



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

## Analiza skuteczności ibrutynibu 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<sup>1,\*</sup>, Elżbieta Iskierka-Jażdżewska<sup>2</sup>, Marek Hus<sup>3</sup>, Agnieszka Szymczyk<sup>3</sup>, Aleksandra Gołos<sup>1</sup>, Magdalena Piotrowska<sup>4</sup>, Daria Zawirska<sup>4</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>5,6,7</sup>, Paweł Steckiewicz<sup>8</sup>, Marcin Pasiarski<sup>8</sup>, Dominik Chraniuk<sup>9</sup>, Weronika Piszczek<sup>9</sup>, Michał Osowiecki<sup>10</sup>, Edyta Subocz<sup>11</sup>, Janusz Hałka<sup>11</sup>, Anna Waszczuk-Gajda<sup>12</sup>, Joanna Drozd-Sokołowska<sup>12</sup>, Wanda Knopińska-Postuszny<sup>13</sup>, Marek Dudziński<sup>14</sup>, Jadwiga Hołojda<sup>15</sup>, Małgorzata Wojciechowska<sup>16</sup>, Waldemar Kulikowski<sup>13</sup>, Agnieszka Szeremet<sup>17</sup>, Beata Kumiega<sup>18</sup>, Andrzej Pluta<sup>18</sup>, Mirosław Markiewicz<sup>19</sup>, Krzysztof Giannopoulos<sup>20</sup>, Tadeusz Robak<sup>2</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>1</sup>, Krzysztof Jamroziak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

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

<sup>3</sup> Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

<sup>4</sup> Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków, Polska

<sup>5</sup> Gdyńskie Centrum Onkologii - Szpital Morski im. PCK, Gdynia, Polska

<sup>6</sup> Zakład Propedeutyki Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>7</sup> Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>8</sup> Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce, Polska

<sup>9</sup> Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Toruń, Polska

<sup>10</sup> Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa, Polska

<sup>11</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>12</sup> Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>13</sup> Oddział Kliniczny Hematologii, SP ZOZ MSWiA, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, Olsztyn, Polska

<sup>14</sup> Klinika 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](mailto: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.

<sup>15</sup> Oddział Hematologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Legnica, Polska

<sup>16</sup> Oddział Hematologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn, Polska

<sup>17</sup> Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

<sup>18</sup> Oddział Onkologii Hematologicznej, Szpital Specjalistyczny, Podkarpackie Centrum Onkologii, Brzozów, Polska

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

<sup>20</sup> Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 11.09.2017

Zaakceptowano: 19.10.2017

Dostępne online: xxx

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 Raii 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 częstszych, 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 allele 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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8733495>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8733495>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)