



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca oryginalna/Original research article

Analiza skuteczności ibrutinibu w podgrupie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p: badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)



Analysis of ibrutinib efficacy in a subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with 17p deletion: observational study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)

Bartosz Puła^{1,*}, Elżbieta Iskierka-Jażdżewska², Marek Hus³, Agnieszka Szymczyk³, Aleksandra Gołos¹, Magdalena Piotrowska⁴, Daria Zawirska⁴, Jan Maciej Zaucha^{5,6,7}, Paweł Steckiewicz⁸, Marcin Pasiarski⁸, Dominik Chraniuk⁹, Weronika Piszczek⁹, Michał Osowiecki¹⁰, Edyta Subocz¹¹, Janusz Hałka¹¹, Anna Waszczuk-Gajda¹², Joanna Drozd-Sokołowska¹², Wanda Knopińska-Postuszny¹³, Marek Dudziński¹⁴, Jadwiga Hołojda¹⁵, Małgorzata Wojciechowska¹⁶, Waldemar Kulikowski¹³, Agnieszka Szeremet¹⁷, Beata Kumiega¹⁸, Andrzej Pluta¹⁸, Mirosław Markiewicz¹⁹, Krzysztof Giannopoulos²⁰, Tadeusz Robak², Krzysztof Warzocha¹, Krzysztof Jamroziak¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

²Klinika Hematologii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

³Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

⁴Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

⁵Gdyńskie Centrum Onkologii - Szpital Morski im. PCK, Gdynia, Polska

⁶Zakład Propedeutyki Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁷Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁸Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

⁹Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Toruń, Polska

¹⁰Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa, Polska

¹¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

¹²Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

¹³Oddział Kliniczny Hematologii, SP ZOZ MSWiA, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, Olsztyn, Polska

¹⁴Klinika Hematologii, Wojewódzki Szpital Kliniczny nr 1, Rzeszów, Polska

* Adres do korespondencji: dr n. med. Bartosz Puła, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, Tel.: +22 34 96 316, Fax: +22 34 96 335.

Adres email: bartosz.pula@gmail.com (B. Puła).

<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.004>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

¹⁵ Oddział Hematologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Legnica, Polska

¹⁶ Oddział Hematologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn, Polska

¹⁷ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

¹⁸ Oddział Onkologii Hematologicznej, Szpital Specjalistyczny, Podkarpackie Centrum Onkologii, Brzozów, Polska

¹⁹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

²⁰ Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 11.09.2017

Zaakceptowano: 19.10.2017

Dostępne online: 10.11.2017

Słowa kluczowe:

- inhibitor BTK
- ibrutinib
- przewlekła białaczka limfocytowa
- delecja 17p

Keywords:

- BTK inhibitor
- ibrutinib
- chronic lymphocytic leukemia
- 17p deletion

ABSTRACT

Background: The 17p deletion is regarded as the strongest poor prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Results of recently performed clinical trials have suggested that ibrutinib significantly improves the outcome in this patient group. **Aim:** The study aimed at analyzing the efficacy and adverse events profile of ibrutinib monotherapy in CLL patients with 17p deletion treated in routine clinical practice outside clinical trials. **Materials and Methods:** Clinical response and adverse events profile of ibrutinib monotherapy were assessed in thirty-five CLL patients with 17p deletion treated within the ibrutinib named patients program in Poland. **Results:** Overall response rate was 80% (28/35 patients) with median observation time of 24.2 months (range 0,1 – 30,9). Complete remission was observed in 5 patients (14.3%), partial remission in 11 (31.4%), partial remission with lymphocytosis in 13 (37.1%), whereas stable disease and progression was noted in 4 (11.4%) and 1 (2.9%) respectively. Response was not assessed in 1 patient. Median progression-free survival was 29.5 months, whereas median overall survival was not reached. Eleven patients died (7 because of infection, 1 of CLL progression, 1 of sudden cardiac death, 1 of disseminated breast cancer and 1 of unknown causes). In 13 patients (37.1%) at least one 3 or 4 grade adverse event occurred. In 11 patients (31.4%) the treatment was temporary withheld or the dose reduced due to adverse events. **Conclusion:** Ibrutinib is characterized by high clinical efficacy and acceptable toxicity in CLL patients with 17p deletion in daily clinical practice.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*,) jest najczęściej diagnozowaną białaczką w populacji osób dorosłych w krajach zachodnich oraz Polsce. Choroba dotyczy przede wszystkim populacji osób starszych, a mediana wieku rozpoznania jest obecnie zbliżona do 72 lat [1, 2].

