

Skuteczne leczenie ibrutynibem chorego na przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p – opis przypadku

A 62-year-old patient with CLL and 17p deletion successfully treated with ibrutinib – a case report

Article history:

Received: 12.04.2018

Accepted: 03.01.2019

Bożena Sokółowska*, Ewa Wasik-Szczepanek, Sylwia Chocholska, Marek Hus

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek 62-letniego chorego na PBL z obecnością delecji 17p, u którego zastosowanie immunochemioterapii nie przyniosło oczekiwanego efektu. Dopiero leczenie ibrutynibem doprowadziło do remisji częściowej choroby (zmniejszenia limfadenopatii, normalizacji obrazu morfologii krwi).

Abstract

A case of a 62-year-old male patient with CLL and 17p deletion was presented. Immunochemotherapy was not successful and finally, thanks to ibrutinib treatment partial remission of the disease was achieved.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

przewlekła białaczka limfocytowa, delecja 17p, inhibitor kinazy Brutona – ibrutynib

Keywords:

chronic lymphocytic leukemia, 17p deletion, BCR inhibitor – ibrutinib

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (*chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej występującą białaczką osób dorosłych. W ciągu roku odnotowuje się 3-4 nowe zachorowania przypadające na 100 000 osób i ponad 70% chorych w momencie rozpoznania ma więcej niż 65 lat [1]. Choroba ma charakter przewlekły i przy braku objawów ogólnych i innych cech aktywności choroby mogą nie wymagać leczenia, a jedynie obserwacji (strategia obserwuj i czekaj: *watch and wait*). W przypadku progresji choroby wybór terapii pierwszej linii jest uzależniony od wielu czynników, m.in. stanu wydolności fizycznej chorego, obecności chorób współistniejących, wieku kalendarzowego i biologicznego, podatności na zakażenia oraz dostępności leków. Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na tę decyzję jest obecność aberracji genetycznych, a zwłaszcza delecji 17p powodującej oporność na leki alkilujące i analogi puryn [2]. Według algorytmu zawartego w pracy Robaka i wsp. [2], a także według zaleceń ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) młodszy chory na progresywną lub objawową postać PBL z obecnością delecji 17p powinni otrzymać w leczeniu pierwszej linii: ibrutynib lub idelalizyb z rytuksymabem [3, 4]. W przypadku braku dostępności obu leków zaleca się zastosowanie schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), który stanowi pierwszoliniową opcję terapeutyczną dla młodszych chorych bez delecji 17p.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie przypadku 62-letniego chorego na PBL z obecnością delecji 17p, leczonego początkowo według schematu FCR, następnie BR (bendamustyna, rytuksymab), u którego dopiero zastosowanie ibrutynibu pozwoliło na uzyskanie trwałej poprawy stanu klinicznego, regresję zmian chorobowych i ustąpienie powikłań infekcyjnych.

