



ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

ACALABRUTINIB IN THE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

ACALABRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Carollayne Mendonça Rocha¹, Breno Camargo Ribeiro², Gustavo Dourado Franco², Hugo Abboud², Isabella Sales dos Santos², João Pedro Guedes Pinto², Julia de Oliveira Lima², Murilo Monroe Mota², Vinicius do Prado², Eric Azara de Oliveira²

e463311

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i6.3311>

PUBLICADO: 06/2023

RESUMO

Introdução: A leucemia linfocítica crônica é a leucemia adulta mais comum. É caracterizada pela expansão clonal de células B maduras CD5 + no sangue, medula óssea e tecidos linfóides. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e os eventos adversos ao uso do Acalabrutinibe no tratamento de leucemia linfocítica crônica. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi “O acalabrutinibe é eficaz no tratamento de leucemia linfocítica crônica?”. A busca pelos artigos ocorreu nas principais bases de dados (PubMed e Scielo) a partir dos termos “acalabrutinib” e “chronic lymphocytic leukemia”, combinados entre si por operadores booleanos. **Resultados e discussão:** Em comparação com o ibrutinibe, o acalabrutinibe é altamente seletivo e caracterizado pela falta de inibição em relação a outras quinases. As comparações de sobrevida global favoreceram a monoterapia com acalabrutinibe e em combinação com obinutuzumabe sobre todos os comparadores. A monoterapia com acalabrutinibe também foi associada a sobrevida livre de progressão estatisticamente melhorada em relação a obinutuzumabe-clorambucil. **Conclusão:** O acalabrutinib é um tratamento eficaz e seguro da leucemia linfocítica crônica. O acalabrutinibe mais obinutuzumabe ou a monoterapia com acalabrutinibe foram associados a uma eficácia melhorada em relação à imunoterapia padrão.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento. Leucemias. Imunoquimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia is the most common adult leukemia. It is characterized by clonal expansion of mature CD5+ B cells into blood, bone marrow, and lymphoid tissues. **Objectives:** To evaluate the efficacy and adverse events of the use of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. **Materials and methods:** This is an integrative review, in which the guiding question was “Is acalabrutinib effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia?”. The search for articles was carried out in the main databases (PubMed and Scielo) using the terms “acalabrutinib” and “chronic lymphocytic leukemia”, combined using Boolean operators. **Results and Discussion:** Compared to ibrutinib, acalabrutinib is highly selective and characterized by a lack of inhibition towards other kinases. Overall survival comparisons favored acalabrutinib alone and in combination with obinutuzumab over all comparators. Acalabrutinib monotherapy was also associated with statistically improved progression-free survival over obinutuzumab-chlorambucil. **Conclusion:** Acalabrutinib is an effective and safe treatment of chronic lymphocytic leukemia. Acalabrutinib plus obinutuzumab or acalabrutinib monotherapy were associated with improved efficacy over standard immunochemotherapy.

KEYWORDS: Treatment. Leukemias. Immunochemotherapy.

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más frecuente en adultos. Se caracteriza por la expansión clonal de células B CD5+ maduras en la sangre, la médula ósea y los tejidos linfoides. **Objetivos:** Evaluar la eficacia y los eventos adversos del uso de acalabrutinib en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. **Materiales y métodos:** Se trata de una revisión integradora, en la que la pregunta orientadora fue “¿Es efectivo el acalabrutinib en el tratamiento de la

¹ Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.

² Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

leucemia linfocítica crônica?”. La búsqueda de artículos se realizó en las principales bases de datos (PubMed y Scielo) utilizando los términos “acalabrutinib” y “crónica linfocítica leucemia”, combinados mediante operadores booleanos. Resultados y Discusión: Comparado con ibrutinib, acalabrutinib es altamente selectivo y se caracteriza por una falta de inhibición hacia otras quinasas. Las comparaciones de supervivencia general favorecieron a acalabrutinib solo y en combinación con obinutuzumab sobre todos los comparadores. La monoterapia con acalabrutinib también se asoció con una supervivencia libre de progresión estadísticamente superior a la de obinutuzumab-clorambucilo. Conclusión: Acalabrutinib es un tratamiento eficaz y seguro de la leucemia linfocítica crónica. Acalabrutinib más obinutuzumab o la monoterapia con acalabrutinib se asociaron con una mayor eficacia en comparación con la inmunoterapia estándar.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento. Leucemias. Inmunoquimioterapia.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a leucemia adulta mais comum. É caracterizada pela expansão clonal de células B maduras CD5 + no sangue, medula óssea e tecidos linfóides. (1) A LLC geralmente exibe características heterogêneas, como nódulos brilhantes mal definidos, denominados centros de proliferação, com células de fundo ricas em cromatina. (2) No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes é assintomática e a observação é a abordagem de tratamento padrão. Durante a vigilância e espera, os pacientes com LLC apresentam disfunção imunológica e uma alta predisposição para infecções e segundo câncer primário. (3) Certas características genômicas preveem a progressão precoce, incluindo *status* do gene variável de cadeia pesada de imunoglobulina não mutado (*IGHV*), anormalidades citogenéticas de interfase [del(17p), del(11q)], proteína tumoral 53 mutada (*TP53*), cariótipo complexo e aumento de $\beta 2$ -microglobulina. (4)