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo zróżnicowany i obejmuje zarówno przypadki bezobjawowe i nigdy nie wymagające leczenia, jak i postaci agresywne charakteryzujące się opornością na chemioterapię i bardzo złym rokowaniem [3]. Opisano dotychczas wiele klinicznych i biologicznych (laboratoryjnych) czynników prognostycznych, które umożliwiają podział pacjentów na grupy różniące się znacznie ryzykiem progresji choroby oraz oczekiwanym czasem życia. Najstarszym, jednak wciąż powszechnie stosowanym w rutynowej praktyce, parametrem prognostycznym jest stadium zaawansowania klinicznego. Stadium to jest oceniane według klasyfikacji Rai lub Bineta, które opierają się na wynikach morfologii krwi obwodowej oraz badania fizykalnego [4, 5]. Wśród najbardziej uznanych biologicznych czynników prognostycznych

wyróżnia się natomiast aberracje cytogenetyczne, zwłaszcza złożony kariotyp, stan mutacji regionów zmiennych łańcucha ciężkiego genów immunoglobulinowych (*IgVH*, *immunoglobulin variable heavy chain*), poziomy ekspresji białek CD38 oraz ZAP-70 oraz zidentyfikowane ostatnio powtarzające się mutacje punktowe genów (przede wszystkim TP53, NOTCH1, SF3B1, RPS15 oraz MYD88) [6, 7].

Do częstych, powtarzających się zmian cytogenetycznych w CLL, które wpływają na przebieg choroby, zalicza się przede wszystkim delecję (del) 13q14, del 11q, trisomię 12 i del 17p13. Spośród tych aberracji del 17p13, obejmująca locus genu TP53, wiąże się z najbardziej skróconym czasem przeżycia [8]. Negatywny rokowniczy wpływ tej aberracji polega na redukcji supresorowej funkcji białka p53 [2, 9]. Delecję 17p13 stwierdza się u około 4 – 9% nowo zdiagnozowanych pacjentów z CLL, natomiast częstość jej występowania rośnie do około 30% u chorych z postacią nawrotową lub/i oporną choroby [8]. W około 80-90% przypadków zmianie tej towarzyszy mutacja genu TP53 w drugim allelu prowadząca do całkowitej utraty zdolności regulacyjnych szlaku p53 [10, 11]. W około 5% przypadków w trakcie rozpoznania występuje jedynie mutacja TP53 bez współtowarzyszącej del 17p13, co jest związane z podobnie złym

rokowaniem jak współwystępowanie obu rodzajów defektu. Z tych względów przesiewowa ocena mutacji genu TP53 jest obecnie zalecana rutynowo w okresie kwalifikacji chorych do chemioterapii [2, 12, 13].

Pacjenci z defektem szlaku białka p53 należą do najgorzej rokującej grupy chorych na CLL. Agresywny przebieg kliniczny oraz bardzo często obserwowaną opornością na leczenie analogami puryn oraz innymi klasycznymi cytostatykami w tej grupie pacjentów wiąże się ze znacznie skróconym czasem całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) z medianą wynoszącą około 32 miesiące [8, 10]. Zastosowanie w tej grupie chorych immunochemioterapii opartej o rytuksymab w skojarzeniu z analogami puryn rzadko prowadzi do uzyskania całkowitej remisji choroby, a mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) nie przekracza 11 – 14 miesięcy [14, 15]. Połączenie rytuskymabu z bendamustyną jest również nieskuteczne, ponieważ medianą PFS po leczeniu takim schematem wynosi jedynie 8,7 miesiąca [16].

Ostatnia lata przyniosły jednak zdecydowany postęp w leczeniu pacjentów z nawrotową i oporną CLL, w tym również chorych z obecnością defektu szlaku białka p53. Postęp ten jest związany z wprowadzaniem do terapii nowej grupy leków – tzw. inhibitorów szlaku receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*), które wybiórczo hamują aktywność białek zaangażowanych w ten szlak przewodzenia sygnałów komórkowych [17–19]. Jednym z takich białek jest kinaza Brutona (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*) [20]. W warunkach fizjologicznych BTK ulega ekspresji w limfocytach B, a jej główną rolę w prawidłowych limfocytach jest propagacja sygnału BCR wpływająca na regulację procesów proliferacji, różnicowania oraz interakcji z innymi komórkami mikrośrodowiska [21]. W badaniach przedklinicznych wykazano stałą aktywność BTK w komórkach CLL, jak również istotnie wyższy poziom jej ekspresji w porównaniu do prawidłowych limfocytów B [22, 23]. Stymulacja BCR powoduje aktywację kinaz Lyn oraz Syk, które z kolei poprzez fosforylację aktywują BTK prowadząc do zahamowania apoptozy, pobudzenia proliferacji i stymulacji ochronnej interakcji komórek CLL z mikrośrodowiskiem [24].

