

INHIBIDORES DE BRUTON TIROSINA QUINASA ¿QUÉ NECESITA SABER EL ONCOHEMATÓLOGO Y EL CARDIÓLOGO?

SERGIO J. BARATTA¹, AUGUSTO MIROLI², JULIO POSE CABARCOS³, RAIMUNDO F. BEZARES⁴

¹Hospital Universitario Austral, ²Hospital Churrucá-Visca,
³Sanatorio Otamendi Miroli, ⁴Hospital Teodoro Álvarez, Buenos Aires, Argentina

Resumen Los avances en el conocimiento incorporados en la última década han modificado en gran parte el paradigma del tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas. Particularmente la introducción de los inhibidores de la Bruton tirosina quinasa (iBTK) y otras drogas blanco junto a nuevos anticuerpos monoclonales se han transformado en los agentes de elección, tanto para la leucemia linfática crónica (LLC) como para otros linfomas "B" periféricos como el linfoma de células del manto (LCM). Los resultados de eficacia frente a la terapia genotóxica son tan exitosos que el fin de la quimio inmunoterapia, sobre todo para la LLC, es ya un postulado reconocido por los principales grupos de investigación. Por otra parte, los nuevos fármacos modificaron el perfil de eventos adversos lo que obligó al desarrollo de nuevas subespecialidades como la cardio-oncología, la cual constituye actualmente un baluarte para el manejo racional de estos pacientes. La presente revisión tiene como objetivo destacar el estado actual del conocimiento sobre estas enfermedades, los principios farmacológicos junto a los nuevos eventos adversos de los iBTK y el invaluable aporte de la cardiología para un correcto tratamiento y control de estos pacientes.

Palabras clave: leucemia linfática crónica, linfoma de células del manto, cardio-oncología

Abstract *Bruton tyrosine kinase inhibitors. What does the oncohematologist and the cardiologist need to know?*

Advances in knowledge incorporated in the last decade have modified the treatment paradigm in most of the malignant hematological diseases. In particular, the introduction of Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) and other target drugs together with new monoclonal antibodies have become agents of choice for both chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other peripheral "B" lymphomas such as mantle cell lymphoma (MCL). The results of efficacy against genotoxic therapy are so successful that the end of chemoimmunotherapy, especially for CLL, is already a postulate recognized by the main research groups. On the other hand, the new drugs modified the profile of adverse events, which forced the development of new subspecialties such as cardio-oncology, which currently constitutes a bastion for the rational management of these patients. This review aims to highlight the current state of knowledge on these pathologies, pharmacological principles together with new adverse events of iBTK and the invaluable contribution of cardiology for correct management of these patients.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, cardio-oncology

PUNTOS CLAVE

- Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton cambiaron el paradigma del tratamiento de la leucemia linfática crónica y del linfoma del manto.
- Estos fármacos presentan un perfil de toxicidad específico, que incluye eventos cardiovasculares.
- No existen guías respaldadas por evidencia científica para el manejo y prevención de estos eventos.

Este artículo revisa las indicaciones, los estudios pivotaes y el perfil de toxicidad cardiovascular de los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos.

Además, se consensua el manejo de la toxicidad cardiovascular en base a la experiencia de una especialidad, como la cardio-oncología.

Los avances en el conocimiento incorporados en la última década han modificado en gran parte el paradigma del tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas.

Particularmente la introducción de los inhibidores de la Bruton tirosina quinasa (iBTK) y otras drogas blanco junto a nuevos anticuerpos monoclonales se han transformado en los agentes de elección tanto para la leucemia linfática

Recibido: 7-IV-2022

Aceptado: 17-VIII-2022

Dirección postal: Sergio J. Baratta, Hospital Universitario Austral, Av. Perón 1500, 1629 Pilar, Buenos Aires, Argentina
e-mail: sbaratta@hospitalaustral.edu.ar

crónica (LLC) como para otros linfomas "B" periféricos como el linfoma de células del manto (LCM)^{1, 2}.

Los resultados de eficacia frente a la terapia genotóxica son tan exitosos que el fin de la quimioinmunoterapia, sobre todo para la LLC, es ya un postulado reconocido por los principales grupos de investigación. Por otra parte, los nuevos fármacos modificaron el perfil de eventos adversos lo que obligó al desarrollo de nuevas subespecialidades como la cardio-oncología, la cual constituye actualmente un baluarte para el manejo racional de estos pacientes. La presente revisión tiene como objetivo destacar el estado actual de estas enfermedades, los principios farmacológicos junto a los nuevos eventos adversos de los iBTK y el invalorable aporte de la cardiología para un correcto tratamiento y control de estos pacientes

Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es una entidad patológica encuadrada dentro de los linfomas B periféricos de acuerdo a la clasificación de la OMS versión 2016¹. Las guías del iwCLL² establecen claramente las recomendaciones para su diagnóstico basadas en el hallazgo de una linfocitosis $> 5 \times 10^9/L$, persistente, de al menos 3 meses de duración con un fenotipo caracterizado por la expresión de CD5, CD23, marcadores de linfocitos B (CD19, CD20) y una baja intensidad de la inmunoglobulina de superficie (slg).

Las alteraciones genéticas con pérdida o ganancia de material cromosómico parecen constituir un hito importante en el inicio de la LLC. La deleción del brazo corto del cromosoma 17 (del[17p13]) que se encuentra en menos del 10% de los pacientes al diagnóstico y en más del 30% en recaídos/refractarios es responsable de resistencia a los agentes genotóxicos con escasa respuesta a la quimioinmunoterapia.

La LLC se caracteriza por su notable heterogeneidad clínica, ya que algunos pacientes presentan una enfermedad indolente y pueden vivir muchos años sin tratamiento terapéutico, mientras que otros progresan rápidamente y requieren tratamiento apenas diagnosticados. Los sistemas de Rai y Binet^{3,4} utilizados desde hace 40 años permiten una clasificación clínica de riesgo de progresión y posibilidad de supervivencia.

Los avances registrados a partir del nuevo milenio han demostrado que estos sistemas resultan insuficientes por sí solos para conformar una evaluación confiable de un nuevo paciente con LLC. Las aberraciones cromosómicas definidas, principalmente la deleción del brazo corto del cromosoma 17, unidas a marcadores bioquímicos como la β -2-microglobulina, marcadores moleculares como el estado mutacional de la porción variable (V) de la cadena pesada (H) de la Ig (IGVH) expresada por la célula leucémica, la edad, y el estadio clínico, combinados, aportaron

un nuevo índice pronóstico nominado *CLL International Prognostic Index* (CLL-IPI) universalmente utilizado al presente⁵.

Hasta el primer lustro de la década pasada, la quimioinmunoterapia fue considerada la base del tratamiento de la LLC, a pesar de sus eventos adversos y su escasa eficacia en pacientes con alto riesgo molecular o citogenético.

