

Učinak terapije ibrutinibom u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom

Božić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:149326>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Božić

**Učinak terapije ibrutinibom u bolesnika s kroničnom limfocitnom
leukemijom**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Merkur, Zavod za hematologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Slobodanke Ostojić Kolonić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

BCL-2 (*B-cell leukemia/lymphoma 2 gene*) – B-stanični leukemija/limfom 2 gen

BIS – Bolnički informacijski sustav

BTK – Brutonova tirozin kinaza

CLL-IPI (*International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia*) –
Internacionalni prognostički indeks za kroničnu limfocitnu leukemiju

CYP3A4 (*Cytochrome P450 3A4*) – Citokrom P450 3A4

Cys – cistein (aminokiselina)

DKS – diferencijalna krvna slika

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) – receptor epidermalnog faktora rasta

FCR – fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab (kemoterapija)

Hb - hemoglobin

IGHV (*Immunoglobulin heavy chain variable region gene*) – gen varijabilne regije
teškog lanca imunoglobulina (protutijela)

ITK (*Interleukin-2-inducible kinase*) – interleukin-2-inducibilna kinaza

iwCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) – internacionalna
radionica za kroničnu limfocitnu leukemiju

KLL – kronična limfocitna leukemija

LDH – laktatdehidrogenaza

MSCT (*Multislice Computed Tomography*) – višeslojna kompjutorizirana tomografija

ORR (*Overall Response Rate*) – ukupna stopa odgovora

PFS (*Progression-free survival*) – preživljenje bez progresije

PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*) – Fosfoinozimid 3-kinaza

PLCG2 (*Phospholipase C Gamma 2*) – Fosfolipaza C gama 2

R-CHOP – rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon

SLL (*Small Lymphocytic B-cell Lymphoma*) – limfom malih B limfocita

SZO – Svjetska Zdravstvena Organizacija

TP53 (p53) – tumorski protein P53

TTM (*Total Tumour Mass score*) – cjelokupna tumorska masa

TXK – vrsta kinaze

UZV – ultrazvuk

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija	2
1.2. Etiologija.....	2
1.3. Klinička slika.....	3
1.3.1. Simptomi.....	3
1.3.2. Znakovi	3
1.4. Dijagnostika.....	4
1.5. Prognoza.....	5
1.6. Liječenje	8
1.6.1. Ibrutinib	11
2. Hipoteza.....	14
3. Cilj rada.....	14
4. Ispitanici i metode	15
4.1. Ispitanici	15
4.2. Metode	15
5. Rezultati.....	17
6. Rasprava.....	24
7. Zaključak.....	25
8. Zahvale	26
9. Literatura.....	27
10. Životopis	30

Učinak terapije ibrutinibom u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom

Sažetak

Katarina Božić

Kronična limfocitna leukemija (KLL) najčešća je leukemija razvijenog svijeta. Bolest je odrasle dobi, koja se češće javlja kod muškaraca. Otkriće novih lijekova koji ciljano djeluju na tumorske stanice uvelike je promijenilo pristup u liječenju bolesnika oboljelih od tumora, a tako i onih s kroničnom limfocitnom leukemijom. Jedan od tih lijekova je i ibrutinib (Imbruvica), prvi otkriven ireverzibilni blokator Brutonove tirozin kinaze (BTK). BTK je molekula koja ima ključnu ulogu u signalom putu B limfocita, središnje stanice KLL-a. Osim ciljanog djelovanja, koje sa sobom donosi bolje podnošenje terapije s manje nuspojava, ova vrsta liječenja ima i druge prednosti. Lijek se uzima oralno jednom dnevno, što za bolesnika uvelike olakšava liječenje. Sve navedeno dovelo je do velikog napretka u liječenju KLL-a i omogućilo liječenje pacijenata koji nisu kandidati za ili ne podnose kemoterapiju. Ovaj diplomski rad prikazat će iskustvo Zavoda za hematologiju Kliničke bolnice Merkur u liječenju bolesnika s KLL-om ibrutinibom. Retrospektivno su prikupljeni podaci od 58 pacijenata iz BIS-a i dalje obrađeni. Od tih 58 pacijenata njih 41 nastavlja terapiju. Od ostalih 17 šest je pacijenata umrlo, a 11 je prekinulo dobivati terapiju. Od toga devet zbog progresije, a dvoje zbog nuspojava. Naši rezultati pokazali su vjerojatnost preživljenja 67% nakon 30 mjeseci praćenja. Dobiveni rezultati pokazali su da je ibrutinib učinkovita i sigurna terapija u određenoj indikaciji.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, ibrutinib, Brutonova tirozin kinaza, kemoterapija

Effect of ibrutinib therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia

Summary

Katarina Božić

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in the developed world. It is the disease of the adults, which occurs more often in men. The discovery of new drugs that target tumor cells has greatly changed the approach in the treatment of patients with tumors, as well as those with chronic lymphocytic leukemia. One of these drugs is ibrutinib (Imbruvica), the first irreversible blocker of Bruton's tyrosine kinase (BTK) to be discovered. BTK is a molecule that plays a key role in the signaling pathway of B lymphocytes, the central cells of CLL. In addition to targeted action, which brings with it better endurance therapy with fewer side effects, this type of treatment has other benefits. The drug is taken orally once a day, which greatly facilitates treatment for the patient. All of the above has led to great advances in the treatment of CLL and has enabled the treatment of patients who are not candidates for chemotherapy or do not tolerate it. This thesis will present the experience of the Department of Hematology of the Clinical Hospital Merkur in the treatment of patients with CLL with ibrutinib. In retrospect, data from 58 patients from BIS were collected and further processed. Of these 58 patients, 41 continue therapy. Of the other 17, six died and 11 stopped receiving therapy. Of these, nine due to progression and two due to side effects. Our results showed a 67% probability of survival after 30 months of follow-up. The obtained results showed that ibrutinib is an effective and safe therapy in a certain indication.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, Bruton's tyrosine kinase, chemotherapy

1. Uvod

Kronična limfocitna leukemija (KLL) heterogena je maligna bolest karakterizirana proizvodnjom zrelih, ali disfunkcionalnih B limfocita (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) klasificira limfom malih stanica (engl. *Small Lymphocytic B-cell Lymphoma*, SLL) u zajedničku kategoriju s KLL-om kao limfoproliferativnu bolest niskog stupnja ili skraćeno CLL/SLL (2). Oba entiteta imaju isti imunofenotip (CD5+/CD19+ i CD5+/CD23+) te isti citološki nalaz malih zrelih limfocita s oskudnom citoplazmom (3). Razlika je što se maligne stanice kod KLL-a, osim u limfnim čvorovima, slezeni i jetri, mogu naći i u koštanoj srži i krvi.

Prognoza bolesti i reakcija pacijenta na terapiju određena je između ostalog i tumorskim mikrookolišem, tj. stanicama i molekulama koje okružuju same tumorske stanice, u ovom slučaju B limfocite (4). Neke od stanica u mikrookolišu su T limfociti, makrofazi, dendritičke stanice. One međusobno komuniciraju putem različitih kemokina, citokina, faktora rasta i aktiviraju brojne signalne puteve. Upravo taj složeni mehanizam omogućuje otkrivanje novih lijekova, kao što je bio i ibrutinib, koji djeluje na signalni put Brutonove tirozin kinaze (BTK) (5).

U ovom diplomskom radu opisat ću iskustvo jednog centra u terapiji ibrutinibom kod pacijenata s kroničnom limfocitnom leukemijom.

