

Diffüz B2y2k B H2creli Lenfomada İbrutinib Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

The Evaluation of Ibrutinib Efficacy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Single Center Experience

Ayőe UYSAL^{ID}, Mustafa MERTER^{ID}

Firat 2niversitesi Tıp Fak2ltesi, İ2 Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, T2rkiye

2z

Ama2: İbrutinib, B h2cre kaynaklı neoplazilerin gelişiminde ve patogeneğinde 2nemli rol oynayan B h2cre resept2r2 sinyalinin bir aracı olan Bruton tirozin kinaz'ın oral, geri d2n2ő2ms2z bir inhibit2r2d2r ve h2cre i2i onkojenik sinyal iletim yolunda blokaj oluşturup h2cre proliferasyonunu inhibe eder. Biz de bu retrospektif 2alıőmamızda diff2z b2y2k B h2creli lenfoma (DBBHL) olgularında birinci basamak tedavi olarak ya da relaps/refrakter hastalıkta monoterapi veya kombinasyon tedavileri ile verilen ibrutinib sonu2larını değerlendirdik.

Hastalar ve Y2ntem: Bu 2alıőmaya Şubat 2018 ve Nisan 2022 tarihleri arasında DBBHL tanılı olup ibrutinib tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastaların veri ve demografileri retrospektif olarak incelendi. İbrutinib yanıt durumu, sağkalım verileri ve hematolojik/hematolojik olmayan yan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: 2alıőmaya 16 hasta dahil edilmiş olup 10'u (%62.5) kadını ve ortanca ibrutinib başlama yaşı 73 (24-93) yıldı. Hastaların sekizi (%50) DBBHL başka t2rl2 sınıflandırılmayan tanılı, 22 (18.7) santral sinir sisteminin (SSS) primer lenfoması ve beşi de (31.3) transforme lenfomaydı. Ortanca ibrutinib baőlangı2 sırası 22 (1-5). Ortanca beş (0.5-20) ay kullanım s2resinde 14 hastada yanıt değerlendirmesi yapılmış olup genel yanıt oranı %71.4 (tam yanıt: %57.1, kısmi yanıt: %14.3) olarak saptandı. Ortanca genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım s2resi sırasıyla 8.5 (aralık, 0-43) ay ve beş (aralık, 0-40) ay olarak saptandı. Halen d2rt (%25) hasta TY ile sağ olarak izlenmektedir. Hematolojik yan etki 10 (%62.5) hastada g2r2lm2ő olup sırasıyla bunlar n2tropeni (%50), trombositopeni (%25) ve anemi (%12.5) idi. Hematolojik olmayan yan etkiler yedi (%43.7) hastada g2r2lm2ő olup pn2moni (%25), diyare (%18.7), varisella zoster vir2s (VZV) enfeksiyonu (%12.5) en sık g2r2lenlerdi.

Sonu2: İbrutinib, DBBHL'de hem kombinasyon tedavisi olarak hem de monoterapi olarak oldukça etkin ve g2venli bir tedavi se2eneğidir. 2zellikle ibrutinib kombinasyon tedavileri ile relaps/refrakter SSS lenfomasında hem otolog hem de allojenik k2k h2cre nakline uygun hastalarda etkin bir k2pr2 tedavisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diff2z b2y2k B h2creli lenfoma; İbrutinib; Genel sağkalım; Progresyonsuz sağkalım

ABSTRACT

Objective: Ibrutinib is an oral, irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, a mediator of B-cell receptor signaling, which plays an important role in the development and pathogenesis of B-cell-derived neoplasms and inhibits cell proliferation by blocking the intracellular oncogenic signal transduction pathway. In this retrospective study, we evaluated the results of ibrutinib monotherapy or combination therapy in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) as first-line therapy or relapsed/refractory disease.

Makale atfı: Uysal A, Merter M. Diff2z b2y2k B h2creli lenfomada ibrutinib etkinliğinin değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2023;7(1):29-34.

Yazıőma Adresi

Ayőe UYSAL

Firat 2niversitesi Tıp Fak2ltesi,
İ2 Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Elazığ-T2rkiye

Geliő: 07.12.2022 - **Kabul:** 03.03.2023

E-posta: drayseorucuyal@gmail.com

Patients and Methods: In this study, patients diagnosed with DLBCL and receiving ibrutinib treatment between February 2018 and April 2022 were included. Demographics and data of the patients were reviewed retrospectively. Ibrutinib response status, survival data, and hematologic/non-hematologic side effects were evaluated.