Opis przypadku

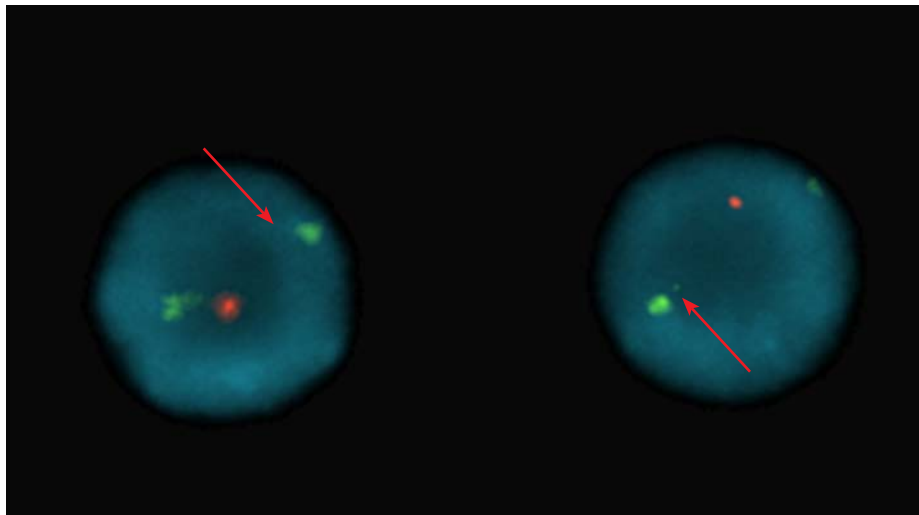
Rozpoznanie

W listopadzie 2010 roku u chorego, wówczas 55-letniego, rozpoznano PBL w stopniu 2 według Raia i wsp. ZAP70-, CD38-. W mielogramie stwierdzono obecność nacieku z limfocytów stanowiących ok. 60% utkania szpiku. Początkowo, ze względu na małą aktywność choroby i niski stopień jej zaawansowania, zdecydowano o obserwacji ambulatoryjnej w Poradni Hematologicznej, w czasie której chory przeżył zapalenie płuc i pólpaściec.

Leczenie immunochemioterapią (FCR)

W lutym 2014 roku stwierdzono cechy progresji choroby w postaci wzrostu leukocytozy 50,52 K/μl, limfadenopatii obwodowej, śródpiersia i jamy brzusznej. W radiogramie klatki piersiowej wykazano obecność płynu w lewej jamie opłucnowej (warstwa chłonki do 60 mm) i zmiany zapalne w płucach. Badania cytogenetyczne wskazały na obecność

* Corresponding author: Bożena Sokółowska, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM, ul Staszica 11, 20-081 Lublin, e-mail: besokolowska@o2.pl



Ryc. 1. Analiza FISH limfocytów krwi obwodowej. Strzałka: Delecja 17p (luty 2014)
Fig. 1. FISH analysis of peripheral blood lymphocytes. Arrow: deletion 17p (February 2014)

delecji krótkiego ramienia chromosomu 17p del(17p) w 73% komórek jednojądrzastych (ryc. 1). Zdecydowano wówczas o drenażu jamy opłucnowej, antybiotykoterapii (kotrimoksazol, ceftazydym, erytromycyna, klindamycyna) oraz doopłucnowych iniekcjach interferonu. Ze względu na rozpoznanie chłonnokotoku zastosowano żywienie pozajelitowe, a następnie chemoimmunoterapię w układzie FCR (15-17.02.2014). Z posiewu płynu opłucnowego uzyskano wzrost bakterii *Staphylococcus aureus* MSSA. Utrzymywanie się zmian zapalnych w płucach oraz płynu w jamie opłucnej wymagało kontynuowania intensywnej antybiotykoterapii. Po uzyskaniu poprawy stanu chorego podano fludarabinę z cyklofosfamidem (18-19.03.2014), rezygnując z rytuksymabu z uwagi na powikłania infekcyjne. Kolejny cykl FCR chory otrzymał dopiero po 2 miesiącach, z powodu utrzymującej się granulocytopenii. Wdrożono wówczas czynnik wzrostu kolonii granulocytów (filgrastym 5µg/kg mc/d; 2 dawki), metylprednizolon 1 g/d przez 3 dni, następnie prednizolon (40 mg/d przez 3 tygodnie), co pozwoliło na uzyskanie zwiększenia liczby granulocytów > 1,5 K/µl i kontynuowanie leczenia schematem FCR (6-8.06.2014). Prawdopodobnym powikłaniem sterydoterapii była stwierdzona grzybica jamy ustnej. W badaniach obrazowych wykonanych po 3 cyklach chemioterapii (lipiec 2014 roku) wykazano jedynie częściową regresję zmian węzłowych (maksymalna wielkość węzłów chłonnych 43 × 22mm) oraz obecność niewielkiej ilości płynu w jamie opłucnej.

