

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Ибрутиниб в первой линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза у пациентов из группы высокого риска: описание собственных клинических наблюдений

### Ibrutinib as First-Line Therapy in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia: Case Reports

Н.В. Куркина, Е.А. Репина

NV Kurkina, EA Repina

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Российская Федерация, 430005

NP Ogarev National Research Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya str., Saransk, Russian Federation, 430005

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

Важное значение при выборе оптимальной специфической терапии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) имеет определение групп риска. Международный прогностический индекс ХЛЛ учитывает наличие неблагоприятных цитогенетических аномалий del(17p), del(11q) и/или мутаций гена *TP53*, а также мутационный статус генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV). Отсутствие мутаций IGHV-генов нередко связано с такими прогностически неблагоприятными генетическими маркерами, как del(17p), del(11q), трисомия хромосомы 12 и мутации *TP53*. Подобные сочетания ухудшают прогноз и показатели общей выживаемости. Кроме того, при ХЛЛ высокого риска отмечается невысокая эффективность терапии с возможным развитием рефрактерности. Использование ингибитора тирозинкиназы Брутона у этой категории пациентов в первой линии терапии значительно повышает вероятность достижения долгосрочной ремиссии. В настоящей работе проведен анализ клинико-гематологической эффективности и переносимости ибрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов из группы высокого риска. Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность и низкую степень токсичности. Применение ибрутиниба в первой линии терапии позволяет эффективно снизить вероятность прогрессирования ХЛЛ, что особенно важно у пациентов с высоким риском, т. е. с делецией 17p, мутацией гена *TP53*.

In the selection of the optimal specific therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL), a crucial role is played by the determination of risk groups. The CLL International Prognostic Index takes account of unfavorable del(17p), del(11q) cytogenetic abnormalities, and/or *TP53* gene mutations as well as the mutation status of immunoglobulin heavy chain variable region genes (IGHV). The absence of IGHV gene mutations is often associated with such prognostically unfavorable genetic markers as del(17p), del(11q), trisomy 12, and *TP53* mutation. The combinations of this kind affect the prognosis and overall survival rate. Besides, in high-risk CLL the efficacy of therapy is rather low and the development of refractoriness is possible. In such patients the use of Bruton tyrosine kinase inhibitor as first-line therapy considerably increases the probability of long-term remission. The present paper provides the analysis of clinical and hematological efficacy and tolerance of ibrutinib as first-line therapy in high-risk CLL. Ibrutinib shows high efficacy and low toxicity. The use of ibrutinib as first-line therapy effectively reduces the probability of CLL progression, which is especially critical in high-risk patients, i.e., with 17p deletion and *TP53* gene mutation.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, группа высокого риска, делеция 17p, мутация гена *TP53*, ибрутиниб, эффективность, токсичность.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, high-risk group, 17p deletion, *TP53* gene mutation, ibrutinib, efficacy, toxicity.

**Получено:** 15 марта 2021 г.

**Received:** March 15, 2021

**Принято в печать:** 30 августа 2021 г.

**Accepted:** August 30, 2021

Для переписки: Надежда Викторовна Куркина, канд. мед. наук, ул. Ульянова, д. 26А, Саранск, Российская Федерация, 430032; тел.: +7(927)172-48-63; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

For correspondence: Nadezhda Viktorovna Kurkina, MD, PhD, 26A Ul'yanova str., Saransk, Russian Federation, 430032; Tel.: +7(927)172-48-63; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

Для цитирования: Куркина Н.В., Репина Е.А. Ибрутиниб в первой линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза у пациентов из группы высокого риска: описание собственных клинических наблюдений. Клиническая онкогематология. 2021;14(4):488–95.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-488-495

For citation: Kurkina NV, Repina EA. Ibrutinib as First-Line Therapy in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia: Case Reports. Clinical oncohematology. 2021;14(4):488–95. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-488-495

## ВВЕДЕНИЕ

Выбор терапии у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) зависит от многих факторов, включая:

- 1) характер болезни: тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза (делеция 17p, мутация гена *TP53*);
- 2) состояние больного: возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, не связанная с ХЛЛ;
- 3) факторы, связанные с лечением: наличие противопоказаний к назначаемому препарату, качество и продолжительность ответа на ранее проводившееся противоопухолевое лечение, характер его токсичности [1].

При ХЛЛ с медленно прогрессирующим течением придерживаются тактики выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Выделяют следующие показания для начала терапии ХЛЛ, согласно критериям Международной рабочей группы по изучению ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) 2018 г. [2]:

- один или более симптомов интоксикации: потеря > 10 % массы тела за 6 мес., слабость (ECOG 2 балла, нетрудоспособность), субфебрильная лихорадка без признаков инфекции, ночная потливость, сохраняющаяся более 1 мес. без признаков инфекции;
- нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленные опухолевой лимфоцитарной инфильтрацией костного мозга;
- аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к глюкокортикостероидам;
- большие размеры селезенки (> 6 см из-под нижней реберной дуги);
- массивная и нарастающая лимфаденопатия;
- время удвоения числа лимфоцитов < 6 мес.