El aporte de la investigación básica desentrañando las vías de señalización que se activan con la estimulación del receptor antigénico (BCR-*B cell receptor*) y la cascada de eventos que se gatillan a continuación, favoreciendo la progresión e inhibiendo la apoptosis, identificaron nuevos blancos terapéuticos, y dieron lugar al desarrollo de las drogas "diana" que actúan en forma precisa sobre los mismos.

Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) recibe su nombre por la apariencia histológica que remeda a las células que rodean los centros germinales de los folículos linfoides normales. Esta entidad puede proliferar con patrones nodulares o difusos y citológicamente pueden mostrar una forma típica o una variante de mayor tamaño y morfología blastoide de mayor agresividad⁶.

El inmunofenotipo resulta similar al de otras neoplasias "B" maduras, pero al igual que la LLC las células tumorales expresan el marcador CD5. Sin embargo, se diferencia de la LLC por la falta de expresión de CD23, mayores niveles de la slg e intensa expresión de CD20⁷. Su comportamiento clínico es heterogéneo con pacientes que tienen una enfermedad indolente hasta formas agresivas con pronóstico reservado.

La sobreexpresión de la ciclina D1, proteína que promueve la proliferación celular e inhibe la apoptosis, es característica del LCM. Afecta frecuentemente a hombres y constituye del 5 al 10% de todos los linfomas no Hodgkin. La mayoría de los pacientes al diagnóstico se encuentran en estadios avanzados y la afectación extranodal es común.

En la actualidad, los factores pronóstico más relevantes lo constituyen el MIPI (*MantleCell International Prognostic Index*), el índice de proliferación según la expresión de Ki 67 y la mutación de P 53⁸.

En los últimos años las estrategias terapéuticas pasaron de la quimioterapia al agregado de la inmunoterapia y más recientemente a esquemas de combinación con drogas "diana" y terapias de modulación epigenética^{9,10}. La agencia FDA de EE.UU. aprobó en el último lustro varias drogas para el tratamiento del LCM: un agente inmuno modulador como la lenalidomida, inhibidores del proteosoma como el bortezomib, e iBTK como el ibrutinib y el acalabrutinib. No obstante, el tratamiento de las formas agresivas o recaídas/refractarias a múltiples líneas de

terapia e incluso al trasplante alogénico continúa siendo un desafío¹¹⁻¹³.

Señalización del receptor de células B

El receptor para el antígeno de los linfocitos B (BCR) es un complejo multimolecular proteico clave para el desarrollo (ontogenia B), proliferación, diferenciación funcional, migración y supervivencia de las células B normales. El BCR está formado por la *slg* inserta en la membrana plasmática y asociada con las cadenas Ig alpha (Ig α = CD79A) e Ig beta (Ig β = CD79B).

En condiciones fisiológicas, cuando el linfocito B reconoce al antígeno a través de la *slg*, las cadenas CD79A y CD79B reclutan y activan por fosforilación una serie de enzimas como LYN, SYK y BTK. La cascada de activación continúa con las fosforilaciones secuenciales de PLC γ 2, MAP quinasas y AKT, posibilitando la translocación al núcleo de factores de transcripción como NF- κ B con el objetivo final de regular la proliferación, diferenciación y supervivencia del linfocito B (Fig. 1).

La terapia dirigida con inhibidores en las proteínas involucradas en la vía de señalización del BCR se convirtió en un enfoque terapéutico racional y atractivo para síndromes linfoproliferativos B crónicos, ya sea en LLC como en LCM. Al día de hoy los inhibidores de la enzima BTK son los que han demostrado mayor éxito terapéutico en estas enfermedades.

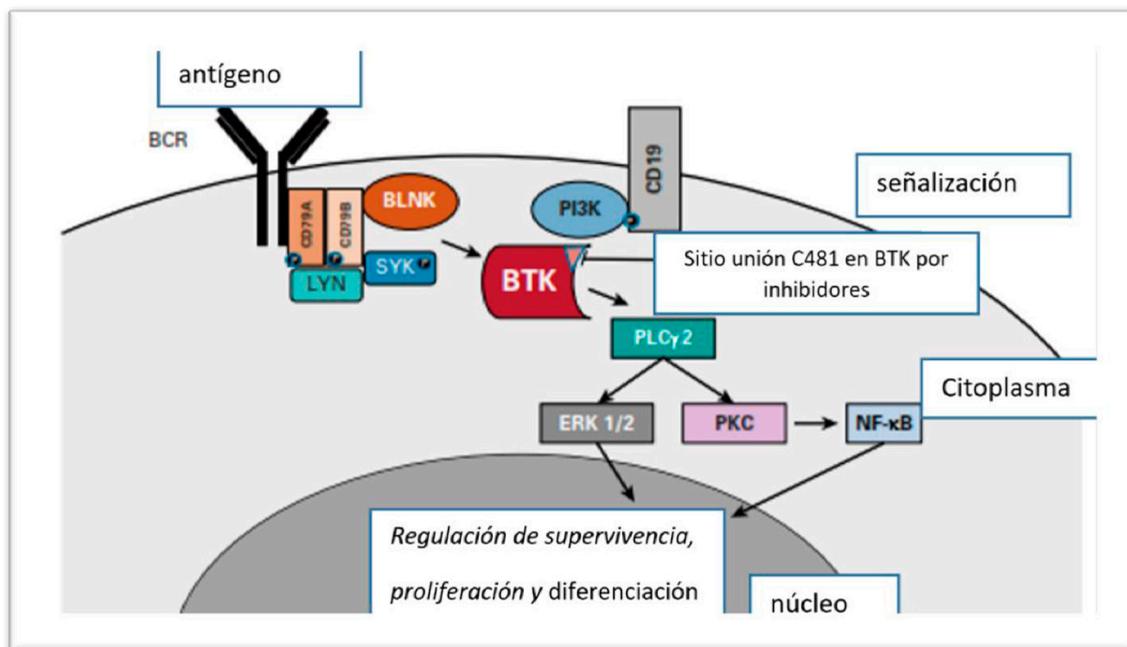
Inhibidores de la Bruton tirosina quinasa

La Bruton tirosina quinasa (BTK) es una tirosina quinasa intracelular (no receptor de membrana) de 659 aminoácidos cuyo gen se ubica en el cromosoma Xq21.33-q22. La BTK pertenece a la familia de tirosinas quinasas denominada TEC. Los dominios que conforman la estructura de la BTK son: dominio PH en región N-terminal (*pleckstrin homology*) que permite la unión a regiones lipídicas de fosfatidilinositol en membrana plasmática, dominio *SRC homology 2* (SH2) involucrado en la interacción proteína-proteína que se une a tirosinas fosforiladas; dominio SH3 con unión a regiones ricas en prolina y dominio catalítico C-termina¹⁴⁻¹⁶ (Fig. 2).