1.1. Epidemiologija

KLL je najčešća leukemija u zapadnom svijetu, s godišnjom incidencijom od 4-5/100 000. Ove se brojke odnose na Sjedinjene Američke Države i zapadnu Europu, dok je u Aziji, Južnoj Americi i Africi KLL puno rjeđi i smatra se da čini 10% svih leukemija (6). Bolest je starije populacije i incidencija raste s dobi. Medijan dobi oboljelih su 72 godine (5). No nije rijetkost da se dijagnosticira među mlađom populacijom dobi 30-39 godina (6). Češće se javlja kod muškaraca s približnim omjerom od 2:1. Ovaj omjer se također povećava s dobi pacijenata i za starije od 65 godina iznosi 9:1 u korist muškaraca (6).

1.2. Etiologija

Točan uzrok bolesti nije poznat. Smatra se da genetika ima važan utjecaj, što pokazuju česte mutacije ili kromosomske anomalije prisutne kod pacijenata ili pozitivna obiteljska anamneza, što potvrđuje informacija da 9% pacijenata ima oboljelog u obitelji. Najčešća genska mutacija, nađena kod 55% pacijenata, je delecija dugog kraka 13. kromosoma, točnije *del13q14* (7). Ovu deleciju u kliničkoj slici se povezuje s benignim tijekom bolesti. Osim nje druge česte mutacije su: *del11q*, trisomija 12. kromosoma, *del17p* tj. kratkog kraka 17. kromosoma na kojem se nalazi i gen za TP53 tumorsupresor i zahvaćen je u 80% tih delecija. Ta delecija povezana je s učestalom rezistencijom na kemoimunoterapiju i lošijom prognozom bolesti (5). Već spomenuta starija dob važan je rizičan čimbenik. Drugi okolišni rizični čimbenici nisu dokazani.

1.3. Klinička slika

1.3.1. Simptomi

Već je spomenuto da je KLL heterogena bolest po svojoj kliničkoj prezentaciji. U većine pacijenata istraživanja navode postotak od oko 70%, bolest se otkrije u ranom stadiju dok su asimptomatski (8). Bolest pokazuje i različit tijek progresije, neki pacijenti godinama mogu biti bez terapije uz redovito praćenje, dok drugi, koji obuhvaćaju oko 1/3, nedugo nakon dijagnoze zahtijevaju terapiju (9). Bolest obično pokazuje indolentan tijek i u početku prevladavaju nespecifični simptomi. Pacijenti često navode umor, iscrpljenost i simptome nalik gripi (10). Simptomi koji se mogu javiti, obično u kasnijem razdoblju, posljedica su smanjene produkcije zdravih i funkcionalnih krvnih stanica. Zbog leukopenije (smanjenog broja leukocita) javljaju se češće i neobične infekcije. Anemija se uočava kao umor, dispneja, palpitacije, glavobolja, sinkope itd. Trombocitopenija (smanjen broj trombocita) se očituje hematomima i lakšim ili spontanim krvarenjem. Može se javiti i spontano krvarenje iz nosa ili obilnija menstruacija kod žena (10). Mogu se razviti i tzv. B simptomi koji uključuju gubitak na tjelesnoj masi ($>10\%$ unutar 6 mj.), noćno znojenje i povišenu tjelesnu temperaturu bez jasnog razloga dužu od 2 tjedna. Oni se javljaju u 5-10 % slučajeva (6).

1.3.2. Znakovi

Zbog nakupljanja tumorskih stanica u limfatičnim organima mogu se javiti: limfadenopatija (uvećani limfni čvorovi) koja se najlakše uoči na vratu, u aksilama ili preponama kao lako dostupnim regijama limfnih čvorova, splenomegalija (uvećana slezena) i hepatomegalija (uvećana jetra).

1.4. Dijagnostika

Kako je bolest najčešće asimptomatska, posebno u početku, najčešće se otkrije slučajno na nalazu diferencijalne krvne slike (DKS). Leukociti $>10 \times 10^9/L$, a limfociti $>5 \times 10^9/L$ moraju pobuditi sumnju na bolest. Limfocitoza mora biti prisutna barem 3 mjeseca (11). Svaki pacijent kod kojeg se postavi sumnja na leukemiju mora proći detaljan klinički pregled, koji uključuje uzimanje anamneze, s naglaskom na obiteljsku pojavnost maligniteta, a posebno leukemija, osobnu anamnezu i upite o prethodnim malignim bolestima i njihovom liječenju, te trenutnu bolest i simptome koje pacijent ima. U kliničkom pregledu stavlja se naglasak na moguću organomegaliju. Uz DKS napraviti će se i biokemijske pretrage kao LDH, beta2-mirkoglobulin, elektroforeza proteina u serumu te IgG, IgM i IgA protutijela. Klon B limfocita potvrdi se protočnom citometrijom s markerima specifičnim za B limfocite (CD19, CD20, CD5, CD43, CD23, CD 200) (12). Ove pretrage su u većini slučajeva dovoljne za potvrdu dijagnoze. Koriste se i slikovne pretrage, u prvom redu UZV pazuha i prepona uz citološku punkciju dostupnih limfnih čvorova. Prema potrebi radi se MSCT toraksa i abdomena. Aspiracija i/ili biopsija koštane srži nisu nužne za postavljanje dijagnoze, ali mogu razlučiti je li prisutna citopenija povezana s infiltracijom koštane srži. U KLL-u je infiltracija koštane srži malim B-limfocitima obično veća od 30% (11).

Samo broj limfocita veći od $5 \times 10^9/L$, bez prisutnosti simptoma te organomegalije naziva se monoklonalna B limfocitoza, a stopa prelaska u KLL godišnje iznosi 1-2 % (13).

1.5. Prognoza

Uz detaljnu dijagnostičku obradu potrebno je i odrediti težinu kliničke slike te procijeniti prognozu i ishod bolesti. Za to su razrađena dva prognostička sustava koja se temelje na kliničkoj slici i laboratorijskim parametrima: Rai i Binet (11).

Rai definira pacijente niskog rizika kao one s limfocitozom u perifernoj krvi i/ili koštanoj srži (Rai 0). Intermedijarni rizik uz limfocitozu podrazumijeva i organomegaliju, točnije limfadenopatiju (Rai 1), splenomegaliju i/ili hepatomegaliju (Rai 2). Pacijenti najvišeg rizika su oni koji imaju anemiju (Hb < 110 g/L) (Rai 3) ili trombocitopeniju (trombociti < 100x10⁹/L) (Rai 4). (Tablica 1)

Tablica 1. Rai prognostički sustav, preuzeto i obrađeno s UpToDate, 2022. (<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F56284~HEME%2F80421>)

Rizik	Stadij	Opis
Nizak	0	Limfocitoza u krvi ili koštanoj srži
Intermedijarni	I	Limfocitoza + limfadenopatija
	II	Limfocitoza + hepatomegalija/splenomegalija s ili bez limfadenopatije
Visok	III	Limfocitoza + anemija (Hb <110 g/L) s ili bez splenomegalije, hepatomegalije, limfadenopatije
	IV	Limfocitoza + trombocitopenija (trombociti <100x10 ⁹ /L) s ili bez anemije, splenomegalije, hepatomegalije i limfadenopatije

Binet sustav računa se po broju zahvaćenih regija limfnih čvorova (glava i vrat, Waldeyerov prsten, aksila, prepone), koji moraju biti veći od 1 cm, i organa (hepatosplenomegalija) te prisutnosti anemije i trombocitopenije. Definirana su tri stadija. Stadij A: manje od 3 zahvaćene regije uz održane razine hemoglobina ($Hb > 10 \text{ g/dL}$) i trombocita ($T > 100 \times 10^9/\text{L}$). Stadij B: više od 3 regije su zahvaćene i održane su vrijednosti hemoglobina i trombocita. Stadij C: snižene vrijednosti hemoglobina ($Hb < 10 \text{ g/dL}$) i/ili trombocita ($T < 100 \times 10^9/\text{L}$) (5). (Tablica 2.)

