica se denomina CLL. En los que predomina la linfadenopatía, se denomina SLL. Se tomará como diagnóstico previamente establecido en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica, independiente	Nominal: si, no
G-CHOP	Acrónimo utilizado para referirse a un esquema de quimioterapia otorgado a pacientes con LNH. Consta de 6 ciclos de 21 días de Obinutuzumab (G) (1000 mg el día 1 y 15 del ciclo 1, y el día 1 de los ciclos 2-6), con 6 ciclos adicionales de CHOP estándar [Ciclofosfamida (C) 750 mg/m ² , doxorubicina (H) 50 mg/m ² , y vincristina (O) 1.4 mg/m ² en el día 1;	Cuantitativa	Discreta	Se valorará con el total y la media de numero de ciclos recibidos

	prednisona (P) 100 mg en los días 1 a 5].			
G-CLB	Acrónimo utilizado para referirse a un esquema de quimioterapia otorgado a pacientes con LLC/LLP. El esquema consta de Obinutuzumab (G) el cual se administra los días 1 (1000 mg), 8 (1000 mg), y 15 (1000 mg) del ciclo 1, y en los días 1 (1000 mg) de los ciclos 2-6. El Clorambucilo (CLB) se administra de forma oral a dosis de 0.5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo, por 6 ciclos.	Cuantitativa	Discreta	Se valorará con el total y la media de numero de ciclos recibidos
RAI	Sistema de estadificación para LLC/LLP, se divide en 5 etapas diferentes, desde 0 (cero) hasta IV (4). Este sistema de estadificación clasifica la leucemia según si un paciente tiene o no alguno de los siguientes: Linfocitosis, adenomegalias, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, hepatomegalia.	Cualitativa	Independiente, ordinal	Ordinal: 0; I, II, III, IV,
Binet	El sistema de estadificación de Binet para LLC/LLP tiene 3 etapas: etapa A: tiene menos de 3 grupos de ganglios linfáticos inflamados (agrandados). Etapa B: tiene 3 o más grupos de ganglios linfáticos agrandados. Etapa C: tiene un bajo número de glóbulos rojos o plaquetas.	Cualitativa	Independiente, ordinal	Ordinal: A, B o C
Adenomegalias	Aumento anormal del tamaño de los ganglios linfáticos.	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: si o no
Síntomas B	Síntomas sistémicos caracterizados por fiebre, diaforesis y pérdida de peso	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: si o no
Criterios GELF	Criterios clínicos para definir carga tumoral	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: si o no

Biometría hemática	Descripción y número de las diversas clases de células que se encuentran en una cantidad determinada de sangre y de las proporciones entre ellas	Cuantitativa	Discreta Independiente	Numérica discreta
Del17p	delección (del) del brazo corto del cromosoma 17 (17p13)	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: Presente si o no
Mutación de IGHV (región pesada de la inmunoglobulina)	Prueba mutacional para evaluar el porcentaje de variabilidad de secuencia entre la región V del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: Presente si o no
ZAP70	Receptor transmembrana asociado a la IGHV. Se usa como marcador independiente con pronóstico negativo	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: Presente si o no
CD38 (cluster de diferenciación)	Glicoproteína transmembrana expresada en la superficie de las células leucémicas	Cualitativa	Dicotómica independiente	Nominal: Presente si o no
Líneas de tratamiento previas	Esquemas de tratamiento aplicados desde el diagnóstico de la leucemia hasta el inicio de obinutuzumab.	Cuantitativa	Discreta Dependiente	Numérica discreta: 1, 2, 3, etc.

➤ **Variables dependientes:**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CLASIFICACION	MEDICION
Sobrevida libre de progresión (SLP)	Se consideró desde el inicio del tratamiento con obinutuzumab hasta la progresión de la enfermedad.	Cuantitativa Discontinua	Dependiente, Discreta	Numérica discreta: en meses
Respuesta	Ausencia de la enfermedad posterior al tratamiento	Cualitativa	Dicotómica Dependiente	Categórica: No o Si