Un hecho a destacar es que la inhibición farmacológica de la actividad de BTK no sólo interfiere con la señalización a través del BCR sino también con señales del microambiente tumoral como, por ejemplo, las inducidas por quimiocinas y otros factores de supervivencia para la célula leucémica. De esta manera, los inhibidores de BTK promueven la salida del clon leucémico de sus nichos de supervivencia en los tejidos linfáticos direccionando a la muerte celular¹⁷.

Los iBTK son clasificados en reversibles o irreversibles, según el sitio de inhibición a la proteína. Los irreversibles se unen covalentemente con un grupo sulfidrido a la posición 481 aminoacídica, donde se encuentra una cisteína (sitio de actividad quinasa) y de esa manera se

Fig. 1.– Vías de señalización a través del receptor antigénico del linfocito B (BCR) inducidas por el antígeno



BCR: receptor del linfocito B; BLNK: B cell linker protein (por sus siglas en inglés), BTK: tirosina quinasa de Bruton; ERK: quinasa extracelular reguladora de señal; NF- κ B: factor nuclear κ B; PI3K: fosfatidilinositol 3 quinasa; PKC: proteína quinasa C; PLC γ 2: fosfolipasa C γ 2; SYK: tirosina quinasa esplénica

bloquea la unión al ATP; para restaurar la actividad se debe sintetizar nueva proteína.

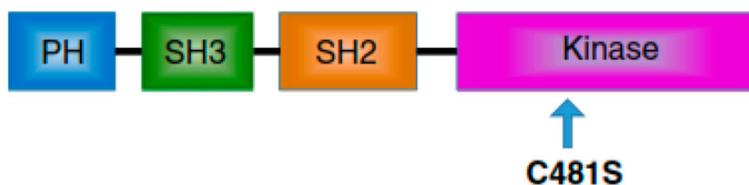
Los inhibidores reversibles se unen estrechamente a BTK pero no en forma covalente generando un bloqueo de ATP transitorio. Los iBTK irreversibles o reversibles se pueden unir potencialmente a otras quinasas con menor afinidad, en particular de la familia TEC. Esta unión puede generar efectos secundarios y perfiles de toxicidad particulares, dependiendo de cuáles y cuántas quinasas sean inhibidas. Por lo tanto, aumentando la selectividad por BTK se reducen los riesgos de toxicidades¹⁸ (Tabla 1 y 2).

Tratamiento con inhibidores de la Bruton tirosina quinasa en pacientes con leucemia linfática crónica

Como ya se mencionó, la quimioinmunoterapia demostró, en las décadas pasadas, presentar una eficacia superior a la quimioterapia en LLC. Más recientemente diversos ensayos compararon quimioinmunoterapia versus drogas “diana”. Sin embargo, es notable la escasez de ensayos que comparan drogas “diana” entre sí.

El desarrollo de iBTK cambia el paradigma del tratamiento para la LLC y otras neoplasias de linfocitos B.

Fig. 2.– Esquema de la estructura de la Bruton tirosina quinasa



SH2: SRC homology 2; SH3: SRC homology 2; PH: Pleckstrin homology

TABLA 1.– Inhibidores covalentes

Droga	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib
Vida media	4-6 h	1 h	2-4 h
IC 50	0.5nM	5.1nM	1.8nM
Selectividad	ITK 10.7nM EGFR 5.6nM TEC 78nM	ITK >1000nM EGFR >1000nM TEC 93nM	ITK 3277nM EGFR 606nM TEC 1.9nM
Dosis Aprobada			
LLC	420mg/día	100mg cada 12 h	160mg cada 12 h
LCM	560mg/día	100mg cada 12 h	160mg cada 12 h

IC50: concentración inhibitoria del 50%; EGFR: epidermal growth factor receptor; ITK: interleukin-2-inducible T-cell kinase; LLC: leucemia linfática crónica; LCM:linfoma de células del manto; TEC: quinasa expresada por gen TEC

TABLA 2.– Inhibidores no covalentes

Droga	Pirtobrutinib (LOXO 305)	MK-1026 (ARQ-531)	CG-806
IC50	3.15nM BTK WT 1.42nM BTK C481	0.85nM BTK WT 0.39nM BTK C481	8.4nM BTK WT 2.5nM BTK C481
Selectividad	ITK 103nM EGFR >1000nM TEC 1234nM	ITK >10.000nM LYN 19nM TEC 5.8nM	ITK 14.2nM EGFR >1000nM TEC >1000nM
Comentario	Alta selectividad BTK	Activo en mutación PLCG2	Potente inhibidor BTK y FLT3

BTK: tirosina quinasa de Bruton; IC50: concentración inhibitoria del 50%; EGFR: epidermal growth factor receptor; FLT3: fms-like tyrosine kinase 3; ITK: interleukin-2-inducible T-cell kinase; LYN: quinasa expresada por el gen LYN;PLCG2: fosfolipasa C γ2;TEC: quinasa expresada por gen TEC

La aprobación de los iBTK en pacientes con del17p y/o mutaciones en p53 (Mp53) permite obtener resultados de SG que nunca fueron alcanzados anteriormente. Al momento de la escritura de este artículo los dos iBTK aprobados en Argentina son ibrutinib y acalabrutinib. En junio de 2020 las guías del *National Cancer Center Net* (NCCN) ubicaron a estos agentes como de preferencia en el tratamiento inicial de la LLC y los convirtieron en los agentes de elección entre los expertos norteamericanos¹⁹. En Argentina, ambos están aprobados para los pacientes con LLC en primera línea y recaídos y para aquellos con LCM recaídos, mientras que ibrutinib está aprobado para los pacientes con linfoma de la zona marginal recaídos y en aquellos con linfoma linfoplasmocitario^{20,21}.

Estudios en leucemia linfática crónica en primera línea

En los pacientes con LLC en primera línea, el ensayo aleatorizado de fase III con mayor tiempo de seguimiento fue el estudio RESONATE-2 que enroló 269 pacientes sin del17p comparando ibrutinib en monoterapia versus clorambucilo, observándose una superioridad en términos de SLP y SG a favor del iBTK luego de una mediana de seguimiento de 60 meses^{22, 23}.

Actualmente, el clorambucilo puede considerarse un comparador débil a la hora de evaluar los nuevos fármacos para esta enfermedad, por lo que es importante compararlos contra quimioinmunoterapia (estándar de tratamiento en los últimos años), y por tal motivo se desarrollaron 3 ensayos de esta naturaleza.