Powikłania infekcyjne

Od czerwca do września 2014 roku zdecydowano o przerwaniu chemioterapii z powodu nawracających powikłań infekcyjnych leczonych w innym ośrodku (brak pełnej dokumentacji). Z dostępnych danych wiadomo, że chory był w tym okresie trzykrotnie hospitalizowany w szpitalu rejonowym z powodu stanów gorączkowych, obustronnego zapalenia płuc, przewlekłego zapalenia zatok szczękowych oraz grzybicy jamy ustnej. Pomimo licznych badań bakteriologicznych nie znaleziono patogenu odpowiedzialnego za wyżej wymienione powikłania infekcyjne (oprócz *Candida albicans*

uzyskanego z posiewu z jamy ustnej). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas leukopenię z granulocytopenią (stopień 2 wg CTCAE), hypogammaglobulinemię oraz dodatni odczyn Coombsa bez cech jawnej hemolizy (Hb – 11,8g/dl, LDH – 202 IU/l). W leczeniu zastosowano: kotrimoksazol, ceftazydym, flukonazol, czynnik wzrostu kolonii granulocytów oraz infuzje immunoglobulin.

Leczenie schematem BR

Podczas hospitalizacji w szpitalu rejonowym, wykonane we wrześniu 2014 r. badania obrazowe uwiaryściły w dalszym ciągu obecność dużej masy węzłowej, głównie w obrębie jamy brzusznej (o wielkości podobnej do ocenianej w lipcu 2014 roku) i pojawienie się nowej, w obrębie śródpiersia. Rozważano wówczas weryfikację dotychczasowego leczenia i zdecydowano o wykonaniu kontrolnego badania histopatologicznego szpiku (październik 2014 r.), w którym stwierdzono guzkowe oraz rozproszone nacieki białaczkowych limfocytów B stanowiące 70% komórek szpiku. Zdecydowano o zastosowaniu schematu BR (brak danych dotyczących dawek leku). Od listopada 2014 do marca 2015 r. chory otrzymał 3 cykle BR pod osłoną czynnika wzrostu. W lutym 2015 r. wystąpiło obustronne zapalenie płuc, w leczeniu którego z dobrym efektem podano antybiotyki szerokospektralne (cefotaksym, amikacyna) oraz dożylnie wlewy immunoglobulin (0,4 g/kg m.c. w ciągu 2 dni). Leczenie wg schematu BR nie spowodowało istotnej regresji zmian węzłowych, uzyskano jedynie stabilizację choroby. Stwierdzone po 2 liniach leczenia zwiększenie aktywności LDH świadczyło o utrzymującym się w dalszym ciągu aktywnym procesie chorobowym. Jako profilaktykę infekcji od lutego 2015 roku stosowano acyklowir, początkowo w dawce 2 × 800 mg/d, a od 31.03.2015 roku do chwili obecnej 2 × 200 mg/d 3 razy w tygodniu.

Leczenie ibrutynibem

W dniu 26.03.2015 roku chory rozpoczął terapię ibrutynibem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (Named Patient

Tabela I. Wybrane parametry laboratoryjne przed leczeniem ibrutinibem, w styczniu i w grudniu 2017
Table I. Selected laboratory data before ibrutinib treatment and in January and December 2017