Ibrutynib (PCI-32765) jest drobnocząsteczkowym związkiem, dostępnym w postaci doustnej, który charakteryzuje się zdolnością nieodwracalnego zahamowania BTK poprzez wiązanie się do cysteiny w pozycji 481 domeny katalitycznej kinazy [22, 23]. Zahamowanie aktywności BTK prowadzi do spadku proliferacji, indukcji apoptozy jak również blokuje aktywację komórek CLL *in vivo* [22]. Ponadto, ibrutynib prowadzi do zahamowania ich interakcji z komórkami mikrośrodowiska [22, 23]. Najnowsze badania wykazały, że terapia inhibitorem BTK umożliwia również rekonstrukcję odpowiedzi humoralnej u pacjentów z CLL [25].

Badania kliniczne potwierdziły skuteczność kliniczną ibrutynibu w leczeniu CLL i chłoniaka z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia. W pilotażowych badaniach fazy Ib-II w wyniku monoterapii ibrutynibem uzyskano całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) sięgający 70% w przypadkach nawrotowych i opornych CLL, w tym również w grupie pacjentów z czynnikami niekorzystnego rokowania m.in. z obecnością defektu szlaku białka p53.

Warto zaznaczyć, że pomimo trwałej odpowiedzi jedynie niewielki odsetek pacjentów osiągnął całkowitą remisję (CR, *complete remission*) [26, 27]. Długotrwałe obserwacje kliniczne pacjentów z CLL i SLL leczonych w badaniach klinicznych faz I-II wykazały najwyższy ORR wynoszący 91% (85%, przy 26% CR w leczeniu pierwszej linii; 94% przy 9% w przypadkach opornych i nawrotowych). Mediana PFS nie została osiągnięta w obu grupach, natomiast odsetek 30-miesięcznego PFS dla pacjentów dotychczas nieleczonych oraz opornych i nawrotowych wynosił odpowiednio 96% i 76% [28]. Wyniki badań faz I-II zostały również potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych, m.in. w badaniu fazy III (RESONATE) u chorych z oporną i nawrotową CLL [17]. Chorzy otrzymujący ibrutynib w porównaniu do chorych leczonych ofatumumabem charakteryzowali się wyższym ORR (63% vs. 4,1%), jak również osiągnęli większą korzyść w odniesieniu do PFS oraz OS. Warto nadmienić, że OS chorych z obecnością del 17p13 nie różnił się istotnie w porównaniu do pozostałych pacjentów [17]. Wyniki tego badania stały się podstawą do rejestracji ibrutynibu w monoterapii w leczeniu nawrotowych i opornych postaci CLL przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w lutym 2014 roku oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w październiku 2014 roku.

Wysoką skuteczność monoterapii ibrutynibem w grupie opornych i nawrotowych pacjentów z CLL oraz SLL z defektem szlaku białka p53 wykazano w dwóch badaniach fazy II, w których ORR wyniósł 80% i 83% [19, 29]. Wyniki przytoczonych badań stały się podstawą do rejestracji ibrutynibu w monoterapii FDA oraz EMA w pierwszoliniowym leczeniu pacjentów z defektem szlaku p53 odpowiednio w lipcu oraz październiku 2014 roku.

Monoterapia ibrutynibem jest dobrze tolerowana. Wśród powikłań stopnia 3 i wyższych odpowiednio dla pacjentów uprzednio nieleczonych oraz z postacią oporną i nawrotową obserwowano nadciśnienie tętnicze (26%, 22%), zapalenie płuc (4%, 19%), poza tym infekcje (11%, 48%), neutropenię (4%, 16%) oraz trombocytopenię (4%, 7%). Poważne krwawienia obserwowano u 5% pacjentów przy medianie 25 miesięcy obserwacji. Migotanie przedsionków zanotowano u 3% pacjentów po roku i dwóch latach leczenia [28].

Wczesne wyniki badania obserwacyjnego Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*), opublikowane po medianie obserwacji 9,5 miesiąca, sugerowały, że ibrutynib stosowany u chorych z nawrotową i oporną CLL w rutynowej praktyce klinicznej jest równie skuteczny i dobrze tolerowany u chorych jak w badaniach klinicznych [30]. Celem niniejszej pracy była aktualizacja wyników tego badania w grupie chorych z delecją 17p13.