El estudio del grupo ECOG-ACRIN (E1912) enroló 529 pacientes menores de 70 años aptos para recibir tratamiento intensivo, excluyendo aquellos con del17p, comparando entre ibrutinib más rituximab (R) versus fludarabina más ciclofosfamida más R (FCR). Luego de una mediana de seguimiento de 33 meses se observó la superioridad de ibrutinib más R tanto en la SLP como en SG. Al realizarse el análisis de subgrupos de acuerdo al estatus mutacional de la IGVH la superioridad en la SLP con el iBTK se demostró solo en aquellos no mutados²⁴.

El grupo Alliance enroló 547 pacientes no aptos para tratamiento intensivo a tres ramas terapéuticas: ibrutinib versus ibrutinib más R versus bendamustina más R, sin excluirse a los pacientes con alteraciones genéticas de alto riesgo. En este estudio, luego de una mediana de seguimiento de 38 meses, se observó superioridad en la SLP con ambas ramas con ibrutinib, en comparación con la quimioinmunoterapia. Además, en este estudio no se observó ventajas con la adición de R a ibrutinib, cuestionando el beneficio de añadir un anticuerpo anti-CD20 a los iBTK²⁵.

En otro estudio de fase III (iLLUMINATE) se incluyeron 229 pacientes considerados no aptos para quimioinmunoterapia, ya sea por una edad mayor a 65 años o, en

menores a esa edad, con un puntaje de comorbilidades alto (CIRS mayor a 6), un aclaramiento de creatinina menor a 70 ml/min o con del17p. En este ensayo se comparó obinutuzumab con ibrutinib versus obinutuzumab con clorambucilo, esta última combinación considerada hasta el momento el régimen estándar para este grupo de pacientes en base a los resultados del estudio CLL-11. Luego de una media de seguimiento de 31 meses se observó la superioridad en términos de SLP del brazo que contiene al iBTK. En este estudio no se enrolaron pacientes con ibrutinib en monoterapia perdiéndose la oportunidad de evaluar el beneficio del agregado de obinutuzumab a este fármaco²⁶.

Los iBTK de segunda generación como acalabrutinib presentan una especificidad mayor sobre la BTK con escasa acción sobre otras quinasas. El estudio que llevó a su aprobación fue el ensayo ELEVATE-TN que enroló 535 pacientes no aptos a quimioinmunoterapia intensiva por edad o comorbilidades a tres ramas terapéuticas: acalabrutinib en monoterapia versus acalabrutinib más obinutuzumab versus clorambucilo más obinutuzumab. Nuevamente los brazos que contienen el iBTK resultaron netamente superiores a la quimioinmunoterapia, incluso en pacientes de alto riesgo como del17p/MP53 e IGVH no mutados. Actualmente y luego de una mediana de seguimiento de 48 meses se observó la superioridad con ambas ramas con acalabrutinib versus la quimioinmunoterapia en términos de SLP, registrándose una diferencia de un 9% a favor de la combinación con el anticuerpo anti-CD20²⁷.

Estudios en leucemia linfática crónica en pacientes recaídos

Con respecto a los pacientes con LLC recaídos o refractarios, los estudios que permitieron la aprobación de los iBTK fueron RESONATE para ibrutinib y ASCEND para acalabrutinib. En el primero se compararon 391 pacientes con ibrutinib en monoterapia versus ofatumumab, con superioridad en la SLP con el primero luego de una mediana de seguimiento de 65 meses. Los resultados en SG fueron marginales debido al cruzamiento de los pacientes a la rama con ibrutinib²⁸.

En el ensayo ASCEND se incluyeron 310 pacientes comparando acalabrutinib en monoterapia versus la combinación de idelalisib más R o bendamustina más R, de acuerdo a la elección del médico tratante, observándose luego de una mediana de seguimiento de 16.1 meses una SLP superior para el iBTK de segunda generación versus ambas ramas combinadas o versus cada una de ellas por separado. Este fue el primer estudio que comparó una droga "diana" versus otra droga "diana" en pacientes con LLC²⁹. Más recientemente, en el Congreso Europeo de Hematología (EHA) del 2021 se presentaron los resultados de dos ensayos en pacientes LLC recaídos que trataron de demostrar la no inferioridad de los iBTK de segunda generación versus el ibrutinib. En el ensayo

de fase 3 ELEVATE R/R se incluyeron 533 pacientes recaídos/refractarios, con alteraciones genéticas de alto riesgo (del17p o del11q) que fueron distribuidos al azar para recibir acalabrutinib 100 mg dos veces al día versus ibrutinib 420 mg una vez al día. Los resultados mostraron que el iBTK de segunda generación no es inferior al ibrutinib en términos de SLP y presenta beneficios en relación al perfil de efectos adversos, con una menor incidencia de fibrilación auricular (9,4% versus 16%), hipertensión arterial (9,4% versus 23,2%), hemorragias (38% versus 51%), artralgias y diarrea, luego de una mediana de seguimiento de 40,9 meses³⁰.

Otro estudio de fase 3 (ALPINE), incluyó 652 pacientes con LLC recaídos, independientemente del riesgo genético, que fueron distribuidos al azar en igual proporción entre recibir zanubrutinib 160 mg dos veces al día (no aprobado en Argentina al momento de la redacción) versus ibrutinib a la dosis habitual, también observándose la no inferioridad del iBTK de segunda generación en términos de SLP, con menor incidencia de fibrilación auricular a favor del primero (2,5% versus 10,1%) luego de una mediana de seguimiento de solo 14 meses³¹.

En ambos ensayos se excluyeron los pacientes con comorbilidad cardiovascular significativa.

Estudios en linfoma de células del manto

Como fuera mencionado previamente, ibrutinib y acalabrutinib se encuentran aprobados en Argentina para los pacientes con LCM recaídos, entidad que se caracteriza por una duración de respuesta terapéutica, SLP y SG menor comparada con otros linfomas no Hodgkin B. Ibrutinib fue aprobado por FDA de forma acelerada luego de los resultados de un ensayo de fase 2 (estudio 1104) que enroló 115 pacientes recaídos a una o más líneas previas de tratamiento (no más de 5) para recibir ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg. Luego de una mediana de seguimiento de 26,7 meses la tasa de respuesta global (RG) fue del 68% y de respuesta completa (RC) del 21%. La mediana de SLP fue de 13 meses, la mediana de SG de 22,5 meses, con una duración de la respuesta de 17,5 meses³².

Posteriormente en un estudio de fase 3 se enrolaron 139 pacientes con LCM recaído a recibir ibrutinib y 141 a la rama comparativa con temsirolimus. La RG fue del 77% y 47%, respectivamente. Luego de una mediana de seguimiento de 39 meses, la SLP fue significativamente superior para la rama con ibrutinib (16 vs 6 meses) con una tendencia a favor en términos de SG (30 vs. 24 meses; $p = 0.06$)³³.