Parametr	W momencie rozpoznania XI 2010	Przed leczeniem FCR II 2014	Przed leczeniem BR IX 2014	Przed leczeniem ibrutinibem III 2015	Styczeń 2017 (21 mc leczenia ibrutinibem)	Grudzień 2017 (32 mc leczenia ibrutinibem)
Leukocyty K/ μ l (4,0-10,0)	23,7*	50,52*	2,95*	2,94*	9,25	7,95
Limfocyty K/ μ l (0,8-4,3)	19,43*	42,61*	1,45	0,92	2,87	3,36
Granulocyty K/ μ l (2,8-6,8)	3,97	2,44*	1,33*	1,85*	5,69	3,78
Hemoglobina g/dl (13,0-18,0)	13,5	12,0*	10,9*	11,8*	15,1	15,9
Trombocyty K/ μ l (120-400)	384	373	408	141	290	182
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) IU/l (10-480)	253	507*	202	534*	304	164
β 2 mikroglobulina mg/l (0,7-2,4)	nb	nb	nb	3,34*	2,47	nb
CRP mg/l (<5)	nb	226.5*	138*	29,7*	2,0	3,5
Maks. wielkość węzłów chłonnych	19x35mm	120x70mm	30x20mm	25x15mm	20x11mm	nb
Maks. wielkość śledziona	Niepowiększona	Niepowiększona	Niepowiększona	Niepowiększona	Niepowiększona	nb
Odsetek prolimfocytów	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Odczyn Coombsa	dodatni	nb	dodatni	nb	nb	nb
Retikulocyty	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Immunoglobuliny g/l	nb	nb	Hypogammaglobulinemia	IGG 7,06(7-16)[g/l] IGM 0,25(0,4-2,3)[g/l] IGA 0,50(0,7-4,0)[g/l]	IGG 4,09[g/l] IGM 0,25[g/l] IGA 0,5[g/l]	IGG 7,58[g/l] IGM 0,25[g/l] IGA 0,5[g/l]

* parametr poniżej lub powyżej normy, nb-nie badano

Program – NPP), prowadzonego przez firmę Janssen-Cilag i zatwierzonego przez Ministerstwo Zdrowia. Zalecono dawkę 420 mg/d. Wybrane parametry laboratoryjne w momencie rozpoznania, progresji choroby, przed zastosowaniem schematu BR oraz przed i w trakcie leczenia ibrutinibem przedstawiono w tabeli I.

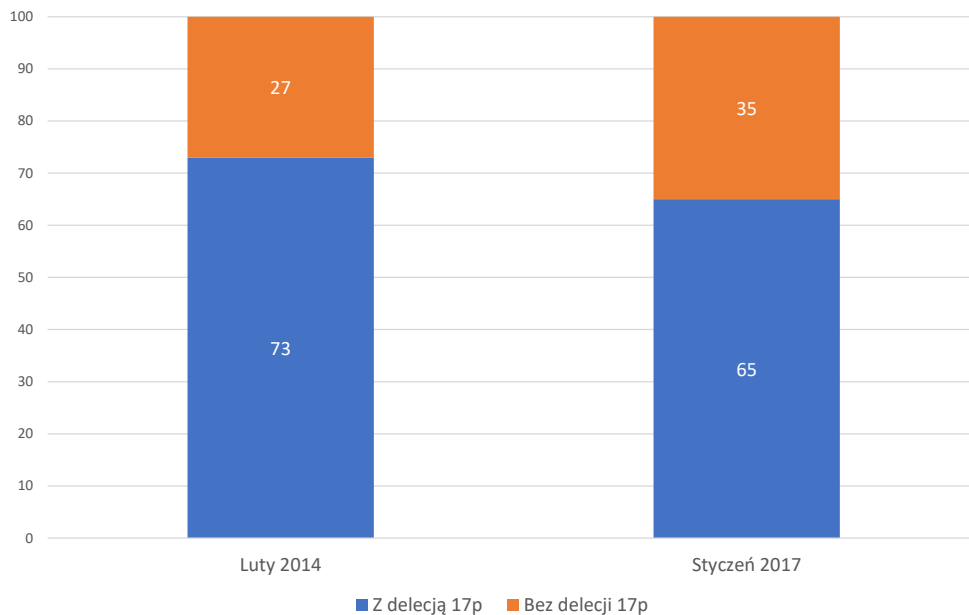
W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, wykonanym po 4 miesiącach leczenia (w lipcu 2015 r.), stwierdzono regresję zarówno liczby, jak i wielkości węzłów chłonnych (maks. wielkość węzłów chłonnych 25 × 15 mm). Od listopada 2015 roku chory zgłaszał powtarzające się epizody kołatania serca. Badanie echokardiograficzne nie wykazało wówczas istotnych odchyleń od normy poza obecnością niewielkiej niedomykalności zastawki mitralnej i nieistotnego klinicznie podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej (*pulmonary artery systolic pressure* – PASP; PASP = 37 mmHg). W styczniu 2016 roku oceniono czynność serca metodą Holtera. Rozpoznano komorowe zaburzenia rytmu serca w postaci licznych dodatkowych par pobudzeń komorowych stopnia 4A według Lowna. Od 16.03.2016 roku rozpoczęto leczenie diltiazemem, do 31.07.2016 w dawce 120 mg/d, a następnie 60 mg/d do chwili obecnej. Zastosowana terapia (diltiazem) spowodowała zmniejszenie zgłaszanych dolegliwości. Diagnostykę oraz leczenie zaburzeń rytmu prowadzono w szpitalu rejonowym. Nie przerwano ani nie zmniejszono dawki ibrutinibu, ponieważ stopień nasilenia obserwowanych zaburzeń nie był równy lub większy od 3. stopnia w skali CTCAE. W tym samym miesiącu (styczeń 2016 r.) powtórzono badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym potwierdzono utrzymywanie się regresji zmian węzłowych (maks. wielkość węzłów chłonnych 21 × 12 mm). W październiku 2016 r. chory przebył infekcję górnych dróg oddechowych, która ustąpiła po leczeniu klarytromycyną i kotrimoksazolem. W czasie całego okresu