Tablica 2. Binet prognostički sustav, preuzeto i obrađeno s UpToDate, 2022. (https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=HEME%2F80421&topicKey=HEME%2F83749&source=outline_link)

Stadij	Opis
A	Dva ili manje uvećanih limfnih područja*
B	Tri ili više uvećanih limfnih područja*
C	Anemija ($Hb < 10 \text{ g/dL}$) ili trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/\text{L}$)

* Pet limfnih područja : cervikalno, aksilarno, ingvino-femoralno, slezena i jetra.

Ipak trenutačno najčešće korišten prognostički sustav je *CLL International Prognostic Indeks* (CLL-IPI) (14). On u obzir uzima TP53 disfunkciju (mutaciju ili deleciju), IGHV mutacijski status, serumski beta 2-mikroglobulin, klinički stadij i dob pacijenta.

U posljednje vrijeme naglašava se sve veća važnost IGHV mutacijskog statusa kao dobrog prognostičkog faktora i pokazatelja odgovora na kemoimunoterapiju. IGHV označava mutaciju gena za varijabilnu regiju imunoglobulina. Kroz istraživanja se pokazalo da bolju prognozu imaju pacijenti koji pokazuju mutaciju IGHV gena $\geq 2\%$, za razliku od onih čiji je mutacijski status $< 2\%$ tj. negativan (15).

TTM (*Total Tumour Mass*) je brojčani prognostički pokazatelj proširenosti tumorske mase po tijelu. Računa se kao dvostruki korijen iz ukupnog broja limfocita, promjera najvećeg palpabilnog limfnog čvora u cm i veličini uvećane slezene ispod lijevog rebrenog luka u cm. TTM < 9 ukazuje na bolju prognozu, dok onaj >15 na uznapredovalu bolest i potrebu za liječenjem.

1.6. Liječenje

S obzirom na raznoliku kliničku prezentaciju KLL-a kod pacijenata, od asimptomatske do težih i životno ugrožavajućih simptoma, liječenju se može pristupiti na više načina. Pored prisutnosti, odnosno odsutnosti simptoma, u odluci o načinu liječenja pomoći će i već spomenuti prognostički indeksi i parametri koji se u njima gledaju. Sukladno tome neki pacijenti će se redovito pratiti, bez aktivnog liječenja. Kod drugih se mora individualno izabrati najbolja terapija s obzirom na simptome, kriterije, dob, komorbiditete itd.

IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) je izdao indikacije za početak liječenja, a one su: uznapredovali klinički stadij bolesti (Rai 3 ili 4, Binet C), značajna i progresivna limfadenopatija (>10 cm) ili splenomegalija (>6 cm), citopenija zbog progresije bolesti ili autoimunološkog uzroka (ne reagira na kortikosteroide ili drugu terapiju), opći simptomi (gubitak mase, temperatura, umor, infekcija), udvostručenje broja limfocita u razdoblju kraćem od 6 mj. ili povećanje veće od 50 % u razdoblju manjem od 2 mj. i Richterova transformacija (16).

Lijekovi za maligne bolesti, a time i za leukemije, su citostatici. Oni mogu imati različite mehanizme djelovanja, ali u principu dovode do smrti stanica koje se dijele. Za KLL najviše se koriste sljedeći citostatici. Iz skupine tzv. alkilirajućih citostatika koji djeluju na tumorsku DNK to su: klorambucil, ciklofosfamid i bendamustin (5). Klorambucil je dugo vremena bio prva linija i tzv. zlatni standard u liječenju KLL-a. Jednostavnost peroralne primjene, niska toksičnost i povoljna cijena neki su od razloga tomu. No dugotrajna primjena klorambucila dovodi do citopenije, mijelodisplazije i sekundarne akutne leukemije. Iz druge skupine analoga purina ističe se fludarabin. On u većem postotku dovodi do kompletne remisije u odnosu na druge citostatike (17). Uglavnom

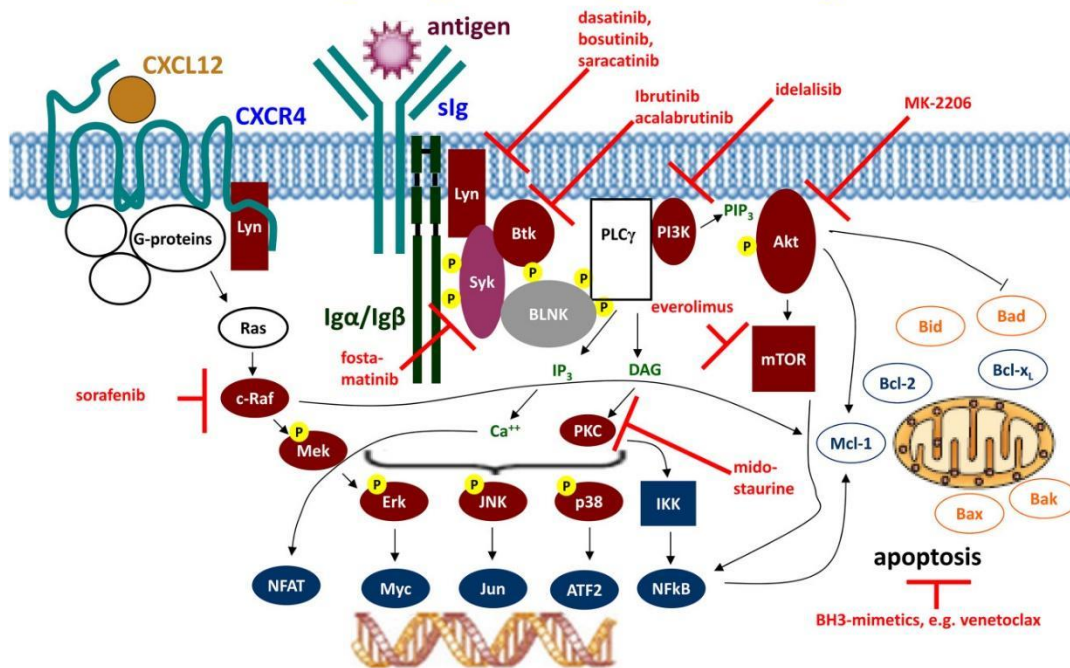
se daje intravenski, a često u kombinaciji s drugim lijekovima, kao što su monoklonska protutijela i kortikosteroidi (5).

Monoklonska protutijela su tzv. pametni lijekovi koji djeluju ciljano na određene markere na stanici. Većina malignih B limfocita ima na površini CD20 marker. Stoga su u najširoj uporabi upravo anti-CD20 protutijela, čiji je predstavnik rituksimab (18). Otkriće rituksimaba dovelo je do velikog pomaka u liječenju B staničnih maligniteta. Obično se koristi u kombinaciji s kemoterapijom u različitim protokolima (npr. R-CHOP, FCR). Uz rituksimab koriste se i ofatumumab i obinutuzumab. Osim anti-CD20 protutijela koriste se i drugi, kao anti-CD52 protutijelo alemtuzumab (5). Kroz istraživanja spominju se i biklonska protutijela koja će djelovati na dva ciljana markera na površini stanica (19).