En relación a acalabrutinib, también se realizó por parte de FDA una aprobación acelerada dados los resultados del ensayo de fase 2 y de rama única ACE-LY-004 que evaluó 124 pacientes con LCM recaído/refractario, que recibieron acalabrutinib a 100 mg dos veces al día hasta

progresión o toxicidad inaceptable, presentando una tasa de RG del 81% y de RC del 43%. La mediana de SLP fue de 20 meses, la mediana de SG no fue alcanzada y la estimada a 24 meses fue de 72,4%, con una mediana de seguimiento de 26 meses³⁴.

Complicaciones cardiovasculares. Abordaje terapéutico

Las tasas de supervivencia del cáncer han mejorado como resultado de los avances en el *screening*, la detección temprana y el tratamiento. Asimismo, disponemos de información creciente relacionada con los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento oncológico³⁵.

La cardio-oncología irrumpe como un concepto de trabajo multidisciplinario enfocado a optimizar la prevención, el diagnóstico y la terapéutica de la cardiotoxicidad del tratamiento del paciente con cáncer³⁶⁻³⁸.

En este sentido, los iBTK son indicados en una población añosa portadora de LLC y otras enfermedades de las células B, que se caracterizan por presentar factores de riesgo coronario y comorbilidades que se asocian con compromiso de la tolerancia al tratamiento y al incremento del riesgo de toxicidad³⁹.

La pregunta que responderemos en forma práctica es qué deben saber el hematólogo y el cardiólogo para abordar los riesgos cardiovasculares del tratamiento con iBTK. El tratamiento con ibrutinib modificó la historia natural de los pacientes con LLC, aunque planteó interrogantes en relación al aumento del riesgo de eventos tanto cardiovasculares (fibrilación auricular (FA), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca) como no cardiovasculares (sangrado, fiebre, artralgia, diarrea, infecciones). Los nuevos iBTK parecieran tener menor tasa de eventos cardiovasculares, pero la experiencia en el mundo real es limitada (Tabla 3). No disponemos de recomendaciones específicas basadas en la evidencia para el abordaje de dichos efectos adversos y en la selección de los diferentes iBTK⁴⁰⁻⁴². No obstante ello, no se recomienda utilizar iBTK en pacientes con historia de arritmia ventricular, muerte súbita, insuficiencia cardíaca grave, disfunción ventricular izquierda grave (FE < 30%) o hipertensión grave no controlada.

La FA no solo es la arritmia sostenida más prevalente en la población general sino también en pacientes oncológicos, dada la asociación de factores predisponentes individuales (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, enfermedad cardiovascular y respiratoria previas) sumados a los efectos del tumor y del tratamiento⁴³⁻⁴⁵.

Los *scores* de predicción de riesgo convencionales no evalúan el mayor riesgo de trombosis ni sangrado en presencia de cáncer activo^{36, 37, 43}. En la población con cáncer hematológico se ha observado un aumento de la incidencia de FA asociada al uso de antraciclinas^{36, 37, 46}.

En LLC la prevalencia de FA al momento del diagnóstico es del 6%^{41, 47}. La incidencia de FA es mayor entre los pacientes tratados con ibrutinib ^{48,49}, sobre todo al inicio del tratamiento con una mediana de aparición de 6 a 14 meses. La tasa acumulada de FA en LLC es del 5.9% a los 6 meses y alcanza 16% a los 28 meses siendo la mayoría de los eventos adversos de FA de grado 2 (85.5%)^{49,51}. En pacientes con LCM, la incidencia de FA es de 14.2% en un seguimiento a 24 meses. Se ha propuesto que el ibrutinib puede tener un efecto inhibidor de BTK y tirosina quinasas expresadas en miocitos humanos, que provocarían la disminución de la vía cardioprotectora PI3K-Akt⁴⁸. Los pacientes con FA previa y aquellos mayores de 65 años, con control subóptimo de la presión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o valvulopatías cardíacas tienen el mayor riesgo de desarrollar FA cuando reciben ibrutinib^{42, 51}.

Recientemente, en un estudio retrospectivo caso-control (n:778), se observó a 3 años mayor incidencia de

FA (22.7% vs. 11.7%), sangrado (8.8% vs. 3.1%) e insuficiencia cardíaca (7.7% vs. 3.6%) en el grupo ibrutinib⁵².

En todos los pacientes considerados para la terapia con ibrutinib deben evaluarse las comorbilidades y el riesgo cardiovascular con el objetivo de identificar y corregir los factores predisponentes a la FA basal (Tabla 4, Tabla 5).

Ibrutinib se metaboliza principalmente en el hígado por la enzima del citocromo P450 3A4, que aumenta el potencial de interacciones medicamentosas. Es fundamental conocer las interacciones con los fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos. Es prioritario un seguimiento estrecho de los pacientes debido al incremento del riesgo de HTA fundamentalmente con el tratamiento con ibrutinib (14-23%), FA, fallo cardíaco, accidente cerebrovascular y hemorragia en hipertensos^{43, 53, 54}. No obstante el mayor riesgo de eventos cardiovasculares, los pacientes se benefician con el tratamiento con ibrutinib, razón por la cual la evaluación debe estar orientada al tratamiento

TABLA 3.– *Complicaciones cardiovasculares de los inhibidores de Bruton tirosina quinasa*

Fármaco	Estudio	n	Mediana seguimiento	Fibrilación auricular	Hipertensión arterial
Ibrutinib	RESONATE	195	41 m	12%	21%
	RESONATE-2	135	57 m	16%	26%
	HELIOS	289	17 m	7%	19*
	ALLIANCE	180	38 m	17%	29%*
	iLLUMINATE	113	31 m	7%	13%
	ELEVATE-RR	265	41 m	16%	23%
	ASPEN	98	37 m	15%	16%
	ALPINE**	208	15 m	2,5%	NR
Acalabrutinib	ASCEND	154	16 m	15%	3%
	ELEVATE-TN	357	28 m	4%	6%
	ELEVATE-RR	268	41 m	9%	4%
Zanubrutinib	ASPEN	101	37 m	2%	11%
	ALPINE**	207	15 m	10.1%	NR

*Grado ≥ 3 , **Resultados preliminares

TABLA 4.– *Factores de riesgo asociados a la fibrilación auricular*

Genéticos	Insuficiencia cardíaca
Edad >65 años	Valvulopatía cardíaca
Obesidad	Isquemia cardíaca
Tabaquismo	Enfermedad tiroidea
Consumo de alcohol	EPOC
Ejercicio intenso	Insuficiencia renal crónica
Hipertensión arterial	Apnea obstructiva del sueño
Diabetes mellitus	Disfunción autonómico

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TABLA 5.— Abordaje de los pacientes en plan de tratamiento con ibrutinib

