



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**REZUMAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. CORIU DANIEL**

**Student-doctorand:  
MOLDOVIANU ANA-MARIA**

**2024**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***IDENTIFICAREA FACTORILOR MOLECULARI CU ROL  
PROGNOSTIC ÎN LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ:  
IMPLICAȚII ÎN STRATIFICAREA PE GRUPE DE RISC ȘI  
PERSONALIZAREA TERAPIEI***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. CORIU DANIEL**

**Student-doctorand:  
MOLDOVIANU ANA-MARIA**

**2024**

# CUPRINS

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

ABREVIERI

INTRODUCERE

I.	PARTEA GENERALĂ .....	pagina 1
1.	Stratificarea riscului în Leucemia Limfatică Cronică.....	pagina 1
1.1	Introducere.....	pagina 1
1.2	Epidemiologie.....	pagina 2
1.3	Etiopatogeneza.....	pagina 2
1.4	Diagnostic, stadializare, manifestări clinice.....	pagina 5
1.5	Indicatori de prognostic.....	pagina 12
1.6	Indicatori predictivi.....	pagina 13
1.7	Statusul mutațional IGHV.....	pagina 14
1.8	Anomaliile TP53.....	pagina 15
2.	Tratamentul adaptat riscului în Leucemia Limfatică Cronică.....	pagina 17
2.1	Selecția terapiei de primă linie.....	pagina 20
2.2	Inhibitori ai BTK.....	pagina 21
2.3	Inhibitori ai BCL-2.....	pagina 23
2.4	Comparație de noi inhibitori.....	pagina 23
2.5	Inhibitori ai PI3K.....	pagina 24
2.6	Imuno-chimioterapie.....	pagina 24
2.7	Gestionarea bolii recăzute sau refractare.....	pagina 24
2.8	Evaluarea răspunsului la tratament.....	pagina 25
II.	CONTRIBUȚII PERSONALE.....	pagina 26
3.	Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 26
4.	Metodologia generală a cercetării: identificarea factorilor moleculari-genetici cu rol prognostic în Leucemia Limfatică Cronică.....	pagina 29
5.	STUDIUL I: Eficacitatea și Efectele Adverse ale Terapiei cu Ibrutinib la Pacienții cu Leucemie Limfatică Cronică – o experiență din viața reală.....	pagina 34
5.1	Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	pagina 34
5.2	Pacienți și metodă .....	pagina 37

5.3	Rezultate .....	pagina 44
5.4	Discuții .....	pagina 73
5.5	Concluzii.....	pagina 78
6.	STUDIUL II: Rolul chimio-imunoterapiei în tratamentul de primă linie în Leucemia Limfatică Cronică – studiu comparativ cu ibrutinib într-un eșantion de 53 de pacienți.....	pagina 81
6.1	Ipoteza de lucru și obiective specifice .....	pagina 81
6.2	Pacienți și metodă .....	pagina 82
6.3	Rezultate .....	pagina 85
6.4	Discuții .....	pagina 105
6.5	Concluzii.....	pagina 111
7.	STUDIUL III: Rolul transplantului alogen de celule stem hematopoietice la pacientul cu Leucemie Limfatică Cronică cu risc crescut.....	pagina 113
7.1	Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	pagina 113
7.2	Material și metodă .....	pagina 115
7.3	Discuții .....	pagina 119
7.4	Concluzii.....	pagina 123
8.	Concluzii și contribuții personale .....	pagina 125
	BIBLIOGRAFIE .....	pagina 128

## INTRODUCERE

Leucemia limfatică cronică (LLC), departe de a fi considerată o simplă afecțiune cronică, prezintă o biologie complexă, ale cărei mecanisme au fost recent elucidate. Evoluția clinică a LLC este extrem de heterogenă reflectând o mare diversitate la nivel celular și molecular. Înțelegerea detaliată și în profunzime a biologiei celulare implicate a stimulat cercetarea biomarkerilor care oferă informații prognostice.

Managementul LLC a suferit transformări semnificative odată cu introducerea terapiilor țintite. Terapiile actuale pentru pacienții cu LLC includ inhibitori de tirozin kinază Bruton (BTK) precum ibrutinib sau acalabrutinib, în asociere sau nu cu anticorpi monoclonali anti-CD20, sau inhibitorul de BCL-2, venetoclax, administrat în combinație cu anticorpii anti-CD20. Aceste terapii noi acționează asupra receptorului celulelor B sau a proteinelor anti-apoptotice implicate în LLC și au înlocuit treptat imuno-chimioterapia (CIT) standard.

Studiile controlate, prospective și randomizate (SRC) reprezintă standardul de aur în cercetarea medicală bazată pe dovezi, dar nu sunt întotdeauna reprezentative pentru pacienții întâlniți în practica zilnică. De aceea, importanța studiilor bazate pe date din experiența reală (SER) a crescut. SER oferă informații suplimentare despre siguranța și eficacitatea noilor medicamente, precum și despre factorii de predicție și prognostic. Analiza SER permite generalizarea rezultatelor studiilor controlate și furnizează informații despre evoluția naturală a bolii, eficacitatea terapiilor și profilul lor de siguranță putând răspunde în timp real la întrebări sau nelămuriri importante.

Scopul acestei lucrări este de a analiza pacienții cu LLC diagnosticați și tratați într-un centru de referință precum Centrul de Hematologie și Transplant Medular din Institutul Clinic Fundeni. Prin analiza retrospectivă a datelor din practica clinică curentă privind tratamentul cu molecule noi am urmărit furnizarea de instrucțiuni practice și ghidarea în alegerea terapiei optime luând în considerare profilul pacientului și caracteristicile bolii.

Experiențele din viața reală contribuie semnificativ la o mai bună înțelegere a diagnosticului, prognosticului, abordărilor terapeutice și rezultatelor pe termen lung ale pacienților tratați cu noile molecule țintite. Cu toate acestea, trebuie menționat că SER au limitări, cum ar fi lipsa standardizării surselor de date. Cu toate acestea, studiile observaționale rămân instrumente indispensabile și puternice în analiza unui domeniu în care progresele sunt rapide, precum LLC.

# I. PARTEA GENERALĂ

## 1. Stratificarea riscului în Leucemia Limfatică Cronică

### 1.1 Introducere

În era chimio-imunoterapiei, selecția tratamentului pentru pacienții cu Leucemie Limfatică Cronică (LLC) se baza în principal pe vârstă și comorbidități. În prezent, stratificarea prognostică bazată pe caracteristicile genetice joacă un rol crucial în managementul pacienților cu LLC și în stabilirea unui algoritm de tratament personalizat. Variabilitatea în supraviețuirea pacienților cu LLC se datorează heterogenității moleculare a bolii. Genomul LLC prezintă o dinamică proprie de evoluție clonală conducând la apariția de clone sau subclone deseori mai agresive. Proporția de pacienți cu anomalii ale genei TP53 crește de la 5-15% la diagnostic [1] la 40% în cazul pacienților refractari la CIT [2].

În ultimele două decenii, progresele rapide în tehnica genomică au contribuit semnificativ la înțelegerea moleculară a LLC. Această dezvoltare a condus la identificarea unui număr crescut de markeri de prognostic care se bazează pe aberații cromozomiale sau mutații genetice. Indicatorii riscului pot fi împărțiți în două categorii, în funcție de impactul lor. Indicatorii de prognostic se referă la biomarkeri care pot furniza informații despre supraviețuirea pacientului, indiferent de tratamentul aplicat. Acești markeri reprezintă caracteristici intrinseci ale pacienților sau ale bolii, cum ar fi markerii asociați cu supraviețuirea globală sau cu timpul până la inițierea terapiei (TIPT). Pe de altă parte, există și categoria indicatorilor de predicție care sunt biomarkeri legați de factori extrinseci, cum ar fi intervențiile terapeutice. Markerii predictivi sunt utilizați pentru a prezice beneficiul unui tratament și sunt evaluați la momentul începerii terapiei pentru a ghida deciziile terapeutice. Anumiți markeri pot avea atât rol prognostic, cât și predictiv.

### 1.2 Epidemiologie

LLC este o afecțiune hematologică malignă întâlnită frecvent la adulți. Este cea mai frecventă formă de leucemie în Europa de Vest și Statele Unite, dar rară în Asia [3], ceea ce sugerează un impact semnificativ al factorilor genetici asupra apariției bolii. LLC apare în special la persoanele în vârstă având o vârstă mediană la diagnostic de 72 de ani. Date recente din SUA arată o rată estimată a supraviețuirii la 5 ani de 87% [4].

### 1.3 Etiopatogeneză

Etiologia LLC este complexă și încă insuficient înțeleasă implicând factori de risc legați de vârstă, genetici, precum și expunerea la substanțe toxice și infecția cu virusul

hepatitei C [5]. Originea celulară a LLC este controversată. Diferențierea se face pe baza prezenței sau absenței mutațiilor în regiunea variabilă a lanțului greu de imunoglobulină (IGHV) indicând originea extrafoliculară (IGHV fără mutații) sau în centrul germinativ al ganglionilor limfatici (IGHV cu mutații). Cadrul conceptual al biologiei LLC a suferit schimbări semnificative în ultimele decenii. Se cunoaște acum că interacțiunea dinamică dintre proliferare și moarte celulară joacă un rol important în patogeniza LLC. Procesele complexe de proliferare și acumulare sunt implicate în dezvoltarea și progresia bolii, iar echilibrul homeostatic al acestor procese contribuie la activitatea clinică a LLC [6]. Semnalizarea prin receptorul BCR are o importanță crucială în LLC, iar modelul structural specific al BCR și dependența celulelor leucemice de acest receptor pentru proliferare și supraviețuire îl plasează într-un rol central în transmiterea semnalelor la nivelul celulei. Hiperexpresia proteinelor BCL-2, cunoscute ca "arbitrii" ai apoptozei, care reglează și mediază calea intrinsecă a apoptozei, conferă limfocitelor maligne rezistență la apoptoză [7].

#### **1.4 Diagnostic, stadializare, prezentare clinică**

LLC este caracterizată prin acumularea de limfocite B disfuncționale în sânge și organele limfoide secundare. De obicei, diagnosticul se realizează în mod accidental. Pentru a stabili diagnosticul de LLC se analizează imunofenotipic prezența unui număr crescut de limfocite ce exprimă specific antigenele CD19, CD5, CD23 și clonalitate [8]. Stadializarea clinică reprezintă un instrument util în gestionarea pacienților având în vedere variabilitatea evoluției clinice a LLC. Sistemele de stadializare propuse de Rai și Binet iau în considerare factori clinici și biologici oferind informații relevante despre supraviețuirea pacienților în diferite stadii. Cu toate acestea, aceste sisteme prezintă limite în identificarea pacienților în stadii incipiente, dar cu potențial de evoluție agresivă. Cu scopul de a îmbunătăți puterea de discriminare a stadializării clasice a fost alcătuit un index de prognostic pentru LLC (LLC-IPI) care combină parametri genetici, biochimici și clinici [9]. LLC poate fi asimptomatică în aproximativ 50% dintre cazuri. În celelalte cazuri, se manifestă cel mai frecvent prin adenopatii (87%), splenomegalie (30-54%) și hepatomegalie (10-20%). Pacienții pot prezenta și simptome constituționale, cum ar fi astenia, transpirațiile nocturne, scăderea în greutate și febra în absența unei infecții. Pacienții cu LLC pot dezvolta și complicații asociate bolii, precum predispoziția la infecții, fenomene autoimune, transformarea Richter și un risc crescut de dezvoltare a unui al doilea cancer.

Indicatorii de risc pot fi împărțiți în două categorii, în funcție de impactul lor:

#### **1.5 Indicatorii de prognostic**

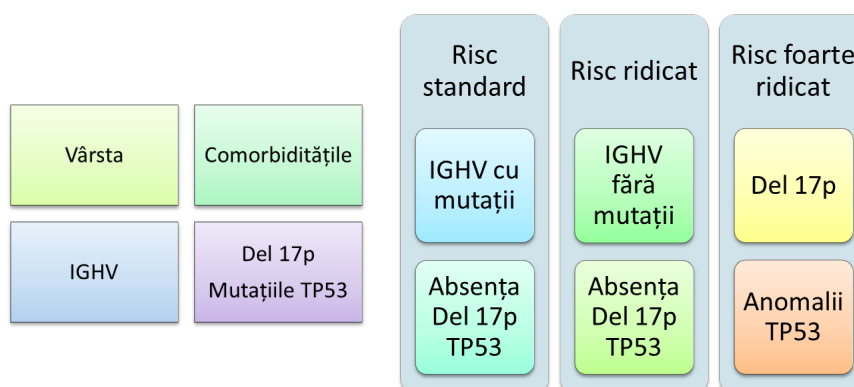
Indicatorii de prognostic se regăesc în **Tabelul 1.1**, cei mai importanți fiind IGHV, mutațiile TP53, anomaliile detectate prin FISH, CD49d. Prognosticul nefavorabil este dat, pe de o parte, de vârsta avansată și comorbidități, și pe de altă parte, de profilul genetic al bolii, în special de prezența del 17p/TP53 sau de statusul NM al IGHV.