Pacjenci i metody

Charakterystyka badania

Celem badania obserwacyjnego PALG było monitorowanie chorych na CLL leczonych ibrutynibem w ramach programu wczesnego dostępu do ibrutynibu (NPP, *Named Patient Program*) prowadzonego przez firmę Janssen-Cilag

i zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia. Do programu kwalifikowano pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL w fazie aktywnej choroby, którzy spełniali ponadto co najmniej jedno z poniższych kryteriów: 1) obecność del 17p13, 2) nawrót CLL po co najmniej 2 liniach leczenia, w tym co najmniej jednej linii opartej na analogach puryn, 3) czas do progresji poniżej 24 miesięcy po zastosowaniu schematu zawierającego przeciwciało anty-CD20 i analog puryn lub bendamustynę, 4) przeciwwskazania do zastosowaniu schematu opartego na analogach puryn, 5) brak odpowiedzi (NR, *no response*), stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) lub progresja choroby (PD, *progresive disease*) w trakcie ostatniej linii leczenia. Ponadto, w chwili włączenia do programu chorzy powinni się charakteryzować całkowitą liczbą neutrofilii powyżej 0,75 G/l, liczbą płytek krwi przekraczającą 30 G/l oraz brakiem cech niewydolności nerek i wątroby. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z transformacją Richtera, chłoniakiem/białaczką z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, innymi niekontrolowanymi objawowymi chorobami (m.in. niekontrolowane choroby autoimmunologiczne, aktywna infekcja, objawowa klinicznie choroba układu sercowo-naczyniowego oraz innymi poważnymi ciężkimi chorobami mogącymi prowadzić do niewydolności narządowej w przebiegu leczenia) oraz wymagających przyjmowania antagonistów witaminy K oraz silnych inhibitorów CYP3A4/5.

W ramach programu pacjenci otrzymywali ibrutynib doustnie w dobowej dziennej dawce 420 mg do czasu progresji, nieakceptowalnej toksyczności oraz decyzji chorego lub lekarza prowadzącego badanie o zaprzestaniu leczenia ibrutynibem. Pacjentów kwalifikowano do badania w okresie od marca 2015 roku do marca 2016 roku.

W obserwacyjnym badaniu prospektywnym PALG wzięło udział 18 ośrodków hematologicznych w Polsce. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ORR, OS oraz tolerancję leczenia i profil działań niepożądanych. Oceny uzyskanej odpowiedzi na leczenie ibrutynibem dokonywali lekarze prowadzący zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi z 2008 roku wg IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) [31].

Ocena bezpieczeństwa leczenia ibrutynibem oceniana była zgodnie z czwartą wersją wytycznych CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i skoncentrowana na powikłaniu w stopniu 3 i 4 oraz typowych działaniach niepożądanych ibrutynibu takich jak migotanie przedsionków, krwawienia czy infekcje. Toksyczność hematologiczną oceniano wg kryteriów IWCLL z 2008 roku [31]. Występowanie delecji 17p13 określono wykorzystując technikę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w ośrodkach prowadzących leczenie.

Badanie uzyskało zgodę komisji bioetycznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie i zostało przeprowadzone zgodnie z postanowieniami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi dobrej praktyki klinicznej (*Good Clinical Practice*) Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji. Dane zbierano w formie zanonimizowanej na nośnikach elektronicznych, a wszyscy autorzy uczestniczyli w gromadzeniu danych, ich analizie oraz interpretacji oraz przygotowaniu manuskryptu.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona przy użyciu programu statystycznego Prism 6.0 (GraphPad, USA). Do oceny istotności różnic pomiędzy badanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi a uzyskaniem CR zastosowano dokładny test Fishera. Do analizy przeżyć użyto testu Mantel-Coxa. Z uwagi na małą liczebność grupy badanej nie wykonano analizy wieloczynnikowej czasów przeżycia. Różnice uznawano jako istotne statystycznie jeżeli $p < 0,05$.