Kao bitan faktor u preživljenju B tumorskih stanica prepoznati su signalni putevi u kojima sudjeluju različite molekule, kao različite vrste kinaza (20). Jedna bitna je Brutonova tirozin kinaza (BTK) koju inhibira ibrutinib. Ibrutinib je prvi razvijen BTK inhibitor. Pored njega u uporabi je i acalabrutinib, a razvijaju se i novi lijekovi iz te skupine s ciljem bolje selektivnosti i posljedično manje nuspojava, kao i manjim postotkom razvoja tolerancije.

Druge skupine su BCL-2 inhibitori, čiji jedini predstavnik ostaje venetoclax, i PI3Kδ inhibitori kao što je idealisib (19), (Slika 1.).

Survival signaling in CLL: targets of novel agents



Slika 1. Bitni signalni putevi u KLL-u i potencijalna mjesta djelovanja lijekova, preuzeto iz Chronic Lymphocytic Leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification and treatment, Hallek (PMID: 28782884)

1.6.1. Ibrutinib

Ibrutinib je selektivni i ireverzibilni inhibitor Brutonove tirozin kinaze. BTK je signalna molekula bitna u patogenezi brojnih B-staničnih poremećaja, tako i KLL-a. Ibrutinib se kovalentno veže za cisteinski ostatak (Cys-481) na aktivnom mjestu BTK-a i time ju ireverzibilno inhibira i zaustavlja prijenos tog signalnog puta. Time se zaustavlja proliferacija malignih stanica i inducira se njihova apoptoza. Prednost terapije ibrutinibom je njegova oralna primjena jednom dnevno, preporučeno u isto vrijeme. Lijek se brzo apsorbira, s vršnom koncentracijom u plazmi 2 sata nakon uzimanja (16). Većinski se metabolizira u jetri uz pomoć CYP3A enzima, a izlučuje stolicom. Samo manji dio lijeka (< 10%) eliminira se bubrezima, što ga čini opcionalnim i kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom (16). Početkom primjene ibrutiniba dolazi do limfocitoze, a klinički do smanjenja uvećanih limfnih čvorova i/ili slezene. Ova pojava naziva se „redistribucijska limfocitoza“, a posljedica je prelaska limfocita iz limfnog tkiva u perifernu krv (21). Limfocitoza se obično javlja u prvim tjednima terapije ibrutinibom (medijan 1,1 tjedan), a povlači se tijekom medijana vremena od 18,7 tjedana kod pacijenata s KLL-om (10). Bitno je ne zamijeniti ju za progresiju bolesti, koja se ustanovi na temelju pojave drugih kliničkih pokazatelja.

Selektivnost ovog lijeka nije potpuna, te on djeluje na druge kinaze (ITK, TXK, PI3K) i molekule kao što je EGFR. Zbog toga se javljaju nuspojave. Najčešće su: proljev, artralgiya, infekcije (najčešće gornjeg respiratornog sustava), hematološke (anemija, neutofilija, trombocitopenija, krvarenja), kardiovaskularne (hipertenzija, atrijska fibrilacija, rijetko opasne ventrikulske aritmije) (22). Poseban oprez treba se voditi kod uvođenja ibrutiniba starijim osobama s komorbiditetima jer su kod njih učestalije

toksičnosti višeg stupnja. Studija u Ohioi pokazala je stopu prekida terapije veću od 60% nakon 6 mjeseci u starijih od 80 godina (23).

Oralna primjena lijeka na jednu stranu olakšava svakodnevno provođenje terapije, ali na drugu stavlja na pacijenta veliku odgovornost. Dobro razumijevanje o primjeni lijeka i suradnja pacijenata bitni su faktori u liječenju. Neki podaci procjenjuju stopu neredovitog uzimanja kapsula visoku i do 40% u prvoj godini terapije (23). Drugi bitan problem je pojava rezistencije na terapiju. Moguća je primarna rezistencija (inicijalni izostanak odgovora na terapiju) koja se javlja u 13-30% slučajeva. Drugi mehanizam je pojava stečene rezistencije (nakon dobrog odgovora na terapiju) koja je zastupljena u 8-13% slučajeva (24). U pozadini rezistencije su mutacije, a najčešće su za BTK i PLCG2 molekule. Mogu djelovati sinergistički, ali i zasebno dovesti do rezistencije i posljedičnog relapsa bolesti (24).

Europska komisija dala je odobrenje za stavljanje lijeka Imbruvica u promet u Europskoj uniji koje je na snazi od 21.10.2014. Označava se kao lijek za liječenje rijetkih bolesti s obzirom da je broj pacijenata s bolestima koje su indikacija za liječenje mali. U Republici Hrvatskoj ibrutinib je odobren za liječenje odraslih s kroničnom limfocitnom leukemijom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju ili u prvoj liniji liječenja kod prisustva 17p delecije ili TP53 mutacije u bolesnika kod kojih kemoimunoterapija nije prikladno liječenje (10). Preporučena doza za pacijente s kroničnom limfocitnom leukemijom su 3 kapsule (420 mg) dnevno. Preporučuje se uzimati kapsule bez otvaranja uz čašu vode i nakon obroka po mogućnosti u isto vrijeme svaki dan. Za vrijeme terapije ne smiju se piti sokovi grejpfruta i gorke naranče koji sadrže CYP3A4 inhibitore. Kontraindikacije za liječenje su preosjetljivost na ibrutinib ili druge sastavnice lijeka, trudnoća i dojenje. Liječenje traje do progresije bolesti ili dok bolesnik više ne podnosi liječenje. Doza se smanjuje na jednu kapsulu

(140 mg) ako pacijent uzima druge lijekove koji su CYP3A4 inhibitori. U slučaju težih toksičnosti liječenje se prekida i ponovno započinje, kad se toksičnost povuče ili smanji, u nižoj dozi od prethodne (10).

2. Hipoteza

Ibrutinib je učinkovita i sigurna terapija za bolesnike s B-staničnom kroničnom limfocitnom leukemijom.

3. Cilj rada

Cilj ovog rada je prikazati iskustvo jednog centra u liječenju kronične limfocitne leukemije ibrutinibom.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

Ovaj stručni rad predstavlja retrospektivnu studiju na pacijentima liječenim od kronične limfocitne leukemije ibrutinibom (Imbruvica) u Kliničkoj bolnici Merkur na Zavodu za hematologiju. U istraživanje je uključeno 58 pacijenata, a praćeni su od početka njihove terapije zaključno do 1.11.2021. ili do smrti ili prekida terapije.

U istraživanju nisu korišteni osobni podaci koji bi otkrili identitet ili ugrozili privatnost bolesnika. Budući da je riječ o retrospektivnoj studiji, informirani pristanak nije bio osiguran.

