

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.Sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca oryginalna/Original research article

Inhibitor kinazy Brutona u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka – wyniki międzynarodowego, wielośrodkowego, badania II fazy z ibrutynibem (PCI-32765) – EHA Encore



Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma – Results of an International, Multicenter, Phase 2 Study of Ibrutinib (PCI-32765) – EHA Encore

Wojciech Jurczak^{1,*}, Simon Rule², Peter Martin³, Rebecca Auer⁴, Brad S. Kahl⁵, Agnieszka Giza¹, Bożena Jachimczak⁶, Ranjana H. Advani⁷, Jorge Romaguera¹, Michael Williams⁸, Jacqueline Barrientos⁹, Ewa Chmielowska¹⁰, John Radford¹¹, Stephan Stilgenbauer¹², Jesse McGreivy¹³, Fong Clow¹³, Darrin M. Beaupre¹³, Lori Kunkel¹³, Andre Goy¹⁴, Kristie A. Blum¹⁵, Wiktor Jędrzejczak¹⁶, Michael L. Wang¹⁷

¹Department of Haematology, Jagiellonian University, Kraków, Poland

²Department of Haematology, Derriford Hospital, Plymouth, United Kingdom

³Division of Hematology-Oncology, Weill Cornell Medical College, New York, NY

⁴Department Haemato-oncology, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom

⁵Department of Medicine-Hematology/Oncology, University of Wisconsin, Madison, WI

⁶Małopolskie Centrum Medyczne, Kraków, Poland

⁷Department of Medicine, Division of Oncology, Stanford University Medical Center, Stanford, CA

⁸University of Virginia School of Medicine, VA

⁹CLL Research and Treatment Program, Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Medicine, Hofstra North Shore-LIJ, New Hyde Park, NY

¹⁰Oddział Kliniczny Onkologii Centrum Onkologii, Bydgoszcz, Poland

¹¹Christie Hospital, Manchester, UK

¹²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin II, Ulm, Germany

¹³Pharmacyclics, Inc., Sunnyvale, CA

¹⁴John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ

¹⁵The Ohio State University, Columbus, OH

¹⁶Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny Warszawa, Poland

¹⁷Department of Lymphoma/Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii UJCM, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska. Tel.: +48 602 338 290.

Adres email: wojciechjurczak@lymphoma.pl (W. Jurczak).

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 03.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- kinaza Brutona
- ibrutynib
- chłoniak z komórek płaszczka

Keywords:

- Bruton Kinase
- Ibrutinib
- Mantle cell lymphoma

A B S T R A C T

Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a central mediator of B-cell receptor (BCR) signaling essential for normal B-cell development. Ibrutinib is an oral BTK inhibitor that induces apoptosis and inhibits migration and adhesion of malignant B-cells. Updated results of this international, multicenter, phase 2 study of single agent ibrutinib in relapsed or refractory MCL will be presented.

Ibrutinib 560 mg PO QD was administered continuously until disease progression. Tumor response was assessed every 2 cycles (one cycle = 28 days). The study enrolled 115 patients (65 bortezomib-naïve, 50 bortezomib-exposed); 111 patients were treated; 110 were evaluable for response. Baseline characteristics included: median age 68 years, time since diagnosis 42 months, number of prior treatments 3; bulky disease (>10 cm) 13%, prior stem cell transplant 10%, high risk MIPI 49%.

Median time on treatment was 9.2 months; 53% of patients remain on therapy. Median PFS was 13.9 months and DOR has not yet been reached. Responses increased with longer treatment: comparing to previous data described at ASH 2011, the CR rate increased from 16% to 39%, and the ORR increased from 69% to 75%.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) wywodzi się z dojrzałego obwodowego limfocyty B, jego komórki wykazują nadekspresję cykliny D1 jako wynik translokacji (11;14). MCL charakteryzuje agresywny przebieg kliniczny, częste nawroty i stosunkowo wczesne pojawianie się oporności na immunochemioterapię. Jest rozpoznawany głównie u osób starszych, zwykle w zaawansowanym stadium klinicznym, często z lokalizacją pozawęzłową, w tym zajęciem przewodu pokarmowego i pierścienia Waldeyera. Obecnie nie ma ustalonego standardu leczenia chorych ze wznową/opornością MCL.