leczenia ibrutinibem nie stwierdzano obecności płynu w jamach opłucnowych. W kontrolnych badaniach genetycznych wykazano zmniejszenie odsetka i bezwzględnej liczby komórek białaczkowych z delecją 17p (ryc. 2). Dzięki leczeniu ibrutinibem uzyskano remisję częściową choroby (*partial remission* – PR) (normalizację obrazu morfologicznego krwi obwodowej oraz zdecydowane zmniejszenie masy węzłowej).

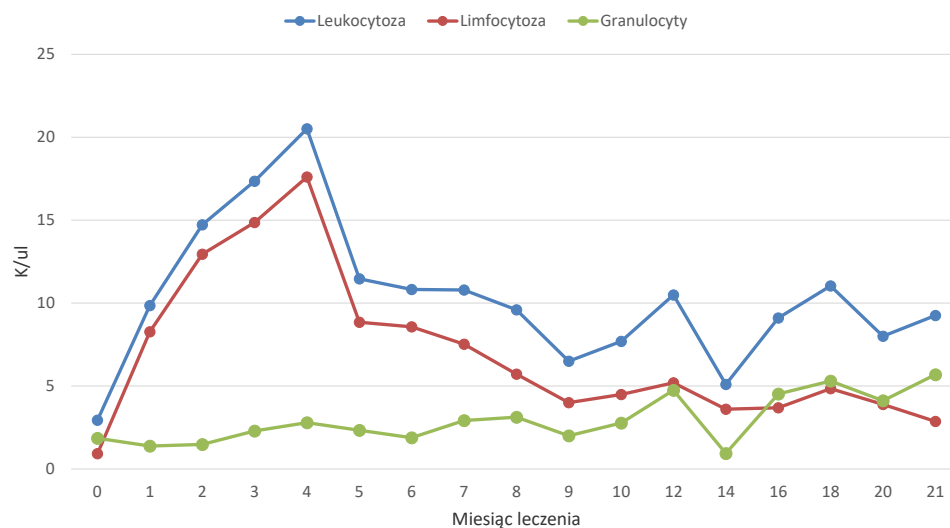
Obecnie po ponad 3 latach leczenia chory czuje się dobrze i utrzymuje się stwierdzona remisja częściowa PBL. Przez cały ten czas obserwowano jedynie sporadyczne infekcje i zaburzenia rytmu serca ustępujące po leczeniu antyarytmicznym. Występujące powikłania nie wymagały redukcji ani tym bardziej odstawienia ibrutinibu. Na rycinie 3 przedstawiono zmiany liczby leukocytów, limfocytów oraz granulocytów w czasie pierwszych 21 miesięcy leczenia ibrutinibem.