4.2. Metode

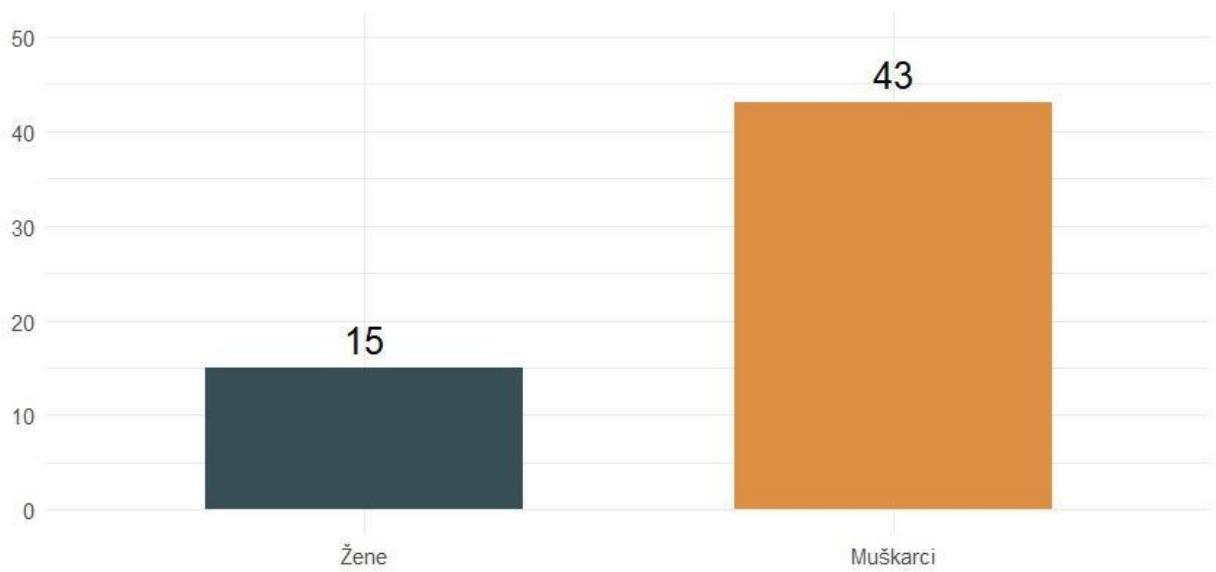
Podaci o pacijentima prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava (BIS), a skupljani su u Microsoft Excel tablici. Parametri koji su praćeni su: dob bolesnika u trenutku početka terapije, spol (muško ili žensko), linija liječenja (prva, druga ili relaps i treća ili viša), datum početka terapije, ukupno vrijeme praćenja u mjesecima, delecija 13q (pozitivna ili negativna), mutacija p53 (pozitivna ili negativna), mutacijski status IGHV (mutiran, nemutiran ili nije rađen), TTM (*Total Tumor Mass Score*) u trenutku početka terapije, nuspojave (hematološke, kardiovaskularne, infekcije, krvarenja, ostale ili bez nuspojava), prekid terapije (da ili ne), razlog prekida (nuspojave ili progresija), status (živ ili mrtav) i učinkovitost (da ili ne).

Statistička analiza podataka rađena je u programskom jeziku R (verzija 4.0.5 (2021-03-31)). Uz deskriptivnu statistiku urađena je i Kaplan-Meierova metoda preživljenja.

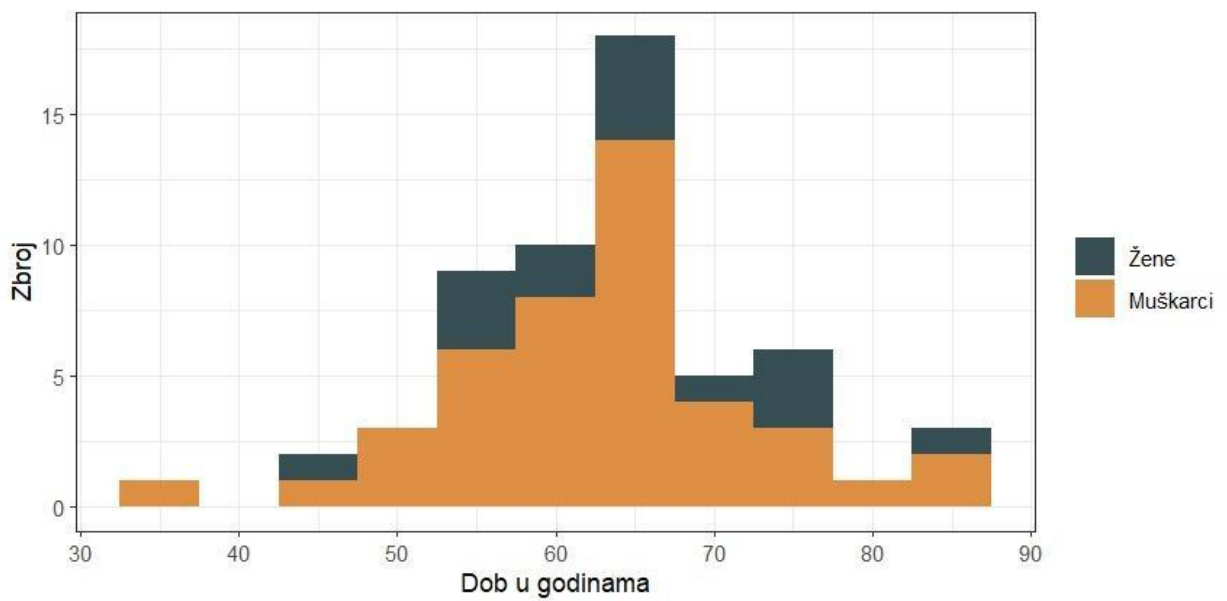
Za izradu Kaplan-Meierovih krivulja preživljenja korišten je paket *survminer*, a za izračun vjerojatnosti preživljenja po Kaplan-Meier produkt-limit metodi korišten je paket *survival* (<https://cran.r-project.org/web/packages/survival/citation.html>). Svi grafički prikazi izrađeni su korištenjem paketa *ggplot2* (<https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/citation.html>).