**Tabelul 1.1** Indicatorii de prognostic în LLC

Categorie	Variabilă
Caracteristicile pacientului	Vârsta, comorbidități, genul masculin
Serologici	LDH, $\beta$ 2M, TK, TDL, Lf
Citometria în flux	CD38, CD49d, ZAP-70
Anomalii citogenetice	Del 13q, trisomia 12, CC, del 17p, del 11q
Biomarkerii BCR	IGHV, subseturile stereotipe #1, #2, #8; VH1-69; VH3-21
Mutații genice	TP53, ATM, BIRC3, NOTCH1, SF3B1, MYD88
Alte categorii	BMR, factori epigenetici, micro-ARN, III/IV Rai și C Binet

### 1.6 Indicatorii predictivi

Indicatorii de predicție sunt redați în **Figura 1.1**. Aceștia permit prezicerea răspunsului la un tratament specific și constituie baza strategiilor decizionale terapeutice [10].



**Figura 1.1** Indicatorii predictivi în LLC

### 1.7 Statusul mutațional IGHV

Analiza statusului IGHV implică clasificarea în două categorii: IGHV M (cu mutații) și IGHV NM (fără mutații), fiecare fiind întâlnită aproximativ în 50% din clonele LLC. Prezența statusului IGHV NM este asociată cu o SG mai scurtă și o rată mai mare de recidivă după tratamentul cu FCR [11-13]. În cazul pacienților tineri și eligibili, cu IGHV M, se poate considera administrarea tratamentului FCR având în vedere potențialul său de inducere a unei remisiuni pe termen lung. În cazul pacienților cu IGHV NM, se recomandă utilizarea unei terapii țintite cu un inhibitor al căii patogenice care poate varia de la pacient la pacient, în funcție de vârstă și comorbidități.



## **1.8 Anomaliile TP53**

Gena supresoare tumorală p53 joacă un rol esențial în menținerea stabilității genomice și este implicată în dezvoltarea tumorilor solide și a hemopatiilor maligne. Această genă, cunoscută ca „gardianul genomului”, este localizată pe cromozomul 17p13.1, iar anomaliile în gena TP53 pot rezulta fie din deleții cromozomiale, fie din mutații genetice. Anomaliile TP53 pot include atât mutații cât și deleții, fie numai mutații, fie numai deleții în proporții egale. Anomalia TP53 rămâne singurul biomarker predictiv recunoscut în prezent pentru LLC, cu consensul recomandărilor de a fi detectată înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții datorită dovezilor clare privind rezistența la chimioterapie. Tratamentul citostatic nu aduce niciun beneficiu pacienților cu anomalii TP53 deoarece durata de SLP și SG sunt scurte [14]. Terapiile țintite specializate au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea pacienților cu mutații TP53 deoarece acționează independent de p53. În prezent, noile terapii care se bazează pe mecanismul patogenic reprezintă standardul de aur pentru acest subgrup de pacienți. Cu toate acestea, niciun tratament nu a reușit să inverseze complet prognosticul negativ asociat anomalilor TP53 [15,16].

## **2. Tratamentul adaptat riscului în Leucemia Limfatică Cronică**

În pofida progreselor semnificative în înțelegerea mecanismelor moleculare și a introducerii noilor terapii țintite, LLC rămâne o afecțiune incurabilă. Înainte de tratament pacientul trebuie să prezinte semne și simptome de boală activă. În ultimele patru decenii arsenalul terapeutic pentru LLC s-a extins considerabil. Tratamentul a evoluat de la utilizarea unui singur agent alchilant, precum clorambucil, la terapii combinate tip FC și apoi la combinații de CIT, cum ar fi FCR sau BR. Prin utilizarea tehnologiilor genetice recombinante au fost dezvoltate alte două molecule, ofatumumab și obinutuzumab, contribuind la progresele impresionante în gestionarea LLC. În ultimul deceniu, câțiva noi agenți orali au fost aprobați pentru tratamentul LLC, inclusiv inhibitori BTK, ca ibrutinib și acalabrutinib, inhibitori PI3K și venetoclax, un antagonist al BCL-2. Aceste terapii, luate în ansamblu, reprezintă o schimbare de paradigmă în abordarea pacienților cu LLC. Rolul TACSH, considerat anterior singura opțiune terapeutică cu șanse de vindecare a bolii, a scăzut semnificativ în contextul noilor generații de medicamente.

### **2.1 Selecția terapiei de primă linie în LLC**

Alegerea terapiei se bazează pe stratificarea pacienților în funcție de riscul genetic al bolii împreună cu evaluarea stării de sănătate a pacientului. CIT de tip FCR poate avea o toxicitate mai mare decât terapiile țintite și nu este indicată pentru pacienții care prezintă

unul sau mai multe dintre criteriile: SP ECOG  $\geq 2$ , CIRS  $> 6$ , insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh B sau C) și ClCr  $< 70$  mL/min [17].

## **2.2 Inhibitorii tirozin kinazei Bruton (BTK)**

**I. Ibrutinib (IB)** reprezintă prima terapie țintită introdusă în tratamentul LLC. S-a demonstrat eficiența sa în nu mai puțin de 5 studii randomizate. IB este eficient în primă linie la pacienții vârstnici cu LLC demonstrând o îmbunătățire a SG și SLP în comparație atât cu clorambucil [18], precum și cu BR [19]. Tot la vârstnici, IB plus obinutuzumab a adus avantaj în ceea ce privește SLP versus O-C [20]. La pacienții mai tineri (i.e.,  $\leq 70$  ani), IB în asociere cu rituximab a demonstrat un beneficiu de SLP și SG în comparație cu FCR [13].

**II. Acalabrutinib (AB)** este un inhibitor al BTK de generația a doua cu aceeași eficiență dovedită, dar cu efecte adverse cardio-vasculare mai reduse decât ibrutinib [21].

**III. Zanubrutinib (ZB)** este un inhibitor de nouă generație al BTK care a arătat rezultate promițătoare în tratamentul LLC [22,23].

## **2.3 Inhibitorii BCL-2**

Venetoclax (Ven) este un antagonist al BCL-2 care aduce avantajul terapiei cu durată fixă. Administrat în primă linie timp de 1 an, la vârstnici, în asociere cu obinutuzumab produce avantaje în SLP și SG comparativ cu O-C [24]. Ven a demonstrat că induce răspunsuri profunde și durabile la pacienții cu LLC R/R, inclusiv la cei cu risc ridicat. Mediana de SLP a fost de 53,6 luni comparativ cu 17 luni cu BR în studiul MURANO [25].

## **2.4 Combinație de noi inhibitori**

Efectele sinergice extrem de eficiente și siguranța combinației IB-Ven au fost demonstrate recent în studii clinice pentru tratamentul pacienților cu LLC aflați la prima linie indiferent de vârstă. Remarcabile sunt procentele de RC (55%) și mai ales de BMR nedetectabilă, atât în sângele periferic (77%) cât și în măduvă (60%) [26,27].

## **2.7 Gestionarea LLC recăzută sau refractară**

Important este să se reconfirme histologic diagnosticul de LLC înainte de reluarea tratamentului. Progresia asimptomatică trebuie monitorizată. Transformarea Richter trebuie obligatoriu exclusă. Tratamentul depinde de tratamentul anterior utilizat, de durata răspunsului și de apariția rezistenței sau a toxicității la acel tratament. CIT a fost exclusă din recomandările actuale pentru LLC R/R, iar opțiunile standard includ ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, duvelisib, venetoclax +/- rituximab [28].

## II. CONTRIBUȚII PERSONALE

### 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Alegerea terapiei în LLC depinde de mai mulți factori, precum starea generală de sănătate a pacientului, stadiul bolii, prezența unor mutații genetice și alți factori de prognostic. În ultimii ani, au fost dezvoltate terapii țintite care acționează asupra unor proteine specifice implicate în dezvoltarea LLC, cum ar fi inhibitorii de BTK și inhibitorii de BCL-2. Aceste terapii sunt în general bine tolerate și au demonstrat o eficacitate crescută în comparație cu chimio-imunoterapia tradițională.

Managementul LLC a suferit o transformare radicală prin introducerea prognosticării bazate pe biomarkeri moleculari și a noilor tratamente non-citostatice. De la introducerea primului inhibitor covalent al BTK în 2014 și până la cele mai recente combinații de droguri țintite pe „tumoră”, paradigma de tratament în LLC s-a schimbat.

Pentru clinicieni, gestionarea terapeutică a pacienților cu LLC implică provocări importante, cum ar fi alegerea opțiunilor terapeutice adecvate, aplicarea deciziilor bazate pe cele mai bune dovezi, gestionarea reacțiilor adverse și monitorizarea evoluției clinice și hematologice pe termen lung.

Scopul acestei lucrări științifice este de a identifica un standard de îngrijire pentru pacienții cu LLC furnizând sprijin clinicienilor în privința unor aspecte legate de diagnostic, prognostic și tratament în LLC. De asemenea, lucrarea își propune să ofere o perspectivă de ansamblu asupra abordărilor terapeutice, gestionării efectelor adverse și rezultatelor pe termen lung la pacienții cu LLC tratați cu medicamente țintite. În plus, această teză a avut ca scop studierea impactului markerilor clinici, biologici și genetici asupra prognosticului și riscului în LLC utilizând date colectate într-un mediu clinic real.

### 4. Metodologia generală a cercetării: identificarea factorilor moleculari-genetici cu rol prognostic în Leucemia Limfatică Cronică

În studiul nostru, am evidențiat importanța testării genetice prognostice în LLC pentru ghidarea managementului clinic. Am identificat principalii markeri de predicție și prognostic în LLC: deleția 17p detectată prin tehnica FISH, mutațiile genei TP53 identificate prin secvențiere Sanger și prezența mutațiilor IGHV analizate prin biologie moleculară.

#### 4.1 Material și metodă

##### 4.1.1 Analiza FISH pentru detecția deleției p53 (17p13)

Analiza a fost efectuată pe celule din sânge periferic recoltat pe anticoagulant (heparină). Celulele au fost etalate pe lamă după prelucrarea acestora prin metoda directă. S-a utilizat sonda XL P53 (MetaSystems) având următoarele sonde: sonda LSI TP53-Spectrum Orange cu secvențe specifice regiunii genei TP53 (17p13) și sonda 17cen-Spectrum Green cu secvențe specifice regiunii D17Z1 (17cen). Evaluarea preparatelor s-a făcut utilizând microscopul Olympus cu filtre cu fluorescență și CytoVision Software. S-au evaluat 200 de celule. În toate celulele s-au observat 2 semnale pentru sonda TP53 (17p13) și 2 semnale pentru sonda centromer 17 (D17Z1) reprezentând aspect normal de hibridizare. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată conform Standardelor Internaționale (ISCN 2016).

#### **4.1.2 Detecția mutațiilor în gena TP53 prin secvențiere**

Analiza a fost efectuată pe ADN genomic extras dintr-o probă de sânge periferic, cu scopul de a identifica statusul mutațional al exonilor 3-10 ai genei TP53. S-a utilizat secvența de referință NM\_000546.5 (Human GRCh38.p10). Pentru pregătirea librăriei s-a utilizat un panel conceput cu ajutorul tehnologiei Twist, care vizează capturarea exonilor genei TP53 și a regiunilor de splicing care o flanchează (5-20 bp).

Secvențierea librăriei a fost realizată pe secvențiatorul MiSeq (Illumina). Secvențele obținute au fost alinate față de genomul de referință (GRCh38/hg38) și filtrate în conformitate cu criteriile de calitate specifice. Analiza efectuată are ca scop identificarea variantelor incluse în regiunile exonice sau în regiunile de splicing (cel puțin 5 pb), inclusiv mutațiile nonsense sau missense, mutațiile sinonime, indels, inserțiile mici sau delețiile care se găsesc la o frecvență alelică (VAF) mai mare de 10%. Nomenclatura și clasificarea variantelor se bazează pe ghidurile Human Genome Variation Society (HGVS) (<http://varnomen.hgvs.org/>) și, respectiv, ale Colegiului American de Genetica Medicală și Genomică (ACMG).

#### **4.1.3 Testul de biologie moleculară prin reacție de polimerizare în lanț (RT-PCR) de detecție a hipermutației somatice în regiunea IGHV**

Acest test este conceput pentru detectarea statusului mutațional IGHV în populațiile de celule B clonale. Analiza a fost efectuată din ARN. S-a recoltat sânge periferic pe anticoagulant EDTA. Moleculele de ARN izolate din proba pacientului au fost revers transcrise în ADN complementar și amplificate folosind primerii pentru VH leader și regiunea constantă. După secvențiere Sanger, rezultatele obținute au fost comparate cu baza de date (IMGT/V-QUEST) pentru toate secvențele regiunilor variabile cunoscute în linia germinală. Se raportează secvența segmentului VH cea mai apropiată de cea a liniei

germinale și procentul de omologie cu aceasta. Omologiile de  $\geq 98\%$  sunt descrise fără mutație și omologiile  $< 98\%$  sunt descrise cu mutație.

## **4.2 Pacienți**

În cadrul acestei lucrări de cercetare, am efectuat analiza genetică și moleculară pentru identificarea markerilor cu potențial prognostic asupra unui eșantion total de 88 de pacienți, pe o durată de 6 ani, între 2016 și 2021. Această analiză a fost desfășurată în cadrul Clinicii de Hematologie din Institutul Clinic Fundeni.

Am prezentat rezultatele obținute în cadrul a trei studii principale având ca scop analizarea impactului acestor factori asupra prognosticului în trei situații distincte:

1. Evaluarea terapiei cu agenți țintiți (precum ibrutinib) la pacienții cu LLC, fie ca primă linie de tratament, fie la momentul recăderii bolii.
2. Compararea eficacității ibrutinibului cu cea a chimioterapiei standard la pacienții cu LLC care nu au primit tratament anterior.
3. Evaluarea rezultatelor transplantului alogen de celule stem la pacienții identificați cu deleție 17p.