Results: Sixteen patients were included in the study, 10 (62.5%) were female, and the median age at onset of ibrutinib was 73 (24-93) years. Eight of the patients (50%) were diagnosed with DLBCL not otherwise classified, three (18.7) were primary lymphoma of the central nervous system (CNS) and five (31.3) were transformed lymphoma. The median initiation line of ibrutinib was started three (1-5). Response evaluation was performed in 14 patients with a median duration of use of three (0.5-20) months, and overall response rate was 71.4% (complete response: 57.1%, partial response: 14.3%). The median duration of overall survival and progression-free survival were 8.5 (range, 0-43) months and five (range, 0-40) months, respectively. Four (25%) patients are still alive with complete response. Hematological side effects were seen in 10 (62.5%) patients as neutropenia (50%), thrombocytopenia (25%) and anemia (12.5%), respectively. Non-hematological side effects were seen in seven (43.7%) patients as pneumonia (25%), diarrhea (18.7%), and varicella zoster virus (VZV) infection (12.5%).

Conclusion: Ibrutinib is a very effective and safety treatment option in DLBCL both as a combination therapy and as a monotherapy. Especially, ibrutinib combination therapies can be an effective bridging treatment in patients who are suitable for both autologous and allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory CNS lymphoma.

Key Words: Diffuse large B cell lymphoma; Ibrutinib; Overall survival; Progression-free survival

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık tanı koyulan Hodgkin dışı lenfoma (HDL) alt tipi olup tüm olguların yaklaşık %25-40'ını oluşturmaktadır (1,2). Rituksimab bazlı konvansiyonel kemoterapiler DBBHL'de başlangıç standart tedavilerdir. Özellikle siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon kombinasyonuna rituksimab eklenmesi (R-CHOP) ile yanıt oranlarında belirgin iyileşmeler olmuştur (tam yanıt; ~%60) ve yine ortanca 10 yıllık takip süresinde hem genel sağkalım (GSK) hem de progresyonsuz sağkalım (PSK) ve yine hastalısız sağkalımda anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir (sırasıyla %44, %37 ve %64) (3,4). Rituksimab sonrası tedavi sonuçlarında ve sağkalım oranlarında belirgin anlamlı iyileşmeler olsa da hastaların önemli bir kısmı ilk basamak tedavi sonrası nüks eder (%30-40) veya ilk basamak tedaviye dirençli (%10) hale gelir (5). Kurtarma tedavileri sonrası olog kök hücre nakli relaps/refrakter (R/R) hastalıkta önemli bir tedavi stratejisi olsa da ortanca tanı yaşının 60-70 olması ve hastaların %40'ının 70 yaş üstü olması nedeniyle ileri yaş ve komorbiditeler birçok hastaya nakil yapılmasını sınırlandırmaktadır (6-8). Olog kök hücre nakline uygun olmayan veya kurtarma tedavilerine yanıt vermeyen olgularda yeni tedavi arayışları ortaya çıkmıştır (9,10).

İbrutinib, B hücre kaynaklı neoplazilerin gelişiminde ve patogenezinde önemli rol oynayan B hücresi reseptörü (BHR) sinyalinin bir aracı olan Bruton tirozin kinaz'ın (BTK) oral, geri dönüşümsüz bir inhibitördür ve hücre içi onkogenik sinyal iletim yolunda blokaj oluşturup hücre proliferasyonunu inhibe eder (11-13). Kronik lenfositik lösemi (KLL), mantle hücreli lenfoma (MHL), marjinal zon lenfoma ve Waldenström Makroglobulinemi gibi B hücre kaynaklı neoplazilerde onaylı olarak kullanılmaktadır (12,14). Relaps/refrakter KLL ve MHL'de genel yanıt oranları sırasıyla %71 ve %68 olarak saptanmıştır (15,16). Monoterapi

veya kombinasyon tedavileri ile ibrutinib, hem R/R hastalıkta hem de birinci basamak tedavide DBBHL'de hem hastalık yanıtı üstünde hem de sağkalım sonuçlarında çalışmalarda efektif sonuçlar sağlamıştır. Özellikle aktive B-hücre benzeri (ABH) kaynaklı DBBHL'de ibrutinib yanıt oranının germinal merkez B-hücre benzeri (GMB) kaynaklı DBBHL'ye göre daha fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla, %37 ve %5) (17). Bunun da BTK aktivitesini düzenleyen BHR mutasyonun ABH bölgesinde yüksek sıklıkta olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (18).