Sugerencias <ul style="list-style-type: none"> • Estilo de vida saludable • Educación del paciente • Evaluación de interacciones • Minimizar uso de AAP • Estimar riesgo de stroke • Estimar riesgo de sangrado 	Previo a la terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Optimizar control de FR y tratamiento cardiovascular • Optimizar PA • Identificar y tratar factores asociados a FA • ECG • Realizar ecocardiograma si antecedentes CV+ o ECG anormal
	Monitoreo cardiovascular durante la terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar pulso/PA (semanal/visita) • Mantener PA \leq 130/80 mm Hg • Evaluar interacciones • Monitoreo con ECG • Identificar y tratar factores asociados a FA
	Tratamiento de la FA/HTA	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar factores de FA reversibles • Priorizar síntomas y control de FC • Reducir factores asociados a sangrado • En caso de anticoagular, priorizar anticoagulantes directos sobre antagonistas de la vitamina K o dabigatrán

AAP: antiagregantes plaquetarios; FR: factores de riesgo; PA: presión arterial; ECG: electrocardiograma; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; FC: frecuencia cardíaca

de los factores de riesgo, la detección y manejo de los efectos adversos y el replanteo del esquema terapéutico oncológico según corresponda con iBTK de segunda generación (acalabrutinib, zanubrutinib).

Previo al inicio del tratamiento se debe tener un adecuado control de la presión arterial. El electrocardiograma basal debe realizarse para identificar FA y otras anomalías. Asimismo, la ecocardiografía nos ayudará a pesquisar parámetros asociados a FA como hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular, valvulopatía significativa, disfunción ventricular izquierda⁵⁵.

En pacientes con FA preexistente que necesitan tratamiento con ibrutinib, se recomienda la consulta de cardiología para optimizar el tratamiento cardíaco y analizar la necesidad de tratamiento anticoagulante (Fig. 3a, Tabla 5). Según las guías clínicas actuales de FA, en pacientes con FA paroxística, tratada con fármacos antiarrítmicos, se prefiere la estrategia de control del ritmo, mientras que la terapia de control de frecuencia es la preferida en aquéllos con FA permanente. En pacientes con FA persistente se deberá evaluar individualmente el abordaje de control de la frecuencia cardíaca vs. mantenimiento del ritmo sinusal^{56, 57}.

Se deben evitar los inhibidores del citocromo CYP3A4 como diltiazem y verapamilo. La amiodarona o dronedarona se utilizan con precaución, porque au-

mentan los niveles de ibrutinib (si no pueden evitarse, se debe reducir la dosis de ibrutinib). No se observan interacciones farmacológicas con flecainida, propafenona, vernakalant y β -bloqueantes. El ibrutinib es un potente inhibidor de la glicoproteína P razón por la que potencia el efecto de la digoxina con margen terapéutico estrecho, debiéndose administrar 6 horas alejada del ibrutinib⁵⁴.

En pacientes con FA de reciente comienzo inestables o sin factores descompensantes asociados, se efectuará la cardioversión eléctrica o farmacológica como primera estrategia según corresponda (Fig. 3b). Asimismo, se iniciará tratamiento anticoagulante acorde a la evaluación del riesgo de *stroke* y hemorrágico. La estrategia de control del ritmo tiene un éxito limitado durante el tratamiento con ibrutinib, sobre todo en pacientes con factores de riesgo o comorbilidades, razón por la cual deberá evaluarse la estrategia de control de la frecuencia cardíaca vs. modificar el esquema terapéutico en este grupo de pacientes^{37, 50, 58}.

Asimismo, se debe considerar el mayor riesgo de hemorragia en los tratados con ibrutinib, aspecto que hace que la anticoagulación sea un desafío. Se ha descrito 2-13% de trombocitopenia, 1-9 de sangrado mayor, variable según edad, presencia de comorbilidades y terapia antiagregante plaquetaria y/o anticoagulantes^{40, 50}.

Fig. 3a.— Abordaje de la fibrilación auricular previa al inicio del tratamiento

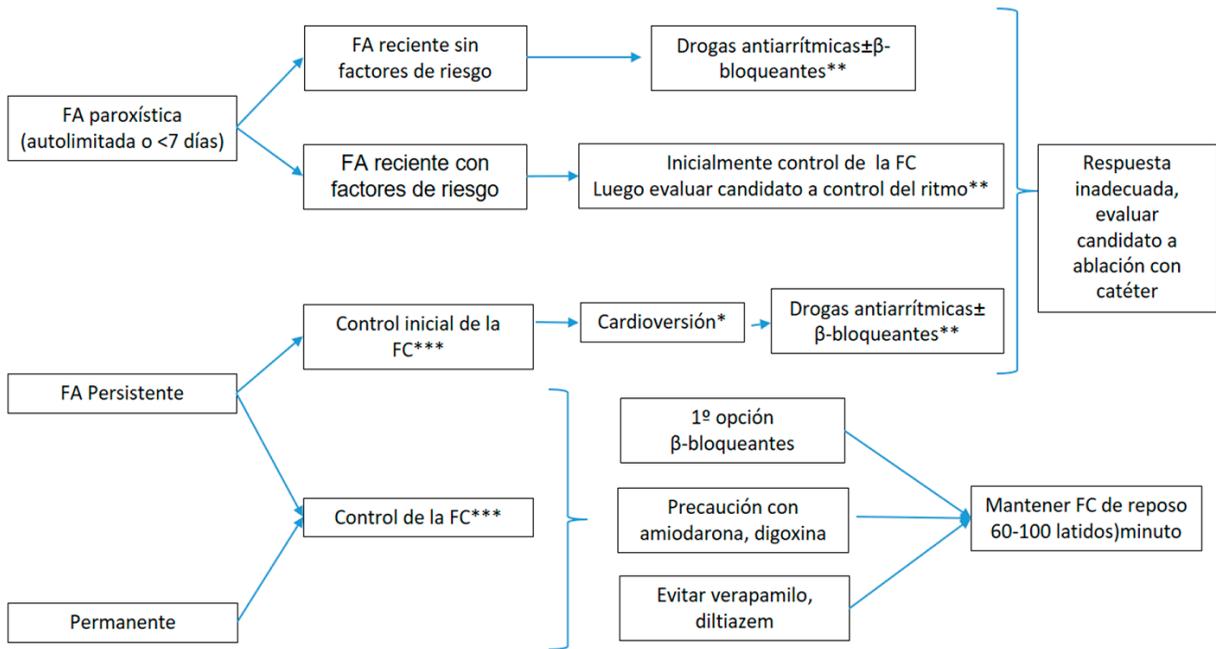
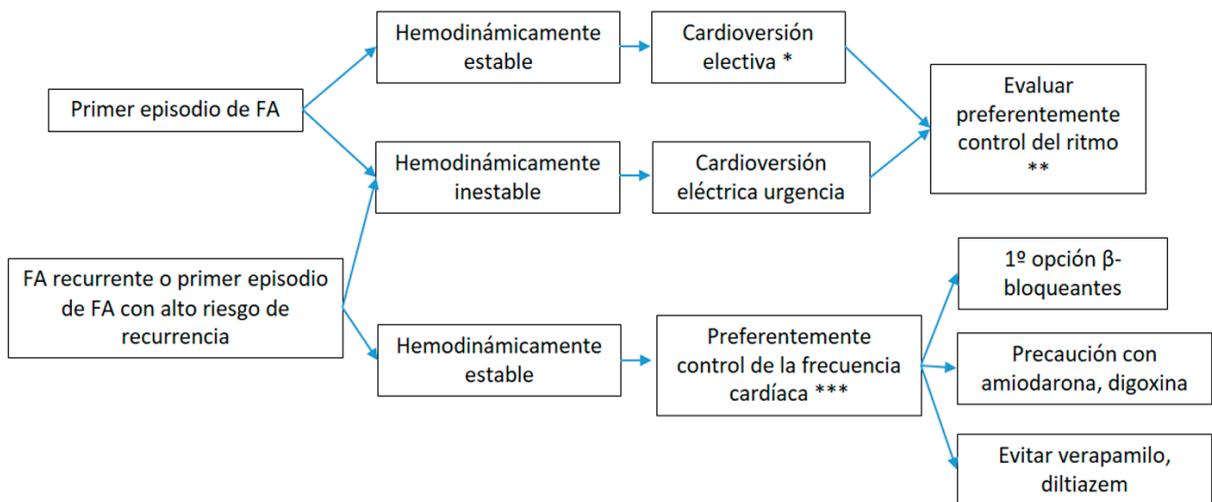


