



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

CARLOS EDUARDO FERREIRA PACHECO

**A UTILIZAÇÃO DE ACALABRUTINIBE EM PACIENTES COM  
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA  
REFRATÁRIA/RECIDIVANTE: UMA REVISÃO**

Recife  
2023

CARLOS EDUARDO FERREIRA PACHECO

**A UTILIZAÇÃO DE ACALABRUTINIBE EM PACIENTES COM  
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA  
REFRATÁRIA/RECIDIVANTE: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra

Coorientadora: Msc. Gabriela da Silva Arcanjo

Recife  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Pacheco, Carlos Eduardo Ferreira.

A utilização de acalabrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica refratária/recidivante: uma revisão / Carlos Eduardo Ferreira Pacheco. - Recife, 2023.

40 : il., tab.

Orientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Coorientador(a): Gabriela da Silva Arcanjo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Leucemia linfocítica crônica. 2. Acalabrutinibe. 3. Inibidor de BTK. 4. Tratamento. 5. Terapia-alvo. I. Bezerra, Marcos André Cavalcanti. (Orientação). II. Arcanjo, Gabriela da Silva. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

CARLOS EDUARDO FERREIRA PACHECO

**A UTILIZAÇÃO DE ACALABRUTINIBE EM PACIENTES COM  
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA REFRATÁRIA/RECIDIVANTE:  
UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Biomedicina da Universidade  
Federal de Pernambuco, como pré-  
requisito à obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra  
UFPE/ Departamento de Biofísica/ Labcen

---

Dr. Pedro Luiz de França Neto  
UFPE/ Real Hospital Português

---

Mestre Amanda Moreira Gonçalves de Aguiar  
UFPE/ Departamento de Genética

Dedico este trabalho em memória do meu querido avô, Severino José Pacheco. Com amor, seu astrônomo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu professor e orientador Dr. Marcos André, o qual tenho grande respeito e admiração, por me instruir e por me ajudar a me desenvolver profissionalmente. Agradeço também pela oportunidade e pela confiança depositada em mim. O Sr. foi peça fundamental no meu interesse na área da Hematologia.

À minha coorientadora Msc. Gabriela Arcanjo, meus mais sinceros agradecimentos. Suas sugestões foram valiosas, obrigado pela disponibilidade para esclarecer minhas dúvidas. Você foi fundamental para a realização deste trabalho e sempre serei grato pela sua orientação.

Aos meus queridos colegas de graduação: Lucas Henrique, Maria Anndressa, Rimaud, Almir e Agenor, muito obrigado por trilharem esse caminho difícil ao meu lado. Sem vocês, eu não conseguiria.

Aos colegas do Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial do Labcen, agradeço pelas amizades e pela experiência trocada nessa área que me fascina. Em especial, agradeço à minha amiga Amanda Bezerra por trilhar o caminho da monitoria da disciplina de Exames Hematológicos ao meu lado e ao amigo Carlos Brandão. Obrigado a todos os monitores colegas que me receberam de braços abertos.

Agradeço à minha família por todo apoio e suporte. À minha mãe Edjane e ao meu pai José Carlos, eu não conseguiria descrever em palavras o quão fundamentais vocês foram nessa etapa da minha vida. Muito de quem eu sou hoje, devo a vocês.

Agradeço a todos que fizeram parte dessa caminhada.

Obrigado.

“Somos todos feitos de poeira das  
estrelas.”

Carl Sagan.

PACHECO, Carlos Eduardo Ferreira. **A utilização de acalabrutinibe em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica refratária/recidivante: uma revisão.** 2023. 40. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## RESUMO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma malignidade hematológica que tem como principal característica a expansão clonal linfócitos B maduros. É a neoplasia hematológica linfoproliferativa crônica mais comum entre as Síndromes Linfoproliferativas Crônicas (SLPc) e afeta, principalmente, pacientes idosos, com prevalência maior em pacientes do sexo masculino. O acúmulo dessas células B clonais acarreta problemas em diferentes órgãos do sistema hematopoiético como os órgãos linfoides, medula óssea e sangue periférico. A doença é assintomática na grande maioria dos pacientes, e é comum suspeitar da LLC em hemogramas de rotina quando o paciente apresenta uma leucocitose com linfocitose absoluta de pequenos linfócitos e presença de sombras nucleares em estiraço sanguíneo do sangue periférico. A terapia da LLC é desafiante até os dias atuais, sendo uma doença de manejo difícil e de tratamento complicado, haja vista a possibilidade considerável da ocorrência de recidiva/refratariedade ou até mesmo evolução grave. A via de sinalização do Receptor de Célula B (BCR) tem grande importância na fisiopatologia da LLC. A Tirosina Quinase de Bruton (BTK), uma das enzimas presentes na via, se mostrou crucial na proliferação, diferenciação e sobrevivência de linfócitos B. A partir disso, o desenvolvimento de medicamentos inibidores dessa proteína tem ganhado destaque na terapêutica da doença, visto que podem inibir seletivamente essa enzima chave da via do BCR. Este trabalho tem como objetivo analisar o uso do medicamento acalabrutinibe, um inibidor seletivo da BTK, em pacientes com LLC refratária/recidivante. Para isso, foi feita uma revisão integrativa de dados objetivos de trabalhos entre os anos de 2016 e 2023 nas seguintes bases científicas: PubMed, Scopus e Periódico Capes. A partir disso, foi possível estabelecer que o acalabrutinibe, principalmente na dosagem de 100mg duas vezes ao dia, possui segurança e tolerabilidades aceitáveis mesmo em pacientes de mau prognóstico que foram submetidos a tratamentos prévios e apresentaram refratariedade ou recidiva. Em estudos comparativos, o acalabrutinibe apresentou Taxa de Resposta Global (TRG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) superior a outros medicamentos. Os efeitos adversos (EAs) de qualquer grau mais comuns foram dor de cabeça, diarreia e tontura. Dessa forma, é possível concluir que o acalabrutinibe conseguiu impactar positivamente na maioria dos pacientes com LLC refratária/recidivante.

**Palavras-chave:** Leucemia Linfocítica Crônica. Inibidor de BTK. Acalabrutinibe. Tratamento. Terapia-alvo.

PACHECO, Carlos Eduardo Ferreira. **The use of acalabrutinib in patients with refractory/relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: a review**. 2023. 40. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## ABSTRACT

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a hematological malignancy whose main characteristic is the clonal expansion of mature B lymphocytes. It's the most common chronic lymphoproliferative hematological neoplasm among the Chronic Lymphoproliferative Syndromes (CLPs) and mainly affects elderly patients, with a higher prevalence in male patients. The accumulation of these clonal B cells affects different organs of the hematopoietic system, such as lymphoid organs, bone marrow and peripheral blood. The disease is asymptomatic in most patients, and it's common to suspect of CLL in routine blood counts when the patient has leukocytosis with absolute lymphocytosis of small lymphocytes and the presence of nuclear shadows in peripheral blood smears. CLL therapy is challenging until the present day, being a disease of difficult management and complicated treatment, given the considerable possibility of relapse/refractoriness or even severe evolution. The B-Cell Receptor (BCR) signaling pathway is of great importance in the pathophysiology of CLL. Bruton's Tyrosine Kinase (BTK), one of the enzymes present in the pathway, proved to be crucial in the proliferation, differentiation and survival of B lymphocytes. From this, the development of drugs that inhibit this protein has gained prominence in the treatment of the disease, since they can selectively inhibit this key enzyme of the BCR pathway. This work aims to analyze the use of acalabrutinib, a selective BTK inhibitor, in patients with refractory/relapsed CLL. For this, an integrative review of objective data from works between the years 2016 and 2023 was carried out in the following scientific bases: PubMed, Scopus and Periódico Capes. Based on this, it was possible to establish that acalabrutinib, mainly at a dose of 100mg twice a day, has acceptable safety and tolerability even in patients with poor prognosis who underwent previous treatments and presented refractoriness or relapse. In comparative studies, acalabrutinib showed superior Overall Response Rate (ORR) and Progression Free Survival (PFS) than other drugs. The most common adverse effects (AEs) of any grade were headache, diarrhea and dizziness. Thus, it is possible to conclude that acalabrutinib was able to positively impact most patients with refractory/relapsed CLL.