Bu çalışmamızda DBBHL olgularında birinci basamak tedavi olarak ya da R/R hastalıkta monoterapi veya kombinasyon tedavileri ile verilen ibrutinib sonuçlarını değerlendirdik.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif ve kesitsel çalışmaya merkezimizde takipli Şubat 2018 ve Nisan 2022 tarihleri arasında DBBHL tanılı olup ibrutinib tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları incelenerek ibrutinib başlama yaşı, cinsiyet, antiaggregan/antikoagulan kullanım durumu, atriyal fibrilasyon (AF) öyküsü, tanı tarihi, performans durumu [Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu, Eastern Cooperative Oncology Group-(ECOG)], evreleri, Uluslararası Prognostik İndeks [International Prognostic Index (IPI)] skoru, bulky kitle varlığı, hastaların ibrutinib öncesi aldığı tedavi sayısı, ibrutinib ile kombine kullanılan diğer tedaviler, ibrutinib kür sayısı, yanıt durumu, hematolojik ve hematolojik olmayan yan etkiler kaydedildi.

Evreleme, gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemine göre yapıldı. Yanıt değerlendirmesinde pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) veya kontrastlı BT sonuçları kullanılarak Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterlerine göre tam yanıt (TY), kısmi yanıt (KY), stabil hastalık (SH) veya progresif hastalık (PH) olarak yanıt-

lar sınıflandırıldı. Genel yanıt oranı (GYO)= TY ve KY oranlarının toplamı olarak değerlendirildi (19). Yan etkiler, Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri sürüm 5.0'a (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) göre değerlendirildi (20).

İbrutinibin kullanım protokolleri şu şekillerde sıralanabilir; ibrutinib monoterapi: 560 mg/gün progresyon veya tolere edilemez yan etki gelişinceye kadar, rituksimab-ibrutinib kombinasyonu: Rituksimab 375 mg/m² intravenöz olarak birinci kürde dört hafta boyunca haftada bir kez, ardından 3-8. kürlerde kürün 1-4. günü ibrutinib 560 mg/gün progresyon veya tolere edilemez yan etki gelişinceye kadar, rituksimab-ibrutinib-temozolomid kombinasyonu: Rituksimab 375 mg/m² intravenöz olarak birinci kürde dört hafta boyunca haftada bir kez, ardından 3-8. kürlerde kürün 1-4. günü ibrutinib 560 mg/gün progresyon veya tolere edilemez yan etki gelişinceye kadar, temozolomid tablet 50 mg/m² dozunda 1-5. günlerde, doz ayarlı temozolomid, etoposid, doksorubisin, deksametazon, ibrutinib, rituksimab (DA-TEDDİ-R): Temozolomid 100 mg/m² dozunda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günler, doksorubisin 50 mg/m² ikinci gün, ibrutinib 560 mg/gün 14 gün, etoposid 50 mg/m² ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günler, deksametazon 10 mg/m² birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günler; rituksimab 375 mg/m² birinci gün.

İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, süregelen veriler için ortanca (minimum-maksimum), kullanılarak hasta özellikleri özetlendi. PSK ibrutinib başlangıç zamanından progresyona veya ölüme kadar geçen süre, GSK ibrutinib başlangıç zamanından ölüme veya hastanın son takibine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 16 hasta dahil edilmiş olup 10'u (%62.5) kadın, altısı (37.5) erkekti. Hastaların ortanca ibrutinib başlama yaşı 73 (24-93) yıldır. İbrutinib başlamadan önce iki (%12.5) hastanın AF öyküsü olup, dört (%25) hasta asetil salisik asit (ASA) ve iki (%12.5) hasta da apiksaban kullanmaktaydı. Hastaların sekizi (%50) DBBHL başka türlü sınıflandırılmayan tanı, üçü (18.7) santral sinir sisteminin primer DBBHL'si tanı ve beşi de (31.3) kronik lenfositik lösemi ve mantle hücreli lenfomadan DBBHL'ye dönüşmüştü. Hücre kökeni olarak üç (%18.7) hasta GMB, beş (%31.3) hasta ABH kaynaklı idi, sekiz (%50) hastada tanımlama yapılamamıştı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Ortanca ibrutinib başlangıç sırası üç (1-5) idi. Primer SSS lenfoma tanı bir hastaya rituksimab ve temozolomid