5. Rezultati

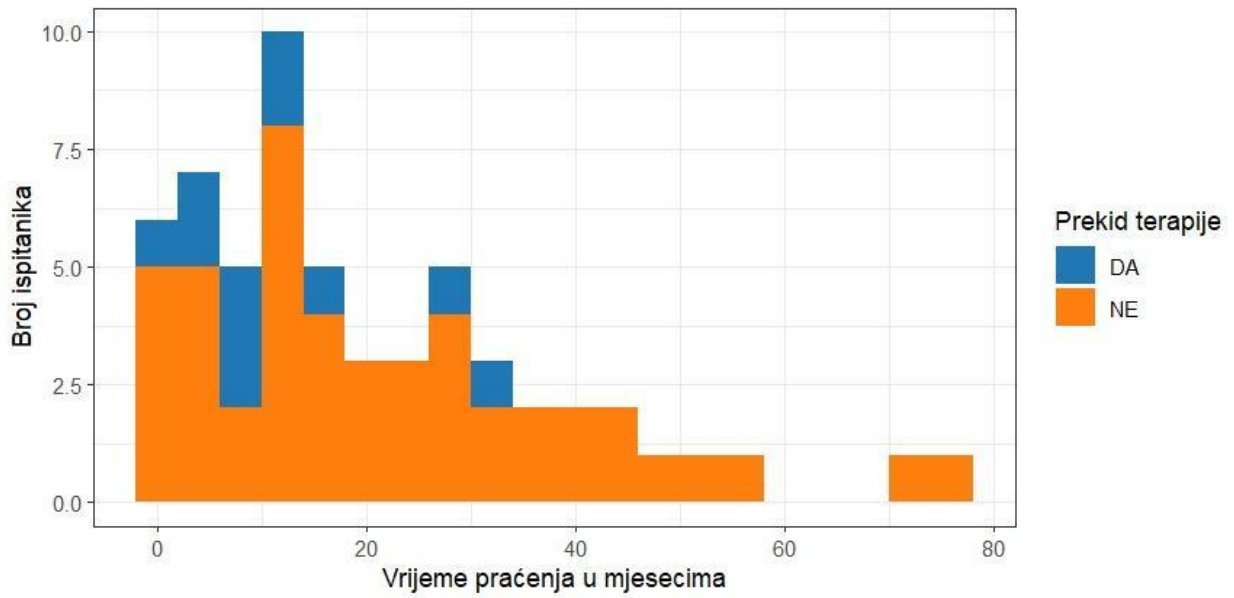
Podaci su prikupljeni od 58 pacijenata. Od toga su 43 muškarca, a 15 žena (Graf 1). Omjer muškaraca i žena iznosi približno 3:1. Medijan dobi su 64 godine. Dobna struktura po skupinama je sljedeća: mlada (<45 godine) je jedna osoba, na srednju životnu dob (45-60 god.) otpada 15 pacijenata, starija životna dob (60-75 god.) je najbrojnija i u nju ubrajamo 34 pacijenta, dok je u senilnoj životnoj dobi (> 75 god.) osam pacijenata (Graf 2). Ibrutinib je prva linija liječenja za 16 pacijenata. 19 pacijenata je nakon relapsa dobilo ibrutinib kao drugu liniju, a 23 pacijenta je ovo treća ili viša linija liječenja. Najranije započeta terapija bila je 2015. godine. Medijan vremena praćenja iznosi 15 mjeseci, a prosjek je 21 mjesec. Raspon praćenja je od manje od mjesec dana (10 dana) do maksimalnih 76 mjeseci (6,3 godine). Graf 3 prikazuje vrijeme praćenja ispitanika u mjesecima. Delecija 13q pronađena je kod 14 pacijenata (24,1%), a TP53 mutacija kod 33 pacijenta (56,9%), što prikazuje Graf 4. IGHV mutacijski status je rađen kod nekolicine pacijenata i nemutiran je kod četiri pacijenta. TTM je izračunat u rasponu od 2 do 29. Medijan i prosjek TTM-a iznose 14. Kod 28 pacijenata javile su se značajnije nuspojave. Najbrojnije su bile infekcije, a među njima najčešće su respiratorne. Osim infekcija značajnije su bile i hematološke nuspojave, atrijska fibrilacija i krvarenja. Od ostalih češće se javljaju vrtoglavica i druge neurološke nuspojave. Graf 5 prikazuje značajne nuspojave kod pacijenata i one među njima koji su prekinuli dobivati terapiju. Od ukupno 58 pacijenata njih 41 nastavlja terapiju ibrutinibom, dok je za 17 pacijenata ona bila neučinkovita. Od tih 17 njih 11 je prekinulo dobivati terapiju. Od toga devet zbog progresije bolesti, a dvoje zbog nuspojava. Osam od njih 11 je umrlo nakon ukidanja terapije, a jedan je izgubljen iz praćenja. Šest pacijenta je umrlo tijekom dobivanja terapije.