Técnicas y procedimientos del estudio

- 1) La recolección de datos se llevó a cabo mediante la consulta del expediente electrónico y/o expediente físico.
- 2) Los datos obtenidos se registraron de forma manual a la base de datos electrónica en formato de hoja de cálculo Excel.
- 3) Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños que cumplan con los criterios de inclusión.
- 4) Se registraron los datos en relación a lo planteado a las variables descritas previamente.
- 5) También se recolectaron los datos en relación a etapa de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de BINET y RAI (anexo), el empleo de terapias previas y tipo (quimioterapia, quimio-inmunoterapia) y exposición previa a un anticuerpo monoclonal anti-CD20, los hallazgos principales a la exploración física como son: linfadenopatía, hepato- y/o esplenomegalia, síntomas B.
- 6) Respecto al tratamiento con Obinutuzumab, se documentó si el tratamiento fue otorgado solo, o en combinación con quimioterapia, así como el total de ciclos recibidos.
- 7) La eficacia se determinó mediante la respuesta obtenida y documentada en el expediente clínico (electrónico), tras concluir el tratamiento con obinutuzumab.
- 8) Se realizó la estadística descriptiva e inferencial de las variables.
- 9) Se determinó la respuesta global obtenida y estatus de la enfermedad a la última valoración. Toda la recolección de datos se realizó mediante la consulta de expediente clínico electrónico, o en físico.

Procesamiento y análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y dispersión. El análisis inferencial se realizó de acuerdo al comportamiento de los datos. Se utilizó la prueba de K-S de Kolmogórov-Smirnov, la prueba T de Student o en Mu de Mann-White para variables cuantitativas para variables cuantitativas y Chi cuadrada para las variables cualitativas. Consideraremos una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa y de acuerdo al comportamiento de la información; y Chi cuadrada para variables cualitativas. Para el análisis de los datos se utilizará el programa estadístico SPSS versión v25.0 (IBM 2020). Tras la autorización por parte del comité de investigación (RPI: 095.2023), se procedió al registro y llenado de bases de datos a partir del expediente clínico.

RESULTADOS

Se registraron 12 pacientes con diagnóstico confirmado de LLC/LLP contemplados para tratamiento con obinutuzumab, de los cuales únicamente 10 recibieron el anticuerpo, por lo que 2 fueron eliminados. La mediana de edad fue de 75 años. El 60% fueron hombres. Las características generales podemos encontrarlas en la tabla 3.

Tabla 3. Características generales de la población

Característica	n(%)
Pacientes	10 (100%)
Recibieron Obinutuzumab	10 (100%)
Edad (años)	75 (54 – 87)
Sexo	
Hombres	6 (60%)
Mujeres	4 (40%)
Exposición a anti CD20	
Naive a anti CD20 (de Novo)	5 (50%)
Uso previo de anti CD20	5 (50%)
Tratamiento previo (%)	
1 línea	10%
2 líneas	30%
3 líneas	20%
No especificado	40%
RAI (%)	
0	30%
I	30%
II	10%
III	30%
IV	0
Binet (%)	
A	80%
B	0%
C	20%
Adenomegalias (%)	20%
Síntomas B (%)	50%
Criterios GELF (%)	40%
Parámetros de BH	
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	19.2 (7.3 – 105.3)
Hemoglobina (g/dL)	12.8 (8 – 14.4)
Plaquetas ($\times 10^6/L$)	221.5 (102 – 290)
Del17p (%)	
Presente	10%
Ausente	30%
Desconocido	60%
IGHV (%)	
Mutada	-
No mutada	-
Desconocido	100%

ZAP70 (%)	
Positivo	10%
Negativo	40%
Desconocido	50%
CD38 (%)	
Positivo	10%
Negativo	40%
Desconocido	50%
Linfocitos en médula ósea	43.6% (19 – 87%)
Esquemas con Obinutuzumab (%)	
G-Clorambucilo	90%
G-Bendamustina	10%
Respuesta al tratamiento	90%
Estado a la última valoración	
Seguimiento	70%
Defunción	10%
Pérdida del seguimiento	20%

Del17p: delección del brazo corto del cromosoma 17; IGHV: región variable de la cadena pesada; ZAP70: receptor transmembrana ZAP70; G: obinutuzumab

En resumen, el 50% de los pacientes habían sido expuestos a terapia con anti-CD20 (no Obinutuzumab). En el 60% se lograron documentar las líneas de tratamiento previas, siendo la más utilizada la combinación de Clorambucilo monoterapia y FCR (fludarabina, ciclofosfamida, Rituximab). El 40% de los pacientes presentó criterios GELF al inicio de tratamiento. La positividad a ZAP70, CD38 y del17p se documentó en un 10%, y en un 60%, 50% y 50%, respectivamente, no se documentó estatus para alguna de estas variables. El 90% recibieron combinación de Obinutuzumab con Clorambucilo. La respuesta global al tratamiento fue de 90%.