## **5. STUDIUL I: Eficacitatea și efectele adverse ale terapiei cu ibrutinib la pacienții cu Leucemie Limfatică Cronică - o experiență din viața reală [29]**

### **5.1 Ipoteză de lucru și obiective specifice**

În ultimii ani, gestionarea LLC a suferit o transformare semnificativă datorită utilizării biomarkerilor moleculari pentru prognosticare și a introducerii noilor tratamente non-citostatice. Strategiile terapeutice sunt individualizate în funcție de profilul pacientului și al bolii, însă nu există modele clare pentru selectarea opțiunilor terapeutice. În plus, pe lângă preferințele și colaborarea pacientului, fiecare medicament poate avea propriile reacții adverse, ceea ce poate afecta aderența la tratament și atingerea obiectivelor terapeutice.

Ibrutinib este cea mai veche moleculă „nouă” din arsenalul terapeutic în LLC. Numeroase studii au evidențiat eficacitatea foarte bună a ibrutinibului în tratarea LLC și acesta este acum utilizat pe scară largă ca terapie de linia întâi și a doua [13,15,16,19,20,30]. Diverse studii au evaluat utilizarea ibrutinibului în cadrul populației reale de pacienți cu LLC, iar rezultatele susțin în general constatările din studiile clinice. Datele de la peste 1.000 de pacienți cu LLC tratați cu ibrutinib de rutină, în peste 40 de centre din Statele Unite au arătat că ibrutinibul a fost asociat cu rate ridicate de răspuns terapeutic și cu remisiuni de durată, precum și cu îmbunătățiri ale SG și SLP, atât independent, cât și în comparație cu

CIT standard [31-33]. În Europa, experiențele provenite din țări precum Spania, Suedia și Italia au sugerat că ibrutinibul este un tratament eficient și bine tolerat pentru LLC în cadrul practicii clinice de rutină [34-36]. Pe de altă parte, mai multe studii efectuate în cadrul populației reale au raportat rate mai scăzute de răspuns terapeutic și rate mai mari de întrerupere a tratamentului cu ibrutinib în comparație cu rezultatele obținute în studiile clinice [33,36-38].

Scopul acestui studiu a fost să realizeze o analiză retrospectivă a pacienților diagnosticați cu LLC în cadrul Institutului Clinic Fundeni, care au primit tratament cu ibrutinib în perioada 2016-2021, în vederea identificării unui standard de îngrijire pentru pacienții cu LLC pornind de la date din viața reală.

Obiectivul principal al acestei cercetări a constat în evaluarea modului de gestionare a pacienților cu LLC în cadrul practicii clinice de zi cu zi în contextul terapiilor moderne, cu accent pe următoarele aspecte: caracteristicile pacienților și ale bolii, răspunsurile la tratament, toleranța la medicament, spectrul reacțiilor adverse și supraviețuire.

Un alt obiectiv important al acestui studiu a fost explorarea factorilor clinici, biologici, genetici și moleculari cu potențial prognostic și stabilirea rolului lor în stratificarea riscului de recidivă, supraviețuire și slabă toleranță la tratament în contextul noilor molecule terapeutice. Alte obiective ale acestei cercetări includ: evaluarea comparativă cu alte studii din viața reală și cu principalele studii clinice a caracteristicilor pacienților și ale bolii, răspunsurilor la tratament, toleranței la medicament, spectrului reacțiilor adverse și supraviețuirii pacienților cu LLC într-un important centru universitar și înregistrarea și detalierea evenimentelor adverse asociate terapiilor aplicate prin comparație cu datele cunoscute din studiile clinice sau alte experiențe din viața reală.

## **5.2 Pacienți și metodă**

### **5.2.1 Colectarea datelor**

Cercetările s-au desfășurat retrospectiv utilizând fișele medicale tipărite și electronice ale pacienților diagnosticați și tratați în Centrul de Hematologie și Transplant medular din Institutul Clinic Fundeni, în perioada 1 ianuarie 2016 – 30 iunie 2021.

Materialul de studiu îl reprezintă 123 de pacienți cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu LLC sau limfom non-Hodgkin cu celulă mică B de tip limfocitic (SLL) care au primit tratament cu ibrutinib. Populația de studiu a inclus 107 pacienți cu LLC la recădere sau cu boală refractară (R/R) și 16 pacienți cu LLC netratați (TN) [29]. Toți pacienții au semnat consimțământul informat de participare în studiu. Consiliul de Etică local a aprobat desfășurarea studiului prin decizia numărul 748 din 01.08.2018.

### 5.2.2 Metodele de lucru

Scorul ECOG a fost preluat așa cum se regăsea notat în fișa medicală sau a fost calculat. Urmărirea pacienților a avut loc până la deces sau până la întreruperea studiului, oricare dintre acestea a apărut mai întâi. Datele privind eficacitatea tratamentului au inclus durata terapiei și motivele întreruperii definitive. Cel mai bun răspuns a fost evaluat conform iwCLL 2018 [8]. Rata de răspuns globală (RRG) a inclus ratele de remisiune parțială (RP) și remisiune completă (RC), definite pe criterii clinice și hematologice.

Întreruperea temporară a fost definită ca o perioadă minimă de 14 zile fără ibrutinib. Am măsurat SLP de la începutul tratamentului până la progresia bolii sau deces și SG de la începutul tratamentului până la decesul din orice cauză. Răspunsul la tratament a fost clasificat conform criteriilor iwCLL 2018 [8].

### 5.2.3 Analiza statistică

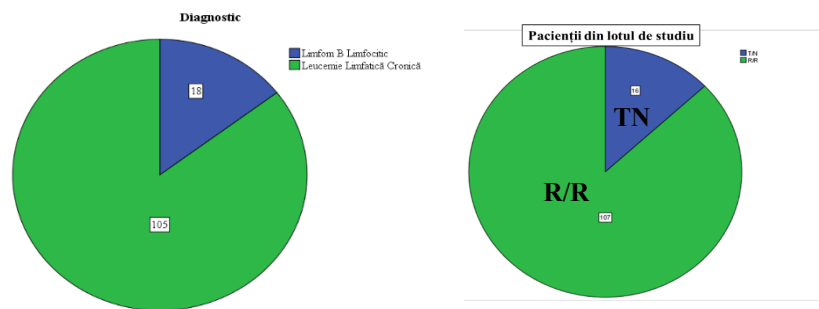
Caracteristicile demografice ale pacienților și ale bolii au fost analizate și raportate descriptiv. Variabilele cantitative au fost raportate ca mediană și intervalul între percentilele 25-75 (IQR), în timp ce variabilele calitative au fost descrise folosind numere și procente.

Comparația între variabilele categorice a fost efectuată folosind  $\chi^2$  sau testul exact Fischer. Diferențele între două grupuri ale unei variabile continue, au fost verificate cu testul Mann-Whitney. Variabilele cu semnificație statistică  $p < 0,2$  în analiza univariată au fost incluse într-un model multivariat folosind metoda enter. Regresia logistică multivariată a fost efectuată pentru a evalua factorii asociați cu întreruperea tratamentului, modificările dozei, întreruperile temporare și efectele adverse. Metoda Kaplan-Meier și testul log-rank au fost utilizate pentru a estima durata tratamentului cu ibrutinib, SLP și SG. Regresia hazardului proporțional Cox multivariată a fost efectuată pentru a evalua asocierea dintre factorii demografici (vârsta), clinici (SP ECOG, CIRS, stadiul bolii) și biologici (anomaliile genetice și moleculare) cu SLP și SG. Pentru toate comparațiile, o valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă statistic. Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând SPSS IBM Statistics 20.0 pentru Windows (IBM Corp., Armonk, NY, SUA).

## 5.3 Rezultate

### 5.3.1 Populația de studiu

Studiul prezent include 123 de pacienți diagnosticați cu LLC/SLL care au primit ca tratament ibrutinib în perioada ianuarie 2016 – iunie 2021 în Centrul de Hematologie și Transplant Medular din Institutul Clinic Fundeni [29]. Pacienții au fost înrolați în mod consecutiv. 105 pacienți au fost diagnosticați cu LLC, iar restul de 18 cu SLL (*Figura 5.1.A*).



**Figura 5.1.A.** Lotul de studiu: 18 (15%) pacienți au diagnostic de SLL, 105 (85%) de LLC. **B.** 16 (13%) pacienți nu fost netratați (TN), iar 107 (87%) erau cu R/R.

16 dintre ei nu au avut un tratament anterior (TN), iar 107 au prezentat recădere de boală sau boală refractară (R/R) la liniile anterioare de terapie (**Figura 5.1.B**). Sumar, principalele caracteristici sunt: vârsta mediană globală (IQR) la fost de 65 (58–71) ani, majoritatea pacienților au avut un scor CIRS mai mic de 6 puncte (89,4%); 47,7% și 36,6% dintre pacienți au avut stadiul Rai III/IV și boala Binet C. Statusul mutațional IGHV, anomaliile del 17p și TP53, a fost disponibile pentru 35,8%, 42,3% și, respectiv, 36,6% dintre pacienți. 34,1% ( $n = 42$ ), 10,6% ( $n = 13$ ) și 12,2% ( $n = 15$ ) dintre pacienți au fost testați pozitivi pentru IGHV NM, del 17p și, respectiv, TP53.

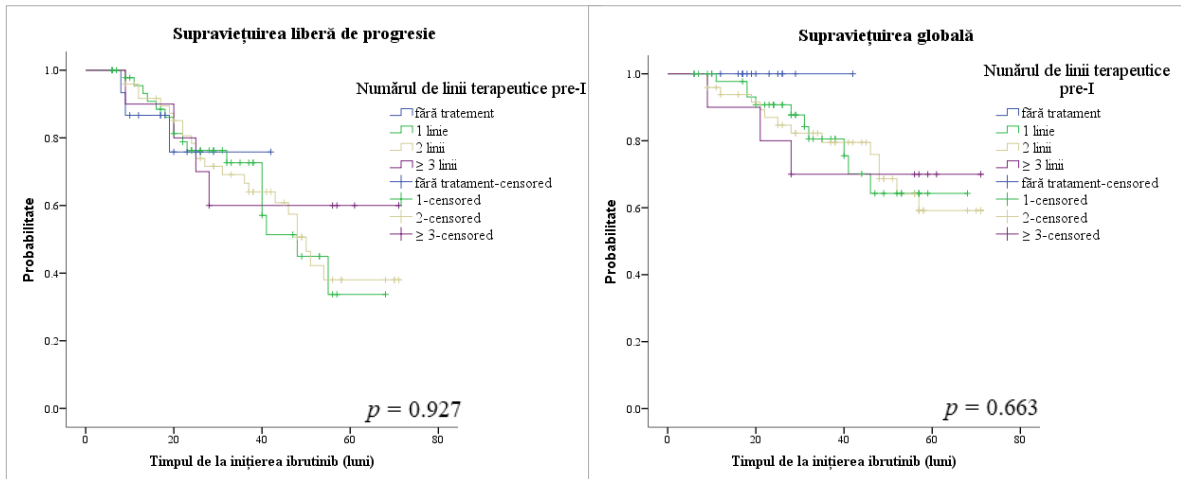
### 5.3.2 Rezultate

Urmărirea mediană (IQR) de la începutul tratamentului a fost de 37 (24–53) luni pentru pacienții cu LLC R/R și 19 (16–26) luni pentru pacienții TN. SLP mediană pentru pacienții R/R a fost de 50 de luni [CI 95%: 42,3–57,7]2 în timp ce SG mediană nu a fost atinsă (NR) [CI 95%: NR – NR]. Ratele de SLP și SG la 24 de luni au fost de 77,7% [95% CI: 69,5%-85,9%] și, respectiv 87,9% [95% CI: 81,5%-94,4%]. Când ibrutinib a fost utilizat de primă linie, medianele SLP și SG nu au fost atinse (NR) [95% CI: NR-NR]. Ratele de SLP și SG la 24 de luni au fost de 75,8% [95% CI: 50,9%-100%] și respectiv NR [95% CI: NR-NR]. Nu au fost diferențe semnificative statistic între TN și R/R în ceea ce privește SLP și SG. Numărul de linii de terapie anterior ibrutinib nu a modificat SLP și SG (**Figura 5.2**).