Até recentemente, a quimioimunoterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, bendamustina e rituximabe, ou clorambucil e obinutuzumabe era o padrão de tratamento para pacientes virgens de tratamento que estavam fisicamente aptos ou tinham condições coexistentes. (5) Os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK) mudaram significativamente o tratamento da LLC. A compreensão do papel do BTK na patogênese da doença levou ao desenvolvimento do ibrutinibe, um inibidor covalente da tirosina quinase de Bruton que melhorou a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com LLC em comparação com as terapias convencionais. Estudos clínicos de ibrutinibe demonstraram eficácia em pacientes com LLC recidivante, incluindo aqueles com del(17p), e pacientes com LLC não tratados anteriormente. No entanto, o ibrutinibe está associado a eventos adversos distintos (EAs), incluindo diarreia, erupção cutânea, artralgias, sangramento, hipertensão e fibrilação atrial, bem como descontinuação do tratamento devido a EAs em aproximadamente 8% a 19% dos pacientes. (6, 7, 8).

A tirosina quinase de Bruton desempenha um papel significativo na sobrevivência, proliferação e adesão de linfócitos B malignos na leucemia linfocítica crônica. Os inibidores de BTK transformaram o gerenciamento da LLC. (9) Acalabrutinibe (ACP-196) é um inibidor covalente, altamente seletivo de BTK de última geração com menos inibição do que outras quinasas. O acalabrutinibe foi aprovado para o tratamento de pacientes virgens de tratamento e com LLC



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

recidivante/refratária/linfoma linfocítico de pequenas células com base em 2 estudos de fase 3, ELEVATE-TN e ASCEND. (10, 11) Acalabrutinibe mostrou atividade mínima em tipos de células não-alvo em concentrações fisiologicamente relevantes, incluindo células T, células natural killer, e linhas de células epiteliais. (8)

Esse estudo tem como objetivo reunir a literatura atual para avaliar a eficácia do Acalabrutinibe no tratamento de leucemia linfocítica crônica, assim como os principais eventos adversos associados ao uso deste medicamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia do Acalabrutinibe no tratamento de leucemia linfocítica crônica. Em virtude da grande complexidade de informações na área da saúde, fez-se fundamental a construção de ferramentas capazes de determinar etapas metodológicas mais concisas e de proporcionar melhor emprego das evidências elucidadas em inúmeros estudos. Sendo assim, a revisão integrativa permite a elaboração de uma síntese do conhecimento já relatado na literatura sobre um determinado tema, sendo, nesse caso, relacionada à eficácia do Acalabrutinibe no tratamento de LLC, além de promover uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento e reflexões para a implementação de novas intervenções. (12)

Para assegurar o rigor na condução do estudo, foram realizadas as seguintes etapas: definição do tema; elaboração da questão norteadora e do objetivo; busca na literatura; delimitação dos critérios de inclusão e exclusão; leitura dos estudos na íntegra; organização dos artigos delimitando as informações a serem utilizadas para formulação dos resultados; interpretação dos resultados e análise crítica dos estudos selecionados para desenvolvimento da discussão. A priori, o tema definido foi a eficácia do Acalabrutinibe no tratamento de leucemia linfocítica crônica. A questão norteadora foi: “O Acalabrutinibe é eficaz no tratamento de leucemia linfocítica crônica?”. Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu no mês de janeiro de 2023 por três juízes independentes, nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo. Para a busca dos artigos utilizaram-se os termos “*acalabrutinib*” e “*chronic lymphocytic leukemia*”, combinados entre si pelos operadores booleanos “*and*” e “*or*”.