**Key words:** Chronic Lymphocytic Leukemia. BTK inhibitor. Acalabrutinib. Treatment. Target therapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Principais achados em uma lâmina de paciente com LLC.	20
<b>Figura 2</b> – Via de sinalização do BCR e localização da BTK	22
<b>Figura 3</b> – Estrutura molecular do acalabrutinibe	24
<b>Figura 4</b> – Localização molecular do sítio de ligação do acalabrutinibe à BTK	24
<b>Figura 5</b> – Sobrevida Livre de Progressão dos pacientes com <i>TP53</i> mutado e IGHV não mutado	29
<b>Figura 6</b> – Taxa de ocupação da BTK em diferentes dosagens e taxa de ocupação na dosagem 100mg duas vezes ao dia	31

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Sistema de estadiamento Rai	16
<b>Tabela 2</b> – Sistema de estadiamento Binet	17
<b>Tabela 3</b> – Sistema de estadiamento pelo CLL-IPI Working Group	17
<b>Tabela 4</b> – Artigos sobre utilização do acalabrutinibe em pacientes com LLC R/R	27
<b>Tabela 5</b> – Comparação entre o Ibrutinibe e o Acalabrutinibe	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCR	Receptor de células B
B-R	Bendamustina + rituximabe
BTK	Tirosina quinase de Bruton
DDR	Duração de resposta
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRM	Doença residual mínima
EAs	Efeitos adversos
IC	Intervalo de confiança
IFN $\gamma$	Interferon gama
Ig	Imunoglobulina
IGHV	Região variável da cadeia pesada da imunoglobulina
I-R	Idelalisibe + rituximabe
IRC	Comitê de revisão independente
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
PD-1	Receptor de morte programada 1
RC	Resposta completa
R/R	Refratário/recidivante
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLPc	Síndrome Linfoproliferativa Crônica
TMO	Transplante de medula óssea
TRG	Taxa de resposta global

## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
1.1 Leucemia Linfocítica Crônica .....	15
1.2 Fisiopatologia .....	18
1.3 Diagnóstico.....	19
1.4 Tratamento .....	21
1.4.1 Inibidores de BTK.....	22
1.4.1.1 Ibrutinibe.....	23
1.4.1.2 Acalabrutinibe.....	23
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
2.1 Objetivo Geral .....	25
2.2 Objetivos Específicos .....	25
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>26</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) se refere a um tipo de Síndrome Linfoproliferativa Crônica (SLPc) de caráter maligno tendo a linhagem de linfócitos B afetada, cuja principal característica da doença é a expansão clonal dessas células e sua acumulação em órgãos linfoides, medula óssea e sangue periférico (KIPPS et al., 2017). Entre as SLPc's, a LLC é a mais comum, afetando principalmente pacientes idosos com idade superior a 65 anos, sendo raramente diagnosticada em pacientes com idade inferior a 50 anos. Sua prevalência é maior em pacientes do sexo masculino, numa proporção de, em média, 2:1 (HALLEK; AL-SAWAF, 2021). A LLC frequentemente é uma doença assintomática, seu diagnóstico é comumente acidental e ocorre suspeita principalmente em exames de rotina como o hemograma, quando o paciente apresenta uma leucocitose com contagem absoluta de linfócitos elevada e presença de sombras de Gumprecht no estiraço sanguíneo (HALLEK et al., 2018).

Atualmente a primeira linha de tratamento da LLC, a quimioimunoterapia, tem cunho paliativo objetivando o controle da doença, aumento da sobrevida dos pacientes e melhoria dos sintomas. O tratamento quimioimunoterápico utilizando análogos de purinas associados a anticorpos monoclonais têm se mostrado eficiente em pacientes não tratados, aumentando sua sobrevida livre de progressão e sobrevida global (ROBAK et al., 2010). Porém, os pacientes nem sempre respondem adequadamente a essa terapia, de tal modo que uma porção significativa dos doentes que seguem o tratamento paliativo acaba sofrendo recidiva da LLC tempo depois da terapia ou refratariedade em casos que o paciente apresente resistência ao tratamento (FISCHER et al., 2016), tornando-se necessário o desenvolvimento de terapias alvo mais eficazes.

A via de sinalização do Receptor de Célula-B (BCR) foi estudada profundamente ao longo dos anos, ao ponto de hoje ser possível saber os principais componentes da via, suas proteínas e as interações entre elas. Uma dessas proteínas, a Tirosina Quinase de Bruton (BTK), demonstrou-se um possível alvo terapêutico para o tratamento da LLC, visto que é um componente chave na transdução de sinais envolvidos na proliferação celular, sobrevivência e diferenciação dos linfócitos B (BUGGY; ELIAS, 2012). Foi observado que essa proteína possui papel crucial na fisiopatologia da doença, e o desenvolvimento de medicamentos que inibem sua atividade demonstrou grande potencial terapêutico nos pacientes com LLC

(HENDRICKS; YUVARAJ; KIL, 2014).

O acalabrutinibe, um inibidor de BTK de segunda geração, teve sua aprovação como opção medicamentosa em 2019 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de pacientes com LLC refratária/recidivante e surgiu como uma nova terapia promissora da doença. Seu mecanismo de ação, assim como os pertencentes à classe dos inibidores de BTK, se baseia na ligação covalente irreversível e seletiva a um resíduo do aminoácido cisteína da BTK, o que impede sua ação e a cascata da via de sinalização que culminaria nos efeitos malignos da LLC (BARF et al., 2017).

A supressão das células leucêmicas da LLC de forma específica é uma ótima opção medicamentosa, visto que tem uma maior capacidade menor de provocar efeitos secundários indesejáveis que são comuns no tratamento quimioimunoterápico (GHIA et al., 2020). Sendo assim, a utilização do acalabrutinibe têm ganhado destaque nos últimos anos principalmente em pacientes que têm uma maior resistência ao tratamento base, isto é, pessoas com refratariedade ou recidiva da LLC. Logo, explorar e verificar o uso desse medicamento nesses pacientes com LLC se faz necessário.

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 Leucemia Linfocítica Crônica

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) tem como característica principal a proliferação maligna e clonal de linfócitos B maduros CD5+, e seu acúmulo em órgãos linfoides, medula óssea e sangue periférico (HALLEK et al., 2018). É um tipo de Síndrome Linfoproliferativa Crônica (SLPc), sendo a mais comum entre as SLPc's que tem a linhagem de linfócitos B afetada (KIPPS et al., 2017).

A incidência da LLC varia significativamente em diferentes partes do mundo, sendo comum em países ocidentais e mais rara em países orientais. A LLC tem maior prevalência em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, Canadá e países da Europa Ocidental. É uma doença que acomete principalmente pacientes idosos acima de 65 anos, com uma prevalência maior em pacientes do sexo masculino, sendo a leucemia mais comum em adultos de países ocidentais (KIPPS et al., 2017).

Além da idade, o componente étnico também tem papel importante na

epidemiologia da LLC, visto que a doença é mais comum em pacientes brancos, com menor frequência em afrodescendentes e menos comum ainda em grupos étnicos asiáticos e hispânicos (BASSIG et al., 2016; HALLEK; AL-SAWAF, 2021).

Evidências sugerem que fatores ambientais como a exposição a determinados agentes químicos como inseticidas e derivados de petróleo, além de agentes físicos como radiação ionizante podem aumentar o risco de desenvolver LLC. Também há a existência de casos familiares, o que sugere uma predisposição genética para o desenvolvimento da doença. Tendo em vista que cerca de 9% de todos os casos de LLC os pacientes têm familiares que também desenvolveram a doença em algum momento (KIPPS et al., 2017).

A LLC é uma doença bastante heterogênea, podendo variar consideravelmente na sua apresentação clínica e gravidade da doença, de tal forma que uma parcela relevante dos pacientes sequer apresenta sintomas, enquanto outros evoluem rapidamente de forma muito agressiva. Estes, têm muita dificuldade de responder à tratamentos convencionais, podendo apresentar refratariedade, isto é, quando o tratamento não apresenta o efeito desejado (resistência intrínseca ao tratamento), ou recidiva quando a doença retorna tempo após um período inicial de resposta ao tratamento (HALLEK et al., 2018).