Dyskusja

W ostatnich latach obserwujemy znaczącą poprawę wyników leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Stało się tak dzięki wprowadzeniu nowych skutecznych leków, przede wszystkim przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitorów kinaz stanowiących element terapii celowanej. Inhibitory przekazywania sygnału przez receptor BCR indukują apoptozę komórek białaczkowych, wpływają na ich migrację i adhezję do tkanki chłonnej. Powodują również redystrybucję komórek nowotworowych z węzłów chłonnych do krwi obwodowej, czego efektem jest obserwowane w czasie leczenia zwiększenie limfocytozy. Zjawisko to występuje czasami przez cały okres leczenia, a nawet kilka miesięcy po jego zakończeniu. U prezentowanego chorego obserwowano je w 4. miesiącu terapii. Obecnie zarejestrowane są 2 cząsteczki – ibrutinib – inhibitor



Ryc. 2. Udział komórek białaczkowych z delecją 17p w całkowitej liczbie limfocytów (procent)
Fig. 2. Share of leukemic cells with 17p deletion in a total number of lymphocytes (percent)



Ryc. 3. Zmiany liczby leukocytów, limfocytów i granulocytów w czasie pierwszych 21 miesięcy leczenia ibrutinibem (K/μl)
Fig. 3. Changes in leukocytes, lymphocytes and granulocytes count during 21 months of ibrutinib therapy (K/μl)

kinazy Brutona (BTK) oraz idelalazyb – inhibitor izoformy δ kinazy fosfatydilinozytolu (PI3K δ). Wskazanie rejestracyjne dla ibrutinibu obejmuje dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL lub chorych po co najmniej jednej linii chemioterapii [5, 6, 7]. Jego skuteczność w terapii pierwszoliniowej oceniano w randomizowanym badaniu III fazy Resonate – 2 (ibrutinib vs chlorambucil). Przy zastosowaniu inhibitora wykazano istotnie większą liczbę chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, dłuższy czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia [8]. Natomiast efektywność ibrutinibu

u chorych z oporną lub nawrotową postacią PBL była przedmiotem badania III fazy – Resonate (ibrutinib vs ofatumumab), w którym wykazano większy odsetek odpowiedzi w ramieniu z ibrutinibem [9]. U opisywanego chorego ibrutinib zastosowano po dwóch liniach nieskutecznego leczenia, powikłanego licznymi, przewlekającymi się infekcjami. Wynikały one z aktywnej choroby nowotworowej, towarzyszącej hipogammaglobulinemii oraz granulocytopenii, której nawracający charakter powodował wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi kursami chemioterapii.

Dodatkowym czynnikiem wpływającym na przebieg choroby była obecność del(17p). Delecja powoduje utratę genu supresorowego *TP53*, który odgrywa kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego i w procesie apoptozy [10]. Chorzy z tą aberracją wykazują oporność na leczenie chemioterapeutykami, których mechanizm działania zależy od białka p53 (między innymi analogami puryn) [11, 12]. Tym można byłoby również tłumaczyć brak efektu leczenia schematem FCR.

W przypadku chorych na PBL z obecnością delecji 17p, w dobrym stanie ogólnym, bez poważniejszych chorób towarzyszących, aktualnie rekomenduje się stosowanie w leczeniu pierwszej linii ibrutynibu lub idelalibisu z rytuksymabem [2]. Niestety z powodu braku dostępności tych leków w Polsce, w 2014 r. nie było możliwe ich zastosowanie. W związku z czym rozpoczęto leczenie od immunochemioterapii. Niestety nie przyniosła ona oczekiwanego efektu, ponadto przewlekające się powikłania infekcyjne stanowiły zagrożenie życia chorego. Program wczesnego dostępu umożliwił wdrożenie leczenia, które rzeczywiście okazało się dla niego najbardziej skuteczne. Zastosowanie ibrutynibu przyniosło wymierny efekt w postaci regresji zmian chorobowych i poprawy stanu ogólnego. Na szczególną uwagę zasługuje fakt zmniejszenia bezwzględnej liczby komórek białaczkowych obciążonych delecją genu *TP53*. Komórek, które nie poddają się działaniu konwencjonalnej chemioterapii. Ta wyjątkowo ważna obserwacja sugeruje korzystne działanie ibrutynibu w tym zakresie i potwierdza zasadność jego stosowania w grupie chorych na PBL o wybitnie niekorzystnym rokowaniu. Potwierdzają to również wyniki pracy Puły i wsp. [13].

