

Llamamiento a la acción para mejorar resultados en el manejo de la leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante/refractaria al tratamiento oncológico

Reflexión clínica:

El tratamiento de la LLC está experimentando una rápida transformación que genera nuevas necesidades formativas para los profesionales oncológicos, quienes se enfrentan a un panorama terapéutico cada vez más complejo. Aunque los tratamientos dirigidos han transformado el tratamiento de primera línea, también han planteado nuevas complicaciones, ya que la mayoría de las recidivas se producen tras la exposición a estos nuevos agentes. Las directrices claras basadas en la evidencia para la secuenciación, la resistencia y la selección de biomarcadores siguen siendo limitadas. En este comentario, Alessandra Tedeschi, MD, Stéphane Leprêtre, MD, y Stephan Stilgenbauer, MD, destacados expertos en LLC, comparten sus conocimientos sobre cómo mejorar el tratamiento de la LLC recidivante/refractaria (R/R) en medio de tanta incertidumbre.

Un panorama en rápida evolución

Alessandra Tedeschi, MD:

El panorama del tratamiento de la LLC ha cambiado tan rápidamente que la forma en que se trataba a los pacientes hace tan solo 5 años ya no es suficiente para los casos clínicos que se observan en la actualidad. Los agentes dirigidos dominan ahora el tratamiento de primera línea, lo que significa que la mayoría de las recidivas —y todas las dificultades que conllevan— se producen después de que los pacientes ya hayan recibido tratamientos muy activos. Esto es una buena noticia para los pacientes, pero crea nuevas capas de complejidad para los profesionales sanitarios. Se necesita un nuevo marco de pensamiento para definir la enfermedad R/R que refleje la realidad de que la mayoría de los pacientes con LLC ya no experimentan el fracaso de la quimioinmunoterapia, sino más bien el fracaso de los nuevos agentes.

Stéphane Leprêtre, MD:

En Francia, hemos abandonado casi por completo la quimioinmunoterapia. Las decisiones de primera línea se basan en el estado de *TP53* y de *IGHV*, en conjunto con características específicas de cada paciente (por ejemplo, las comorbilidades cardiovasculares y la función renal). Sin embargo, una vez que un paciente recae tras un tratamiento de duración determinada, como venetoclax y obinutuzumab o ibrutinib y venetoclax, existe una gran incertidumbre sobre cuál es el mejor paso a seguir. Las directrices internacionales y nacionales —como las de NCCN y ESMO— ofrecen cierta estructura, pero como tal se necesita más debate y colaboración para su interpretación. El campo avanza más rápido que las pruebas, y los profesionales oncológicos sienten esa brecha cada día.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Completamente de acuerdo. Estos problemas son comunes en todo el mundo. Los patrones de práctica han evolucionado, pero la información necesaria para respaldar una secuenciación óptima en esta era de tratamientos modernos no han seguido el mismo ritmo. Estamos gestionando un contexto de enfermedad fundamentalmente nuevo, y debemos actualizar nuestra forma de pensar para adaptarnos a él. Conforme los tratamientos de primera línea se vuelven más potentes, y, con mayor frecuencia, limitados en el tiempo, los problemas relacionados con las recidivas se vuelven cada vez más complejos, lo que requiere una claridad que las directrices actuales y la experiencia del mundo real no proporcionan por completo.

Terapia secuencial: Un reto clínico sin resolver

Alessandra Tedeschi, MD:

La secuenciación de terapia dirigida para LLC es una de las mayores necesidades hematológica no cubierta en la actualidad, no por falta de medicamentos —una vez que se reembolsan, el acceso no supone un problema en Italia—, sino porque los datos de los ensayos clínicos no reflejan a los pacientes que se atienden en la práctica habitual. Los estudios del mundo real no ofrecen la precisión necesaria, especialmente cuando se trata de pacientes con doble exposición o doble refractariedad. Como resultado, muchos profesionales oncológicos siguen eligiendo los tratamientos con los que están más familiarizados, incluso cuando puede haber una otra opción más eficaz.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Por eso precisamente se necesitan ensayos clínicos prospectivos de secuenciación que reflejen la práctica contemporánea, y no ensayos basados en la exposición al tratamiento de la era de la quimioinmunoterapia. Ahora vemos con frecuencia pacientes que han recibido tanto un inhibidor de BTK como venetoclax en las primeras fases de la enfermedad. Estos pacientes requieren una base empírica completamente nueva que sirva de guía para tomar las decisiones. La demanda de algoritmos de secuenciación prácticos y directrices para tomar las decisiones sobre «el siguiente paso» es elevada y constante entre los profesionales sanitarios de muchas regiones.

Definición y gestión de la resistencia tras un tratamiento de duración determinada

Stéphane Leprêtre, MD:

Una de las principales complicaciones actuales es la falta de una definición clara de resistencia o refractariedad. Si un paciente progresa mientras toma un inhibidor de BTK o un inhibidor de BCL2, la respuesta es sencilla. Sin embargo, muchos pacientes completan un año de tratamiento con venetoclax y recaen poco después. ¿Son refractarios estos pacientes? ¿Están experimentando una recidiva temprana? La terminología no ha seguido el ritmo de la innovación terapéutica, pero estas definiciones determinan el acceso a agentes como el pirtobrutinib y también influyen la elegibilidad para los ensayos clínicos.

Las directrices francesas, al igual que las de la ESMO, sugieren que si un paciente recae más de 36 meses después de un tratamiento de duración fija, es razonable volver a utilizar la misma clase de fármaco terapéutico, pero debo destacar que no existe una base científica sólida para este umbral de 36 meses. Es un compromiso práctico. La verdad es que aún no conocemos la forma en que la duración de la respuesta debería guiar las decisiones sobre el retratamiento o el cambio de clases terapéuticas. El campo necesita urgentemente una terminología armonizada y con base biológica para definir la resistencia.