Existem dois sistemas antigos de estadiamento e classificação prognóstica para LLC: o sistema Rai e o sistema Binet. Esses sistemas são utilizados para avaliar o estágio e gravidade da doença com base em exames clínicos e laboratoriais (HALLEK; AL-SAWAF, 2021). O sistema de estadiamento Rai atualizado classifica a LLC em três categorias baseadas na quantidade de linfócitos, organomegalia, anemia e plaquetopenia (RAI et al., 1975), que são: Riscos Baixo, Médio e Alto (Tabela 1).

Tabela 1: Sistema de estadiamento Rai.

<b>Estádio</b>	<b>Características Clínicas</b>
<b>Baixo</b>	Linfocitose no sangue periférico e na medula óssea acima de 30%
<b>Médio</b>	Linfocitose + linfadenopatia esplenomegalia e/ou hepatomegalia
<b>Alto</b>	Linfocitose + Hemoglobina <11g/dL + contagem de plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup>

Fonte: adaptado de Rai et al., (1975).

Por outro lado, o sistema Binet se baseia na quantidade de áreas afetadas pela presença de linfadenopatia ou organomegalia, e pela presença de anemia ou plaquetopenia (BINET et al., 1981) (Tabela 2).

Tabela 2: Sistema de estadiamento Binet

<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>
<b>A</b>	Linfocitose + menos de três áreas aumentadas de linfonodos
<b>B</b>	Linfocitose + três ou mais áreas aumentadas de linfonodos
<b>C</b>	Linfocitose + anemia e/ou trombocitopenia relacionadas à LLC

Fonte: adaptado de Binet et al., (1981).

Atualmente, o principal índice prognóstico da LLC – o Índice Prognóstico Internacional da LLC (CLL-IPI), utiliza fatores genéticos como mutação ou deleção dos genes *TP53*, *ATM*, *SF3B1* e *NOTCH1* (associada a um quadro mais grave da LLC), o estado mutacional da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IGHV) – sendo a presença mutação relacionada com um curso mais favorável da doença, enquanto a ausência de mutação está associada à uma maior agressividade da LLC; os níveis séricos de  $\beta$ 2-microglobulina e a idade do paciente (Tabela 3). Além disso, esse índice utiliza o estadiamento clínico baseado no sistema de Rai ou Binet, bem como a dosagem de hemoglobina e contagem de plaquetas (CLL-IPI WORKING GROUP, 2016).

Tabela 3: Sistema de estadiamento pelo CLL-IPI Working Group.

<b>Fator de Risco</b>	<b>Pontuação</b>
<b>Idade (anos)</b>	
≤ 65	0
> 65 e ≤ 70	1
> 70 e ≤ 75	2
> 75	3
<b>Del(11q) ou ATM mutado</b>	1
<b>SF3B1 mutado</b>	1
<b>TP53 mutado</b>	1
<b>Trissomia 12</b>	1

<b>Hemoglobina &lt; 11 g/dL</b>	1
<b>Nível sérico de <math>\beta</math>2-microglobulina (mg/L)</b>	
$\leq 3,5$	0
$> 3,5$ e $\leq 6$	1
$> 6$ e $\leq 12$	2
$> 12$	3
<b>Estado mutacional do IGHV</b>	
Mutado	0
Não mutado	1

Fonte: adaptado de (CLL-IPI WORKING GROUP, 2016)

Para cada fator prognóstico específico confirmado, adiciona-se a pontuação correspondente e, por fim, soma-se a pontuação total de todos os fatores confirmados. Assim, pacientes com pontuação igual a 0 serão caracterizados como de Baixo Risco, pontuação entre 1-4 pontos como Risco Intermediário e igual ou superior a 5 pontos como de Alto Risco (CLL-IPI WORKING GROUP, 2016).

## 1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da LLC ainda é objeto de estudos e pesquisas em curso, acredita-se, porém, que envolve uma combinação entre alterações genéticas no genoma dos linfócitos B, anormalidades cromossômicas e fatores ambientais que culminam numa proliferação descontrolada dessas células (HALLEK; AL-SAWAF, 2021).

Algumas anormalidades citogenéticas como a deleção do braço longo do cromossomo 13 (del(13q)) e a trissomia do cromossomo 12 (trisomy 12) estão presentes em cerca 50% e 20-25% dos casos de LLC, respectivamente. A deleção do braço curto do cromossomo 17 (del(17p)) envolve, em grande maioria, a perda do gene supressor de tumor *TP53*, e a deleção do braço longo do cromossomo 11 (del(11q)) está frequentemente associada a alterações no gene *ATM*, responsável por codificar uma proteína envolvida no reparo do DNA. Essas alterações são comuns em cerca de 80% de todos os pacientes com LLC (ZENZ et al., 2009).

A deleção (del(13q)) impede a ação de microRNAs que são importantes no controle do crescimento celular e regulação apoptótica de células B (KLEIN et al., 2010), porém está relacionada a um prognóstico mais favorável da LLC. As deleções (del(17p)) e (del(11q)) estão relacionadas a um prognóstico geralmente desfavorável. Isso ocorre devido a perda funcional de genes específicos nessas regiões cromossômicas, os quais desempenham papéis essenciais na sobrevivência e regulação do crescimento celular (DÖHNERH et al., 1997; ZENZ et al., 2008).

Em relação a parte genética, algumas mutações estão fortemente associadas ao desenvolvimento da doença. As mutações mais presentes em pacientes com LLC são as que afetam os seguintes genes: *TP53*, *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1*, entre outros (LANDAU et al., 2015). Como dito anteriormente, as mutações nos genes *TP53* e *ATM* estão relacionadas com as anormalidades citogenéticas (del(17p)) e (del(11q)), respectivamente. A perda do gene *TP53* resulta na diminuição da função supressora de tumor das células B, o que permite a proliferação descontrolada de células leucêmicas com DNA danificado e impede sua morte programada, ou seja, se tornam altamente resistentes à apoptose e, conseqüentemente, mais difíceis de tratar por métodos convencionais. Similarmente, o gene *ATM* está relacionado com respostas a estresse celular, reparo de DNA e controle do ciclo celular. A perda de sua função está associada à disfunção no reparo do DNA e à proliferação celular sem controle, o que contribui para uma progressão mais grave da LLC (LANDAU et al., 2015). Os genes *NOTCH1* e *SF3B1* estão relacionados à regulação do ciclo celular e ao processo de splicing, respectivamente (MALEKI et al., 2019).

Além desses fatores, o microambiente da medula óssea (MO) consegue desempenhar um importante papel na fisiopatologia da LLC. As células leucêmicas conseguem sinais de suporte e sobrevivência nesse ambiente, como a presença de proteínas essenciais dentre as quais são: quimiocinas, fatores angiogênicos e citocinas, o que favorece sua proliferação e resistência à apoptose. A presença de células estromais da MO como fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e linfócitos T que interagem com células B malignas favorecem o desenvolvimento da LLC (CALLIGARIS-CAPPIO, 2003).

### 1.3 Diagnóstico

Clinicamente, os sintomas mais presentes em pacientes com LLC são: fadiga,

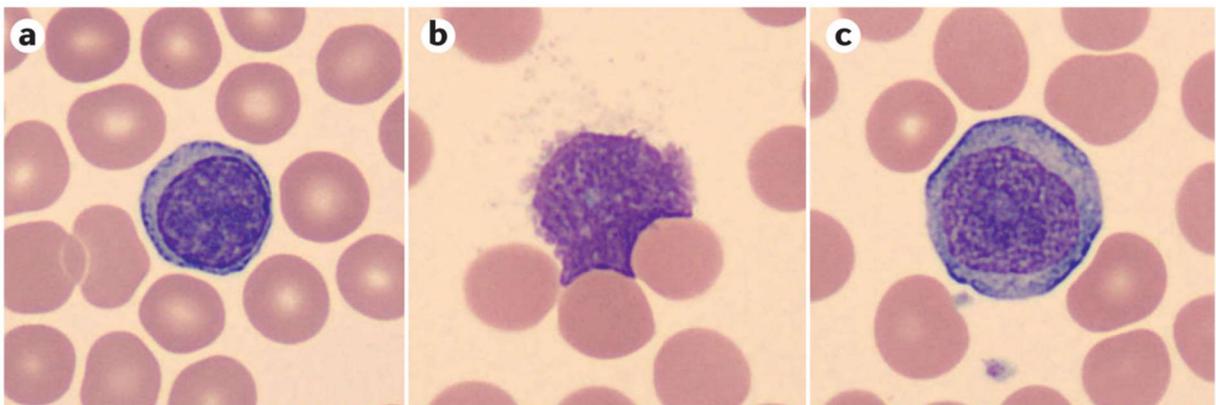
perda de peso involuntária e sudorese noturna excessiva (sintomas B), plenitude abdominal com saciedade precoce e um importante aumento no número de infecções. Ao exame físico, o paciente pode apresentar linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, púrpuras, equimoses e palidez (HALLEK; AL-SAWAF, 2021).