Como critérios de inclusão para os resultados delimitaram-se apenas artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023. Além desse critério de inclusão, foram selecionados estudos que respondessem à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos não encontrados na íntegra, artigos de opinião, estudos de reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Esclarece-se ainda que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão. A interpretação



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Inicialmente, sem uso de critérios de inclusão e exclusão e sem filtros, foram encontrados 212 artigos. Foram aplicados os filtros de ano e texto completo disponíveis na íntegra e restaram 113 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram considerados 29 artigos para serem lidos e selecionados para o estudo. Em seguida, fez-se a avaliação crítica e obteve-se uma amostra final de 5 artigos para a revisão integrativa.

RESULTADO E DISCUSSÃO

O advento dos inibidores de tirosina quinase de Bruton revolucionou o tratamento de malignidades de células B, especialmente leucemia linfocítica crônica. O ibrutinib, o primeiro inibidor de tirosina quinase de Bruton da classe, demonstrou efeitos terapêuticos notáveis e toxicidades gerenciáveis em vários ensaios clínicos. Os inibidores de BTK de segunda geração, incluindo acalabrutinibe e zanubrutinibe, também apresentam eficácia notável. (13) Acalabrutinibe é um inibidor irreversível de tirosina quinase de Bruton administrado por via oral, caracterizado pela falta de inibição de outras quinases. (14)

A identificação dos artigos aconteceu inicialmente por ordem cronológica, iniciando a partir das publicações feitas em 2018 e finalizadas em 2023. Havendo identificação por autores, base de dados, objetivo do estudo, características metodológicas, autores, ano, título do estudo, número de pacientes e conclusão. Aplicados todos os critérios, foram incluídos cinco artigos para compor a revisão integrativa da literatura.

Tabela 1. Estudos incluídos na síntese da revisão integrativa de literatura

Autor	Ano	Título do estudo	Tipo de estudo	Conclusão
Jeff P Sharman (11)	2020	<i>Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial</i>	Ensaio clínico	O acalabrutinibe mais obinutuzumabe ou a monoterapia com acalabrutinibe foram associados a uma eficácia melhorada em relação ao obinutuzumabe-clorambucil em pacientes com leucemia linfocítica crônica virgem de tratamento. um desfecho secundário, a monoterapia com acalabrutinibe também foi associada a sobrevida livre de progressão estatisticamente melhorada em relação a obinutuzumabe-clorambucil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
 Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
 João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

Matthew S Davids (15)	2020	<i>Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis</i>	Meta análise	Acalabrutinib, como monoterapia e em combinação com obinutuzumab, mostrou sobrevida livre de progressão e sobrevida global favoráveis em comparação com terapias de primeira linha de LLC em pacientes inelegíveis para fludarabina.
Clare Sun (16)	2020	<i>Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib</i>	Ensaio clínico	O acalabrutinib é um tratamento eficaz e seguro da LLC recidivante, refratária ou virgem de tratamento de alto risco. A dosagem duas vezes ao dia aumenta a ocupação de tirosina quinase de Bruton e a regulação negativa das vias oncogênicas. A ocupação sustentada e completa do alvo é necessária para a inibição máxima das células tumorais, embora um limiar absoluto para a ocupação completa permaneça mal definido.
Anfal Alsdhan (17)	2020	<i>Pharmacodynamic Analysis of BTK Inhibition in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Acalabrutinib</i>	Ensaio clínico	Quatro horas após a última dose, a ocupação de tirosina quinase de Bruton excedeu 96% e, no vale, foi maior com duas vezes ao dia, mediana de 95,3%, do que com dose única diária, mediana de 87,6%. 48 horas após a última dose, a mediana de tirosina quinase de Bruton livre aumentou para 25,6%.
John C Byrd (18)	2021	<i>Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial</i>	Ensaio clínico	O acalabrutinibe não é inferior na sobrevida livre de progressão e fornece maior segurança com menos eventos de fibrilação atrial e interrupções devido a efeitos adversos versus ibrutinibe.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