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler

Hastalar	n= 16 (%)
Cinsiyet	
Kadın	10 (62.5)
Erkek	6 (37.5)
Ortanca yaş (aralık)	73 (24-93)
ECOG	
0-1	8 (50)
2-3	8 (50)
Evre	
1-2	6 (37.5)
3-4	10 (62.5)
B semptomu	
Var	7 (43.7)
Yok	9 (56.3)
Bulky kitle	
Var	4 (25)
Yok	12 (75)
IPI skoru	
Düşük	1 (6.3)
Düşük-orta	2 (12.5)
Orta-yüksek	3 (18.7)
Yüksek	10 (62.5)
İbrutinib öncesi ortanca tedavi sayısı (aralık)	4 (0-4)

ile kombinasyon tedavisi olarak ilk basamak tedavide kullanılmıştı. İbrutinib yedi (%43.7) hastada monoterapi, altı (%37.5) hastada rituksimab ile kombine, iki (%12.5) hastada rituksimab ve temozolomid ile kombine verilirken bir (%6.3) hastada DA-TEDDİ-R kombinasyonu (bir kür) ile başlanıp monoterapi olarak devam edilmişti. İbrutinib iki hastada allojeneik kök hücre naklinde (AKHN), bir hastada otolog kök hücre nakli öncesinde köprü tedavisi olarak kullanılmıştır. Ortanca beş (0.5-20) ay kullanım süresinde 14 hastada yanıt değerlendirmesi yapılmış olup GYO %71.4 (TY: %57.1, KY: %14.3) olarak saptandı.

Ortanca GSK ve PSK süresi sırasıyla 8.5 (aralık, 0-43) ay ve beş (aralık, 0-40) ay olarak saptandı. Takipte 12 (%75) hastanın öldüğü tespit edildi. Bu hastaların alt analizine bakıldığında ise dört (%33.3) hastanın hastalık progresyonu, bir (%8.3) hastanın COVID-19 enfeksiyonu, bir (%8.3) hastanın hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu ile oluşan fulminan karaciğer yetmezliği nedeniyle, bir (%8.3) hastanın da AKHN sonrası nakil ilişkili öldüğü saptandı. Diğer beş (%31.2) hastanın ölümleri bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili sepsistir. Halen dört (%25) hasta TY ile sağ olarak izlenmektedir.

Hematolojik yan etki 10 (%62.5) hastada görülmüş olup sırasıyla bunlar nötropeni (%50), trombositopeni (%25) ve anemi (%12.5) idi. Hematolojik olmayan yan etkiler yedi (%43.7) hastada görülmüş olup pnömoni (%25),

Tablo 2. İbrutinib tedavi sonuçları ve yan etki profili

	n= 16 (%)
İbrutinib ortanca kür sayısı (aralık)	5 (0.5-20)
Yanıt	
Tam yanıt	8 (57.1)
Kısmi yanıt	2 (14.3)
Stabil hastalık	2 (14.3)
Progrese hastalık	2 (14.3)
Ortanca genel sağkalım, ay	8.5 (aralık, 0-43)
Ortanca progresyonsuz sağkalım, ay	5 (aralık, 0-40)
Hematoloji yan etki	
Nötropeni	8 (50)
Derece 1-2/3-4	5/3
Anemi	2 (12.5)
Derece 1-2/3-4	2/0
Trombositopeni	4 (25)
Derece 1-2/3-4	1/3
Hematolojik olmayan yan etki	
Pnömoni	4 (57.1)
Diyare	3 (42.8)
Zona zoster	2 (28.5)
Kanama	2 (28.5)
Atriyal fibrilasyon	1 (14.3)