O diagnóstico da LLC é estabelecido através de exames como o hemograma, contagem diferencial de leucócitos e imunofenotipagem (HALLEK et al., 2018). A suspeita da doença ocorre comumente de maneira acidental em exames de rotina, visto que a LLC é frequentemente indolente em seus estágios iniciais. Ao hemograma, o paciente apresenta uma leucocitose com linfocitose absoluta ( $\geq 5000$  linfócitos/ $\mu\text{L}$ ) de pequenos linfócitos com cromatina densa, núcleo redondo e presença de sombras de Gumprecht no estiraço sanguíneo com duração de pelo menos 3 meses (KIPPS et al., 2017) (Figura 1).

A presença de pró-linfócitos no sangue periférico de pacientes com LLC pode acontecer, sendo um possível fator prognóstico visto que seu aumento está relacionado a um curso mais grave da doença. O pró-linfócito é a célula anterior ao linfócito maduro na maturação linfocítica, é uma célula com alta relação núcleo/citoplasma, cromatina mais frouxa em comparação ao linfócito maduro e com um grande nucléolo único característico (OSCIER et al., 2016).

Imunofenotipicamente, a LLC se apresenta com a coexpressão do antígeno de superfície CD5 – tipicamente encontrado em linfócitos T, juntamente aos antígenos de linfócitos B CD19, CD20 e CD23. Porém, alguns marcadores como CD43, CD79b, CD81, CD200 ou ROR1 podem ser necessários em casos que haja dúvida, refinando o diagnóstico (RAWSTRON et al., 2018).

**Figura 1:** Principais achados em uma lâmina de paciente com LLC. (a) Linfócito pequeno típico da LLC; (b) Sombra nuclear/sombra de Gumprecht; (c) Pró-linfócito.



Fonte de: (KIPPS et al., 2017).

## 1.4 Tratamento

O tratamento da LLC depende do estágio da doença. Para isso, é necessário verificar se a doença é estável ou progressiva, ou seja, caso a doença for estável ou de baixo risco (Rai 0 ou Binet A) nenhum tratamento deverá ser aplicado; se a doença mostrar progressão (insuficiência progressiva da MO, anemia e plaquetopenia, organomegalia e sintomas B) o paciente deverá ser tratado (HALLEK et al., 2018).

A primeira linha de tratamento para pacientes em boa condição física com LLC ativa e sintomática é o tratamento quimioimunoterápico. Esse tratamento utiliza o análogo de purina fludarabina, o agente alquilante ciclofosfamida e o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab (FCR). Essa combinação se mostrou mais eficaz em comparação ao tratamento quimioterápico com fludarabina e ciclofosfamida (FC) em pacientes previamente tratados, e obteve bons resultados em pacientes com a região variável da cadeia pesada da imunoglobulina não mutada (IGHV), com a del(13q), trissomia do 12 ou del(11q) (FISCHER et al., 2016), no entanto, não obteve sucesso no aumento da sobrevida de pacientes com a del(17p) (ROBAK et al., 2010).

Durante várias décadas, o tratamento com o agente alquilante clorambucil foi considerado o tratamento “ouro” de primeira linha para LLC por possuir vantagens como baixa toxicidade e baixo custo. Contudo, possui desvantagens como a baixa capacidade de provocar resposta completa (RC) nos pacientes (CLL TRIALLISTS, 1999).

Entre os análogos de purinas, a fludarabina é de longe a mais utilizada. Esse medicamento se mostrou mais eficiente quando comparado a tratamentos contendo agentes alquilantes, tratamentos quimioterápicos ou o tratamento com clorambucil (STEURER et al., 2006). No entanto, o uso da fludarabina está associado ao desenvolvimento de Anemia Hemolítica Autoimune em pacientes com LLC (NISHIDA et al., 2006).

A única cura definitiva para a LLC é o transplante de medula óssea (TMO), e só deve ser discutida em pacientes de mau prognóstico com del(17p) ou mutação do *TP53*, além de pacientes que são refratários aos medicamentos análogos de purinas ou que têm resposta curta à quimioimunoterapia (DREGGER et al., 2014).

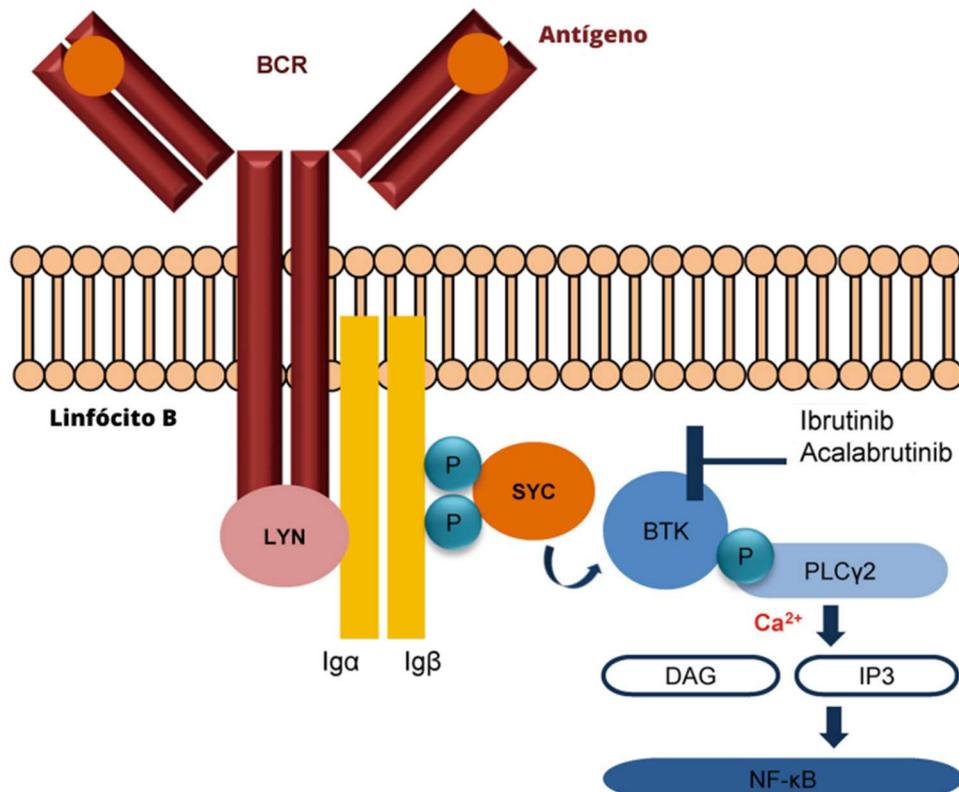
### 1.4.1 Inibidores de BTK

A Tirosina Quinase de Bruton (BTK) é uma enzima essencial na fisiopatologia LLC, tendo em vista que está envolvida na transmissão de sinais envolvidos na proliferação e sobrevivência de células B malignas (BUGGY; ELIAS, 2012).

A BTK é uma tirosina quinase que pertence à família TEC de proteínas, uma subclasse de proteínas quinases que possuem um domínio quinase característico conhecido como domínio TEC (TKD), cujo papel crucial é a fosforilação de resíduos de tirosina em proteínas-alvo e sua consequente ativação, culminando na estimulação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B o qual vai favorecer a geração de respostas celulares como proliferação e sobrevivência celular (MOHAMED et al., 2009; KIM, 2019).

Os inibidores ibrutinibe e acalabrutinibe agem diretamente sobre essa enzima, ligando-se covalentemente a um resíduo de cisteína e bloqueando o sítio ativo da proteína, o que impede sua atividade quinase, isto é, de transferência de grupamentos fosfato (Figura 2). Dessa forma, os inibidores de BTK podem inibir a proliferação e a sobrevivência de células malignas da LLC (BARF et al., 2017).

**Figura 2:** Via de sinalização do BCR e localização da BTK.



Fonte: adaptado de (KIM, 2019).