De acordo com o estudo ELEVATE TN, fibrilação atrial foi observada em seis de 178 pacientes recebendo acalabrutinibe-obinutuzumabe, sete de 179 pacientes recebendo monoterapia com acalabrutinibe e um de 169 pacientes recebendo obinutuzumabe-clorambucil. Não foram relatadas taquiarritmias ventriculares. Hipertensão de grau 3 ou superior ocorreu em cinco pacientes no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe, quatro pacientes no grupo monoterapia com acalabrutinibe e cinco pacientes no grupo obinutuzumabe-clorambucila. Eventos hemorrágicos ocorreram em qualquer grau em 76 pacientes no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe, 70 pacientes na monoterapia com acalabrutinibe grupo e 20 pacientes no grupo obinutuzumabe-clorambucil. Os eventos hemorrágicos mais comuns foram contusão 42 pacientes no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe, 27 pacientes no grupo monoterapia com acalabrutinibe e 7 pacientes no grupo obinutuzumabe-clorambucil e petéquias 14 pacientes no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe, 16 pacientes no grupo de monoterapia com acalabrutinibe, nenhum paciente no grupo de obinutuzumabe-clorambucil. A incidência de eventos hemorrágicos de grau 3 ou superior foi a mesma com acalabrutinibe-obinutuzumabe e monoterapia com acalabrutinibe em comparação com nenhum evento no grupo obinutuzumabe-clorambucil. Dois pacientes tiveram eventos de sangramento subdural: um paciente teve dois eventos no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe e um paciente teve um evento grau 1 no grupo obinutuzumabe-clorambucila. Infecção de grau 3 ou superior ocorreu em 37 pacientes que receberam acalabrutinibe-obinutuzumabe, 25 pacientes que receberam monoterapia com acalabrutinibe e 14 pacientes que receberam obinutuzumabe-clorambucil. Um paciente no grupo de monoterapia com acalabrutinibe morreu de infecção por aspergilose. Segundas malignidades primárias foram observadas em 19 pacientes no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe, 16 pacientes no grupo monoterapia com acalabrutinibe e 13 pacientes no grupo clorambucil-obinutuzumabe. Morte por qualquer causa foi registrada em oito pacientes no grupo acalabrutinibe-obinutuzumabe, 12 pacientes no grupo monoterapia com acalabrutinibe e 15 pacientes no grupo obinutuzumabe-clorambucil. Dentre as mortes, 21 foram devido aos efeitos adversos (quatro no grupo acalabrutinib-obinutuzumab, seis no grupo monoterapia com acalabrutinib e 11 no grupo obinutuzumab-clorambucil). (11)

As comparações de sobrevida global favoreceram a monoterapia com acalabrutinibe e em combinação com obinutuzumabe sobre todos os comparadores. (15) Acalabrutinibe foi bem tolerado e produziu uma taxa de resposta global de resposta parcial ou melhor de 95,8% e uma taxa estimada de sobrevida livre de progressão em 24 meses de 91,5 % com dosagem duas vezes ao dia e uma resposta global de 79,2% e uma taxa de sobrevida livre de progressão estimada em 24 meses de 87,2% com dosagem de uma vez ao dia. (16) Uma maior ocupação alvo de tirosina quinase de Bruton foi alcançada com 100 mg de acalabrutinibe duas vezes ao dia do que com 200 mg em dose única diária. (17)

No geral, 533 pacientes foram designados aleatoriamente. No corte de dados, 124 pacientes com acalabrutinibe e 109 pacientes com ibrutinibe permaneceram em tratamento. Após um acompanhamento médio de 40,9 meses, o acalabrutinibe foi determinado como não inferior ao



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

ibrutinibe com uma sobrevida livre de progressão mediana de 38,4 meses em ambos os braços. A incidência de fibrilação atrial/flutter atrial de todos os graus foi significativamente menor com acalabrutinibe versus ibrutinibe; entre outros desfechos secundários selecionados, infecções de grau 3 ou superior e transformações de Richter foram comparáveis entre os grupos e a sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços, com 63 mortes com acalabrutinibe e 73 com ibrutinibe. Interrupção do tratamento devido a eventos adversos ocorreram em 14,7% dos pacientes tratados com acalabrutinibe e 21,3% dos pacientes tratados com ibrutinibe. (18)

Em comparação com o ibrutinibe, o acalabrutinibe é altamente seletivo e caracterizado pela falta de inibição em relação a outras quinases. In vitro, a seletividade do acalabrutinibe parece ser comparável à do tirabrutinibe e maior em comparação com o ibrutinibe, zanubrutinibe e spebrutinibe. Essa seletividade aprimorada deve limitar a ocorrência de efeitos adversos fora do alvo relacionados ao ibrutinibe. Além da redução dos efeitos colaterais, o objetivo do acalabrutinibe também é manter os excelentes resultados terapêuticos do primeiro composto da categoria. estudos in vitro mostraram que a taxa de morte celular induzida por drogas é ligeiramente maior para o ibrutinibe do que para o acalabrutinibe, possivelmente devido aos efeitos fora do alvo do ibrutinibe. Por outro lado, os dois medicamentos têm um efeito diferencial nos linfócitos T saudáveis. o acalabrutinibe confirmou sua potente inibição e seletividade de tirosina quinase de Bruton in vivo e mostrou uma inibição significativa da proliferação de células da leucemia linfocítica crônica, juntamente com redução da carga tumoral e aumento da sobrevida em comparação com camundongos que receberam o veículo. (19)