Aktywacja BCR (*B cell antigen receptor*) obecnego na komórkach chłoniakowych wywodzących się z limfocyty B jest niezbędna dla ich proliferacji i przeżycia. Sygnał przekazywany jest przez kaskadę kinaz tyrozynowych, takich jak: SYK (*spleen tyrosine kinase*), PI3K (kinazę fosfatydyloinozytolu), BTK (kinazę Brutona), aktywujących następnie kinazę Akt, mTOR (*mammalian target of rapamycin*), czynnik jądrowy (NFκB) i szlak Jak/Stat [1]. Kinaza Brutona jest niezbędnym elementem przekazania sygnału z BCR, jej zahamowanie doprowadza do apoptozy komórek. BTK odgrywa również rolę w przekazywaniu sygnału z receptorów dla chemokin: zmieniając ekspresję integryn, wpływa na adhezję i migrację komórek (Ryc. 1).

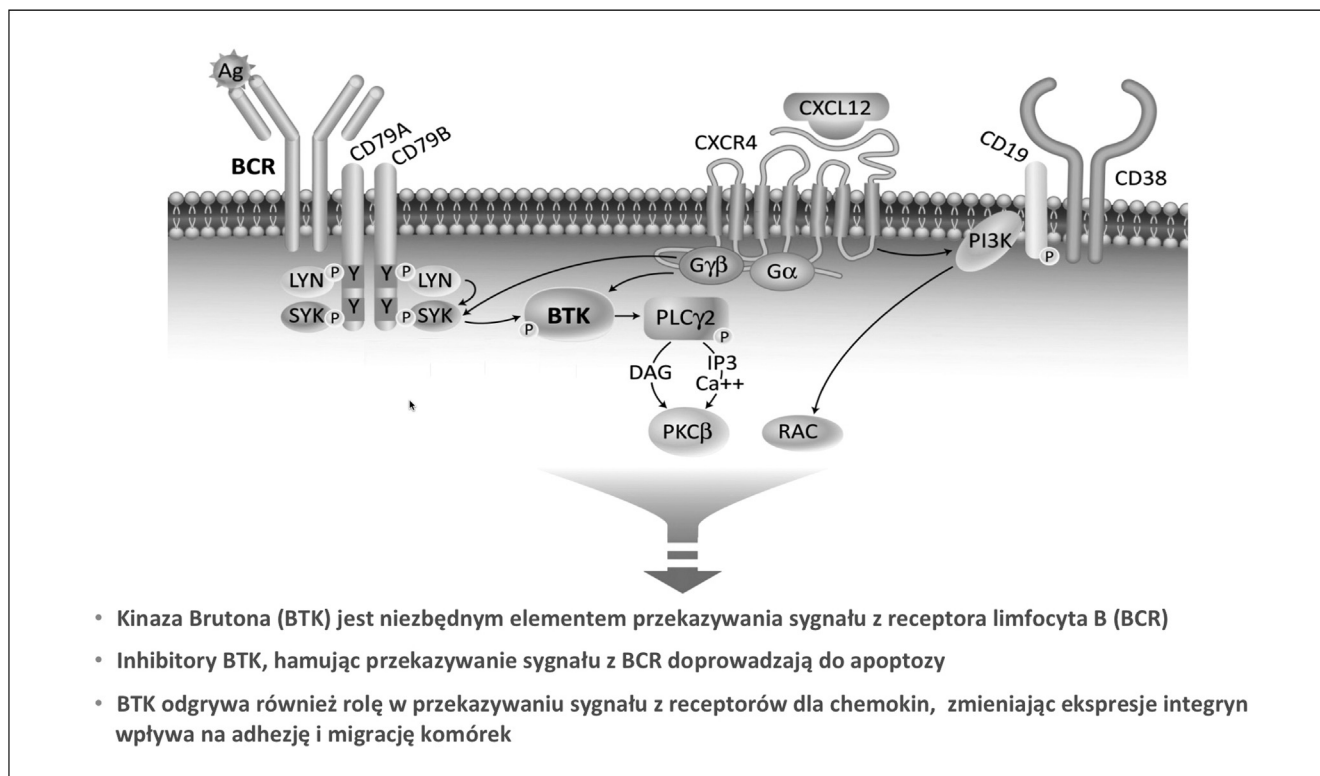
Ibrutinib (PCI-32765) – doustny inhibitor BTK, jest stosowany w ramach badań klinicznych w leczeniu chłoniaków niezmiernych B-komórkowych z nawrotem lub opornością choroby na wcześniej stosowane leczenie. Największą skuteczność leku zaobserwowano u chorych z MCL (78% odpowiedzi) i z CLL/SLL (69%) przy braku znaczącej toksyczności narządowej leku czy mielosupresji [2, 3].