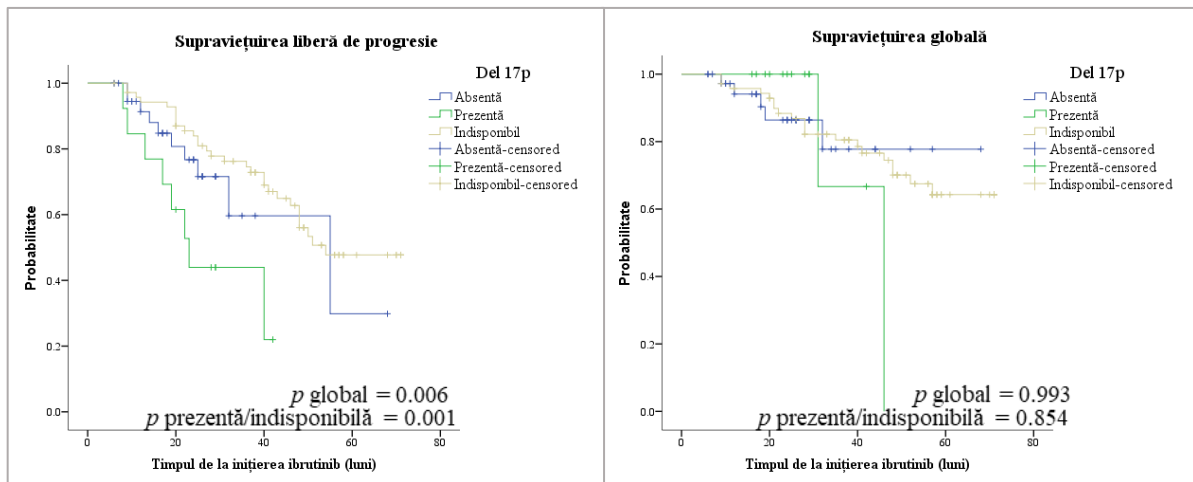
În mod similar, vârsta ( $\geq 65$  ani) la momentul inițierii cu ibrutinib nu a influențat în mod semnificativ SLP ( $p = 0,6130$ ) și SG ( $p = 0,489$ ).

Analiza subgrupurilor nu a evidențiat nicio diferență în SLP ( $p = 0,073$ ) și SG ( $p = 0,888$ ) între pacienții del 17p pozitivi și negativi. Dacă însă, în analiză au fost incluși și cei cu test FISH necunoscut, pacienții cu del 17p au avut un raport al riscurilor (HR) pentru progresie sau deces (SLP) de 3,26 [95% CI: 1,0–10,9 $p = 0,001$ ] (**Figura 5.3**).





**Figura 5.2** Supraviețuirea liberă de progresie și supraviețuirea globală în funcție de numărul de tratamente primite anterior ibrutinib (pre-I) în întreaga cohortă de studiu.



**Figura 5.3** Estimarea prin metoda Kaplan-Meier a curbelor de supraviețuire fără progresie și supraviețuire globală în funcție de prezența/absența/indisponibilitatea del 17p.

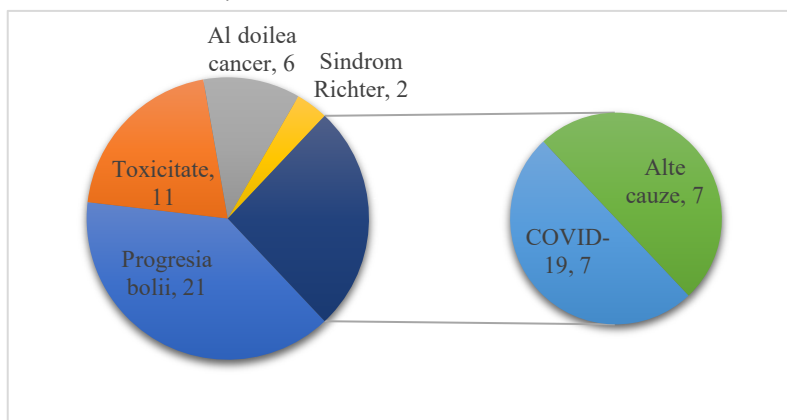
Medianele SLP și SG în grupul cu del 17p au fost de 23 (95 CI: 17-40) și 46 (95% CI: 41-46) luni. Testele Log-Rank au arătat că SLP și SG nu au fost diferite la pacienții IGHV NM sau mutațiile TP53. După includerea pacienților cu markerii moleculari indisponibili, SLP a devenit semnificativ mai mică la cei cu IGHV NM decât la pacienții cu status necunoscut ( $p = 0,037$ ). Pe de altă parte, pacienții care au exprimat ambii markeri, atât del 17p cât și TP53, au avut o SLP mai scurtă, cu un risc de 3,24 [95% CI: 1,06–9,94] mai mare de progresie a bolii sau de deces ( $p = 0,028$ ), dar SG nu a fost influențată. Un status ECOG  $\geq 2$  a scăzut semnificativ atât SLP cât și SG.

Analizele Cox univariată și multivariată privind caracteristicile bolii și ale pacientului la momentul inițial a arătat o asociere independentă cu supraviețuirea pentru LDH, SP ECOG, TILT, atât cu SLP și cât și cu SG, iar pentru IGHV doar cu SLP.

### 5.3.3 Durata tratamentului cu ibrutinib

Ibrutinib a fost administrat pentru o durată medie de timp (IQR) de 32 (20–48), 19 (10–25) și 29 (18–45) luni în grupurile R/R, TN și la întreaga populație de studiu. La urmărirea mediană, durata estimată prin Kaplan-Meier a tratamentului cu ibrutinib a fost de 51 luni pentru pacienții R/R și NR în grupul TN ( $p = 0,386$ ).

54 (44%) pacienți au întrerupt definitiv tratamentul cu ibrutinib după o durată medie (IQR) de 22,5 (12-41) luni. Cauzele principale care au impus întreruperea definitivă a ibrutinibilui au fost: progresia LLC ( $n = 21$ ), alte cauze/cauze nelegate de tratament ( $n = 14$ ), între acestea 7 cazuri au fost decese din cauza COVID-19, toxicitate ( $n = 11$ ), al doilea cancer ( $n = 6$ ) și sindrom Richter ( $n = 2$ ) (**Figura 5.4**). Întreruperea tratamentului a fost asociată cu o diferență semnificativă în supraviețuirea generală (46 luni vs NR,  $p = 0,000$ ) între pacienții care au întrerupt și cei care au continuat ibrutinibilul.



**Figura 5.4** Cauzele care au condus la întreruperea definitivă a terapiei cu ibrutinib.

Toxicitățile ce au condus la întreruperea definitivă au inclus fibrilație atrială (FiA) ( $n = 3$ ), infecții ( $n = 2$ ), sângerare ( $n = 2$ ), reactivarea virusului B al hepatitei (VHB) ( $n = 2$ ) și stomatită ulcerativă ( $n = 2$ ). Un test de regresie logistică multifactorială a constatat că un scor ECOG PS  $\geq 2$  și un scor CIRS  $\geq 6$  sunt asociate independent cu un risc crescut de întrerupere permanentă. Reducerea dozelor a fost necesară la 35 (28,5%) pacienți. Ibrutinibilul a fost întrerupt temporar la 47 (38%) pacienți, 36 (78%) necesitând o singură întrerupere. Dintre cei 21 de pacienți (17%) care au întrerupt tratamentul cu ibrutinib din cauza progresiei bolii, 16 au primit o altă linie de terapie, inclusiv venetoclax în 13 cazuri.

După o urmărire medie de 9,5 luni cu tratament de salvare, SLP și SG mediane estimate au fost de 18 [95% CI: 5,4-30,6]i, respectiv 26 [95% CI: 2,1-49,9] luni. 4 dintre cei 11 pacienți care au întrerupt tratamentul cu ibrutinib din cauza toxicității au avut nevoie de tratament după o perioadă mediană de 7 luni. SLP mediană pentru aceștia a fost de 37 luni.

### 5.3.4 Efecte adverse

Evenimente Adverse (EA) au fost înregistrate la 101 (82%) pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse au fost infecțiile (29,3%), anemia (27,6%), trombocitopenia (26%), sângerările (24,4%), hipertensiunea (23,6%), neutropenia (21,1%), erupțiile.

#### 5.4 Discuții

Studiul de față explorează rezultatele, toleranța, factorii de risc și prognosticul pacienților cu LLC care au primit ibrutinib în afara studiilor clinice. Studiul reprezintă o analiză retrospectivă a datelor din viața reală a pacienților diagnosticați cu LLC sau SLL și tratați cu ibrutinib în perioada ianuarie 2016 - iunie 2021 într-un centru cu experiență din România, Centrul de Hematologie și Transplant medular din Institutul Clinic Fundeni.

Lotul de studiu a cuprins 123 de pacienți, 16 aflați la prima linie de tratament (grupul TN) și 107 cu recădere sau LLC refractară (grupul R/R). Pacienții au fost urmăriți în medie 37 și 19 luni în subgrupurile R/R și respectiv TN.

Rezultatele clinice ale acestui studiu sunt în concordanță cu studiile de referință actuale [15,16,18,30,39,40]. Cu toate acestea, pacienții TN au avut o evoluție ușor mai nefavorabilă [15,41]. Datele din studiul prezentat atestă faptul că ibrutinibul a fost benefic pentru pacienți indiferent de vârstă și de numărul de tratamente anterioare. SLP și SG nu au fost diferite între pacienții aflați la prima linie terapeutică și cei la recădere, indiferent că erau după una sau multe linii anterioare de tratament. În comparație cu studiile clinice, studiul de față a inclus pacienți mai tineri, cu mai puține comorbidități, mai puțin politratați, dar mai mulți cu SP ECOG  $\geq 2$  și cu trăsături cu risc crescut (IGHV NM și del 17p). Aceste caracteristici ale pacienților reflectă o preferință de selecție timpurie a ibrutinibului pentru tratarea LLC în practica clinică. Seturile noastre de date au relevat un nivel scăzut de testare genetică, în special în cadrul situației R/R. Prin urmare, interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu prudență. Deși datele noastre au sugerat o durată mediană mai scurtă atât a SLP, 23 (17-29) de luni, și cât și a SG, 46 de luni, la pacienții cu del 17p, această observație nu a atins semnificație statistică.

În studiul nostru, un status ECOG PS precar ( $\geq 2$ ) a prezis SLP și SG mai scurte. Acest lucru este în acord cu experiența italiană care demonstrează că ECOG PS ridicat prezice atât SLP, cât și SG inferioare [42]. Nu am putut demonstra o diferență în ceea ce privește SLP sau SG în funcție de scorul CIRS. Cu toate acestea, s-a observat o divergență între curbele SLP și GS după 50 de luni de tratament confirmând că povara comorbidităților poate crește și poate avea un impact asupra rezultatelor în cazul unei expuneri mai lungi la medicament. La o urmărire mediană de 32 de luni, rata de întrerupere a ibrutinibului a fost de 43,9% (54/123). Studiile clinice și datele din lumea reală, precum a noastră, au raportat o gamă

largă de rate de întrerupere cu suprapunere variabilă, în mare parte datorită diferențelor în caracteristicile pacienților, urmărirea mediană, expunerea la tratament și gestionarea evenimentelor adverse.

În studiul nostru, 17% dintre pacienți au întrerupt permanent tratamentul cu ibrutinib din cauza progresiei LLC și doar 9% au întrerupt administrarea medicamentului din cauza toxicității. Motivele acestei toleranțe favorabile pot include vârsta mai tânără, mai puține comorbidități și mai puține linii de terapie anterioare în rândul pacienților din studiul prezent. Concluziile noastre sunt comparabile cu datele din studiile clinice randomizate [15,16,18,30,40]. În contrast, datele din lumea reală fie infirmă [32,33,36,38,43], fie confirmă [34,35,42,44] un profil bun de tolerabilitate. În mod particular, cercetarea noastră a evidențiat o incidență relativ mare (6,5%) a reactivării virusului B al hepatitei (VHB) asociată cu administrarea de ibrutinib, comparativ cu alte rapoarte (1,9%) [45]. O treime dintre pacienți a dezvoltat 63 de episoade de infecție după o mediană de tratament de 9 (IQR 4–21) luni. Unsprezece (9%) pacienți au avut o infecție de grad  $\geq 3$ . Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele obținute într-o cohortă spaniolă [34], dar diferă de alte raportări [15,36,38,46] care au identificat o incidență generală mai mare a infecțiilor (70%), cu un procent de 50% dintre pacienți dezvoltând infecții severe ( $\geq 3$ ).

## 5.5 Concluzii

1. Studiul prezent a avut ca scop investigarea rezultatelor, toleranței, factorilor de risc și prognosticului pacienților diagnosticați cu LLC/SLL și tratați cu ibrutinib în viața reală. Rezultatele obținute au demonstrat eficacitatea și siguranța ibrutinibului concordante cu cele din studiile clinice de referință.
2. Lotul de studiu a inclus 123 de pacienți, dintre care 16 la prima linie de tratament (grupul TN) și 107 cu recădere sau LLC refractară (grupul R/R).
3. SLP mediană în grupul R/R, la o urmărire mediană de 37 luni, a fost de 50 de luni, în timp ce în subgrupul TN SLP mediană nu a fost atinsă după o urmărire medie de 19 luni.
4. Populația studiată în cadrul studiului a inclus pacienți mai tineri, cu mai puține comorbidități și mai puține tratamente anterioare comparativ cu populația SRC.
5. Ratele de SLP la 24 de luni au fost de 77,7% în cazul pacienților R/R și 75,8% la cei din grupul TN. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii din viața reală.
6. Pacienții din grupul TN, care a inclus în mare parte pacienți cu risc crescut (IGHV NM, del 17p/TP 53), au avut rezultate mai proaste în comparație cu alte studii.
7. Ibrutinibul a demonstrat beneficii terapeutice indiferent de vârstă și de numărul de terapii anterioare administrate pacienților.