diyare (%18.7), varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonu (%12.5) en sık görülenlerdi. Kanama iki (%12.5) hastada görülmüş olup hastalardan birinde cilt altı kanama şeklinde diğerinde ise subdural hematoma olarak gelişmişti. Kanama görülen bu iki hasta asetil salisik asit 100 mg/gün dozunda kullanılmaktaydı. Apiksaban alan hastalarda kanama yan etkisi gözlenmedi. Bir hastada (%6.2) ibrutinib sonrası AF geliştiği izlendi. AF öyküsü olan iki hastada AF kliniğinde progresyon izlenmedi. Bir hastada HBV reaktivasyonu gelişmişti ve bu hastanın tedavi öncesi hepatit serolojisinde hepatit B çekirdek (cor) antikoru (anti-HBc) pozitifliği mevcuttu ve profilaksi tedavisi almıyordu. Yanıt durumları ve yan etki profili tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA ve SONUÇ

İbrutinib R/R DBBHL'de faz 2 çalışmasında, ABH kaynaklı DBBHL'li hastaların %37'sinde tam veya kısmi yanıt sağlamıştır ancak GMB kaynaklı DBBHL tanılı olguların yalnızca %5'inde tam veya kısmi yanıt sağlamıştır. İbrutinib'in ABC kaynaklı DBBHL'de etkinliği istatistiksel olarak anlamlı üstün bulunmuştur (p= 0.0106) (17). Ren ve ark. 40 R/R DBBHL olgusunda ibrutinibin monoterapi ve kombinasyon tedavisi sonuçlarını sunmuşlardır. Tüm hastalarda GYO oranı %22.5 iken ibrutinibin lenalidomid ve rituksimab ile kombinasyonunda ise GYO %60 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada 40 hasta için ortanca PSK 13 ay iken ortanca GSK 15 aydı ancak ibrutinibin üçlü kombinasyonunda ortanca PSK ve GSK'ye ulaşamamıştı (21).

Soussain ve ark.'nın sunduğu R/R primer SSS veya primer vitreoretinal DBBHL'de monoterapi olarak kullanılan ibrutinib (560 mg/gün) sonuçlarında TY %19, KY %33 ve yine ortanca 25.7 aylık takipte ortanca PSK ve GSK sırasıyla 4.8 ay ve 19.2 ay olarak saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda GYO %71.4 (TY: %57.1, KY: %14.3) olup ortanca GSK ve PSK süresi sırasıyla 8.5 (aralık, 0-43) ay ve beş (aralık, 0-40) aydı. Hasta popülasyonumuz küçük ve heterojen olmasına rağmen yanıt oranlarımız literatür sonuçlarından daha iyiydi.

Temozolomid SSS lenfomalarında birçok ajanla kombinasyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Renaud ve ark. 22 R/R SSS lenfomasında ibrutinib ve temozolomid kombinasyon tedavisi sonuçlarını sunmuştur. Bu çalışmada GYO %55 olup TY oranı %13.6 ve KY %40.9 olarak saptanırken ortanca PSK ve GSK sırasıyla 5.3 ay ve 8.9 ay idi (23). Primer SSS lenfomasında 18 hastada (13 hasta R/R) DA-TEDDi-R ile %82 oranında TY sağlamışlardır ve aynı çalışmada iki yıllık TY oranı %66.7, PSK %54.5'tir ve 14 günlük ibrutinib ile %94 oranında tümör azalması saptanmıştır (24). Çalışmamızda SSS lenfoma tanısı olan üç hasta mevcuttu, iki (%12.5) hastada rituksimab ve temozolomid ile kombinasyon verilmişti. Bir hasta yanıt değerlendirmesi yapılamadan kaybedilmişti. Diğer hasta ise KY gözlemlendi. DA-TEDDi-R kombinasyonu ile bir (%6.3) hastada TY elde edilmiş olup bu hastaya AKHN yapılmıştır ve halen TY ile izlenmektedir. Literatürde DA-TEDDi-R kombinasyonunun TY oranı oldukça yüksek olup bizim R/R SSS lenfoma tanılı hastamızda da oldukça etkili olmuştur.