Materiał i metody

Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie II fazy z zastosowaniem ibrutynibu w leczeniu chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka przeprowadzono w 18 ośrodkach, w tym w 3 Polskich. Wzięło w nim udział 115 chorych (85 mężczyzn i 26 kobiet) z nawrotem lub opornością MCL, u których leczenie ibrutynibem rozpoczęto między lutym 2011 a marcem 2012. Pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od wcześniejszego stosowania bortezomibu – wszystkie przypadki z Polski znalazły się w grupie, w której nie stosowano tego leku.

Do badania kwalifikowano pacjentów z MCL potwierdzonym ekspresją cykliny D1 lub t(11;14), z opornością/nawrotem po 1–5 linii leczenia, mierzalną masą guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm), w dobrym stanie klinicznym (ECOG < 2), bez istotnej niewydolności narządów wewnętrznych czy szpiku kostnego (liczba granulocytów powyżej 750/ μ l i liczba płytek krwi powyżej 50 000/ μ l). Ibrutinib zastosowano u 111 chorych, których średnia wieku wynosiła 68 lat, średni czas od rozpoznania choroby 42 miesiące, po 3 (1–5) poprzedzających liniach leczenia (10% z nich poddano wcześniej wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych), z dużą masą guza (>10 cm) u 13% i wysokim ryzykiem wg MIPI u 49%.

Pacjenci otrzymywali ibrutynib w dawce 560 mg doustnie do czasu progresji choroby lub pojawienia się istotnych efektów działań niepożądanych. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena częstości odpowiedzi (ORR) – częściowej (PR) i całkowitej (CR). Drugorzędownym punktem końcowym badania były: czas trwania odpowiedzi



Ryc. 1 – Kinaza tyrozynowa Brutona (BTK): rola biologiczna w komórkach chłoniakowych
Fig. 1 – Bruton's Tyrosine Kinase (BTK): biological role in lymphoma cells

(DOR; duration of response), przeżycie wolne do progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) i ocena toksyczności leczenia. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono po 3., 5. i 7. cyklu leczenia (1 cykl = 28 dni), a następnie co 3 cykle do progresji choroby, na podstawie tomografii komputerowej (TK) i/lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Biopsja szpiku była wymagana w przypadku jego wcześniejszego zajęcia dla potwierdzenia CR. Wszystkie badania były oceniane lokalnie i w ośrodku centralnym (BioClinica).

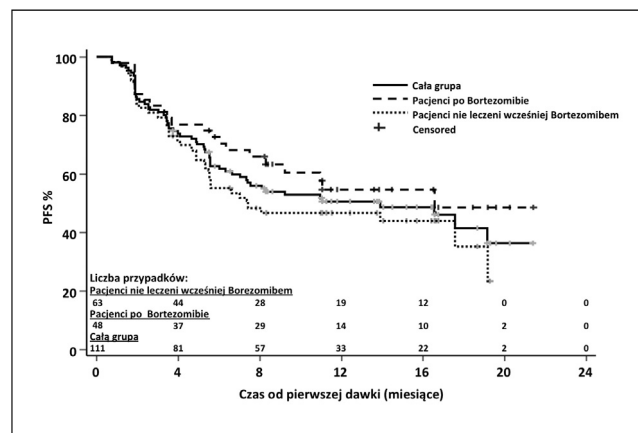
Badanie uzyskało zgodę Komisji Etycznej, a wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przeprowadzonej i potwierdzonej niezależnie przez 2 grupy statystyków medycznych.