8. Pacienții cu deleția 17p, mutația TP53 și IGHV NM au prezentat rezultate mai slabe în ceea ce privește timpul până la progresia bolii și supraviețuirea globală.
9. Statusul de performanță ECOG precar ( $\geq 2$ ) a fost asociat cu o SLP și SG mai scurte.
10. Pacienții R/R cu TILT sub 24 de luni au avut rezultate mai slabe în privința SLP și SG.
11. Întreruperile tratamentului cu ibrutinib datorate toxicității (9%) au fost mai puțin frecvente decât cele cauzate de progresia bolii (17%) evidențiind o bună tolerabilitate.
12. Rata de întrerupere a tratamentului cu ibrutinib a fost similară cu cea raportată în SRC.
13. Vârsta mai tânără, prezenta unui număr redus de comorbidități și mai puține linii anterioare de tratament explică tolerabilitatea favorabilă a tratamentului cu ibrutinib.
14. Pacienții care au continuat tratamentul cu ibrutinib au prezentat o supraviețuire net superioară în comparație cu cei care au întrerupt administrarea medicamentului.
15. A fost identificată o incidență crescută a reactivării VHB asociată cu ibrutinib.
16. O particularitate observată în acest studiu este reprezentată de toxicitatea orală severă legată de ibrutinib neînsoțită de neutropenie, aspect neevidențiat în alte experiențe.

## **6. STUDIUL II: Rolul chimio-imunoterapiei în tratamentul de primă linie în Leucemia Limfatică Cronică – studiu comparativ cu ibrutinib într-un eșantion de 53 de pacienți**

### **6.1 Ipoteză de lucru și obiective specifice**

În România, începând cu anul 2018, după publicarea ghidurilor iwCLL, s-au depus eforturi considerabile pentru a ne conforma standardelor occidentale referitoare la diagnosticul, prognosticul și tratamentul LLC. Integrarea markerilor genetici de prognostic și a terapiilor moderne în algoritmul de management a reprezentat o provocare semnificativă pentru medici. De exemplu, 60% dintre pacienții cu LLC prezintă statusul mutațional IGHV fără mutații, ceea ce conferă un prognostic mai slab decât pacienții cu IGHV cu mutații. Pentru această categorie de pacienți, inhibitorii BTK reprezintă opțiunea recomandată de tratament de primă linie conform ghidurilor. În ciuda acestui fapt, medicii aveau experiență în utilizarea imuno-chimioterapiei convenționale, care obținea rezultate excelente pe termen scurt. Noile molecule orale promiteau îmbunătățiri ale rezultatelor, dar cu prețul administrării pe termen nedefinit și cu un spectru de reacții adverse necunoscut. În aceste circumstanțe, medicii au fost nevoiți să aleagă între utilizarea unei noi molecule dovedite

eficiente mai ales la pacienții cu risc ridicat și imuno-chimioterapia tradițională având în față pacienții de zi cu zi, o populație generală destul de diferită de cea din studiile clinice.

Scopurile acestui studiu au fost:

- Compararea eficacității terapiilor țintite cu diverse scheme de chimioimunoterapie ca terapie de primă linie în LLC într-un eșantion de 53 de pacienți.
- Identificarea unor tipare de tratament și modele de selecție a diverselor mijloace terapeutice în funcție de caracteristicile pacienților și ale bolii.
- Analiza retrospectivă a datelor din practica de zi cu zi pentru a ajuta la dezvoltarea unor strategii mai eficiente de selecție a primei linii terapeutice în LLC.
- Îmbunătățirea managementului pacienților cu LLC și dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate pe baza rezultatelor în timp real din practica curentă.

## **6.2 Pacienți și metodă**

### **6.2.1 Colectarea datelor**

Cercetările s-au desfășurat retrospectiv utilizând fișele medicale tipărite și electronice ale pacienților diagnosticați și tratați în Centrul de Hematologie și Transplant medular din Institutul Clinic Fundeni, în perioada 1 iunie 2018 – 30 iunie 2021. Materialul de studiu îl reprezintă 53 de pacienți cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu LLC/SLL, netratați anterior și care au primit tratament specific de primă linie în perioada de 3 ani menționată.

**6.2.2 Metodele de lucru** au fost identice cu cele din primul studiu.

### **6.2.3 Analiza statistică**

A fost similară cu cea din primul studiu și am utilizat SPSS IBM Statistics 20.0.

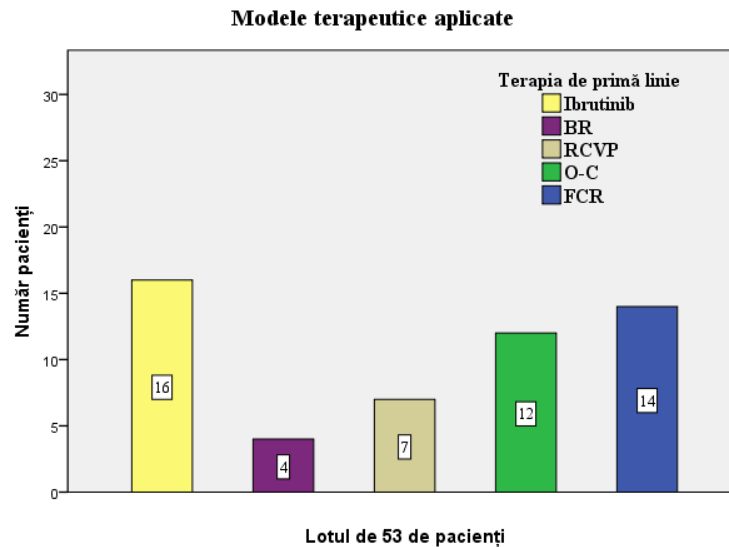
## **6.3 Rezultate**

### **6.3.1 Populația de studiu**

Au fost incluși 53 de pacienți diagnosticați cu LLC/SLL care au primit tratamentul de primă linie între iunie 2018 și iunie 2021 în cadrul Centrului de Hematologie și Transplant Medular din Institutul Clinic Fundeni. Pacienții au fost împărțiți în două categorii principale în funcție de tratamentul primit: 16 (30%) au primit terapie țintită - ibrutinib, iar 37 (70%) au primit imuno-chimioterapie (CIT) și grupați în 5 grupuri terapeutice conform **Figurii 6.1**.

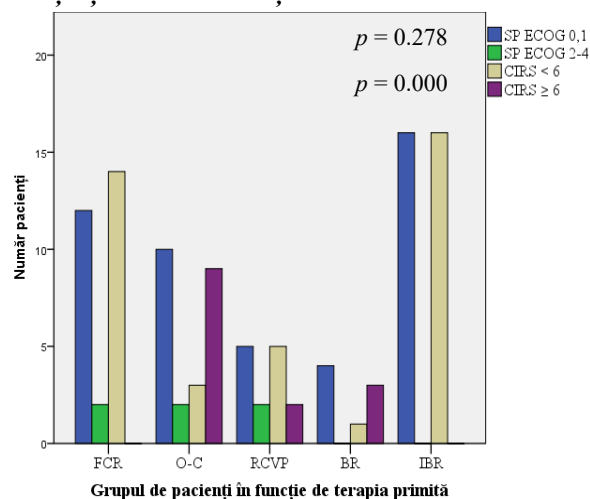
#### ***Date demografice***

Vârsta mediană (IQR) la momentul inițierii tratamentului pentru întregul eșantion de studiu a fost de 62 (53-68) ani. A existat o diferență semnificativă între vârstele mediane din cele 5 grupuri de pacienți ( $p = 0.009$ ). Vârstele mediane în grupurile IBR, FCR, O-C, RCVP și BR a fost de 59, 57, 67, 55 și 71 de ani.



**Figura 6.1** Repartiția pacienților în funcție de tipul de tratament primit: IBR ( $n = 16$ ), FCR ( $n = 14$ ), O-C ( $n = 12$ ), RCVP ( $n = 7$ ), BR ( $n = 4$ ).

**Status de performanță și comorbidități**



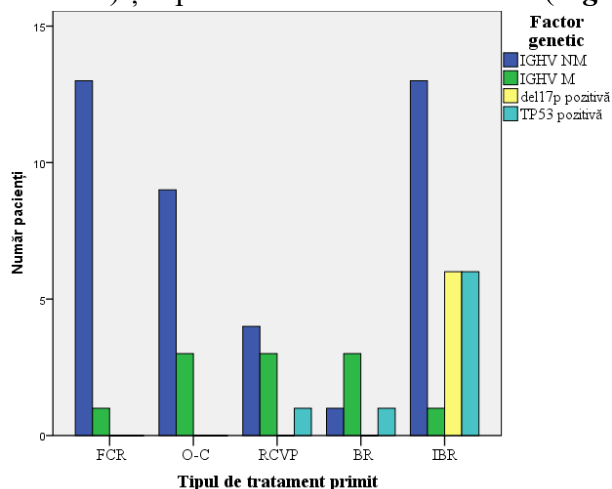
**Figura 6.2** Repartiția pacienților în funcție de SP ECOG și scorul CIRS.

**Figura 6.2** arată distribuția pacienților din cele 5 grupuri în funcție de SP ECOG și scorul de comorbidități CIRS. Se poate observa că majoritatea pacienților cu ECOG bun și CIRS scăzut se află în grupurile FCR și IBR, în timp ce cei cu CIRS mare predomină în grupurile O-C și BR.

**Profilul genetic și molecular**

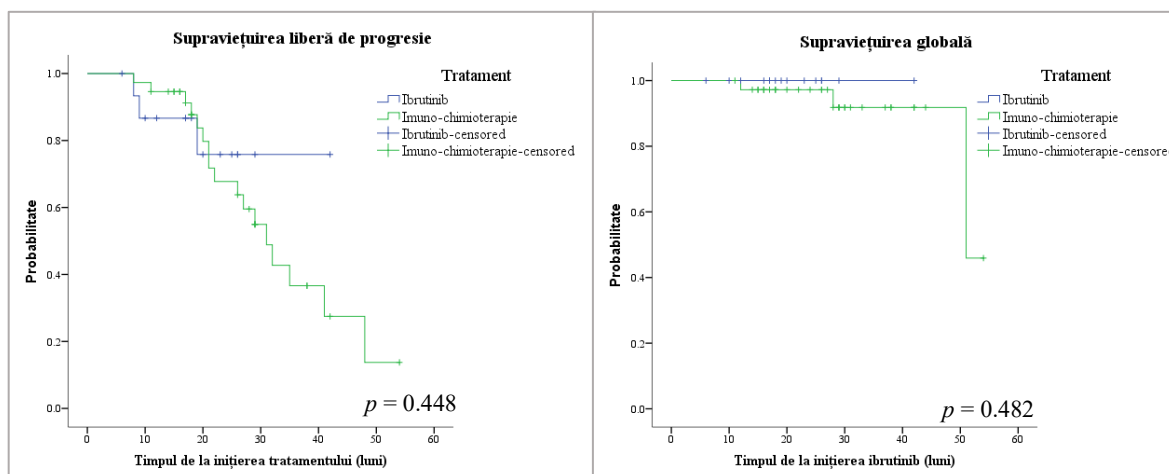
Din cei 51 de pacienți investigați pentru statusul IGHV, 11 (21%) au prezentat mutații, în timp ce 76% ( $n = 40$ ) au avut IGHV NM. FISH pentru deleția 17p a fost efectuat la toți pacienții, identificându-se o prezență de 11% ( $n = 6$ ). În ceea ce privește secvențierea Sanger, aceasta s-a efectuat la 52 de pacienți, mutația TP53 fiind identificată în 15% ( $n = 8$ ). În cadrul

studiului nostru am observat că există o asociere semnificativă între statusul IGHV ( $p = 0.028$ ), deleția 17p ( $p = 0.004$ ) și tipul de tratament administrat (**Figura 6.3**).



**Figura 6.3** Repartiția pacienților în funcție de prezența markerilor genetici și terapie.

### 6.2.3 Rezultate – rate de răspuns și supraviețuire



**Figura 6.4** Supraviețuirea liberă de progresie și supraviețuirea globală la pacienții care au primit terapie țintită (i.e., ibrutinib) versus imuno-chimioterapie.

Mediana SLP în grupul tratat cu ibrutinib nu a fost atinsă (NR), în timp ce în grupul care a primit diverse scheme de CIT a fost de 31 [CI 95%: 25-37] luni. De asemenea, SG mediană nu a fost atinsă în grupul tratat cu ibrutinib, dar s-a estimat o SG mediană de 51 [95% CI: 29-82] luni în grupul care a primit CIT (conform **Figurii 6.4**).

Pacienții tratați cu FCR au înregistrat o SLP mediană de 48 (95% CI: 31-65) luni, cei cu O-C de 21 (95% CI: 3-39) luni, iar în cazul tratamentului cu RCVP, SLP mediană a fost de 19 (95% CI: 10-28) luni. Diferențele au fost semnificative cu  $p = 0.048$ .

### 6.3.4 Efecte adverse

EA au fost mai frecvente în grupurile de pacienți care au primit cure FCR și RCVP și ibrutinib. EA cele mai frecvente au fost cele hematologice și infecțiile. EA severe au fost



observate la 30% ( $n = 16$ ) dintre pacienți. Cele mai frecvente EA de grad  $\geq 3$  au fost neutropenia și infecțiile. Pacienții care au fost tratați cu FCR au prezentat o frecvență mai mare a neutropeniei și a infecțiilor severe. În același timp, tratamentul cu schema RCVP a avut o rată similară cu FCR în ceea ce privește neutropenia de grad  $\geq 3$ , dar infecțiile severe nu au fost la fel de frecvente.