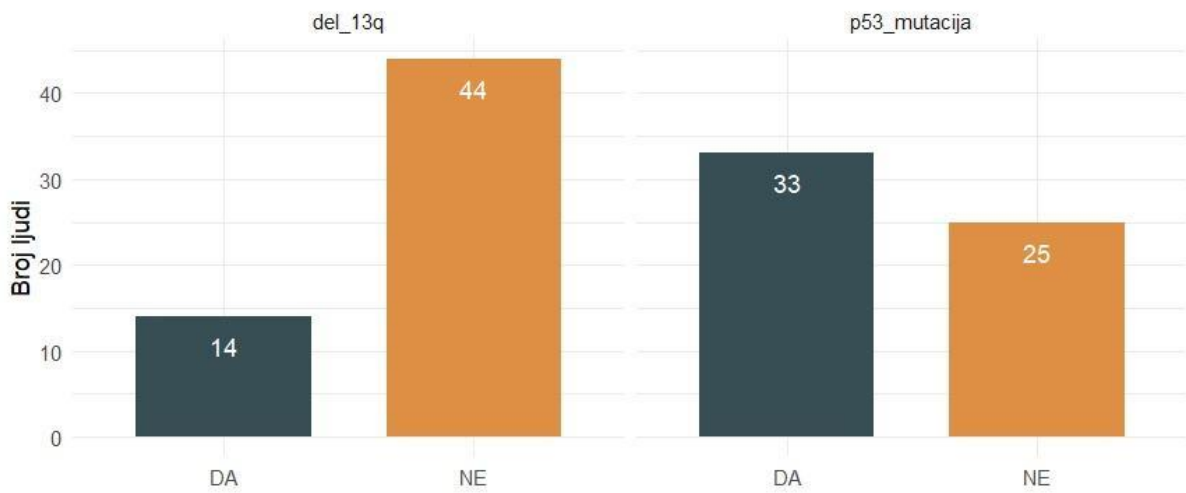
Graf 1. Spolna struktura pacijenata



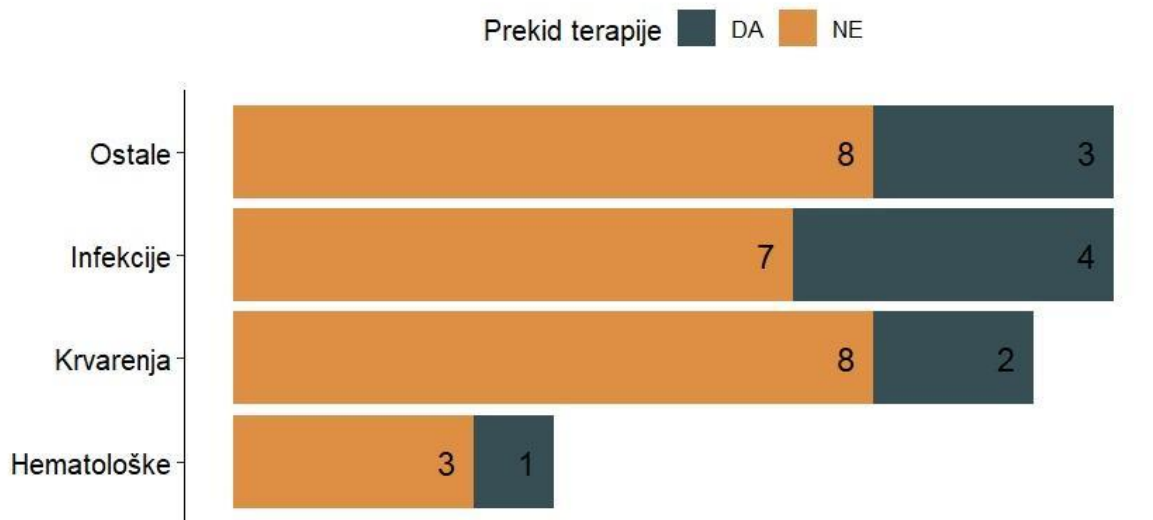
Graf 2. Dobna struktura pacijenata



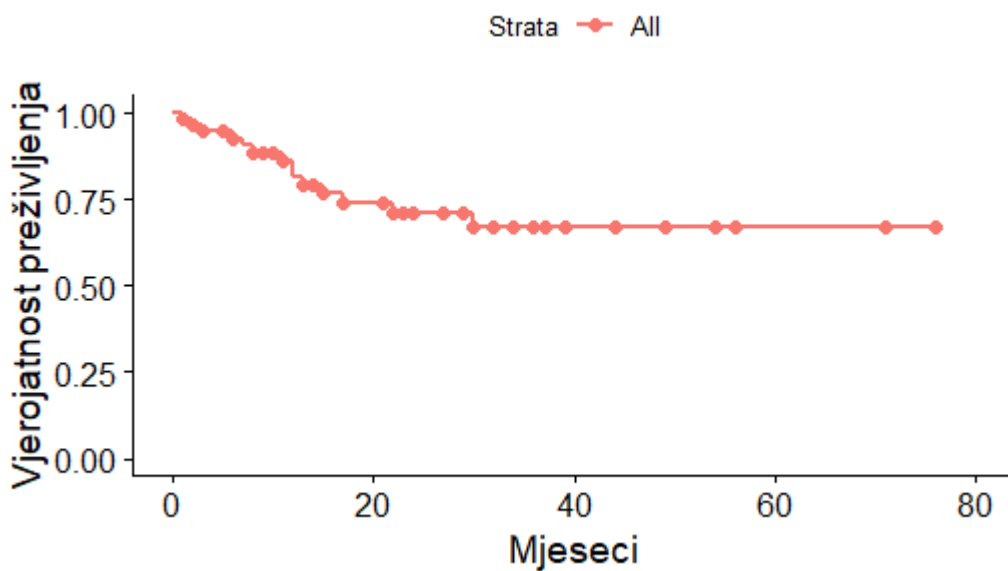
Graf 3. Histogram vremena praćenja na ispitanika u mjesecima



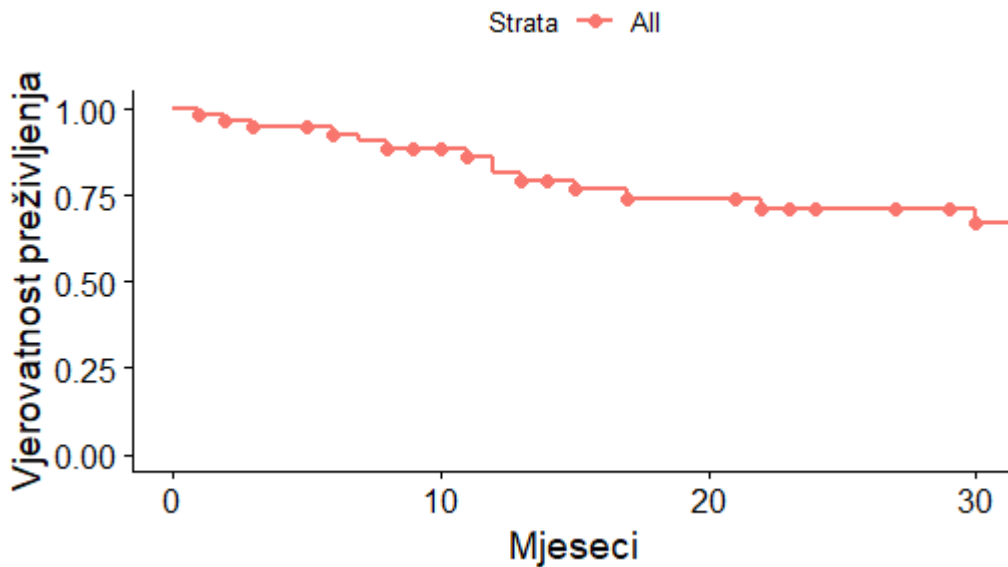
Graf 4. Broj mutacija kod pacijenata



Graf 5. Prikaz nuspojava kod pacijenata i broja pacijenata među njima koji su prekinuli terapiju iz bilo kojeg razloga



Graf 6. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u ukupnom praćenju od približno 80 mjeseci



Graf 7. Kaplan-Meier krivulja preživljenja u trajanju od 30 mjeseci

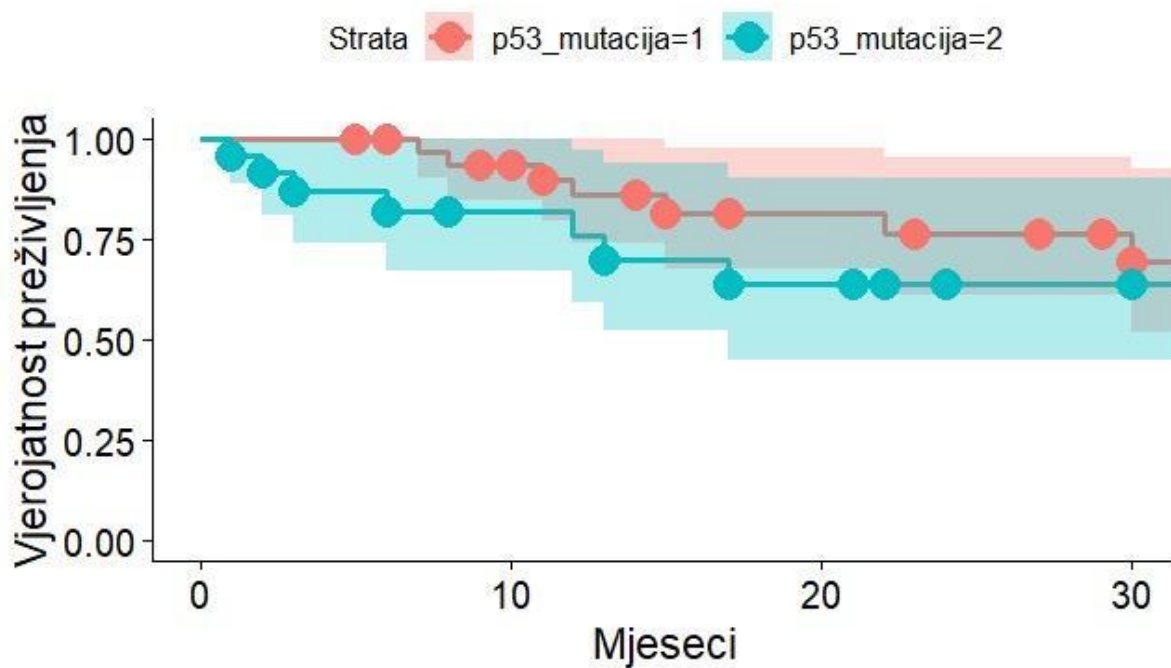
Grafovi 6 i 7 prikazuju Kaplan-Meierove krivulje preživljenja. Svako „uleknuće” krivulje prema osi X označava događaje, a kružići na krivulji označavaju cenzurirane ispitanike (došlo je do prestanak praćenja, događaj se nije dogodio). Ispod krivulja naznačeno je za svaki 10-mjesečni interval: a) broj ljudi izloženih riziku događaja na početku intervala (engl. *Number at risk*); b) kumulativni broj ljudi koji su doživjeli događaj do kraja predmetnog intervala (engl. *Cumulative number of events*) i c) kumulativni broj ljudi koji su do kraja predmetnog intervala „cenzurirani” (engl. *Cumulative number of censoring*) – praćenje je prestalo, a do tog časa nisu doživjeli događaj. Graf 6 prikazuje ispitanike kroz cjelokupno vrijeme praćenja (76 mjeseci). Može se primijetiti da je nakon 30. mjeseca ostalo svega 17 ispitanika (ostali su cenzurirani ili su doživjeli događaj), što krivulju u daljnjem vremenu čini besmislenom (kada broj ljudi izloženih riziku padne ispod 15-20, smatra se da krivulje više nisu pouzdane za procjenu vjerojatnosti „preživljenja” u određenoj vremenskoj točki). Obzirom na navedeno konstruirana je nova krivulja (Graf 7) ograničena na 30. mjesecu – ispitanici koji do tog vremena nisu doživjeli događaj označeni su kao „cenzurirani” u vremenu od 30

tjedana. Ova krivulja je relevantna za procjenu vjerojatnosti preživljenja u pojedinoj vremenskoj točki (tablica 3).