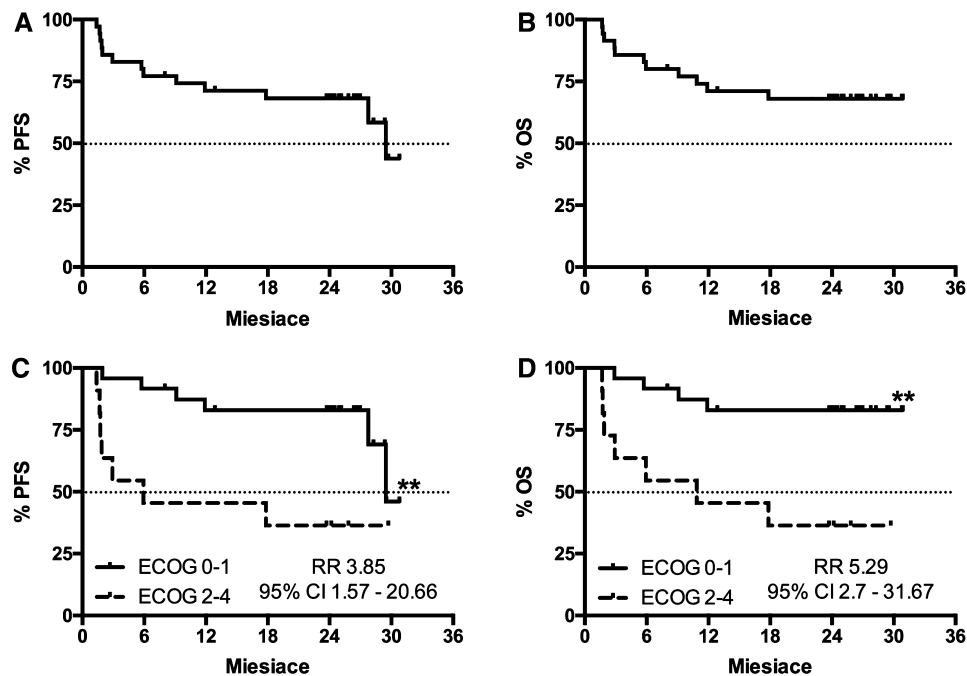
Wyniki

Charakterystyka pacjentów

Do badania obserwacyjnego PALG włączono 165 pacjentów chorych na CLL lub SLL leczonych w programie wczesnego dostępu do ibrutynibu w Polsce [30]. W analizowanej grupie, na podstawie wyników badania FISH, zidentyfikowano 35 pacjentów z del 17p13 (Tabela I). W badanej grupie było 17 (48,6%) mężczyzn oraz 18 (51,4%) kobiet. Mediana wieku wynosiła 58 (zakres 43 – 83) lat, przy czym 28 pacjentów (80%) nie przekroczyło 65 roku życia. Stopień sprawności określony wg skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) jako przynajmniej 2 stwierdzono u 11 (31,4%) pacjentów. Dwunastu (34,3%) chorych charakteryzowało się wyjściowym zawansowaniem CLL w stadium III/IV wg Rai. W badanej grupie mediana linii leczenia zastosowanych przed ibrutynibem wynosiła 2 (zakres 1 – 7), przy czym 17

Tabela I – Charakterystyka pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową uczestniczących w badaniu
Table I – Characteristic of chronic lymphocytic leukemia patients participating in the study

Parametr	
Wiek – mediana (zakres) [lata]	58 (43-83)
Pacjenci ≤ 65 r. ż.	28 (80%)
Płeć męska / żeńska (stosunek)	17/18 (0.94)
Skala sprawności ECOG	
0	3 (8.6%)
1	21 (60.0%)
2	10 (28.6%)
3	1 (2.8%)
4	0 (0.0%)
Stopień zaawansowania wg Rai	
0	0 (0.0%)
I	7 (20.0%)
II	16 (45.7%)
III	4 (11.4%)
IV	8 (22.9%)
Wcześniejsze linie leczenia	
Mediana	2 (zakres 1-7)
> 3 linie leczenia	17 (48.6%)
Rodzaj terapii	
Anty-CD20	34 (97.1%)
Leki alkilujące	33 (94.2%)
Analogi puryn	29 (82.8%)
Bendamustyna	16 (45.7%)
Anty-CD52	3 (8.6%)
Anty-CD19	1 (2.8%)



Ryc. 1 – Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera przedstawiające czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) w całej badanej grupie (A, B) oraz w odniesieniu do stanu sprawności w skali ECOG (C, D). RR (*relative risk*) – ryzyko względne; 95% CI (*confidence interval*) – przedział ufności; ** $p < 0.01$

Figure 1 – Kaplan-Meier survival curves presenting time of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the whole study group (A, B) and in relation to ECOG fitness scale (C, D). RR - relative risk; 95% CI - confidence interval; ** $p < 0.01$

(48,6%) pacjentów otrzymało 3 i więcej linii leczenia. Do najczęściej stosowanych leków należały przeciwciała anti-CD20 (34; 97,1%), leki alkilujące (33; 94,2%) oraz analogi puryn (29; 82,8%).

Ocena skuteczności monoterapii ibrutynibem

W analizowanej grupie pacjentów ORR wyniósł 80% (28/35 pacjentów) po medianie obserwacji wynoszącej 24,2 miesiąca (zakres 0,1 - 30,9). CR stwierdzono u 5 pacjentów (14,3%), częściową remisję (PR, *partial remission*) u 11 (31,4%), częściową remisję z limfocytozą (PR-L, *partial remission with lymphocytosis*) u 13 (37,1%), natomiast SD i PD odpowiednio u 4 (11,4%) i 1 (2,9%) chorego. Odpowiedzi nie określono u 1 chorego z uwagi na brak oceny przed zakończeniem obserwacji. Analiza statystyczna nie wykazała związku pomiędzy analizowanymi czynnikami klinicznymi (wiek, płeć, zaawansowanie wg Rai, ECOG oraz liczba wcześniejszych linii leczenia) a szansą uzyskania CR.