Większa skuteczność ibrutynibu w porównaniu z innymi lekami została wykazana w badaniu Resonate [9]. U wybranej grupy chorych z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych, w rzadkich przypadkach można rozważyć przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek hematopoetycznych. Jest to jednak zabieg obciążony dużym ryzykiem powikłań (w tym również śmiertelnych). W dobie coraz szerszego dostępu do nowych cząsteczek i możliwości ich jednoczesnego stosowania (inhibitory kinaz, anty-BCL-2) decyzja o takiej formie terapii powinna podjęta być w sposób uwzględniający określoną sytuację kliniczną chorego [14].

Ibrutinib jest lekiem charakteryzującym się dobrą tolerancją. Do najważniejszych działań niepożądanych zaliczane są powikłania krwotoczne i migotanie przedsionków. Opisujący chory podczas leczenia ibrutynibem tolerował bardzo dobrze. Nie obserwowano powikłań

krwotocznych. Po ok. 10 miesiącach terapii obserwowano zaburzenia rytmu, w postaci skurczów dodatkowych komorowych, których liczba zmniejszyła się po zastosowaniu leczenia antyarytmicznego. Nie obserwowano epizodów migotania przedsionków. Dużą skuteczność ibrutynibu przy jednoczesnym zadawalającym poziomie bezpieczeństwa wykazano w pracy Iskierki-Jażdżewskiej i wsp. [15]. W badaniu obejmującym liczną grupę chorych z nawrotową/oporną postacią PBL udowodniono również znaczenie złego stanu klinicznego ocenianego według skali ECOG jako niezależnego czynnika predykcyjnego krótkiego czasu wolnego od progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz zwiększonego ryzyka powikłań infekcyjnych [15].

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek potwierdził skuteczność ibrutynibu u chorego na PBL z obecnością delecji 17p, u którego immunochemioterapia nie przyniosła oczekiwanego efektu i powikłana była przewlekającymi się infekcjami. Występowały one zarówno w okresie obserwacji klinicznej, jak i w czasie i po stosowaniu tej formy leczenia. Występujące podczas przyjmowania ibrutynibu objawy niepożądane nie spowodowały przerwania leczenia ani redukcji dawki leku.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

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] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29
- [2] Robak T, Hus I, Giannopoulos K, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol Pol* 2016;47(3):169–83.
- [3] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(suppl.5):v78–v84.
- [4] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia /small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. National
- comprehension cancer network. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:326–62.
- [5] Cameron F, Sanford M. Ibrutinib: first global approval. *Drugs* 2014; 74(2):263–71.
- [6] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2017;92(9):946–965.
- [7] Cheson BD. What is the role of chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(11):723–7.
- [8] Burger JA, Tedeshi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2425–37.

- [9] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–23.
- [10] Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hygeia Public Health* 2014;49(3):435–41.
- [11] Zenz T, Häbe D, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood* 2009;114(13):2589–97.
- [12] Turgut B, Vural O, Pala FS, et al. 17p Deletion is associated with resistance of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells to in vitro fludarabine-induced apoptosis. *Leuk Lymphoma* 2007;48(2):311–20.
- [13] Puła B, Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, et al. Analiza skuteczności ibrutinibu w podgrupie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytowa z delecją 17p: badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Acta Haematol Pol* 2017;48:330–7.
- [14] Aw A, Brown JR. The potential combination of BCL-2 inhibitors and ibrutinib as frontline therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58:2287–97.
- [15] Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, 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;58:2485–88.