Tablica 3. Procijenjene (Kaplan-Meier produkt-limit metoda) vjerojatnosti preživljenja u određenim vremenskim točkama

Vrijeme praćenja (mjeseci)	Vjerojatnost preživljenja
1	0.98
2	0.96
3	0.95
6	0.93
7	0.91
8	0.89
11	0.86
12	0.82
13	0.79
15	0.77
17	0.74
22	0.71
30	0.67

Uočeno je da je smrtni ishod češći kod pacijenata koji imaju pozitivnu TP53 mutaciju, koja je potvrđena kao negativan prognostički pokazatelj. Navedeno prikazuje Graf 8.



Graf 8. Češći smrtni ishod kod TP53 pozitivnih pacijenata

6. Rasprava

Dobno-spolna statistika ovih pacijenata odgovara onoj koja se spominje u literaturi. Medijan dobi je nešto niži (64) u odnosu na onaj u općoj populaciji (72). Također, omjer muškaraca i žena je nešto viši, no on raste s dobi pacijenata. Od 16 pacijenata, kojima je ibrutinib prva linija liječenja, njih 12 ima pozitivnu TP53 mutaciju (75%). Ta mutacija je pozitivna u 33 pacijenta od ukupno 58 njih (56,9%). Tako velik udio pacijenata s prisutnim prognostički negativnim parametrom ukazuje na potrebu liječenja ibrutinibom u klinički težoj slici ili s lošijom prognozom. Uočena je i veća smrtnost među TP53 pozitivnim pacijentima, tj. 50%-tna smrtnost (sedam pacijenata s mutacijom od ukupno 14 umrlih). IGHV mutacijski status kao noviji prognostički pokazatelj rađen je u nekolicine pacijenata i ne možemo ga smatrati statistički značajnim u ovom istraživanju. Vjerojatnost preživljenja nakon 30 mjeseci praćenja je 67%.

Brojne studije pokazale su prednost terapije ibrutinibom u odnosu na druge monoterapije ili kombinacije lijekova: u odnosu na ofatumumab (RESONATE), klorambucil (RESONATE-2), u kombinaciji s rituksimabom (HELIOS) ili drugim kombinacijama (E1912, ALLIANCE, iLLUMINATE) (24).

Za usporedbu uzet ćemo RESONATE-2 studiju, provedenu na 269 prethodno neliječenih pacijenata. Njih 133 je dobivalo klorambucil, a 136 ibrutinib. ORR je u korist ibrutiniba iznosio 82% (za klorambucil je 35%), a PFS 90% u odnosu na 52% za klorambucil.

Ograničavajući faktori ovog istraživanja su malen broj ispitanika i kratko vrijeme praćenja. S obzirom na prirodu retrospektivne studije dio podataka nije bio dostupan.

7. Zaključak

Naše istraživanje pokazalo je vjerojatnost preživljenja od 67% nakon 30 mjeseci praćenja. Više od 50% pacijenata ima pozitivnu TP53 mutaciju, a uočen je i češći smrtni ishod kod njih, što je u skladu s činjenicom da je ona negativan prognostički pokazatelj. S obzirom na dobivene rezultate smatram da se ibrutinib pokazao kao uspješna terapija i siguran lijek za liječenje B-stanične kronične limfocitne leukemije, što potvrđuje postavljenu hipotezu.

Ibrutinib je doveo do velikog pomaka u liječenju kronične limfocitne leukemije. S obzirom na jednostavniju primjenu i ciljano djelovanje koje za posljedicu ima manje nuspojave, ova bi terapija trebala imati veći opseg među pacijentima. S obzirom na cijenu lijeka, razumljivo je da ibrutinib nije široko dostupan u Hrvatskoj. No ovi rezultati pokazali su da se, uz zadovoljavajuće indikacije za početak liječenja, pacijenti lako prate i pokazuju dobar odgovor na terapiju. Ostaje nada u daljnji razvitak ciljanih lijekova i povećanje njihove dostupnosti što većem broju pacijenata.

8. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Slobodanki Ostojić Kolonić i svim djelatnicima sa Zavoda za hematologiju Kliničke bolnice Merkur na ukazanom povjerenju i svojoj pomoći tijekom skupljanja podataka i pisanja diplomskog rada. Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, a posebno majci, bratu i sestrama na podršci kroz sve protekle godine studiranja. Posebna zahvala kolegi Mihovilu Joji na odrađenoj statističkoj obradi.

9. Literatura

1. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
3. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project: ERIC/ESCCA CONSENSUS: REPRODUCIBLE CLL DIAGNOSIS BY FLOW CYTOMETRY. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):121–8.
4. Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, Caligaris-Cappio F. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood*. 2009 Oct 15;114(16):3367–75.
5. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1266–87.
6. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. *Dis--Mon DM*. 2012 Apr;58(4):153–67.
7. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 Nov 26;99(24):15524–9.
8. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoehstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020 May 21;135(21):1859–69.
9. Smolewski P, Robak T. Current Treatment of Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Focus on Novel Drugs. *Acta Haematol*. 2021;144(4):365–79.
10. Huić M., Tandara Haček R, Boban M. Ibrutinib u liječenju odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom i odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica /engl. Ibrutinib for treating adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL)/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 16/2015. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u

zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, rujan 2015.

11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
12. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Jan;32(1):23–33.
13. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015 Jul 23;126(4):454–62.
14. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779–90.
15. Crombie J, Davids MS. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2017 Dec;92(12):1393–7.
16. Khan M, Gibbons JL, Ferrajoli A. Spotlight on ibrutinib and its potential in frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia. *OncoTargets Ther*. 2017;10:1909–14.
17. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1750–7.
18. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Haematological Malignancies Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2012 Nov 14 [cited 2022 Jun 13]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008079.pub2>
19. Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2021 Apr 26;14:69.
20. Nguyen PH, Niesen E, Hallek M. New roles for B cell receptor associated kinases: when the B cell is not the target. *Leukemia*. 2019 Mar;33(3):576–87.
21. Burger JA. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Present and Future. *Cancer J Sudbury Mass*. 2019 Dec;25(6):386–93.
22. Puła B, Gołos A, Górnjak P, Jamrozjak K. Overcoming Ibrutinib Resistance in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers*. 2019 Nov 21;11(12):1834.
23. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018 Jan 25;131(4):379–86.

24. Zhou H, Hu P, Yan X, Zhang Y, Shi W. Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Applications, Drug Resistance, and Prospects. *OncoTargets Ther.* 2020;13:4877–92.
25. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, 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 Mar;34(3):787–98.

10. Životopis

Rođena sam u Mostaru u Bosni i Hercegovini 31.1.1998. godine. Tamo sam pohađala i završila osnovnu i srednju školu s odličnim uspjehom. U srednjoj školi sam položila DSD program njemačkog jezika na B2 razini. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2016. godine. Tijekom studija sudjelovala sam u akciji „Lov na tihog ubojicu“ u sklopu Sekcije za hipertenziju. Sudjelovala sam u raznim aktivnostima organiziranim od strane udruge CroMSIC. U 9. mjesecu 2021. godine sudjelovala sam u Ljetnoj školi patofiziologije u Dubrovniku. U 3. mjesecu 2022. pohađala sam Kongres hitne medicine u Rijeci. Od izvannastavnih aktivnosti izdvajam volontiranje u udruzi Krijesnica i akcijama 72 sata.