Mediana PFS w badanej grupie wyniosła 29,5 miesiąca, natomiast nie osiągnięto mediany OS (Rycina 1 A, B). Odsetek chorych bez progresji i odsetek chorych żyjących po 12 miesiącach obserwacji wynosił w obu przypadkach 71%, a po 24 miesiącach 68,1%. Progresję CLL stwierdzono u 5 pacjentów. Jedenastu chorych zmarło (7 chorych z powodu infekcji, 1 z powodu progresji CLL, 1 z powodu nagłej śmierci sercowej, 1 z powodu rozlanego raka gruczołu piersiowego, a u 1 nie określono przyczyny zgonu). Spośród analizowanych parametrów prognostycznych jedynie gorszy

stan sprawności ECOG przed rozpoczęciem terapii ibrutynibem (2-3 w porównaniu do 0-1) wiązał się z istotnie krótszym PFS (mediana 5,93 vs. 29,4 miesiące, $p = 0,0084$) oraz OS (10,86 miesiąca vs. mediana nieosiągnięta, $p = 0,0028$) (Rycina 1C, D).

Analiza profilu działań niepożądanych

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia należały infekcje, biegunka, krwawienia oraz wysypka. U 13 pacjentów (37,1%) zanotowano przynajmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3 lub 4 (Tabela II). Zakażenia (głównie infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenia płuc) w każdym stopniu nasilenia obserwowano u 19 pacjentów (54,3%). Ponadto, zapalenia płuc należały do najczęściej notowanych działań niepożądanych niehematologicznych stopnia 3 lub 4 (5 pacjentów; 14,3%). Biegunki, wyłącznie stopnia 1 lub 2 CTCAE obserwowano u 7 pacjentów (20%). Powikłania krwotoczne wystąpiły u 5 pacjentów (14,3%), w tym u dwóch pacjentów stwierdzono ciężkie krwawienia (krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego stopnia 3 oraz wylew do ciała szklistego stopnia 3). Zmiany skórne obserwowano u 3 pacjentów (8,6%). Migotanie przedsionków stopnia 2 wystąpiło u 2 pacjentów (5,8%). W trakcie terapii ibrutynibem u jednego z pacjentów zdiagnozowano drugi nowotwór (rak gruczołu piersiowego).

Większość działań niepożądanych nie wymagała wstrzymania leczenia. U 11 pacjentów (31,4%) konieczne było

Tabela II – Wykaz działań niepożądanych określonych wg CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) obserwowanych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p13 leczonych ibrutynibem w monoterapii

Table II – List of adverse events according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) observed in chronic lymphocytic leukemia patients with 17p13 deletion treated with ibrutinib in monotherapy

Działanie niepożądane	Stopień 1-4	Stopień 3-4
Infekcje górnych dróg oddechowych	11 (31,4%)	1 (2,9%)
Zapalenie płuc	7 (20%)	5 (14,3%)
Biegunka	7 (20%)	0
Zaburzenia krwotoczne	5 (14,3%)	2 (5,8%)
Wysypka	3 (8,6%)	1 (2,9%)
Reaktywacja wirusa HSV	3 (8,6%)	1 (2,9%)
Niewydolność serca	2 (5,8%)	2 (5,8%)
Zapalenie błon śluzowych	2 (5,8%)	1 (2,9%)
Neutropenia	2 (5,8%)	1 (2,9%)
Zawroty głowy	2 (5,8%)	0
Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca	2 (5,8%)	0
Migotanie przedsionków	2 (5,8%)	0
Gorączka	2 (5,8%)	0
Sepsa	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Trombocytopenia	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Bóle stawowe	1 (2,9%)	0
Nudności	1 (2,9%)	0
Zakażenie dróg moczowych	1 (2,9%)	0
Zaburzenia poznawcze	1 (2,9%)	0
Wysięk w opłucnej	1 (2,9%)	0
Neuropatia	1 (2,9%)	0
Porażenie nerwu twarzowego	1 (2,9%)	0
Bóle brzucha	1 (2,9%)	0
Rozpoznanie wtórnego nowotworu	1 (2,9%)	0

tymczasowe odstawienie lub redukcja dawki leku (głównie z powodu powikłań infekcyjnych, migotania przedsionków oraz powikłań hematologicznych). Do czasu zakończenia obecnej analizy 22 (62,9%) pacjentów kontynuowało leczenie, w tym 5 w zredukowanej dawce ibrutynibu.

Dyskusja

W niniejszej publikacji przedstawiono pochodzące z rutynowej praktyki klinicznej obserwacje na temat skuteczności i tolerancji ibrutynibu u chorych z oporną i nawrotową CLL z niekorzystnie rokującą delecją 17p13 uzyskane po względnie długim czasie obserwacji. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki potwierdzają bardzo dobrą aktywność tego leku w grupie pacjentów, dla których brakowało dotychczas skutecznych terapii.