Fig. 3b.— Abordaje de la fibrilación auricular de inicio durante el tratamiento con ibrutinib



*En pacientes sin cardiopatía estructural significativa con FA<24 horas se prefiere cardioversión farmacológica inicial con flecainida o propafenona. En pacientes con FA>24 horas de evolución, la cardioversión eléctrica es más efectiva. Pevio a la cardioversión se debe anticoagular al paciente. Si el tiempo de FA es desconocido o es >48 horas, se debe descartar pevio a la cardioversión la presencia de trombo auricular con ecocardiograma transesofágico o estar anticoagulado con dosis adecuada durante 4 semanas antes del procedimiento.

**Para el control del ritmo se sugiere flecanida o propafenona ±β-bloqueantes en pacientes sin cardiopatía de base. La amiodarona debe usarse con precaución por la posible interacción farmacológica. Se prioriza el control del ritmo en pacientes con enfermedad coronaria, disfunción ventricular izquierda o valvulopatía. La ablación por catéter es una opción a evaluar en forma interdisciplinaria acorde a las características clínicas del paciente.

** El objetivo inicial del control de la frecuencia cardíaca es <110 latidos/minuto (más estricto si persisten con síntomas o insuficiencia cardíaca). En el seguimiento ajustar el control de la FC a 60-100 latidos/minuto.

En ausencia de puntuaciones específicas que hayan sido validadas para pacientes con cáncer, se recomienda orientar la terapia de del accidente cerebrovascular utilizando los *scores* CHA2DS2-VASC y HAS-BLED^{36, 37, 43, 59}.

No se sugiere la antiagregación plaquetaria como una alternativa para reducir el riesgo tromboembólico⁵⁵. En el caso de requerir simple o doble antiagregación por enfermedad coronaria o cerebral, se deberá definir con hemato-oncología el abordaje del tratamiento oncológico según fuera de corto plazo con eventual interrupción o de largo plazo con reemplazo del tratamiento con ibrutinib. No se recomienda el uso de antagonista de vitamina K en presencia de ibrutinib dado que los sometidos a estos tratamientos fueron excluidos de los estudios de fase II y III que llevaron a la aprobación regulatoria del ibrutinib^{22, 60}.

En aquellos que están siendo tratados con antagonista de la vitamina K, la continuación de estos medicamentos podría ser una opción solo si los pacientes tienen niveles de RIN estables o una prótesis mecánica^{43, 61}.

Se sugiere el tratamiento con anticoagulantes directos, evaluándose individualmente las interacciones farmacológicas y las comorbilidades^{40, 59}. Dado que el dabigatrán es un sustrato de la Gp-P, la coadministración con ibrutinib aumenta los niveles del anticoagulante, razón por la que se sugiere apixabán, rivaroxabán o edoxabán^{56, 61, 62}.

La exposición a ibrutinib también se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión. En el ensayo RESONATE, en un seguimiento hasta 71 meses después del inicio de la terapia con ibrutinib, el 21% de los pacientes desarrolló hipertensión de grado 3 o superior²². En un análisis de seguridad de cuatro ensayos controlados aleatorios que incluyeron 756 pacientes tratados con ibrutinib, se informó hipertensión de grado 3 o superior en el 4%. El tiempo medio hasta el inicio de hipertensión fue de 4.6 meses. Si bien ningún paciente requirió reducción de la dosis debido a la hipertensión, el 78% requirió el inicio o escalada de medicamentos antihipertensivos⁶³. En un estudio de 562 pacientes seguidos durante un período promedio de 30 meses, el 78.3% desarrolló nueva hipertensión o empeoramiento de hipertensión previa, con un aumento medio de la presión sistólica de 5.2 mmHg. De los que no tenían historia previa de hipertensión, el 17.7% desarrolló hipertensión de alto grado con una PA de 160 /100 mmHg o más. La hipertensión nueva o que empeoraba se asoció con un aumento del doble de los eventos cardíacos adversos importantes. Aunque el inicio de medicamentos antihipertensivos se asoció con un menor riesgo de efectos adversos importantes, no se identificó ninguna clase específica como superior en la prevención o el tratamiento en pacientes tratados con ibrutinib⁶⁴. En un seguimiento alejado con una mediana de 87 meses se reportó HTA ≥ 3 en el 28% de los sujetos tratados con ibrutinib⁶⁵.

Las drogas de primera línea para el tratamiento de la hipertensión arterial son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina (preferentemente en presencia de insuficiencia cardíaca o proteinuria). Como segunda línea se pueden utilizar bloqueantes cálcicos o diuréticos. En presencia de presión arterial > 160/100 mm Hg empezar con 2 drogas y aumentar a 3 drogas en pacientes que persisten con presión >160/100 mm Hg con 2 drogas antihipertensivas. Restringir la ingesta de sodio, monitorear la kalemia y evitar el uso de diltiazem/verapamilo por las interacciones farmacológicas. En pacientes con hipertensión arterial refractaria se evaluará con cardiología el esquema de tratamiento. Es importante el control de la presión arterial al inicio del tratamiento y semanalmente como así también limitar la ingesta de sodio acorde a las sugerencias de las guías⁶⁶ (Tabla 5).