#### 1.4.1.1 Ibrutinibe

O ibrutinibe pertence à primeira geração de inibidores de BTK e foi desenvolvido para o tratamento de neoplasias hematológicas malignas, principalmente a LLC. Esse medicamento demonstrou eficácia em pacientes com LLC refratária/recidivante através da sua capacidade de inibir seletivamente a BTK de forma irreversível. A droga é rapidamente absorvida e eliminada após administração oral, com pico de concentração entre 1–2h após ingestão e com meia-vida de 2–3h (DAVIDS; BROWN, 2014).

O ibrutinibe demonstrou respostas duráveis em pacientes com LLC refratária/recidivante e previamente não tratados, com respostas equivalentes em pacientes com marcadores de alto risco como a del(17p). Além disso, o ibrutinibe também alcançou altas respostas em pacientes com Linfoma de Células do Manto (LCM), aumentando a sobrevida livre de progressão (DAVIDS; BROWN, 2014).

Entretanto, por ser menos seletivo, o ibrutinibe interfere na ação de outras enzimas quinases como EGFR, TEC, ITK e TXK (HONIGBERG et al., 2010), e consequentemente outras vias de sinalização além da via do BCR. Isso infere em maior capacidade de gerar efeitos adversos nos pacientes com LLC, como irritação da pele, diarreia, artralgias e mialgias, fibrilação atrial e hemorragia grave (O'BRIEN et al., 2014).

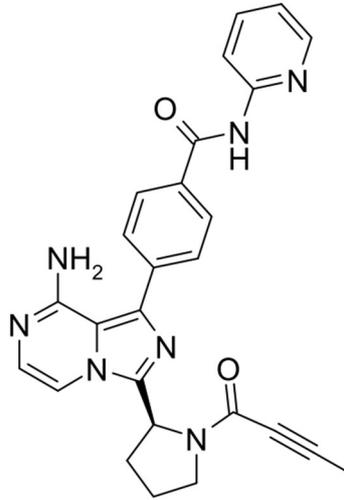
#### 1.4.1.2 Acalabrutinibe

O acalabrutinibe, um inibidor de BTK de segunda geração, mais potente e seletivo quando comparado ao ibrutinibe, foi aprovado em 2019 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de pacientes com LLC refratária/recidivante. Por ser mais seletivo, o acalabrutinibe possui melhor tolerabilidade tendo em vista que tem menor impacto sobre outras vias de sinalização e, consequentemente, uma menor chance de interações medicamentosas e efeitos colaterais (BYRD et al., 2016) em comparação ao ibrutinibe.

O acalabrutinibe possui um núcleo central que contém um anel aromático de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio. Esse anel é ligado a uma estrutura de seis membros contendo nitrogênio e um grupo acrilamida. Este, é responsável por

se ligar covalentemente à BTK (Figura 3).

**Figura 3:** Estrutura molecular do acalabrutinibe.

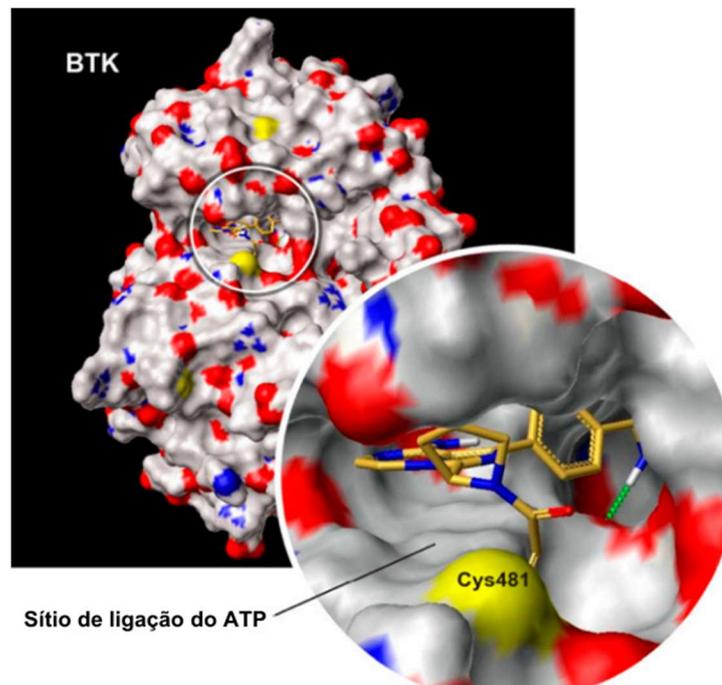


Acalabrutinib

Fonte: retirado de (BARF et al., 2017).

Assim como o ibrutinibe, o acalabrutinibe se liga ao sítio ativo da BTK de forma irreversível, inibindo sua ação. A ligação do acalabrutinibe ocorre no resíduo de cisteína localizado na posição 481 da BTK (Figura 4). Esse resíduo é uma parte crítica do sítio ativo da BTK, localizado justamente onde ocorre a transferência de grupos fosfato durante a sinalização celular e a consequente ativação de outras proteínas da via do BCR (BARF et al., 2017).

**Figura 4:** Localização molecular do sítio de ligação do acalabrutinibe à BTK.



Fonte adaptado de: (BARF et al., 2017)

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar a utilização do inibidor de BTK acalabrutinibe em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica refratária/recidivante.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o mecanismo de ação do acalabrutinibe;
- Avaliar o impacto terapêutico do acalabrutinibe em pacientes com LLC refratária/recidivante;
- Comparar o acalabrutinibe com outras terapias para LLC.

### **3 METODOLOGIA**

Este trabalho se trata de uma Revisão Integrativa de Literatura. Foi feita uma busca em diferentes bancos de dados de literatura científica com o intuito de obter dados objetivos acerca do tema proposto nesta monografia. As plataformas utilizadas para este fim foram: PubMed, Scopus e Periódicos CAPES. Foram utilizados os descritores “Leucemia Linfocítica Crônica”, “acalabrutinibe”, “refratária”, “recidivante” com o auxílio dos booleanos “AND” e “NOT” para artigos de inclusão e exclusão, respectivamente. Foram incluídos os trabalhos a partir de 2016, em inglês e português. Artigos que utilizaram o acalabrutinibe exclusivamente em pacientes com LLC não tratada foram excluídos, assim como artigos de revisão.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após leitura crítica dos artigos, foram selecionados 7 trabalhos que avaliaram a utilização do acalabrutinibe em pacientes refratários ou recidivantes (R/R) para LLC.

Tabela 4: Artigos sobre utilização do acalabrutinibe em pacientes com LLC R/R.

<b>Autor(es)</b>	<b>Título do trabalho</b>	<b>Descrição do estudo</b>
(GHIA et al., 2020)	ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	Estudo realizado em pacientes com LLC refratária/recidivante que avaliou a monoterapia com acalabrutinibe em comparação à outras terapias de combinação medicamentosa
(BYRD et al., 2016)	Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia	Avaliou a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e segurança do acalabrutinibe em pacientes com LLC recidivante
(BYRD et al., 2020)	Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results	Estudo de fase II com 134 pacientes refratários e recidivantes para LLC tratados com acalabrutinibe
(ROGERS et al., 2021)	Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia	Avaliou o desempenho do acalabrutinibe em pacientes intolerantes ao ibrutinibe ou que descontinuaram o tratamento devido a EAs

(WOYACH et al., 2020)	Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	Avaliou a utilização de acalabrutinibe e obinutuzumabe em associação em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes refratários/recidivantes para LLC
(BYRD; HILMEN et al., 2021)	Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial	Comparou as monoterapias com acalabrutinibe e ibrutinibe em 533 pacientes refratários/recidivantes
(SUN et al., 2020)	Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib	Avaliou a eficácia, farmacodinâmica e taxa de ressíntese do acalabrutinibe em pacientes refratários/recidivantes