A la mediana de seguimiento de 24.9 meses, el 70% se encuentran libres de progresión y continúan en seguimiento, un 20% se perdieron, y un 10% defunción. La muerte documentada, no tuvo relación con la enfermedad o el tratamiento. Por el tamaño de la muestra (n=10), la estadística inferencial que se puede hacer es limitada. En la gráfica de cascada (figura 1), se describe en seguimiento y desenlaces por paciente.

Sólo 10% de los pacientes contaban con un resultado de ZAP70, CD38 y para IGHV no encontramos determinaciones. Dichos estudios no se hayan llevado a cabo debido a la no disponibilidad de dichos estudios en el hospital.

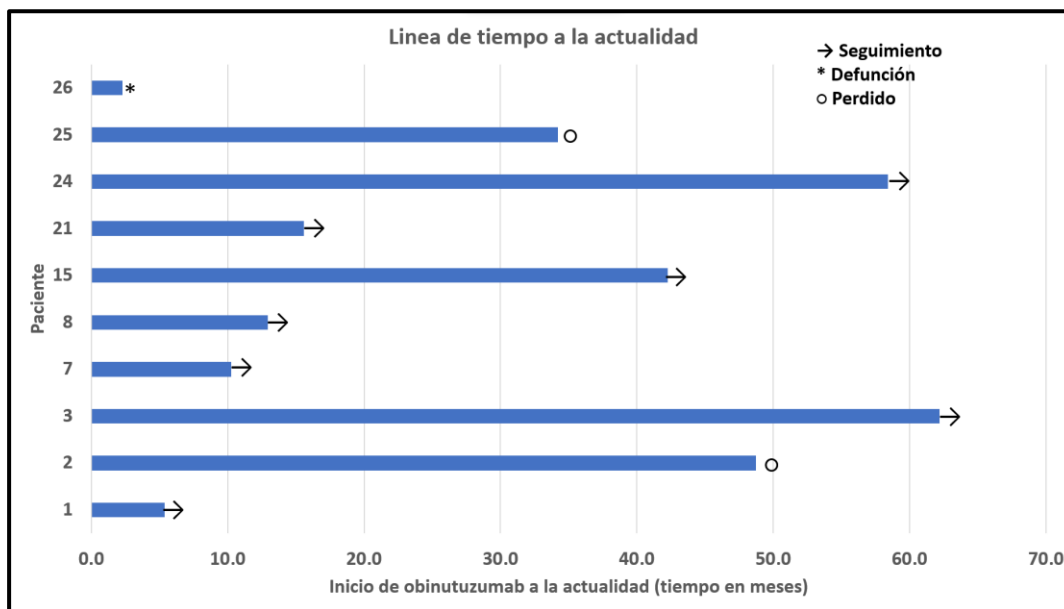


Figura 1. Seguimientos y desenlaces de los pacientes tratados con obinutuzumab

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación valoramos la eficacia de la quimio inmunoterapia con el anti-CD20 Obinutuzumab. La mediana de edad en los pacientes fue un poco mayor en comparación con lo citado en la literatura. Esto probablemente sea resultado de que la mayoría de los pacientes ya habían sido tratados previamente, y por lo tanto su edad al retratamiento es diferente a la del diagnóstico.

El 60% de la población de estudio fue masculino, lo cual va en relación a lo descrito en la literatura internacional en donde la edad media de diagnóstico va de los 67 a 72 años, afectado principalmente a hombres con una relación de 1.7 a 1. (14, 15). La mitad de los pacientes habían sido expuestos previamente a anti CD20 (Rituximab). De acuerdo al análisis realizado, no hubo diferencias en la SLP para pacientes que recibieron obinutuzumab sin exposición previa a anticuerpo monoclonal anti CD20 (de novo) o con

exposición previa a anti CD20. Los resultados de nuestro análisis son consistentes con el buen perfil de eficacia del tratamiento con obinutuzumab (figura 1).