Wyniki

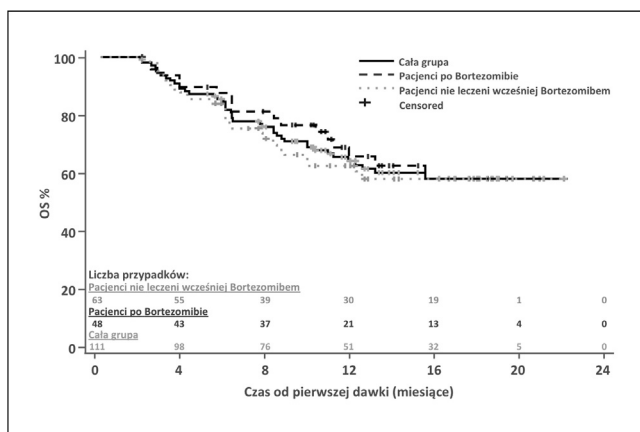
Do badania włączono 115 chorych z nawrotowym lub opornym MCL. Z tej populacji leku badanego nie otrzymały 4 osoby, 1 z powodu przyczyn administracyjnych, 3 z powodu gwałtownej progresji choroby.

Oceniono 111 chorych, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl leczenia. Średnia liczba podanych cykli wynosiła 9 (1–24). Aktualnie 46 chorych kontynuuje terapię, 65 przebrało leczenie z powodu: progresji (50), objawów ubocznych (8), decyzji sponsora lub pacjenta (7).

Czas leczenia wyniósł średnio 9,2 miesiąca, mediana czasu do progresji wynosiła 13,9 miesiąca. Nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR). W grupie nieleczonych wcześniej bortezomibem uzyskano 65% odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 21% CR i 44% PR), chorzy poddani leczeniu bortezomibem uzyskali 72% odpowiedzi (w tym 23% CR i 49% PR). Ryciny 2 i 3 przedstawiają czas do progresji choroby (Ryc. 2) i całkowite przeżycie (Ryc. 3) w obu grupach pacjentów.



Ryc. 2 – Czas bez progresji choroby (PFS) – krzywa Kaplan-Meiera (n = 111)
Fig. 2 – Kaplan-Meier Progression-Free Survival (n = 111)



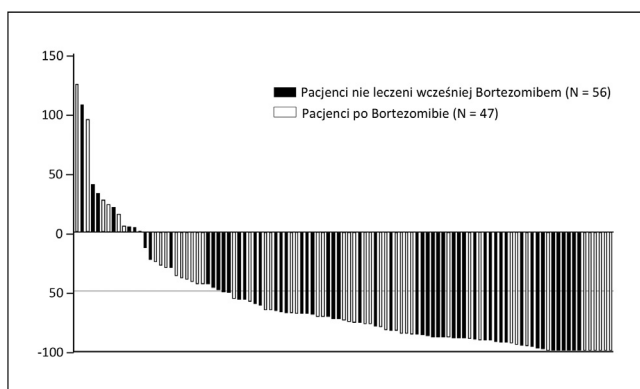
Ryc. 3 – Czas przeżycia całkowitego (OS) – krzywa Kaplan-Meiera (n = 111)

Fig. 3 – Kaplan-Meier Overall Survival (n = 111)

Odpowiedź na ibrutynib była niezależna od charakterystyki klinicznej i obecności czynników ryzyka związanych z niepowodzeniem wcześniejszych linii leczenia. Graficzny stopień regresji zmian niezależny od wyjściowej wielkości zmian przedstawia rycina 4.