Fonte: Autor, 2023

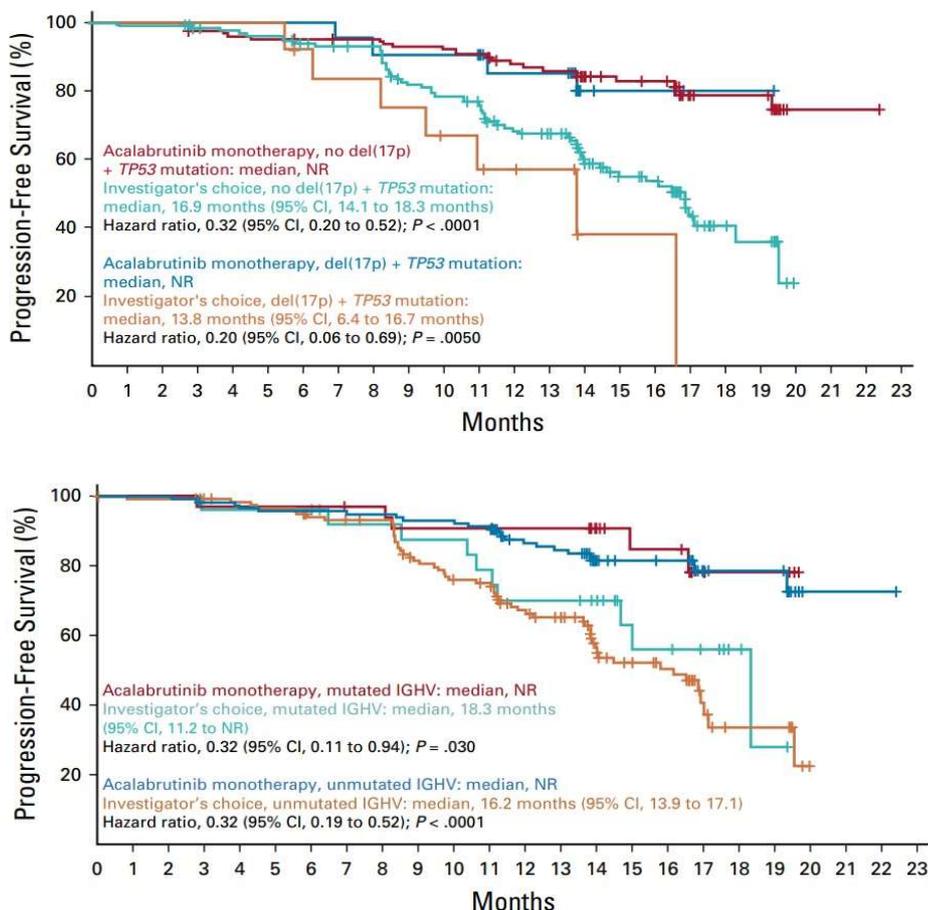
Um estudo de fase III multicêntrico randomizado e aberto, intitulado ASCEND (GHIA et al., 2020) avaliou o desempenho da monoterapia com acalabrutinibe em pacientes com LLC refratária ou recidivante em comparação à “escolha do investigador”. As terapias comparativas do investigador utilizadas nos pacientes desse trabalho foram a associação do medicamento idelalisibe com o rituximabe (I-R) ou bendamustina com o rituximabe (B-R).

Os critérios de elegibilidade foram: ter idade igual ou superior a 18 anos, ter LLC e ter tido pelo menos um tratamento sistêmico previamente. Além disso, foi utilizado o score da *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* para avaliar a capacidade do paciente de realizar atividades diárias e indicar sua qualidade de vida. Pacientes com Score igual ou abaixo de 2 foram incluídos, isto é, pacientes

que são capazes de realizar autocuidado e com boa qualidade de vida. Um total de 398 pacientes foram obtidos por elegibilidade, dos quais 310 foram selecionados aleatoriamente e divididos para o tratamento, ou seja, 155 pacientes foram divididos para receber a terapia com acalabrutinibe, enquanto os 155 restantes receberam o tratamento do investigador (I-R ou B-R).

O acalabrutinibe foi administrado oralmente duas vezes ao dia, na dosagem de 100mg. Após 16 meses de acompanhamento, a monoterapia com acalabrutinibe apresentou uma Sobrevida Livre de Progressão (SLP) superior em comparação aos regimes de combinação I-R e B-R, inclusive em subgrupos de pacientes com características de alto risco como del(17p) com mutação do TP53, del(11q) ou região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IGHV) não mutada (Figura 5). A SLP após 12 meses foi de 88% (Intervalo de confiança IC 95%, 81% a 92%) para o tratamento monoterápico com acalabrutinibe e 68% (95% IC, 58% a 76%) para a combinação I-R e 69% (95% IC, 50% a 82%) para B-R (GHIA et al., 2020).

**Figura 5:** Sobrevida livre de progressão dos pacientes com *TP53* mutado e IGHV não mutado.



Fonte: retirado de (GHIA et al., 2020)

Além disso, a Taxa de Resposta Global (TRG) avaliada por um comitê de revisão independente (IRC), foi semelhante entre o grupo de monoterapia com acalabrutinibe (81%) e o grupo de escolha do investigador (75%). Outro fator analisado, a mediana da Duração da Resposta (DDR), não foi alcançada (NR) com a monoterapia de acalabrutinibe no período do estudo, ao contrário da terapia com a escolha do investigador, cuja DDR foi de 13,6 meses (IC 95, 11,9 meses a NR) (GHIA et al., 2020); a Sobrevida Global (SG) não foi alcançada em nenhum dos grupos de tratamento, em outras palavras, não houve dados suficientes para determinar a SG, sendo necessário um acompanhamento mais longo.

Após 12 meses, 89% dos pacientes sob terapia monoterápica de acalabrutinibe e cerca de 80% do grupo da escolha do investigador não receberam tratamento subsequente para LLC e, dessa forma, o acalabrutinibe foi mais eficaz em controlar a doença e evitar a necessidade de iniciar um novo tratamento. (GHIA et al., 2020).

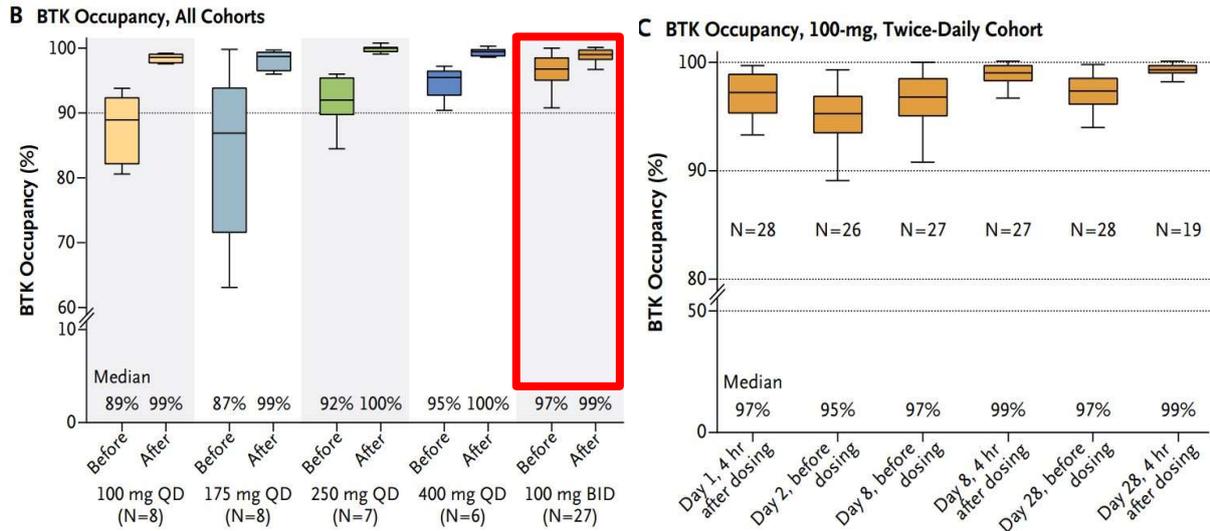
Byrd et al., (2016) verificaram a utilização de acalabrutinibe em pacientes com LLC recidivante incluindo análises farmacocinéticas, como a taxa de ocupação da BTK pelo acalabrutinibe, ou seja, o nível de ligação do medicamento à BTK por método de citometria de fluxo intracelular. A medição dessa ligação também foi feita em células mononucleares do sangue periférico, com auxílio de sonda análoga (uma molécula projetada para se assemelhar ao acalabrutinibe) marcada com biotina e avaliada antes e depois da administração oral do acalabrutinibe. Além disso, foram feitos exames regulares para avaliar o estado da LLC, como avaliação dos níveis de imunoglobulina (Ig) sérica, exames radiológicos, biópsia de medula óssea e o número de células T, células NK e monócitos.