Así mismo, existen algunos estudios de Obinutuzumab en combinación con moléculas pequeñas para enfermedad previamente tratada, en donde también se confirma el buen perfil de seguridad y eficacia (41-43). Esto demuestra que el tratamiento con Obinutuzumab es una buena opción de terapia para pacientes con enfermedad de novo, con o sin exposición previa a anti CD20, tanto como para enfermedad previamente tratada. Nuestro análisis no fue diseñado para definir si había asociación alguna entre la SLP tras la exposición a Obinutuzumab en pacientes previamente tratados con un régimen con anticuerpo monoclonal antiCD20 (ej. Rituximab). Por lo que no podemos establecer causalidades ni efectos.

La seguridad y eficacia con obinutuzumab en el presente estudio concuerda con lo publicado en estudios pivotaes como el CLL11 (10), en donde la combinación de G-CLB resulto en buena sobrevida libre de progresión. Y aunque este trabajo tiene una gran limitante que es su pequeña población, la tendencia parece ser un buen perfil de seguridad y eficacia.

La estadificación mediante escalas de RAI y BINET mostraron que más de la mitad de los pacientes se mantiene con enfermedad de bajo riesgo (RAI 0-I; BINET A). En nuestro análisis se demostró que a mayor grado de escala RAI, mayor impacto desfavorable sobre la SLP. Nuevamente esto coincide con lo reportado en estudios previamente citados. Sin embargo, las adenomegalias, que son un componente de ambas escalas (RAI y BINET), en nuestro análisis no mostraron impacto sobre la sobrevida libre de progresión. Nuevamente, debemos tener en cuenta la limitada población que incluye nuestro trabajo.

En cuanto al estado de CD38 y ZAP70, marcadores por citometría de flujo o

inmunohistoquímica, estatus de del17p marcadores que han demostrado impacto en la SLP, sólo hubo un registro para cada variable. De tal modo que con estos valores no es posible establecer asociaciones entre las diferentes variables. Tampoco es posible realizar comparaciones con estudios reportados en la literatura debido a la falta de información en nuestra base de datos. En nuestro centro no contamos con acceso directo a este tipo de estudios de extensión (IGHV, del17p), por lo que para poder tener acceso se requiere de un trámite de subrogación, que en múltiples ocasiones está ligado de disponibilidad. Sin embargo, es importante tener en consideración que el perfil mutacional de estos estudios de forma basal (IGHV) y subsecuente (del17p) tienen impacto pronóstico sobre la SLP y sobrevida global.

Es importante resaltar que de los 10 pacientes que recibieron tratamiento con Obinutuzumab, 2 de ellos se perdieron durante el seguimiento. Como esquema de tratamiento, la combinación mayormente utilizada fue Obinutuzumab con Clorambucilo, seguido de Obinutuzumab con Bendamustina. En nuestro servicio, la primera combinación está considerada como opción de tratamiento en segunda línea para pacientes con LLC. Esta recomendación surgió a partir del estudio CLL11 (10) en donde se demostró que la combinación de Obinutuzumab fue superior a Rituximab combinado o no con Clorambucilo. Actualmente 7 de los 10 pacientes que recibieron tratamiento con Obinutuzumab se mantienen en seguimiento post tratamiento. El 90% de los pacientes tratados con Obinutuzumab tuvieron respuesta al tratamiento, y esto se traduce en una mediana de SLP de 24.9 meses. Esta SLP es similar a la de estudios como el ELEVATE-TN (38) y CLL14 (39) con 24 y 28.1 meses, respectivamente. Esto sugiere que la eficacia del tratamiento con obinutuzumab en nuestra población es similar a la reportada, y, por ende, una buena opción de tratamiento.

Nuestro trabajo cuenta con múltiples limitantes. La primera es el tamaño pequeño de la población de estudio. Es difícil poder establecer asociaciones. La naturaleza retrospectiva del estudio también limita la obtención de información.