Wcześniejsze dane z badań klinicznych sugerowały wysoką skuteczność ibrutynibu u pacjentów z nawrotową/oporną CLL z obecnością defektu szlaku p53, przy czym stwierdzano ORR sięgający nawet 80-83% [19, 29]. W badaniu Farooqui i wsp. udział wzięło 16, natomiast w badaniu O'Brien i wsp. 144 chorych z oporną i nawrotową postacią CLL i SLL [19, 29]. W pierwszym badaniu osiągnięto ORR 80% (40% PR, 40% PR-L), a odsetki chorych bez progresji i chorych żyjących po 24 miesiącach leczenia oszacowano

odpowiednio na 82% i 80% [29]. W drugim badaniu (RESONATE-17) korzyść z leczenia obserwowano u 120 (83%) pacjentów (w tym 8% CR). Odsetek chorych bez progresji i odsetek chorych żyjących po dwóch latach obserwacji wynosił odpowiednio 63% oraz 75% [19]. W analizowanej obecnie podgrupie chorych z del 17p13 obserwowanych w badaniu PALG osiągnięto porównywalną skuteczność (ORR 80%, w tym 14% CR) po medianie obserwacji wynoszącej 24,2 miesiąca. Warto nadmienić, że oba przytoczone powyżej badania kliniczne uwzględniały również udział chorych z ECOG wynoszącym 2, a cechy kliniczno-patologiczne pacjentów były podobne do tych obserwowanych w grupie z badania PALG [19, 29]. Odmienne odsetki chorych uzyskujących CR w poszczególnych badaniach mogą być związane z różnicami w liczebności analizowanych grup chorych. W badaniu PALG CR osiągnęli głównie pacjenci w dobrym stanie ogólnym (ECOG 1). W trakcie trwania badania 4 spośród tych pacjentów zachowało odpowiedź, natomiast u jednego chorego stwierdzono progresję CLL po 27 miesiącach leczenia. Uzyskane wyniki obserwacyjnego badania PALG wskazują również na porównywalną trwałość odpowiedzi na ibrutynib w grupie chorych z del 17p13 zarówno w stosunku do badań klinicznych, jak i badania obserwacyjnego Winqvist i wsp. [19, 29, 32].

Analiza statystyczna nie pozwoliła na identyfikację czynników związanych z większą szansą na uzyskanie CR, co może jednak wynikać z małej liczebności badanej grupy. Niemniej jednak w analizie jednoczynnikowej wykazano istotny związek gorszego stanu sprawności ECOG z krótszym PFS. Z uwagi na małą liczebność badanej grupy pacjentów nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy wieloczynnikowej. W badaniu obserwacyjnym Winqvist i wsp. nie wykazano, by stan sprawności ECOG miał związek z PFS oraz OS, jednak autorzy nie zaprezentowali oddzielnie wyników w grupie chorych z obecnością defektu szlaku białka p53 [32].

Monoterapia ibrutynibem charakteryzowała się dość dobrą tolerancją leczenia i profilem działań niepożądanych porównywalnym do tego obserwowanego w badaniach klinicznych. Do najczęstszych powikłań infekcyjnych należało zapalenie płuc stwierdzone u 20% pacjentów, przy czym częstość tego powikłania była wyższa od raportowanej w badaniach klinicznych (6-16%) [17, 19, 29]. Powikłania infekcyjne stanowiły też najczęstszą przyczynę redukcji dawki ibrutynibu lub tymczasowego wstrzymania leczenia. W porównaniu do badań klinicznych w badaniu obserwacyjnym PALG zwraca uwagę wysoki odsetek chorych (31,4%), u których konieczna była redukcja dawki lub tymczasowe wstrzymanie leczenia. Odsetek ten jest znacząco wyższy niż w badaniach klinicznych RESONATE i RESONATE-17 [17, 19], a także badaniu obserwacyjnym Winqvist i wsp. (20%) [32]. Należy jednak zaznaczyć, że w naszym badaniu obserwacyjnym aż 31,4% pacjentów miało stan sprawności oceniony na 2 lub 3 w skali ECOG. Może to tłumaczyć zwiększony odsetek powikłań infekcyjnych oraz wyższą częstość przerwania leczenia i redukcji dawek inhibitora BTK, niż w badaniu RESONATE do którego nie byli kwalifikowani chorzy w stanie sprawności ECOG 2 i wyższym [17]. Ponadto, część decyzji o wczesnym przerwaniu leczenia mogła również wynikać z niewystarczającego doświadczenia

w stosowaniu nowego leku oraz interpretacji ciężkości występujących powikłań. Tym niemniej, pomimo wysokiego odsetka powikłań infekcyjnych, redukcji dawek czy tymczasowego wstrzymania leczenia, odsetek chorych kontynuujących leczenie ibrutinibem jest wyższy (62,9%) niż w analogicznym badaniu klinicznym RESONATE-17 (50%) [19].