Um total de 61 pacientes com média de 62 anos de idade (dos quais foram obtidos a avaliação citogenética, níveis séricos de  $\beta$ 2-microglobulina, status mutacional da IGHV e com LLC recidivante) participaram do estudo. Os pacientes foram divididos em duas coortes principais: uma sob o regime de 100mg, 175mg, 250mg ou 400mg com administração uma vez ao dia e outra coorte sob o regime de 100mg duas vezes ao dia. O acalabrutinibe foi rapidamente absorvido e eliminado após administração oral, sem ocorrência de acumulação da droga no plasma. O pico médio de concentração plasmática ocorreu entre 0,6 e 1,1 horas após a administração, com meia-vida média de 1 hora em todos os grupos do estudo (BYRD et al., 2016).

A taxa de ocupação da BTK pelo acalabrutinibe foi de 99 a 100% 4 horas após

administração, e variou de 87 a 95% antes da administração no grupo com dosagem única diária. O grupo sob regime com dosagem duas vezes ao dia apresentou ocupação da BTK de 99% 4 horas após administração e 97% antes da administração nos dias 8 e 28 do tratamento, o que mostra alta seletividade do acalabrutinibe à BTK (BYRD et al., 2016) (Figura 6).

**Figura 6:** Taxa de ocupação da BTK em diferentes dosagens e taxa de ocupação na dosagem de 100mg duas vezes ao dia.



Fonte: adaptado de (BYRD et al., 2016).

Os principais efeitos adversos (EAs) observados foram de grau 1 (leves) ou 2 (moderados) e se resolveram ao longo do tempo. Os eventos adversos mais comuns foram: dor de cabeça (43%), diarreia (39%) e aumento de peso (26%), sem ocorrência de eventos de grau 3 (graves) ou 4 (gravíssimos) para dor de cabeça ou diarreia. Nesse estudo, não foram relatados casos de hemorragia grave ou fibrilação atrial (FA). Diarreia severa, irritação da pele, artralgia ou mialgia, hematomas e sangramentos ocorreram em não mais que 2% dos pacientes. Apenas uma morte devido à pneumonia ocorreu durante o estudo. Os níveis séricos de Ig não mostraram mudança clínica significativa ao longo do tempo em pacientes que não receberam Ig intravenosa. Números de linfócitos T, células NK e monócitos também não apresentaram mudança significativa (BYRD et al., 2016).

Após um acompanhamento médio de 14,3 meses dos 60 pacientes que puderam ser avaliados, foi obtida uma TRG de 95%, o que inclui 85% pacientes com resposta parcial e 10% com resposta parcial com linfocitose. 98% dos pacientes tiveram redução da linfadenopatia e 61% tiveram linfocitose relacionada ao tratamento. Houve aumento da contagem absoluta de linfócitos de, em média, 40%

em relação à linha de base do estudo. Dos 16 pacientes com sintomas B, 88% obtiveram resolução dos sintomas ao fim do 3º ciclo e em 100% ao final do 9º ciclo (BYRD et al., 2016).

Entre os 18 pacientes com a del(17p), apenas um teve progressão da doença durante a terapia, o qual após análise genética foi verificada mutação C481S no sítio ativo da BTK (clone majoritário) e mutação L845F no gene *PLCγ2*. Essas mutações foram relatadas em pacientes que também tiveram progressão com outro inibidor de BTK, o ibrutinibe (BYRD et al., 2016).

Outro estudo multicêntrico de fase 2 também feito por Byrd e colaboradores no ano de 2020 avaliou a eficácia, segurança, dose recomendada, farmacodinâmica e farmacocinética do acalabrutinibe em 135 pacientes com LLC refratária/recidivante. O acalabrutinibe se mostrou eficaz independente das características genômicas dos pacientes. Pacientes com cariótipo complexo (pacientes com 3 ou mais alterações cromossômicas), pacientes com del(17p), del(11q) e com a IGHV não mutada apresentaram elevada TRG (BYRD et al., 2020).

A dose recomendada obtida foi a de 100mg duas vezes ao dia, devido à sua eficácia, segurança e melhor da ocupação da BTK quando comparado a dosagem de 200mg uma vez ao dia ou outras combinações. Essa dosagem proporcionou uma menor variabilidade entre os pacientes e apresentou uma resposta mais duradoura com perfil de segurança mais favorável (BYRD et al., 2020).

Esse estudo também avaliou a proporção de linfócitos T CD8+ capazes de produzir interferon gama (IFN $\gamma$ ) e o nível de expressão do receptor de morte programada 1 (PD-1) em linfócitos T CD4+. Foi observado que, após 6 meses da terapia com acalabrutinibe, a proporção de células T CD8+ aumentou para um nível semelhante ao observado em indivíduos saudáveis. Além disso, os níveis de PD-1 nos linfócitos T diminuiu após 6 meses de terapia (34,7% a 28,1%). Esses dados são importantes, pois pacientes com LLC têm uma ativação crônica de linfócitos T, o que induz um estado de exaustão dessas células (BYRD et al., 2020).

Um estudo feito por Rogers e colaboradores em 2021 avaliou a eficácia do acalabrutinibe em pacientes com LLC R/R que são intolerantes ao ibrutinibe ou que não conseguiram continuar o tratamento com o ibrutinibe em decorrência de eventos adversos. 60 pacientes previamente tratados com ibrutinibe foram selecionados para iniciar um tratamento com acalabrutinibe em dosagem de 100mg duas vezes ao dia. Foi obtido uma TRG de 73% e com uma mediana de SLP que não foi alcançada

durante o período do estudo, o que demonstra um controle duradouro da LLC em pacientes refratários ou recidivantes que não toleraram o ibrutinibe.

Nesse estudo, os EAs mais frequentes de qualquer grau foram diarreia, dor de cabeça, contusão, tontura, infecção do trato respiratório superior e tosse. EAs de grau  $\geq 3$  foram pneumonia, neutropenia, linfocitose e plaquetopenia. Entretanto, cabe ressaltar que os EAs foram gerenciáveis a partir da manutenção da dose do acalabrutinibe e apenas uma pequena parcela dos pacientes descontinuou o tratamento devido aos EAs (ROGERS et al., 2021).

Comparando as monoterapias de acalabrutinibe e ibrutinibe em 533 pacientes R/R (268 = acalabrutinibe; 265 = ibrutinibe), Byrd e colaboradores (2021) conseguiram traçar um perfil de segurança mais positivo para o acalabrutinibe quando comparados os resultados. Sob essa ótica, o acalabrutinibe foi menos descontinuado devido a EAs (14,7% = 39 pacientes) em comparação ao ibrutinibe (21,3% = 56 pacientes), ou seja, isso demonstra uma melhor tolerabilidade e segurança do acalabrutinibe em relação ao ibrutinibe, tendo em vista sua melhor seletividade à BTK. O acalabrutinibe ocasionou menos EAs como eventos adversos cardiovasculares (fibrilação atrial), diarreia, dor de cabeça, artralgia, infecção do trato urinário e hipertensão em comparação ao ibrutinibe. No entanto, a incidência de EAs de grau 3 (graves) ou superior foi semelhante entre os dois medicamentos.

Quanto à eficácia, ambos medicamentos mostraram uma mediana de SLP de 38,4 meses, inclusive nos subgrupos dos pacientes portadores das deleções del(17p) e del(11q) e independentemente da quantidade de terapias prévias. A TRG foi de 81% para o acalabrutinibe (217 de 268; IC 95%, 75,8 a 85,2%) e 77% para o ibrutinibe (204 de 265; IC 95%, 71,5 a 81,6%) (Tabela 5).

**Tabela 5:** Comparação entre o Ibrutinibe e o Acalabrutinibe.

	<b>Ibrutinibe n=265 (%)</b>	<b>Acalabrutinibe n=268 (%)</b>
<b>Sobrevida Livre de Progressão (SLP)</b>	38,4 meses	38,4 meses
<b>Taxa de descontinuação devido a EAs</b>	56 pacientes (21,3%)	39 pacientes (14,7%)
<b>Taxa de Resposta Global (TRG)</b>	204 de 265 (77%)	217 de 268 (81%)

Fonte: adaptado de (BYRD et al., 2021).

Dessa forma, ambos os medicamentos conseguiram induzir uma resposta em pacientes com LLC refratária ou recidivante com uma leve superioridade do acalabrutinibe (BYRD et al., 2021).