#### **6.4 Discuții**

În cadrul acestei cercetări am comparat caracteristicile, prognosticul, rezultatele și supraviețuirea pacienților cu LLC în relație cu 5 tipuri de terapie de primă linie administrată. Vârsta pacienților a avut o influență importantă asupra selecției terapiei. Pacienții mai tineri au primit FCR (57 ani) și IBR (59 ani), în timp ce cei mai în vârstă au predominat în grupurile O-C (67 ani) și BR (71 ani).

Majoritatea pacienților cu un bun status de performanță ECOG și un scor CIRS scăzut s-au regăsit în grupurile FCR și IBR, în timp ce cei cu un scor CIRS mai mare au predominat în grupurile O-C și BR. Pacienții cu mutații IGHV ( $n = 11$ ) au fost tratați cu CIT (O-C, BR, RCVP), în timp ce cei cu IGHV fără mutații ( $n = 40$ ) au primit FCR sau ibrutinib. Pacienții care prezentau del 17p ( $n = 6$ ) au fost tratați exclusiv cu ibrutinib de primă linie, în timp ce dintre cei cu mutația TP53 ( $n = 8$ ) majoritar terapie țintită. Aceste constatări evidențiază preferința medicilor pentru terapia țintită cu ibrutinib sau regimul FCR în cazul pacienților cu factori de risc. În același timp, este de remarcat că pacienții cu IGHV M, care ar putea beneficia cel mai mult de FCR conform datelor din studiile clinice [13,47], au fost tratați cu O-C, BR sau RCVP.

În comparație cu studiile publicate până în prezent, eșantionul de studiu a inclus pacienți mai tineri, cu o stare fizică bună și cu un număr redus de comorbidități, un număr mai mic de pacienți cu boală avansată, dar mai mulți pacienți cu prognostic nefavorabil.

Pacienții tratați cu ibrutinib au înregistrat un timp mai mare până la progresie sau deces în comparație cu cei tratați cu CIT. Analiza comparativă între cele 5 grupuri de pacienți a constatat rezultate nefavorabile ale RCVP, cu valori inferioare față de regimul FCR ( $p = 0,001$  pentru SLP și  $p = 0,034$  pentru SG). Această constatare confirmă concluziile anterioare, care au demonstrat că CVP/CHOP este inferior fludarabinei ca eficacitate [48].

EA au fost mai frecvente la pacienții tratați cu ibrutinib (63%) în comparație cu cei tratați cu CIT (51%). Cele mai întâlnite EA au fost neutropenia și infecțiile, în special în grupul FCR. EA severe cele mai frecvente au fost din nou neutropenia și infecțiile, grupurile FCR și RCVP fiind cel mai afectate în acest sens.

#### **6.5 Concluzii**

1. Acest studiu reprezintă o analiză comparativă a eficacității și siguranței tratamentului cu ibrutinib cu diferite scheme de chimio-imunoterapie utilizate ca terapie de primă linie în practica curentă pentru pacienții cu LLC.
2. Scopul este de a evalua rezultatele obținute într-un mediu clinic real și de a aduce în discuție beneficiile și limitările diverselor abordări terapeutice în LLC.
3. Cercetarea a inclus 53 de pacienți cu LLC/SLL tratați cu terapie de primă linie într-un interval de trei ani în Centrul de Hematologie și Transplant Medular din cadrul Institutului Clinic Fundeni.
4. Pacienții au primit ibrutinib (30%) și CIT (70%) și au fost repartizați în 5 grupe terapeutice: IBR ( $n = 16$ ), FCR ( $n = 14$ ), O-C ( $n = 12$ ), RCVP ( $n = 7$ ) și BR ( $n = 4$ ).
5. Vârsta pacienților a influențat selecția terapiei, cei mai tineri primind ibrutinib sau FCR, în timp ce cei mai în vârstă au primit O-C sau BR.
6. Terapia inițială nu a fost determinată de stadiul clinic sau de încărcătura tumorală, ci de SP ECOG și comorbidități.
7. Am observat preferința medicilor pentru terapia țintită cu ibrutinib sau regimul FCR în cazul pacienților cu IGHV NM și deleție 17p. În același timp, pacienții cu mutații IGHV au fost tratați cu alte tipuri de CIT decât FCR, precum O-C, BR sau RCVP.
8. Global, eșantionul nostru de studiu a inclus pacienți mai tineri, cu o stare fizică bună și cu mai puține comorbidități, mai puțini pacienți cu boală în stadii avansate, dar un procent mai ridicat cu un prognostic nefavorabil în comparație cu studiile populaționale publicate.
9. Pacienții tratați cu ibrutinib au înregistrat un timp mai lung până la progresie sau deces în comparație cu cei tratați cu CIT.
10. La o perioadă medie de urmărire de 25 de luni, pacienții tratați cu FCR au avut o SLP mediană de 48 luni, cei cu O-C de 21 luni, iar în cazul tratamentului cu RCVP a fost de 19 luni. Nu s-a atins o medie de SLP în grupurile care au primit ibrutinib și BR.
11. Analiza comparativă a arătat rezultate nefavorabile ale RCVP în comparație cu regimul FCR confirmând că CVP/CHOP sunt inferioare terapiei pe bază de fludarabină.
12. EA au fost mai frecvente la pacienții tratați cu ibrutinib (63%) în comparație cu cei tratați cu CIT (51%), dar cele mai multe EA severe (grad  $\geq 3$ ) s-au înregistrat în grupurile FCR și RCVP, cu neutropenie și infecții ca cele mai frecvente.

## **7. STUDIUL III: Rolul transplantului alogen de celule stem hematopoietice la pacientul cu Leucemie Limfatică Cronică cu risc crescut – studiu de caz [49]**

### **7.1 Ipoteză de lucru și obiective specifice**

Printre numeroșii biomarkeri prognostici și predictivi care au fost identificați în deceniile anterioare, aberațiile TP53 rămân indiscutabil cea mai importantă leziune genetică în LLC. Locusul TP53 codifică proteina supresoare tumorală p53 care joacă un rol cheie în diviziune celulară, apoptoză și stabilitate genomică. Semnalizarea TP53 poate fi afectată prin ștergerea genei TP53 în locusul cromozomial 17p13.1, adică del 17p, sau prin leziuni genetice, inclusiv mutații fără sens și nonsens, deleții, inserții sau mutații ale locusului de îmbinare. Cumulativ, aceste aberații sunt prezente la 4-8% dintre toți pacienții cu LLC la diagnostic, 10% la începutul terapiei de primă linie și 30-40% la pacienții cu LLC R/R care au fost tratați anterior cu chimio-imunoterapie [50]. În context clinic și în scopul unei abordări mai simple, termenii „del 17p” și „anomalii ale TP53” sunt utilizați interschimbabil.

Anomalia TP53 rămâne singurul biomarker predictiv cu consensul recomandărilor de a fi detectată înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții datorită dovezilor clare privind rezistența la chimioterapie. CIT nu aduce niciun beneficiu pacienților cu anomalii TP53 deoarece durata de SLP și SG sunt scurte [14]. Terapiile țintite au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea pacienților cu mutații TP53 și, în prezent, noile terapii moleculare reprezintă standardul de aur pentru acest subgrup de pacienți. Cu toate acestea, niciun tratament nu a reușit să inverseze complet prognosticul negativ asociat anomaliilor TP53.

În mod tradițional, transplantul alogen de celule stem (TACSH) este considerat opțiunea de tratament pentru toți pacienții cu LLC cu risc ridicat, eligibili pentru transplant în momentul R/R [51] fiind considerată singura terapie curativă disponibilă. Cu toate acestea, dată fiind apariția noilor medicamente țintite extrem de eficiente, rolul său trebuie reevaluat.

Această prezentare de caz [49] își propune să analizeze mai multe aspecte:

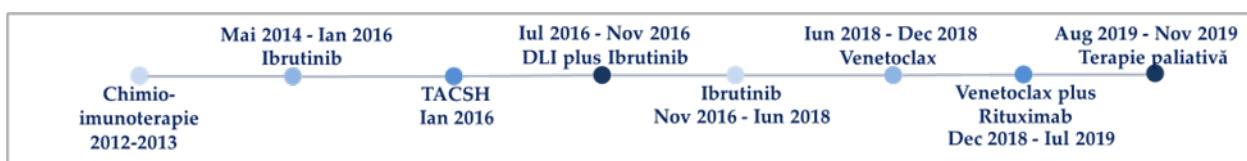
1. Comparația între TACSH și agenții terapeutici țintiți în LLC cu risc ridicat.
2. Determinarea momentului optim pentru TACSH, gestionarea recidivei post-TACSH.
3. Identificarea strategiilor de îmbunătățire a rezultatelor în ceea ce privește secvențierea terapiilor și de obținere unei remisiuni profunde pre-TACSH.
4. Relevanța actuală a CIT în contextul introducerii noilor molecule terapeutice.
5. Importanța includerii biomarkerilor prognostici în strategiile terapeutice.

## 7.2 Material și metodă

Experiența centrului nostru în ceea ce privește pacienții diagnosticați cu LLC care au efectuat TACSH în cadrul Departamentului de Hematologie și Transplant Medular al Institutului Clinic Fundeni, cel mai important centru universitar, spital terțiar și de referință din România, este restrânsă la două cazuri.

### 7.2.1 Cazul I

Am analizat cazul unei paciente de 40 ani, diagnosticată cu SLL în ianuarie 2012 al cărui parcurs evolutiv și terapeutic se regăsește în *Figura 7.1*.



**Figura 7.1** Secvențierea liniilor terapeutice.

### 7.2.2 Cazul II

Studiul a investigat și cazul unui bărbat în vârstă de 46 de ani diagnosticat cu LLC în 2008. După mai multe linii de tratament, inclusiv CIT de tip FCR, CHOP, alemtuzumab, boala a recidivat. Am identificat prezența deleției 17p și, având în vedere și recăderea după trei linii terapeutice, decizia a fost de a efectua TACSH de la donator familial compatibil în martie 2013. Pacientul a obținut remisiune completă, dar a dezvoltat complicații severe, cum ar fi GVHD și infecții recurente care, în cele din urmă, au condus la deces 3 ani mai târziu.

## 7.3 Discuții

Cele două cazuri prezentate reprezintă situații particulare, dar similare de LLC. Riscul crescut și prognosticul nefavorabil derivă din două caracteristici și anume, o recădere timpurie după terapia bazată pe analogi de purine și prezența del 17p. De menționat este faptul că, aceasta din urmă a fost detectată tardiv după diagnosticul inițial și în urma CIT. Această întârziere poate avea consecințe semnificative deoarece del 17p poate fi intrinsec legată de LLC caz în care se contraindică administrarea chimioterapiei tradiționale sau chimioterapia per se poate induce achiziția unei del 17p [52]. Într-adevăr, incidența raportată a anomaliei genetice cu risc ridicat se apropie de 10% la momentul diagnosticului și crește până la 50% la recădere [53,54]. O remisiune de scurtă durată după terapia FCR sugerează că del 17p ar fi putut fi prezentă încă de la început în cazul prezentat. Confirmarea în timp util a deleției 17p este crucială deoarece permite evitarea tratamentelor inutile și potențial nocive (de ex., FCR) și inițierea rapidă a terapiei țintite (de ex., inhibitorii de BCR sau BCL-2). Începând cu primul model ierarhizat de prognosticare bazat pe analiza FISH cu patru probe

(i.e., deleția 17p, deleția 11q, deleția 13q și trisomia 12), studiile au stabilit că deleția 17p este asociată cu cel mai nefavorabil prognostic cu o supraviețuire mediană sub 3 ani [11,53,55]. În prezent, TACSH rămâne singura opțiune de tratament cu potențial curativ pentru LLC [51]. LLC este foarte sensibilă la efectele de tip grefă contra leucemie (GVL) obținându-se remisiuni de lungă durată după TACSH cu intensitate redusă (RIC) sau non-mieloablative [56-60]. Mai mult, rezultatele au fost similare la pacienții cu risc crescut ceea ce denotă că procedura TACSH cu RIC poate contracara prognosticul negativ al del 17p sau rezistenței la FCR [51,57,59].

Cazul al doilea vine să confirme ceea ce studiile au arătat, înainte de apariția noilor medicamente țintite, în cazul pacienților cu LLC cu risc ridicat, TACSH duce la o supraviețuire pe termen lung cu BMR negativă la aproximativ 50% din pacienți, indiferent de profilul lor de risc genomic [57]. În ciuda controlului pe termen lung al bolii și a unei rate reduse de deces precoce, SG (62% la 2 ani, 35% la 10 ani) și SLE (49% la 2 ani, 28% la 10 ani) asociate cu TACSH scad în timp, în timp ce mortalitatea din alte cauze decât recidiva (NRM) crește la 40% la 10 ani [61]. În același timp, rezultatele pe termen lung arată că noile medicamente țintite par să asigure rate ridicate de răspuns și tolerabilitate susținută, atât la pacienții cu LLC netratați anterior, cât și la cei cu boală R/R [25,62,63].

Mai multe studii au investigat utilizarea ibrutinibului pentru tratarea recidivei după TACSH și au raportat o eficacitate și un profil de siguranță similare cu cele privind LLC cu risc ridicat fără transplant [64,65]. Venetoclax, singur și apoi în combinație cu rituximab, a marcat a doua etapă a terapiei de salvare după eșecul transplantului. Ameliorarea simptomelor a fost rapidă, dar a apărut pancitopenie de grad patru, fapt așteptat luând în considerare datele publicate [66]. Pentru aceasta, dozele au fost ajustate ducând la subdozare terapeutică și frecvente întreruperi.