Ibrutinib jest obecnie terapią o najlepiej udokumentowanej skuteczności u chorych na CLL z defektem szlaku białka p53. Do innych nowoczesnych leków, które mogłyby stanowić alternatywną opcję leczenia w tej grupie należy zaliczyć idelalizyb (inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu delta - PI3K δ) oraz wenetoklaks (inhibitor antyapoptycznego białka BCL2) [33, 34]. W badaniu 116 (Study 116) idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem umożliwił uzyskanie 81% ORR i nie zaobserwowano mediany PFS, jednak przy stosunkowo krótkim czasie obserwacji. Co ważne nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi u chorych z delecją 17p13 w porównaniu do pozostałych pacjentów [18]. Natomiast w badaniu 13-982 terapia wenetoklaksem u chorych na nawrotową i oporną postać CLL z del 17p13 lub mutacją TP53 pozwoliła na uzyskanie 79% ORR (7,5% CR), a odsetek chorych bez progresji i odsetek chorych żyjących wynosiły odpowiednio 72% i 86,7% [35]. Ponadto, wenetoklaks zdają się być obecnie jedyną skuteczną opcją leczenia w przypadku braku odpowiedzi, nietolerancji lub progresji w trakcie leczenia inhibitorami BCR (tj. ibrutinibem lub idelalizybem) [36, 37]. Z tych względów ibrutinib, idelalizyb i wenetoklaks zajmują obecnie kluczowe miejsce w leczeniu opornych i nawrotowych przypadków CLL z defektem szlaku białka p53 zgodnie z zaleceniami krajowymi i międzynarodowymi [12, 13, 38].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że uzyskane wyniki badania obserwacyjnego PALG wskazują na wysoką skuteczność i dość dobrą tolerancję ibrutinibu u chorych na CLL z delecją 17p13 w codziennej praktyce klinicznej.

Wkład autorów/Authors' contributions

TR – granty naukowe z firmy Janssen i Pharmacyclics, udział w Radach Konsultacyjnych firmy Janssen.

Konflikt interesu/Conflict of interest

„Nie występuje.”

Finansowanie/Financial support

„Nie występuje.”

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13: 279–287.
- [2] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v78–v84.
- [3] Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 4:iv51–iv53.
- [4] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguat H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198–206.
- [5] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219–234.
- [6] Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015;526: 525–530.
- [7] Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 2013;152:714–726.
- [8] Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343: 1910–1916.
- [9] Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol* 2016;96:9–18.
- [10] Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010;24:2072–2079.
- [11] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:4473–4479.
- [12] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>). *Ann Oncol* 2016;27:v143–v144.
- [13] Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamrozik K, Roliński J, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 2016;47:169–183.
- [14] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–1174.
- [15] Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Ferrajoli A, Burger J, Faderl S, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica* 2014;99:1350–1355.
- [16] Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German

- Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-3216.
- [17] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
- [18] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
- [19] O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418.
- [20] Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, Stefanovski MR, Goettl VM, Smucker KA, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2014;123:1207-1213.
- [21] Mohamed AJ, Yu L, Backesjo CM, Vargas L, Faryal R, Aints A, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev* 2009;228:58-73.
- [22] Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011;117:6287-6296.
- [23] Herman SE, Mustafa RZ, Gyamfi JA, Pittaluga S, Chang S, Chang B, et al. Ibrutinib inhibits BCR and NF-kappaB signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL. *Blood* 2014;123:3286-3295.
- [24] Craxton A, Jiang A, Kurosaki T, Clark EA. Syk and Bruton's tyrosine kinase are required for B cell antigen receptor-mediated activation of the kinase Akt. *J Biol Chem* 1999;274:30644-30650.
- [25] Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SE, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood* 2015;126:2213-2219.
- [26] Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
- [27] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
- [28] Coutre SE, Furman RR, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, et al. Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017.
- [29] Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-176.
- [30] Iskierka-Jazdzewska E, Hus M, Giannopoulos K, Madro E, Holojda J, Piotrowska M, et al. Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk Lymphoma* 2017;1-4.
- [31] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456.
- [32] Winqvist M, Askild A, Andersson PO, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. *Haematologica* 2016;101:1573-1580.
- [33] Puła B, Jamroziak K. Rola wenetoklaksu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia* 2017;8:20-32.
- [34] Puła B, Jamroziak K, Lech-Marańda E, Warzocha K. Rola idelalizybu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia* 2016;7:217-230.
- [35] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768-778.
- [36] Jones J, Choi MY, Mato AR, Furman RR, Davids MS, Heffner LT, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib ASH 2016; 03-06 December 2016; San Diego, USA 2016.
- [37] Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani GS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol* 2017;28:1050-1056.
- [38] ESMO. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations 2017 [Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>].