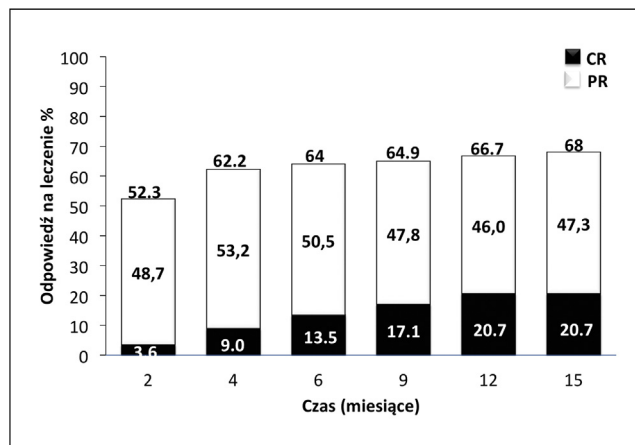
Najciekawszy, a zarazem obiecujący aspekt leczenia ibrutynibem przedstawia rycina 5. Obserwuje się poprawę odpowiedzi na leczenie wraz z upływem czasu jego trwania, wzrost CR z 16% do 39% oraz ORR z 69% do 75% przy wydłużeniu średniego czasu leczenia z 3,7 miesiąca do 14,7.

Ibrutinib w obu grupach pacjentów okazał się być lekiem dobrze tolerowanym, o akceptowalnej toksyczności, większość objawów ubocznych miała natężenie 1. lub 2. stopnia. Raportowane niehematologiczne objawy uboczne to biegunka (50%), osłabienie (41%), nudności (31%), obwodowe obrzęki (28%), duszność (27%), zaparcia (25%). Toksyczność hematologiczna w stopniu 3. i 4. dotyczyła neutropenii (16%), małopłytkowości (11%) oraz niedokrwistości (10%) chorych. Incydenty krwotoczne w stopniu 3. dotyczyły 5 chorych. Łącznie



Ryc. 4 – Odpowiedź na leczenie ibrutynibem: największa opisywana regresja sumy iloczynów średnic wymiarów węzłów chłonnych (SPD)

Fig. 4 – Response to Ibrutinib therapy: maximum percent decrease of lymph node sum of perpendicular diameters (SPD)



Ryc. 5 – Odpowiedź na leczenie ibrutynibem

Fig. 5 – Response to Ibrutinib therapy

objawy uboczne były powodem przerwania leczenia u 8 chorych (7%). Zgony w trakcie badania stanowiły 14% (16 osób, w tym 12 z powodu progresji, a 4 z powodu powikłań leczenia). Rycina 6 przedstawia natężenie AE.