CONCLUSIONES

En conclusión, en el presente estudio, la eficacia, definida como la respuesta global con obtenida tras el tratamiento con Obinutuzumab en pacientes con LLC/LLP en pacientes con progresión a más de una línea de tratamiento fue similar a lo reportado en la literatura internacional. Aun así, y con las grandes limitantes de nuestro trabajo, el análisis muestra una tendencia a un buen perfil de seguridad y eficacia. Por ello, los esquemas combinados con Obinutuzumab deben tenerse presentes al momento de elegir opciones terapéuticas en pacientes con LLC/LLP en progresión tras una línea de tratamiento. El tópico requiere mayor profundidad de estudio en nuestra población y por la eficacia documentada en esta cohorte, y la reciente publicación de estudios de aprobación como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC/LLP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018 Jun 21;131(25):2745-60.
2. Matutes E, Polliack Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *A. Rev Clin Exp Hematol*. 2000 Mar;4(1):22-47.
3. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2018 Apr 14;391(10129):1524-37.
4. Gentile M, Mauro FR, Guarini A, Foà R. New developments in the diagnosis, prognosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Current opinion in oncology*. 2005 Nov 1;17(6):597-604.
5. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018 Oct 3;8(10):1-0.
6. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Gruenhagen U, Bergmann MA, Catalano J. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R)(FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2008 Nov 16;112(11):325.
7. Yancik R. Rays.Epidemiology of cancer in the elderly. Current status and projections for the future. 1997 Jan-Mar;22(1 Suppl):3-9)
8. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American Journal of Hematology*. 2021 Dec;96(12):1679-705.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, 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(9747):1164–74
10. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101–10
11. Mössner E, Brünker P, Moser S, *et al*. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010 Jun 3;115(22):4393-402.
12. Goede V, Fischer K, Humphrey K, *et al*. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl) (abstract 7004).
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007 Jan;57(1):43-66.
14. Molica S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. *Leukemia & lymphoma*. 2006 Jan 1;47(8):1477-80.
15. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European journal of haematology*. 2008 Oct;81(4):253-8.
16. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1995 Oct 19;333(16):1052-7.
17. Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, Mori Y, Iino T, Yamauchi T, Eto T, Niino H. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer cell*. 2011 Aug 16;20(2):246-59.
18. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2002 Nov 26;99(24):15524-9.
19. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, Ramsay AJ, Beà S, Pinyol M, Martínez-Trillos A, López-Guerra M. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nature genetics*. 2012 Jan;44(1):47-52.
20. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010 Jan;10(1):37-50.
21. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, Helfrich H, Heuberger M, Hoth P, Fuge M, Denzel T. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010 Dec;24(12):2072-9.
22. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018 Jun 21;131(25):2745-60.
23. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2005 Feb 24;352(8):804-15.
24. Mössner E, Brünker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010 Jun 3;115(22):4393-402.
25. Illidge T, Klein C, Sehn LH, et al. Obinutuzumab in hematologic malignancies: lessons learned to date. *Cancer treatment reviews*. 2015 Nov 1;41(9):784-92.
26. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2635-42.
27. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *British journal of haematology*. 2018 Jul;182(1):29-45.
28. Niederfellner G, Lammens A, Mundigl O, et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011 Jul 14;118(2):358-67.
29. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A review of obinutuzumab (GA101), a novel type II anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of patients with B-cell malignancies. *Advances in therapy*. 2017 Feb;34(2):324-56.

30. Goede V, Klein C, Stilgenbauer S. Obinutuzumab (GA101) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and other B-cell non-Hodgkin's lymphomas: a glycoengineered type II CD20 antibody. *Oncol Res Treat.* 2015;38:185–92
31. Goede V, Fischer K, Humphrey K, et al. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl) (abstract 7004).
32. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *British journal of haematology.* 2018 Jul;182(1):29-45.
33. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015 Jul;29(7):1602-4.
34. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019 Jan 1;20(1):43-56.
35. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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.
36. Catherwood MA, Gonzalez D, Donaldson D, et al. Relevance of TP53 for CLL diagnostics. *Journal of clinical pathology.* 2019 May 1;72(5):343-6.
37. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology.* 2018;182(3):344-59.
38. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-91.
39. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 4.2021: NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021 April 29.
40. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine.* 2019 Jun 6;380(23):2225-36.
41. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, Pearson M, Waselenko JK, Ling G, Grever MR, Grillo-Lopez AJ. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *Journal of Clinical Oncology.* 2001 Apr 15;19(8):2153-64.
42. Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD, Eradat H, Pagel JM, Lymp J, Hirata J, Kipps TJ. Safety and efficacy of obinutuzumab (GA101) with fludarabine/cyclophosphamide (G-FC) or bendamustine (GB) in the initial therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from the phase 1b Galton trial (GAO4779g). *Blood.* 2013 Nov 15;122(21):523.
43. Seymour JF, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, Puvvada S, Gerecitano JF, Kipps TJ, Anderson MA, Huang DC, Rudersdorf N. ABT-199 (GDC-0199) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): High complete-response rate and durable disease control. *Journal of Clinical Oncology* 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 7015-7015.