CONCLUSÃO

Em um cenário de vários tratamentos aprovados para LLC, o acalabrutinibe surgiu como uma opção de terapia viável. Como inibidor de tirosina quinase de Bruton de segunda geração, demonstrou eficácia e perfil favorável de segurança e toxicidade. mostrou sobrevida livre de progressão e sobrevida global favoráveis em comparação com terapias de primeira linha. O acalabrutinibe mais obinutuzumabe ou a monoterapia com acalabrutinibe foram associados a uma eficácia melhorada em relação à imunoterapia padrão. Mais estudos devem ser feitos para elucidar a relação entre efeito terapêutico e reações adversas nos pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica.

REFERÊNCIAS

1. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. J Clin Exp Hematop. 2020 Dec 15;60(4):146-158. doi: 10.3960/jslrt.20036. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33148933; PMCID: PMC7810248.
2. Yoshino T, Tanaka T, Sato Y. Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and other indolent lymphomas, including mantle cell lymphoma. J Clin Exp Hematop. 2020 Dec 15;60(4):124-129. doi: 10.3960/jslrt.19041. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32249238; PMCID: PMC7810253.

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos,
João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

3. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Devereux S, Hillmen P, Pagel JM, Hamdy A, Izumi R, Patel P, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021 Jun 17;137(24):3327-3338. doi: 10.1182/blood.2020009617. PMID: 33786588; PMCID: PMC8670015.
4. International CLL-IPI working group . An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-790.
5. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.
6. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-1919.
7. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528.
8. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, Stephens DM, Woyach J, Bibikova E, Charuworn P, Frigault MM, Hamdy A, Izumi R, Linghu B, Patel P, Wang MH, Byrd JC. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019 May 14;3(9):1553-1562. doi: 10.1182/bloodadvances.2018030007. PMID: 31088809; PMCID: PMC6517672.
9. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923.
10. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-2861.
11. Sharman JPE, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-1291.
12. Souza Marcela Tavares de; Silva Michelly Dias da; Carvalho Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8:102-106.
13. Zhang J, Lu X, Li J, Miao Y. Combining BTK inhibitors with BCL2 inhibitors for treating chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Biomark Res*. 2022 Apr 4;10(1):17. doi: 10.1186/s40364-022-00357-5. PMID: 35379357; PMCID: PMC8981798.
14. Vitale C, Gibbons JL, Ferrajoli A. Targeted Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Utility of Acalabrutinib. *Onco Targets Ther*. 2021 Dec 29;14:5507-5519. doi: 10.2147/OTT.S303060. PMID: 35002256; PMCID: PMC8721287.
15. Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2020 Oct;42(10):1955-1974.e15. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.08.017. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33032842.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ACALABRUTINIBE NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Carollayne Mendonça Rocha, Breno Camargo Ribeiro, Gustavo Dourado Franco, Hugo Abboud, Isabella Sales dos Santos, João Pedro Guedes Pinto, Julia de Oliveira Lima, Murilo Monroe Mota, Vinicius do Prado, Eric Azara de Oliveira

16. Sun C, Nierman P, Kendall EK, Cheung J, Gulrajani M, Herman SEM, Pleyer C, Ahn IE, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Maric I, Gaglione EM, Harris HM, Pittaluga S, Wang MH, Patel P, Farooqui MZH, Izumi R, Hamdy A, Covey T, Wiestner A. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):93-105. doi: 10.1182/blood.2019003715. PMID: 32202637; PMCID: PMC7332900.
17. Alsdhan A, Cheung J, Gulrajani M, Gaglione EM, Nierman P, Hamdy A, Izumi R, Bibikova E, Patel P, Sun C, Covey T, Herman SEM, Wiestner A. Pharmacodynamic Analysis of BTK Inhibition in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Acalabrutinib. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2800-2809. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3505. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32054731; PMCID: PMC8301526.
18. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923.
19. Vitale C, Gibbons JL, Ferrajoli A. Targeted Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Utility of Acalabrutinib. *Onco Targets Ther*. 2021 Dec 29;14:5507-5519. doi: 10.2147/OTT.S303060. PMID: 35002256; PMCID: PMC8721287.