En el estudio ELEVATE-RR se observó luego de una mediana de seguimiento de 40,9 meses, menor tasa de eventos cardiovasculares (24 vs. 30%), HTA (9% vs. 23%), de FA (9% vs. 16%) y mayor tiempo al inicio de la FA (29 vs. 16 meses) en el grupo tratado con acalabrutinib versus ibrutinib. La mayoría de los pacientes que desarrollaron FA eran mayores de 75 años con historia de HTA y/o FA. La tasa de discontinuación del tratamiento con ibrutinib fue 5 veces mayor. Así mismo, se observó un caso de fibrilación ventricular y otro de muerte súbita en el grupo ibrutinib⁶⁷.

El estudio abierto ASPEN, de diseño abierto, evidenció menor tasa de FA o aleteo auricular (2% vs. 15%) e HTA grado ≥ 3 (11% vs. 16%) en el grupo zanubrutinib comparado con ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom⁶⁸. Asimismo, el estudio ALPINE, fue concordante con relación a la menor tasa de FA con zanubrutinib vs. ibrutinib en pacientes con LLC/SLL³⁰.

Una pregunta fundamental es cuándo deber referirse el paciente al cardiólogo (preferentemente con experiencia en oncología). En este sentido debe seleccionarse a los pacientes con FA u otras arritmias supraventriculares y/o arritmias ventriculares, hipertensión arterial no controlada con 2 drogas o insuficiencia cardíaca, previo al inicio o durante el tratamiento oncológico.

Conclusiones

Los inhibidores de la BTK han modificado la evolución de la LLC pero también han puesto en evidencia el aumento de los eventos cardiovasculares. En este aspecto, los nuevos inhibidores de BTK de segunda generación, con mayor selectividad, evidenciaron menor tasa de eventos cardíacos. En la búsqueda del esquema de tratamiento oncológico óptimo es fundamental no sólo identificar los

pacientes de riesgo cardiovascular sino también definir un abordaje adecuado de la FA, la arritmia ventricular, la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca.

Agradecimientos: A la Dra. Mirta Giordano por las sugerencias y revisión de esta presentación.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indication for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131: 2745-60.
3. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Progress and Future Directions*. New York, NY: Alan R. Liss, Inc; 1987, p 253-64.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-204.
5. International CLL IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL IPI): a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 779-90.
6. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1982; 49:1429-38.
7. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1256-69.
8. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
9. Flinn IW, van der Jagt R, Khal BS et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or RCHOP/RVP in first line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123: 2944-52.
10. Romaguera JE, Fayad L Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle cell lymphoma with rituximab plus Hyper-CVAD alternating with rituximab plus high dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7013-23.
11. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica* 2019; 104: e211-e214.
12. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 391: 659-67.
13. Habermann TM, Lossos IS, Justic G, et al. Lenalidoide oral monotherapy produces a high response rate in patients relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 145: 344-49.
14. Stephens DM, Byrd JC. Next-generation bruton tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2937-40.
15. Corneth OB, Klein Wolterink RG, Hendriks RW. BTK signaling in B cell differentiation and autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 393: 67-105.
16. Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol* 2012; 31: 119-32.
17. Tambaro FP, De Novellis D, Wierda WG. The role of BTK inhibition in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a clinical view. *J Exp Pharmacol* 2021; 13: 923-35.
18. Ahn IE, Brown JR. Targeting bruton's tyrosine kinase in CLL. *Front Immunol* 2021; 12: 687458. doi: 10.3389/fimmu.2021.687458.
19. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® Insights: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022; 20: 622-34.
20. Ibrutinib. Prospecto ANMAT. Disposición DI-9040. En: www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Ibrutinib.pdf; consultado mayo 2022.
21. Acalabrutinib. Prospecto ANMAT. Disposición DI-2019-5735. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYS_5735-19.pdf; consultado mayo 2022.
22. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al; Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425-37.
23. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34: 787-98.
24. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 432-43.
25. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379: 2517-28.
26. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iL-LUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56.
27. Sharman JP, 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: 1278-91.
28. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94: 1353-63.
29. 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: 2849-61.
30. Blackmon A, O'Brien S. An update on acalabrutinib to treat chronic lymphocytic leukemia. *Drugs Today (Barc)* 2021; 57: 417-31.
31. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al: First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. EHA 2021 Virtual Congress. Abstract LB1900. En: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Hillmen_BGB-3111-305_iwCLL_Presentation_2021.pdf.

32. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; 126: 739-45.
33. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018; 32: 1799-803.
34. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2019; 33: 2762-66.
35. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2552-65.
36. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-801.
37. López-Fernández T, Martín-García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70: 474-86.
38. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2739-46.
39. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 1630-39.
40. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017; 102: 1796-805.
41. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1667-7.
42. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended followup and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32: 83-91.
43. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
44. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 945-53.
45. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e005443.
46. Mathur P, Paydak H, Thanendrarajan S, van Rhee F. Atrial fibrillation in hematologic malignancies, especially after autologous hematopoietic stem cell transplantation: review of risk factors, current management, and future directions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 70-5.
47. Du X, Dong J, Ma C. Atrial Fibrillation a Preventable Disease? *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1968-82.
48. Thorp BC, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 311-20.
49. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 128: 138-40.
50. Thompson PA, Levy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol* 2016; 175: 462-66.
51. Lee HJ, Chihara D, Wang M, Mouhayar E, Kim P. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 2914-16.
52. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3453-62.
53. Lee HJ, Chihara D, Wang M, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 2914-16.
54. De Zwart L, Snoeys J, De Jong J, et al. Ibrutinib dosing strategies based on interaction potential of CYP3A4 perpetrators using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 548-57.
55. Donal E, Lip GY, Galderisi M, et al. EACVI/ EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 355-83.
56. Stühlinger MC, Weltermann A, Staber P, Heintel D, Nösslinger T, Steurer M. Recommendations for ibrutinib treatment in patients with atrial fibrillation and/or elevated cardiovascular risk. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 97-109.
57. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498.
58. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018; 180: 666-79.
59. Fradley MG, Gliksman M, Emole J, et al. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy. *Am J Cardiol* 2019; 124: 539-44.
60. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497-506.
61. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 835-47.
62. Pineda-Gayoso R, Alomar M, Lee DH, Fradley MG. Cardiovascular toxicities of bruton's tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2020; 21: 67.
63. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, et al. Safety analysis of four randomized controlled studies of ibrutinib in patients

- with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 648-57.
64. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019; 134: 1919-28.
 65. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3918-27.
 66. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
 67. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3441-52.
 68. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020; 136: 2038-50.