Stephan Stilgenbauer, MD:

La resistencia a los tratamientos dirigidos está cada vez más determinada por mecanismos moleculares identificables, entre los que se incluyen mutaciones en *BTK*, *PLCγ2* y *BCL2*. Estos diferentes mecanismos operan independientemente de la duración del tratamiento (es decir, continuo o limitado en el tiempo). Las definiciones actuales deben reflejar la biología de la enfermedad, no el calendario. Sin una definición clara, no podemos orientar adecuadamente a los profesionales oncológicos ni diseñar ensayos que respondan a las preguntas adecuadas.

El papel cambiante de los biomarcadores

Alessandra Tedeschi, MD:

En Italia, realizamos pruebas rutinarias para detectar mutaciones del *(17p)* y *TP53* en cada recidiva, pero las pruebas de mutaciones *BTK* y *BCL2* aún no son habituales fuera de los centros de referencia. Incluso con la aprobación del pirtobrutinib mediante un programa para pacientes específicos,

muchos profesionales oncológicos no se sienten cómodos solicitando o interpretando los resultados de estas pruebas. En pacientes de edad avanzada, se puede omitir la prueba porque se supone que los resultados no cambiarán el tratamiento. Sin embargo, deberían hacerlo sin lugar a duda.

Stéphane Leprêtre, MD:

En Francia se adopta un enfoque más estructurado. Evaluamos la vía P53 y la citogenética en cada línea de tratamiento, y se utiliza la secuenciación de última generación para detectar mutaciones de *BTK*, *PLCγ2* y *BCL2* si es apropiado y tomando en cuenta el historial del paciente. Todas estas pruebas son reembolsables, pero incluso con estas capacidades, sigo observando variaciones en la frecuencia con la que se solicitan las pruebas y en la forma de aplicar los resultados.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Los biomarcadores deben guiar el tratamiento, especialmente en el caso de los pacientes de alto riesgo. Las pruebas moleculares deben realizarse de forma rutinaria e interpretarse correctamente conforme se va disponiendo de más agentes (es decir, inhibidores de ncBTK, degradadores de BTK y anticuerpos biespecíficos). Las pruebas rutinarias y precisas serán uno de los componentes más importantes de la atención médica moderna de la LLC.

Manejo de pacientes con comorbilidades y complejidad clínica

Stéphane Leprêtre, MD:

Otra dificultad importante en la práctica es que la mayoría de los pacientes con enfermedad recidivante son adultos mayores con múltiples comorbilidades. Las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia renal y la fragilidad suelen ser tan importantes como la biología de la enfermedad. En Francia, la escasez de camas hospitalarias a veces empuja a los profesionales oncológicos a optar por el tratamiento basado en inhibidores orales de BTK simplemente por razones prácticas. Estas realidades determinan las decisiones de gestión que se toman cada día.

Alessandra Tedeschi, MD:

En Italia, el manejo de la comorbilidad puede ser un problema, especialmente en centros más pequeños. La toxicidad conduce a la interrupción prematura del tratamiento cuando los profesionales oncológicos no comprenden plenamente las recomendaciones para el manejo de los acontecimientos adversos o carecen de apoyo multidisciplinario, pero estos pacientes necesitan un tratamiento individualizado y cuidadosamente supervisado tanto como cualquier otra persona.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Estoy totalmente de acuerdo. El tratamiento moderno de la LLC no solo consiste en seleccionar el fármaco terapéutico adecuado, sino también en personalizar el tratamiento. Las comorbilidades deben ser un elemento central de la orientación y la educación.

Ampliación del acceso a los ensayos clínicos

Stephan Stilgenbauer, MD:

Muchas cuestiones clínicas prácticas actuales, como la secuenciación tras un tratamiento de duración limitada y el tratamiento de la enfermedad doblemente refractaria, no pueden resolverse sin un esfuerzo generalizado. Se necesita urgentemente una colaboración académica multinacional, diseños de ensayos clínicos más flexibles que reflejen la práctica real y más centros para aumentar la comodidad de los pacientes.

Alessandra Tedeschi, MD:

En Italia, el acceso a los ensayos clínicos no es equitativo. Muchos ensayos clínicos se concentran en determinadas regiones, y algunos profesionales oncológicos simplemente no conocen los ensayos clínicos que están disponibles actualmente. Los pacientes a menudo tienen que recorrer una distancia larga y los sistemas de derivación son inconsistentes. Necesitamos una infraestructura nacional mejor para comunicar la información sobre los ensayos clínicos y las derivaciones.

Stéphane Leprêtre, MD:

En Francia, aunque el acceso es bueno, en general, los centros privados no siempre derivan a los pacientes por la preocupación de perderlos durante el seguimiento. Necesitamos más colaboración entre instituciones, una mayor visibilidad de las oportunidades de participar en ensayos clínicos y opciones adicionales para los pacientes que están doblemente expuestos.

Un camino compartido hacia el futuro

Alessandra Tedeschi, MD:

La próxima era del tratamiento de la LLC debe evolucionar tan rápidamente como los tratamientos disponibles. Al mejorar las estrategias de secuenciación, perfeccionar las definiciones de resistencia, ampliar el uso de biomarcadores, optimizar la atención a los pacientes con cuadros clínicos complejos y ampliar el acceso a los ensayos clínicos, podemos garantizar que todos los pacientes con LLC R/R se beneficien de todas las ventajas que ofrece el tratamiento moderno.