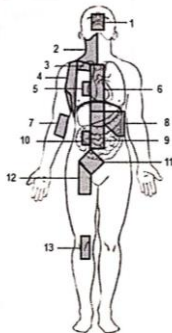
ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
"EXPERIENCIA CON EL USO DE OBINUTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA/LINFOMA DE LINFOCITOS PEQUEÑOS Y LINFOMA FOLICULAR EN RECAIDA EN HOSPITALES DEL ISSSTE DE MEXICO"

Hoja de recolección de datos

Fecha de recolección:				
Nombre:			Expediente:	
Unidad de Origen:		Residencia:		
Edad:	Género:	Sitio Biopsiado:		
Semanas a diagnóstico:		Tipo Histopatológico:		
Inmunohistoquímica:				
Fiebre:	Diaforesis:	Pérdida de peso:	ECOG:	Karnofsky:
Dep de creatinina:		ECG:		
FEV1:	SGL:	Hb:	DHL:	
Serología HepB:		Serología HepC:		Serología VIH:
AMO:		BMO:		
FSP:				



Región Ganglionar	Marcar	EXTRA-LINFATICO	MARCAR
1. Anillo de Wadleyer		MEDULA OSEA	
2. Cervical, occipital, preauricular,		SISTEMA NERVIOSO	
3. Infraclavicular		HIGADO	
4. Axilar y pectoral		TUBO DIGESTIVO	
5. Hilar		PIEL	
6. Mediastinal		GONADAS	
7. EpirocLEAR y braquial		ANEXOS OCULARES	
8. Bazo		RINON	
9. Para-aorticos		UTERO	
10. Mesentéricos		BULKY	
11. Iliacos			
12. Inguinal y femoral			
13. Popliteos			
Peso:			
Talla:			
SC:			

Estadio clínico:	FLIP/CLLIP:
Ann-Arbor/Lugano	IPI:
1a Línea de tratamiento:	Fecha:
2a Línea de tratamiento:	Fecha:
3 o + líneas de tratamiento:	Fecha:
G-CHOP	Fecha de inicio:
Obinutuzumab (dosis)	
Ciclofosfamida (dosis)	
Doxorrubicina (dosis)	
Vincristina (dosis)	
Prednisona (dosis)	
Ciclos recibidos:	
Complicaciones:	

2. Grados de toxicidad hematológica (IWCLL 2008)

Disminución de plaquetas o Hemoglobina	Cuenta absoluta de neutrófilos (ANC/mcL)	Grado de toxicidad
0 – 10%	≥2000	0
11 – 24%	≥1500 y <2000	1
25 – 49%	≥1000 y <1500	2
50 – 74%	≥500 y <1000	3
≥75%	<500	4

3. Escala de ECOG*

Estado	ECOG
--------	------

0	Completamente activo, lleva a cabo todas las actividades desempeñadas previas a la enfermedad sin ninguna restricción
1	Restringido en actividades físicas extenuantes, pero es capaz de deambular y llevar a cabo trabajo ligero en casa o de naturaleza sedentaria
2	Capaz de autocuidado y deambulacion, pero incapaz de llevar a cabo cualquier tipo de actividades de trabajo. Activo en mas del 50% del tiempo que está despierto.
3	Capaz de realizar únicamente autocuidado, confinado a cama o silla en mas del 50% del tiempo despierto
4	Completamente inhabilitado. No puede autocuidarse. Confinado a silla o cama.
5	Muerto

*Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982