İbrutinib iyi tolere edilebilen bir ajandır. Anemi, nötropeni ve trombositopeni çalışmalarda en sık saptanan yan etkileridir. İbrutinibin hem KLL hem de MHL'de güvenlik sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada en sık görülen hematolojik yan etkiler sırasıyla trombositopeni (%33), nötropeni (%21) ve anemi (%21) olarak saptanmıştır (25). PCYC-1104, SPARK, RAY çalışmalarının üç buçuk yıllık takip sonuçlarında ise derece üç ve üzeri nötropeni, trombositopeni ve anemi sırasıyla %17, %12.4 ve %10 olarak saptanmıştır (26). Yine tek ajan olarak kullanıldığında R/R KLL'de nötropeni (%18), trombositopeni (%10) olarak saptanmıştır (27). Hematolojik yan etki profilimizden anemi ve trombositopeni literatür ile uyumlu bulunurken nötropeni oranımız literatüre göre yüksek saptanmıştı. Ancak hematolojik yan etki nedenli tedavi kesilmemiştir.

İbrutinibin hematolojik olmayan en sık yan etkileri ise diyare (%48), halsizlik (%28), bulantı (%26), ateş (%24), öksürük (%19), artralji (%17), üst solunum yolu enfeksiyonu (%16) ve baş ağrısıdır (%14). Kanama ve kardiyak yan etkiler ise diğer görülen önemli hematolojik olmayan yan etkileridir. Kanama profili peteşi, purpura gibi subkutan kanamadan subdural hematoma kadar değişen kliniklerde

çalışmalarda saptanmıştır (28,29). Wang ve ark.'nın çalışmasında %50 kanama saptanırken grade 3 ve üzeri kanama ise sadece %6 oranında saptanmıştır. Subdural hematoma ise 111 hastanın sadece dördünde (%4) bildirilmiştir. Kanama bulguları en sık ilk altı ayda saptanmıştır. Majör kanamaların hem antikoagülan hem de antiaggregan tedavileri kombine kullananlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30). Subdural kanamaların ise daha çok vitamin K antagonisti kullanan olgularda geliştiği gözlenmiştir (31). Kardiyak yan etkilerden biri de AF'dir ve en sık ilaç bırakma nedenlerinden biridir. İbrutinib kullananlarda AF insidansı ibrutinib almayan popülasyonlara göre yüksek saptanmıştır (%6 ve %2). AF görülme sıklığı en sık tedavinin ilk üç ayında ortaya çıkmıştır. Bir meta analizde, ibrutinib alanlarda almayanlara göre yüksek AF insidansı bulunmuştur (3.3/100 kişi-yılı ve 0.8/100 kişi-yılı) (28,32,33). Bizim çalışmamızda majör kanama bir olguda saptandı ancak kanama görülen vakalarımız sadece ASA kullanmaktaydı. Yine çalışmamızda ibrutinib sonrası AF bir olguda ortaya çıkmıştı. İlk kürde AF ortaya çıkan bu hastada grade 3 ishal ve cilt altı kanama bulguları geliştiği için tedavi kesildi.

Hem KLL hem de MHL'de ibrutinib kullanımı sonrası uzun takip sonuçları değerlendirildiğinde enfeksiyon görülme oranı artmıştır (R/R KLL; %51, R/R MHL; %78). Yine bu çalışmalarda derece 3 pnömöni ve üzeri %6-25 aralığında saptanmıştır (27,30). İnvaziv fungal enfeksiyon sıklığının artışı da ibrutinib kullanım sonrası bildirilmiştir (34). Fırsatçı bir enfeksiyon olan *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu DA-TEDDi-R tedavisi verilen 15 primer SSS DBBHL olgusunun yedisinde (pulmoner: 5, SSS: 2) saptanmıştır (24). Hem HBV hem de VZV reaktivasyonları da ibrutinib tedavisi sonrası bildirilmiştir (33,35). Bizim olgularımızda invaziv fungal enfeksiyon saptanmadı ancak bir hastada HBV reaktivasyonu, iki hastada da VZV reaktivasyonu izlendi. HBV reaktivasyonu nedeniyle tedavi kesilirken VZV reaktivasyonu ile tedaviye ara verilip tekrar başlandı.