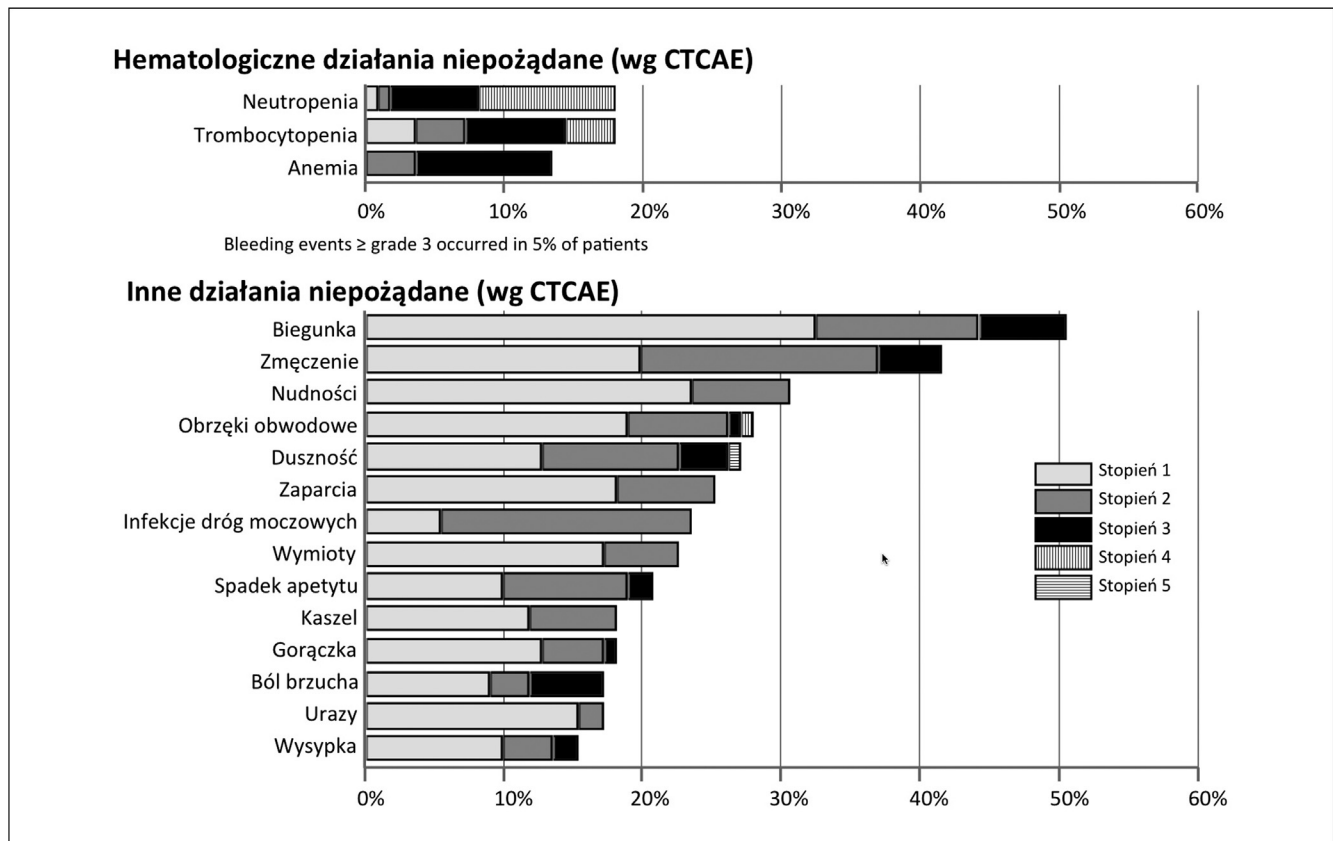
Omówienie

Za standardowe leczenie I rzutu MCL uznaje się immunochemioterapię z następową konsolidacją (wysokodawkowana chemioterapia wspomagana ASCT) u młodszych pacjentów lub leczeniem podtrzymującym (rytuxymab) u starszych. Brak jest natomiast powszechnie uznawanych standardów leczenia wznowy/oporności MCL. Wobec często obserwowanej oporności na immunochemioterapię, coraz większą rolę zaczynają odgrywać leki przeciwnowotworowe o alternatywnym mechanizmie działania, takie jak inhibitory mTOR (np. temsirolimus) [4] czy inhibitory proteasomu (np. bortezomib) [5]. Większość z tych nowych leków jest skuteczna już w monoterapii, ponieważ przełamuje w 1/3 przypadków oporność MCL. Aktywność ibrutynibu w monoterapii jest ponad dwukrotnie wyższa (ORR – 75%, w tym 39% CR) [6, 7]. Przy odmiennym od chemioterapii profilu toksyczności wydaje się on być dobrym kandydatem do stosowania w połączeniu z innymi cytostatykami lub w leczeniu podtrzymującym.

Polskie Ośrodki biorą udział we wszystkich toczących się obecnie w Europie badaniach klinicznych z tym nowatorskim lekiem. Należy szczególnie rekomendować randomizowane badanie III fazy u starszych pacjentów z MCL, w którym jako pierwszą linię leczenia proponuje się BR +/-ibrutinib, z następowym leczeniem podtrzymującym. Inne próby kliniczne z tym lekiem toczą się u chorych ze wznową/opornością MCL, przewlekłej białaczki limfatycznej czy chłoniaka grudekowego.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.



Ryc. 6 – Efekty działań niepożądanych ibrutynibu występujące u >15% chorych
 Fig. 6 – Ibrutinib treatment emergent effects in >15% of patients

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Badanie kliniczne II fazy finansowane przez Pharmacyclics.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

[1] Reeder CB, Ansell SM. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations. *Blood* 2011;117:1453-1462.

- [2] Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, 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.
- [3] Wiestner A. Targeting B-Cell receptor signaling for anticancer therapy: the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib induces impressive responses in B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:128-130.
- [4] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3822-3829.
- [5] Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 4867-4874.
- [6] Alinari L, Christian B, Baiocchi RA. Novel targeted therapies for mantle cell lymphoma. *Oncotarget* 2012; 3:203-211.
- [7] Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol* 2012;31: 119-132.