#### **7.4 Concluzii**

1. Studiul de caz evidențiază riscul crescut și prognosticul nefavorabil al LLC în cazul recăderii timpurii după chimioterapie și în prezența deleției 17p.
2. Detectarea tardivă a deleției 17p poate avea consecințe semnificative deoarece eficacitatea chimioterapiei este redusă în aceste cazuri.
3. Confirmarea promptă a deleției 17p este crucială pentru a evita tratamentele inutile și potențial nocive și pentru a iniția o terapie țintită.
4. TACSH rămâne o opțiune de tratament cu potențial curativ pentru LLC.
5. Administrarea ibrutinib la un pacient cu LLC R/R și cu del 17p a condus la o remisiune parțială de bună calitate și tratamentul s-a dovedit eficient timp de 4 ani.

6. Cazul nostru s-a aliniat la observațiile din literatură în ceea ce privește recidiva precoce după TACSH care pare a fi mai frecventă la pacienții tratați anterior cu ibrutinib.
7. Evaluarea raportului beneficiu-risc este esențială în decizia de a efectua TACSH luând în considerare caracteristicile individuale ale pacientului și terapiile țintite disponibile.
8. Managementul eșecului TACSH nu este standardizat și necesită noi strategii.
9. Utilizarea DLI în cazuri de recădere sau chimerism mixt post-transplant prezintă potențial, dar dovezile sunt anecdotice.
10. Cazul nostru confirmă că inhibitorii BTK, precum ibrutinib, pot fi utilizați în siguranță împreună sau în tandem cu TACSH la pacienții cu LLC și risc ridicat.
11. Terapia cu venetoclax reprezintă o alternativă de terapie de salvare după eșecul transplantului, dar poate implica efecte secundare precum pancitopenia.

## 8. Concluzii și contribuții personale [29,49]

Cele trei studii prezentate converg pentru a realiza o monografie asupra gestionării leucemiei limfate cronice în cadrul practicii clinice obișnuite. Scopul acestei teze este de a furniza informații utile, practice și în timp real despre populația generală cu LLC și atinge probleme clinice importante care depășesc sfera cercetărilor clinice standardizate.

Această lucrare reprezintă singura și cea mai cuprinzătoare analiză realizată în România referitoare la datele recente despre managementul pacienților cu LLC. Cohorta de pacienți analizată (123 în studiul I și 53 în studiul II) este impresionantă demonstrând că centrul nostru reprezintă un punct de referință la nivel național și internațional în ceea ce privește tratarea și gestionarea pacienților cu LLC. Aceste studii, prin rezultatele lor, contribuie la o înțelegere mai bună a unor aspecte esențiale legate de:

1. Stratificarea riscului pacienților: utilitatea determinării markerilor prognostici – IGHV, del 17p, TP53 – înainte de tratament și optimizarea terapiilor în funcție de categoria de risc (**Capitolele 4,5,6,7**). Nu vârsta per se, ci statusul ECOG și scorul CIRS împreună cu markerii genetici (del 17p/TP53 și IGHV) sunt factorii care prezic timpul până la progresia bolii, supraviețuirea globală și tolerabilitatea la ibrutinib (**Capitolul 5**).
2. Selecția terapiei: se preferă ibrutinib cât mai devreme în evoluția bolii, la pacienți tineri, fără comorbidități, cu risc crescut (**Capitolele 5,6,7**), CIT tip FCR la pacienții

tineri cu risc standard, BR și O-C pentru cei vârstnici sau cu comorbidități, fără anomalii genetice cu risc (*Capitolul 6*).

3. Gestionarea efectelor adverse: pacienții tratați cu ibrutinib au frecvent EA, dar gestionabile, cele mai frecvente și de temut fiind infecțiile, iar cei cu CIT au mai frecvent EA severe incluzând neutropenia și infecțiile (*Capitolele 5 și 6*).
4. Secvențialitatea tratamentelor: deși rolul CIT a diminuat semnificativ odată cu terapiile țintite, ea încă mai este utilizată în practică; datele prezentate atestă superioritatea pe termen lung a ibrutinibului indiferent de vârstă sau de numărul de terapii anterioare și chiar dacă rezultatele sunt mai slabe la pacienții cu del 17p, acesta a îmbunătățit semnificativ prognosticul acestora (*Capitolele 6 și 7*).
5. Personalizarea terapiei: în prezent, opțiunile terapeutice sunt multiple și variate, alături de ibrutinib ca terapie țintită fiind și antagonistul de BCL-2. Strategia se stabilește împreună cu pacientul ținând cont de preferințele sale, condiția lui fizică, patologia asociată, pe scheletul algoritmului constituit din factorii de risc genetic (*Capitolul 6*).
6. Rolul TACSH: în prezent, medicamentele țintite sunt terapia preferată în majoritatea cazurilor, atât în linia întâi, cât și la recădere. TACSH este considerat o opțiune secundară, atunci când există dublă refractaritate după moleculele noi (inhibitor BCR plus anti-BCL-2) și necesită un control bun al bolii pre-transplant (*Capitolul 7*).
7. LLC cu risc crescut continuă să prezinte un prognostic nefavorabil și rămâne o problemă încă nerezolvată în ciuda progreselor terapeutice și a TACSH (*Capitolele 5 și 7*).

Rezultatele relevate de lucrarea prezentată arată că testarea genetică pentru identificarea markerilor cu rol prognostic este indicată pentru toți pacienții cu LLC pentru a orienta managementul bolii și a prezice supraviețuirea și progresia bolii și subliniază importanța identificării markerilor cu rol prognostic în LLC.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Zenz, T.; Eichhorst, B.; Busch, R.; Denzel, T.; Habe, S.; Winkler, D.; Buhler, A.; Edelmann, J.; Bergmann, M.; Hopfinger, G.; et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* **2010**, *28*, 4473-4479, doi:10.1200/JCO.2009.27.8762.
2. Zenz, T.; Habe, S.; Denzel, T.; Mohr, J.; Winkler, D.; Buhler, A.; Sarno, A.; Groner, S.; Mertens, D.; Busch, R.; 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*, 2589-2597, doi:10.1182/blood-2009-05-224071.
3. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* **2019**, *69*, 7-34, doi:10.3322/caac.21551.
4. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available online: <https://seer.cancer.gov/>
5. Slager, S.L.; Benavente, Y.; Blair, A.; Vermeulen, R.; Cerhan, J.R.; Costantini, A.S.; Monnereau, A.; Nieters, A.; Clavel, J.; Call, T.G.; et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* **2014**, *2014*, 41-51, doi:10.1093/jncimonographs/lgu001.
6. Chiorazzi, N. Cell proliferation and death: forgotten features of chronic lymphocytic leukemia B cells. *Best Pract Res Clin Haematol* **2007**, *20*, 399-413, doi:10.1016/j.beha.2007.03.007.
7. Adams, J.M.; Cory, S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ* **2018**, *25*, 27-36, doi:10.1038/cdd.2017.161.
8. Hallek, M.; Cheson, B.D.; Catovsky, D.; Caligaris-Cappio, F.; Dighiero, G.; Dohner, H.; Hillmen, P.; Keating, M.; Montserrat, E.; Chiorazzi, N.; et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* **2018**, *131*, 2745-2760, doi:10.1182/blood-2017-09-806398.
9. International, C.L.L.I.P.I.w.g. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* **2016**, *17*, 779-790, doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
10. Rossi, D.; Rasi, S.; Spina, V.; Bruscaggin, A.; Monti, S.; Ciardullo, C.; Deambrogi, C.; Khiabanian, H.; Serra, R.; Bertoni, F.; et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **2013**, *121*, 1403-1412, doi:10.1182/blood-2012-09-458265.
11. Stilgenbauer, S.; Schnaiter, A.; Paschka, P.; Zenz, T.; Rossi, M.; Dohner, K.; Buhler, A.; Bottcher, S.; Ritgen, M.; Kneba, M.; et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* **2014**, *123*, 3247-3254, doi:10.1182/blood-2014-01-546150.
12. Fischer, K.; Bahlo, J.; Fink, A.M.; Goede, V.; Herling, C.D.; Cramer, P.; Langerbeins, P.; von Tresckow, J.; Engelke, A.; Maurer, C.; et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* **2016**, *127*, 208-215, doi:10.1182/blood-2015-06-651125.
13. Shanafelt, T.D.; Wang, X.V.; Kay, N.E.; Hanson, C.A.; O'Brien, S.; Barrientos, J.; Jelinek, D.F.; Braggio, E.; Leis, J.F.; Zhang, C.C.; et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* **2019**, *381*, 432-443, doi:10.1056/NEJMoa1817073.



14. Buccheri, V.; Barreto, W.G.; Fogliatto, L.M.; Capra, M.; Marchiani, M.; Rocha, V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol* **2018**, *97*, 2269-2278, doi:10.1007/s00277-018-3503-6.
15. Munir, T.; Brown, J.R.; O'Brien, S.; Barrientos, J.C.; Barr, P.M.; Reddy, N.M.; Coutre, S.; Tam, C.S.; Mulligan, S.P.; Jaeger, U.; et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* **2019**, *94*, 1353-1363, doi:10.1002/ajh.25638.
16. Burger, J.A.; Barr, P.M.; Robak, T.; Owen, C.; Ghia, P.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Hillmen, P.; Coutre, S.E.; Devereux, S.; 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**, *34*, 787-798, doi:10.1038/s41375-019-0602-x.
17. Goede, V.; Fischer, K.; Busch, R.; Engelke, A.; Eichhorst, B.; Wendtner, C.M.; Chagorova, T.; de la Serna, J.; Dilhuydy, M.S.; Illmer, T.; et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* **2014**, *370*, 1101-1110, doi:10.1056/NEJMoa1313984.
18. Barr, P.M.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Burger, J.A.; Hillmen, P.; Coutre, S.E.; Dearden, C.; Grosicki, S.; et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* **2022**, *6*, 3440-3450, doi:10.1182/bloodadvances.2021006434.
19. Woyach, J.A.; Ruppert, A.S.; Heerema, N.A.; Zhao, W.; Booth, A.M.; Ding, W.; Bartlett, N.L.; Brander, D.M.; Barr, P.M.; Rogers, K.A.; et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* **2018**, *379*, 2517-2528, doi:10.1056/NEJMoa1812836.
20. Moreno, C.; Greil, R.; Demirkan, F.; Tedeschi, A.; Anz, B.; Larratt, L.; Simkovic, M.; Novak, J.; Strugov, V.; Gill, D.; et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica* **2022**, *107*, 2108-2120, doi:10.3324/haematol.2021.279012.
21. Byrd, J.C.; Hillmen, P.; Ghia, P.; Kater, A.P.; Chanan-Khan, A.; Furman, R.R.; O'Brien, S.; Yenerel, M.N.; Illes, A.; Kay, N.; et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* **2021**, *39*, 3441-3452, doi:10.1200/JCO.21.01210.
22. Brown, J.R.; Eichhorst, B.; Hillmen, P.; Jurczak, W.; Kazmierczak, M.; Lamanna, N.; O'Brien, S.M.; Tam, C.S.; Qiu, L.; Zhou, K.; et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* **2023**, *388*, 319-332, doi:10.1056/NEJMoa2211582.
23. Tam, C.S.; Brown, J.R.; Kahl, B.S.; Ghia, P.; Giannopoulos, K.; Jurczak, W.; Simkovic, M.; Shadman, M.; Osterborg, A.; Laurenti, L.; et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **2022**, *23*, 1031-1043, doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
24. Fischer, K.; Al-Sawaf, O.; Bahlo, J.; Fink, A.M.; Tandon, M.; Dixon, M.; Robrecht, S.; Warburton, S.; Humphrey, K.; Samoylova, O.; et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* **2019**, *380*, 2225-2236, doi:10.1056/NEJMoa1815281.
25. Kater, A.P.; Wu, J.Q.; Kipps, T.; Eichhorst, B.; Hillmen, P.; D'Rozario, J.; Assouline, S.; Owen, C.; Robak, T.; de la Serna, J.; et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* **2020**, *38*, 4042-4054, doi:10.1200/JCO.20.00948.
26. Tam, C.S.; Allan, J.N.; Siddiqi, T.; Kipps, T.J.; Jacobs, R.; Opat, S.; Barr, P.M.; Tedeschi, A.; Trentin, L.; Bannerji, R.; et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line

- treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* **2022**, *139*, 3278-3289, doi:10.1182/blood.2021014488.
27. Kater, A.P.; Owen, C.; Moreno, C.; Follows, G.; Munir, T.; Levin, M.-D.; Benjamini, O.; Janssens, A.; Osterborg, A.; Robak, T.; et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* **2022**, *1*, EVIDoA2200006, doi:doi:10.1056/EVIDoA2200006.
  28. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma. Version 2.2023 — January 25, 2023. Available online: <https://www.nccn.org/>
  29. **Moldovianu, A.M.**; Stoia, R.; Vasilica, M.; Ursuleac, I.; Badelita, S.N.; Tomescu, A.A.; Preda, O.D.; Bardas, A.; Cirstea, M.; Coriu, D. Real-World Clinical Outcomes and Adverse Events in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: A Single-Center Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)* **2023**, *59*, doi:10.3390/medicina59020324.
  30. Byrd, J.C.; Hillmen, P.; O'Brien, S.; Barrientos, J.C.; Reddy, N.M.; Coutre, S.; Tam, C.S.; Mulligan, S.P.; Jaeger, U.; Barr, P.M.; et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* **2019**, *133*, 2031-2042, doi:10.1182/blood-2018-08-870238.
  31. Ghosh, N.; Sharman, J.P.; Barrientos, J.C.; Brander, D.; Gutierrez, M.; Wu, L.; Qureshi, Z.P.; Upasani, S.; Naganuma, M.; Mato, A.R. Real-World Outcomes with First-Line Ibrutinib (Ibr) Versus Chemoimmunotherapy (CIT) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Final Analysis Results from the InformCLL Registry. *Blood* **2022**, *140*, 7047-7049, doi:10.1182/blood-2022-155649.
  32. Mato, A.R.; Roeker, L.E.; Allan, J.N.; Pagel, J.M.; Brander, D.M.; Hill, B.T.; Cheson, B.D.; Furman, R.R.; Lamanna, N.; Tam, C.S.; et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol* **2018**, *93*, 1394-1401, doi:10.1002/ajh.25261.
  33. Mato, A.R.; Nabhan, C.; Thompson, M.C.; Lamanna, N.; Brander, D.M.; Hill, B.; Howlett, C.; Skarbnik, A.; Cheson, B.D.; Zent, C.; et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* **2018**, *103*, 874-879, doi:10.3324/haematol.2017.182907.
  34. Abrisqueta, P.; Loscertales, J.; Terol, M.J.; Ramirez Payer, A.; Ortiz, M.; Perez, I.; Cuellar-Garcia, C.; Fernandez de la Mata, M.; Rodriguez, A.; Lario, A.; et al. Real-World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single-Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Spain (IBRORS-LLC Study). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **2021**, *21*, e985-e999, doi:10.1016/j.clml.2021.07.022.
  35. Broccoli, A.; Argnani, L.; Morigi, A.; Nanni, L.; Casadei, B.; Pellegrini, C.; Stefoni, V.; Zinzani, P.L. Long-Term Efficacy and Safety of Ibrutinib in the Treatment of CLL Patients: A Real Life Experience. *J Clin Med* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10245845.
  36. Winqvist, M.; Andersson, P.O.; Askliid, A.; Karlsson, K.; Karlsson, C.; Lauri, B.; Lundin, J.; Mattsson, M.; Norin, S.; Sandstedt, A.; et al. Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow up of the Swedish compassionate use cohort. *Haematologica* **2019**, *104*, e208-e210, doi:10.3324/haematol.2018.198820.
  37. CLL Forum, U.; Follows, G.A. UK CLL Forum 5 Year Update on 315 Relapsed Refractory CLL Patients Treated with Ibrutinib in 66 UK and Ireland Centres. *Blood* **2019**, *134*, 1768-1768, doi:10.1182/blood-2019-123199.
  38. Aarup, K.; Rotbain, E.C.; Enggaard, L.; Pedersen, R.S.; Bergmann, O.J.; Thomsen, R.H.; Frederiksen, M.; Frederiksen, H.; Nielsen, T.; Christiansen, I.; et al. Real-world outcomes for 205 patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Eur J Haematol* **2020**, *105*, 646-654, doi:10.1111/ejh.13499.
  39. Barr, P.M.; Robak, T.; Owen, C.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Bartlett, N.L.; Burger, J.A.; Hillmen, P.; Coutre, S.; Devereux, S.; et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-

- line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* **2018**, *103*, 1502-1510, doi:10.3324/haematol.2018.192328.
40. Barrientos, J.C.; O'Brien, S.; Brown, J.R.; Kay, N.E.; Reddy, N.M.; Coutre, S.; Tam, C.; Mulligan, S.; Jaeger, U.; Devereux, S.; et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **2018**, *18*, 803-813 e807, doi:10.1016/j.clml.2018.08.007.
  41. O'Brien, S.M.; Byrd, J.C.; Hillmen, P.; Coutre, S.; Brown, J.R.; Barr, P.M.; Barrientos, J.C.; Devereux, S.; Robak, T.; Reddy, N.M.; et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am J Hematol* **2019**, *94*, 554-562, doi:10.1002/ajh.25436.
  42. Tedeschi, A.; Frustaci, A.M.; Mauro, F.R.; Chiarenza, A.; Coscia, M.; Ciolli, S.; Reda, G.; Laurenti, L.; Varettoni, M.; Murru, R.; et al. Do age, fitness, and concomitant medications influence management and outcomes of patients with CLL treated with ibrutinib? *Blood Adv* **2021**, *5*, 5490-5500, doi:10.1182/bloodadvances.2021004824.
  43. Hampel, P.J.; Ding, W.; Call, T.G.; Rabe, K.G.; Kenderian, S.S.; Witzig, T.E.; Muchtar, E.; Leis, J.F.; Chanan-Khan, A.A.; Koehler, A.B.; et al. Rapid disease progression following discontinuation of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma* **2019**, *60*, 2712-2719, doi:10.1080/10428194.2019.1602268.
  44. Hillmen, P.; Xie, J.; Yong, A.S.M.; Waweru, C.; Sorof, T.A.; Goyal, R.K.; Davis, K.L. Real-world treatment patterns, adverse events and clinical outcomes in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in the UK. *EJHaem* **2021**, *2*, 219-227, doi:10.1002/jha2.174.
  45. Innocenti, I.; Reda, G.; Visentin, A.; Coscia, M.; Motta, M.; Murru, R.; Moia, R.; Gentile, M.; Pennese, E.; Quaglia, F.M.; et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib with or without antiviral prophylaxis. A retrospective multicentric GIMEMA study. *Haematologica* **2022**, *107*, 1470-1473, doi:10.3324/haematol.2021.280325.
  46. Mato, A.R.; Timlin, C.; Ujjani, C.; Skarbnik, A.; Howlett, C.; Banerjee, R.; Nabhan, C.; Schuster, S.J. Comparable outcomes in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients treated with reduced-dose ibrutinib: results from a multi-centre study. *Br J Haematol* **2018**, *181*, 259-261, doi:10.1111/bjh.14540.
  47. Shanafelt, T.D.; Wang, X.V.; Hanson, C.A.; Paietta, E.M.; O'Brien, S.; Barrientos, J.; Jelinek, D.F.; Braggio, E.; Leis, J.F.; Zhang, C.C.; et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* **2022**, *140*, 112-120, doi:10.1182/blood.2021014960.
  48. Xu, X.X.; Yan, B.; Wang, Z.X.; Yu, Y.; Wu, X.X.; Zhang, Y.Z. Fludarabine-based versus CHOP-like regimens with or without rituximab in patients with previously untreated indolent lymphoma: a retrospective analysis of safety and efficacy. *Onco Targets Ther* **2013**, *6*, 1385-1392, doi:10.2147/OTT.S47764.
  49. **Moldovianu, A.M.**; Crisan, A.M.; Varady, Z.; Coriu, D. The Difficult-to-Treat del 17 p Patient-A Case Report in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Medicina (Kaunas)* **2021**, *58*, doi:10.3390/medicina58010033.
  50. Gaidano, G.; Rossi, D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology* **2017**, *2017*, 329-337, doi:10.1182/asheducation-2017.1.329.
  51. Dreger, P.; Corradini, P.; Kimby, E.; Michallet, M.; Milligan, D.; Schetelig, J.; Wiktor-Jedrzejczak, W.; Niederwieser, D.; Hallek, M.; Montserrat, E.; et al. Indications for allogeneic

- stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* **2007**, *21*, 12-17, doi:10.1038/sj.leu.2404441.
52. O'Brien, S.; Furman, R.R.; Coutre, S.; Flinn, I.W.; Burger, J.A.; Blum, K.; Sharman, J.; Wierda, W.; Jones, J.; Zhao, W.; et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* **2018**, *131*, 1910-1919, doi:10.1182/blood-2017-10-810044.
  53. Dohner, H.; Stilgenbauer, S.; Benner, A.; Leupolt, E.; Krober, A.; Bullinger, L.; Dohner, K.; Bentz, M.; Lichter, P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* **2000**, *343*, 1910-1916, doi:10.1056/NEJM200012283432602.
  54. Zenz, T.; Gribben, J.G.; Hallek, M.; Dohner, H.; Keating, M.J.; Stilgenbauer, S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* **2012**, *119*, 4101-4107, doi:10.1182/blood-2011-11-312421.
  55. Byrd, J.C.; Furman, R.R.; Coutre, S.E.; Flinn, I.W.; Burger, J.A.; Blum, K.; Sharman, J.P.; Wierda, W.; Zhao, W.; Heerema, N.A.; et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res* **2020**, *26*, 3918-3927, doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.
  56. Brown, J.R.; Kim, H.T.; Armand, P.; Cutler, C.; Fisher, D.C.; Ho, V.; Koreth, J.; Ritz, J.; Wu, C.; Antin, J.H.; et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia* **2013**, *27*, 362-369, doi:10.1038/leu.2012.228.
  57. Dreger, P.; Dohner, H.; Ritgen, M.; Bottcher, S.; Busch, R.; Dietrich, S.; Bunjes, D.; Cohen, S.; Schubert, J.; Hegenbart, U.; et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* **2010**, *116*, 2438-2447, doi:10.1182/blood-2010-03-275420.
  58. Khouri, I.F.; Bassett, R.; Poindexter, N.; O'Brien, S.; Bueso-Ramos, C.E.; Hsu, Y.; Ferrajoli, A.; Keating, M.J.; Champlin, R.; Fernandez-Vina, M. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer* **2011**, *117*, 4679-4688, doi:10.1002/cncr.26091.
  59. Schetelig, J.; de Wreede, L.C.; Andersen, N.S.; Moreno, C.; van Gelder, M.; Vitek, A.; Karas, M.; Michallet, M.; Machaczka, M.; Gramatzki, M.; et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* **2017**, *178*, 521-533, doi:10.1111/bjh.14791.
  60. Sorrow, M.L.; Storer, B.E.; Sandmaier, B.M.; Maris, M.; Shizuru, J.; Maziarz, R.; Agura, E.; Chauncey, T.R.; Pulsipher, M.A.; McSweeney, P.A.; et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* **2008**, *26*, 4912-4920, doi:10.1200/JCO.2007.15.4757.
  61. van Gelder, M.; de Wreede, L.C.; Bornhauser, M.; Niederwieser, D.; Karas, M.; Anderson, N.S.; Gramatzki, M.; Dreger, P.; Michallet, M.; Petersen, E.; et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2017**, *52*, 372-380, doi:10.1038/bmt.2016.282.
  62. Byrd, J.C.; Furman, R.R.; Coutre, S.E.; Burger, J.A.; Blum, K.A.; Coleman, M.; Wierda, W.G.; Jones, J.A.; Zhao, W.; Heerema, N.A.; et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* **2015**, *125*, 2497-2506, doi:10.1182/blood-2014-10-606038.
  63. Byrd, J.C.; Furman, R.R.; Coutre, S.E.; Flinn, I.W.; Burger, J.A.; Blum, K.; Sharman, J.P.; Wierda, W.; Zhao, W.; Heerema, N.A.; et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and

- Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res* **2020**, doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.
64. Coutre, S.; O'Brien, S.; Byrd, J.C.; Hillmen, P.; Brown, J.R.; Dyer, M.J.; Mato, A.R.; Miklos, D.B.; Keating, M.; Zhou, C.; et al. Safety and Efficacy of Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Who Have Undergone Prior Allogeneic Stem Cell Transplant. *Blood* **2014**, *124*, 4697-4697, doi:10.1182/blood.V124.21.4697.4697.
65. Michallet, M.; Dreger, P.; Sobh, M.; Hoek, J.; Boumendil, A.; Muller, L.; Corradini, P.; Bethge, W.; Russo, D.; Durakovic, N.; et al. Salvage Use of Ibrutinib after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) for B Cell Malignancies: A Study of the French Cooperative Group for CLL, the French Society for Blood and Marrow Transplantation (SFGM-TC), and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Chronic Malignancy and Lymphoma Working Parties. *Blood* **2016**, *128*, 4659-4659, doi:10.1182/blood.V128.22.4659.4659.
66. Davids, M.S.; Hallek, M.; Wierda, W.; Roberts, A.W.; Stilgenbauer, S.; Jones, J.A.; Gerecitano, J.F.; Kim, S.Y.; Potluri, J.; Busman, T.; et al. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* **2018**, *24*, 4371-4379, doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.

**DOCTORAND DR. ANA-MARIA MOLDOVIANU**

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE**

- 1. Moldovianu, A.M.; Stoia, R.; Vasilica, M.; Ursuleac, I.; Badelita, S.N.; Tomescu, A.A.; Preda, O.D.; Bardas, A.; Cirstea, M.; Coriu, D. **Real-World Clinical Outcomes and Adverse Events in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: A Single-Center Retrospective Study.** Medicina (Kaunas) 2023, 59, doi:10.3390/medicina59020324.**

**LINK:** <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/2/324>

**Factor de impact:** 2.6.

**Indexat:** ISI, PubMed.

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea:** 4 și 5 (pag. 29-80)
- 2. Moldovianu, A.M.; Crisan, A.M.; Varady, Z.; Coriu, D. **The Difficult-to-Treat del 17 p Patient-A Case Report in Chronic Lymphocytic Leukemia.** Medicina (Kaunas) 2021, 58, doi:10.3390/medicina58010033.**

**LINK:** <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/1/33>

**Factor de impact:** 2.6.

**Indexat:** ISI, PubMed.

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea:** 7 (pag 113-124).