Çalışmamızın retrospektif olması ve küçük bir popülasyonu içermesi çalışmamız için kısıtlayıcı faktörlerdir. Ancak DBBHL'de yeni kullanılan bu tedavinin gerçek yaşam verisi sonuçları olduğu için literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak ibrutinib, R/R DBBHL'de hem kombinasyon tedavisi olarak hem de monoterapi olarak oldukça etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Özellikle ibrutinib kombinasyon tedavileri ile R/R SSS lenfomasında hem otolog hem de allojeneik kök hücre nakline uygun hastalarda etkin bir köprü tedavisi olabilir. İbrutinib güvenli bir tedavi seçeneği ancak HBV reaktivasyonu göz önünde bulundurularak anti-HBc pozitifliği olanlarda reaktivasyon açısından daha dikkatli izlenmelidir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Karar no: 2022/14-22, Tarih: 01.12.2022). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan ibrutinib ve diğer kombinasyon tedavileri için endikasyon dışı onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: AU, MM; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: AU, MM; Verilerin toplanması: AU, MM; Makalenin yazımı: AU, MM; Onaylama: AU, MM.

KAYNAKLAR

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66(6):443-59. <https://doi.org/10.3322/caac.21357>
2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018;50(1):74-87. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>
3. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
4. Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2021;12(2040620721989579). <https://doi.org/10.1177/2040620721989579>
5. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(1):51-7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.213>
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch D C, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>
7. Susaniyar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(5):617-29. <https://doi.org/10.1002/ajh.26151>
8. Chiappella A, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, Vitolo U. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Standard treatment and new perspectives. *Expert Rev Hematol* 2017;10(4):289-97. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1305264>

9. Nuvvula S, Dahiya S, Patel SA. The novel therapeutic landscape for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22(6):362-72. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.11.010>
10. Allen P. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Current approaches. *Curr Oncol Rep* 2020;22(11):114. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00976-x>
11. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018;17(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z>
12. Smith MR. Ibrutinib in B lymphoid malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(12):1879-87. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1067302>
13. Marostica E, Sukbuntherng J, Loury D, de Jong J, de Trixhe XW, Vermeulen A, et al. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(1):111-21. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2617-3>
14. Lee CS, Rattu MA, Kim SS. A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(1):92-104. <https://doi.org/10.1177/1078155214561281>
15. Zi F, Yu L, Shi Q, Tang A, Cheng J. Ibrutinib in CLL/SLL: From bench to bedside. *Oncol Rep* 2019;42(6):2213-27. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7364>
16. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol* 2019;94(6):710-25. <https://doi.org/10.1002/ajh.25487>
17. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21(8):922-6. <https://doi.org/10.1038/nm.3884>
18. Yang Y, Shaffer AL 3rd, Emre NC, Ceribelli M, Zhang M, Wright G, et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2012;21(6):723-37. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.05.024>
19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
20. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021;112(1):90-2. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>
21. Ren L, Li L, Zhang L, Li X, Fu X, Wang X, et al. Ibrutinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022;38(1):42-50. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01433-w>
22. Soussain C, Choquet S, Blonski M, Leclercq D, Houillier C, Rezaï K, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer* 2019;117:121-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.024>
23. Renaud L, Bossard JB, Carpentier B, Terriou L, Cambier N, Chan-teau G, et al. Treatment with temozolomide and ibrutinib in recurrent/refractory primary (PCNSL) and secondary CNS lymphoma (SCNSL). *Eur J Haematol* 2021;107(3):370-3. <https://doi.org/10.1111/ejh.13667>
24. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell* 2017;31(6):833-43. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.04.012>
25. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, Barr PM, Fraser G, Tedeschi A, et al. Safety analysis of four randomized controlled studies of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(10):648-57. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.06.016>
26. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica* 2019;104(5):e211-4. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205229>
27. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125(16):2497-506. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038>
28. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:56-63. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.02.001>
29. Peterson D, Schwartz J. Ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Adv Pract Oncol* 2014;5(5):348-54. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2014.5.5.5>
30. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results. *Blood* 2015;126(6):739-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635326>
31. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJ T, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost* 2017;15(5):835-47. <https://doi.org/10.1111/jth.13651>
32. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016;128(1):138-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-712828>
33. Lasica M, Tam CS. Management of ibrutinib toxicities: A practical guide. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(3):177-86. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00576-3>
34. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis* 2018;67(5):687-92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy175>
35. Hammond SP, Chen K, Pandit A, Davids MS, Issa NC and Marty FM. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131(17):1987-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826495>