WOYACH et al. (2020) associaram o acalabrutinibe com o anticorpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumabe em pacientes sem tratamento prévio para LLC, ou seja, que nunca haviam sido tratados e em pacientes R/R. Essa associação obteve resultados semelhantes em ambos os grupos. Especificamente, as TRGs foram de 95% para pacientes sem tratamento prévio e 92% para pacientes refratários ou recidivantes. Além disso, 32% dos pacientes sem tratamento prévio e 8% dos refratários ou recidivantes alcançaram remissão completa.

Biópsias da MO foram feitas 12 meses após o início do tratamento em pacientes com evidências de remissão completa, cuja doença residual mínima (DRM) fosse negativa através de avaliação por citometria de fluxo do sangue periférico. Após biópsia da MO, 3 de 6 (50%) pacientes do grupo sem tratamento prévio que obtiveram remissão completa tinham DRM negativa aos 12 meses. No grupo dos refratários/recidivantes não houve nenhum paciente que alcançou remissão completa e DRM negativa (WOYACH et al., 2020).

Outro estudo, feito por Sun et al. (2020), conseguiu avaliar a taxa de ressíntese de BTK nas células leucêmicas da LLC. Foi visto que as células da LLC alcançaram uma taxa de ressíntese de 11,2% ao dia (mais rápida do que nas células B normais), com ocupação semelhante da droga à BTK no sangue periférico, MO e linfonodos. Entretanto, esse estudo também relatou que a melhoria na ocupação da BTK ao longo dos primeiros 12 meses de tratamento sugere que a inibição contínua da BTK desacelera a ressíntese da BTK (SUN et al., 2020).

Dessa forma, observando os dados obtidos e analisando as informações objetivas em relação ao uso do inibidor de BTK acalabrutinibe em pacientes com LLC refratária/recidivante, nota-se sua evidente eficácia, seletividade e importante impacto terapêutico na doença. A taxa de ocupação da BTK pelo acalabrutinibe atingiu níveis ótimos antes e depois da administração oral em mais de um estudo, o que comprova sua alta seletividade.

Além disso, o acalabrutinibe se mostrou mais eficiente quando comparado a outras terapias, além de apresentar melhor tolerabilidade e segurança mesmo em pacientes com mau prognóstico (com del17p, del11q, *IGHV* não mutado etc.) e que

não responderam a nenhum tratamento anterior. O acalabrutinibe obteve melhores desempenhos quando comparado à associação entre I-R e B-R; além de mostrar melhor desempenho em comparação ao ibrutinibe em relação à eficácia e tolerabilidade, ou seja, o acalabrutinibe foi melhor em gerar respostas nos pacientes e apresentou menos EAs por ser mais seletivo que o ibrutinibe.

No entanto, apesar de mostrar resultados positivos na maioria dos pacientes, o acalabrutinibe precisa ser administrado com cuidado, pois a presença de EAs de graus 1, 2 e 3 pode ocasionar a descontinuação do tratamento, haja vista que a LLC afeta principalmente pacientes idosos e qualquer efeito adverso, mesmo que sutil à primeira vista, pode ser fator condicionante à interrupção do tratamento.

## **6 CONCLUSÃO**

Portanto, pode-se concluir que o acalabrutinibe, um inibidor de BTK de segunda geração, tem notável eficácia e capacidade de gerar resposta terapêuticas em pacientes com LLC refratária/recidivante. Fica claro que o acalabrutinibe representa uma alternativa promissora para esses pacientes, propiciando não apenas taxas de respostas relevantes e significativas, bem como uma segurança e tolerabilidade aceitáveis. Contudo, cabe ressaltar que, embora esses resultados sejam promissores, devem-se realizar mais estudos de longo prazo como, por exemplo, a associação do acalabrutinibe com outros medicamentos, para consolidar essas descobertas e confirmar sua eficácia e segurança no tratamento da LLC.

## REFERÊNCIAS

BARF, T. et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 363, n. 2, p. 240–252, 7 set. 2017.

BASSIG, B. A. et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. **Cancer Epidemiology**, v. 42, p. 15–23, jun. 2016.

BINET, J. L. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. **Cancer**, v. 48, n. 1, p. 198–206, 1 jul. 1981.

BUGGY, J. J.; ELIAS, L. Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and Its Role in B-cell Malignancy. **International Reviews of Immunology**, v. 31, n. 2, p. 119–132, 21 mar. 2012.

BURGER, J. A. et al. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. **Blood**, v. 114, n. 16, p. 3367–3375, 15 out. 2009.

BYRD, J. C. et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 4, p. 323–332, 28 jan. 2016.

BYRD, J. C. et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. **Blood**, v. 135, n. 15, p. 1204–1213, 9 abr. 2020.

BYRD, J. C. et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 31, p. 3441–3452, 1 nov. 2021.

CALIGARIS-CAPPIO, F. Role of the microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 123, n. 3, p. 380–388, 20 out. 2003.

CLL TRIALLISTS. Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 10, p. 861–868, 19 maio 1999.

DAVIDS, M. S.; BROWN, J. R. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. **Future Oncology**, v. 10, n. 6, p. 957–967, maio 2014.

DÖHNERH. et al. 11q Deletions Identify a New Subset of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Characterized by Extensive Nodal Involvement and Inferior Prognosis. **Blood**, v. 89, n. 7, p. 2516–2522, 1 abr. 1997.

DREGER, P. et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? **Blood**, v. 124, n. 26, p. 3841–3849, 18 dez. 2014.

FISCHER, K. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. **Blood**, v. 127, n. 2, p. 208–215, 14 jan. 2016.

GHIA, P. et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 25, p. 2849–2861, 1 set. 2020.

HALLEK, M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**, v. 131, n. 25, p. 2745–2760, 21 jun. 2018.

HALLEK, M.; AL-SAWAF, O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. **American Journal of Hematology**, v. 96, n. 12, p. 1679–1705, 1 dez. 2021.

HENDRIKS, R. W.; YUVARAJ, S.; KIL, L. P. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 4, p. 219–232, 24 mar. 2014.

HONIGBERG, L. A. et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell

malignancy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 29, p. 13075–13080, 6 jul. 2010.

KIM, H.-O. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 2, p. 171–181, 31 jan. 2019.

KIPPS, T. J. et al. Chronic lymphocytic leukaemia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 16096, p. 16096, 19 jan. 2017.

KLEIN, U. et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 Cluster Controls B Cell Proliferation and Its Deletion Leads to Chronic Lymphocytic Leukemia. **Cancer Cell**, v. 17, n. 1, p. 28–40, jan. 2010.

LANDAU, D. A. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. **Nature**, v. 526, n. 7574, p. 525–530, out. 2015.

MALEKI, Y. et al. NOTCH1, SF3B1, MDM2 and MYD88 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Oncology Letters**, 19 fev. 2019.

MOHAMED, A. J. et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. **Immunological Reviews**, v. 228, n. 1, p. 58–73, 1 mar. 2009.

NISHIDA, H. et al. Fludarabine-associated autoimmune hemolytic anemia occurring in B-cell chronic lymphocytic leukemia. **Leukemia Research**, v. 30, n. 12, p. 1589–1590, dez. 2006.

O'BRIEN, S. et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 15, n. 1, p. 48–58, 2014.

OSCIER, D. et al. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. **British Journal of Haematology**, v. 174, n. 5, p. 767–775, 6 maio 2016.

RAI, K. R. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. **Blood**, v. 46, n. 2, p. 219–234, 1 ago. 1975.

RAWSTRON, A. C. et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. **Cytometry. Part B, Clinical Cytometry**, v. 94, n. 1, p. 121–128, 1 jan. 2018.

ROBAK, T. et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 10, p. 1756–1765, 1 abr. 2010.

ROGERS, K. A. et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, v. 106, n. 9, p. 2364–2373, 18 mar. 2021.

STEURER, M. et al. Purine Antagonists for Chronic Lymphocytic Leukaemia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 4, 19 jul. 2006.

SUN, C. C. L. et al. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. **Blood**, 20 mar. 2020.

THE INTERNATIONAL CLL-IPI WORKING GROUP. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 6, p. 779–790, jun. 2016.

WOYACH, J. A. et al. Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. **Cancer Discovery**, v. 10, n. 3, p. 394–405, 1 mar. 2020.

ZENZ, T. et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. **Blood**, v. 112, n. 8, p. 3322–3329, 15 out. 2008.

ZENZ, T. et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 1, p. 37–50, 3 dez. 2009.