При выборе тактики и продолжительности терапии ХЛЛ важно распределение пациентов на терапевтические группы в зависимости от их соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний. У пациентов с удовлетворительным соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности без минимальной остаточной болезни, что приводит к увеличению продолжительности жизни. У пациентов преклонного возраста с наличием сопутствующих заболеваний важно достижение эффективного контроля над опухолью, при этом без неоправданной токсичности. У пациентов старческого

возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная [3].

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с удовлетворительным соматическим статусом является режим FCR [4]. Однако он характеризуется высокой частотой развития нежелательных явлений, особенно цитопений и инфекционных осложнений. Снижение токсичности возможно за счет уменьшения дозы препаратов (FCR-Lite) либо числа курсов FCR [5]. У пациентов без мутаций генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGHV) и цитогенетических аномалий, связанных с неблагоприятным прогнозом (del17p, del11q), возможно сокращение числа курсов FCR без снижения эффективности лечения [6].

Применение режима FCR у пожилых пациентов сопровождается более высоким риском развития тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений. В связи с этим у пожилых пациентов с удовлетворительным соматическим статусом и высоким риском инфекций в качестве альтернативной терапии первой линии может рассматриваться режим BR, хотя он и уступает FCR по эффективности. При ХЛЛ у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями применяют хлорамбуцил в сочетании с ритуксимабом, допускаются дозоредуцированные режимы с флударабином и бендамустином в сочетании с ритуксимабом. Кроме того, для достижения ремиссии у пациентов с верифицированным ХЛЛ старше 65–70 лет и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или угнетением почечной функции без del(17p) или мутации *TP53* рекомендуется проведение первой линии терапии по схеме хлорамбуцил + обинутузумаб.

Для выбора оптимальной терапии ХЛЛ наиболее обосновано выделение групп риска. Международный прогностический индекс (PI), разработанный для пациентов с ХМЛ, базируется на следующих параметрах: наличие del(17p) и/или мутаций гена *TP53*, мутационный статус IGHV-генов, уровень  $\beta$ 2-микроглобулина, стадия, возраст пациентов [7].

Обнаружение делеций 17p/11q или мутаций гена *TP53* (группа высокого риска) связано с неблагоприятным прогнозом [8]. Скрининг на del(17p) и мутации *TP53* позволяет идентифицировать группу больных с возможным развитием рефрактерности. Проведение альтернативной терапии этим пациентам в первой линии значительно повышает вероятность достижения долгосрочной ремиссии [9].

Однако у пациентов с ранними стадиями ХЛЛ наличие del(17p) или мутации гена *TP53* не служит показанием к началу терапии [10]. Нередко у этой категории больных обнаруживается вариант ХЛЛ с мутациями IGHV-генов. Преждевременное назначение терапии может выступать в роли фактора,

способствующего появлению рефрактерных клонов опухолевых клеток. Лечение при ХЛЛ следует начинать при наличии стандартных показаний. По этой причине считается недостаточно оправданным определять *del(17p)* или мутации гена *TP53* у больных без показаний к началу специфической терапии [11].

При наличии показаний для начала специфической терапии ХЛЛ в группе высокого риска, особенно у лиц с *del(17p)* и/или мутациями гена *TP53*, наиболее эффективно назначение лекарственных средств, направленных на ингибирование внутриклеточных ферментов, регулирующих передачу сигналов по сигнальным путям В-клеточного рецептора (тирозинкиназы Брутона и фосфатидилинозитол-3-киназы) [12]. Одним из препаратов, зарегистрированных в настоящее время в России, является ибрутиниб — ингибитор тирозинкиназы Брутона. Ибрутиниб рекомендован в качестве терапии первой линии у больных с делецией 17p/мутацией гена *TP53*, а также при ранних рецидивах и рефрактерности к FCR [13, 14].

**Цель исследования** — оценить клинико-гематологическую эффективность и переносимость ибрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов из группы высокого риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлено описание 4 клинических наблюдений за больными с В-клеточным ХЛЛ (II–III стадиями по К. Rai, В/С стадии по J. Binet). Это были женщины молодого (43 и 47 лет) и пожилого возраста (63 и 75 лет). Диагноз ХЛЛ подтвержден на основании результатов иммуноморфологического исследования периферической крови и костного мозга. По данным иммунофлуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с ДНК-зондами у всех представленных пациенток выявлены неблагоприятные факторы прогноза (делеция 17p13/мутация *TP53*). По результатам полимеразной цепной реакции у всех 4 женщин имел место вариант В-ХЛЛ без мутаций IGHV-генов. Пациентки отнесены к группе ХЛЛ высокого риска. С учетом неблагоприятного прогноза в качестве терапии первой линии назначен ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб в стандартной дозе (420 мг в сутки). Эффективность терапии оценивали по двум группам признаков: группа А — масса опухоли, группа В — восстановление показателей костного мозга. Кроме того, фиксировали возможные побочные явления и осложнения на фоне терапии. Профиль токсичности оценивали в соответствии с общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (СТСАЕ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находятся 4 пациентки с В-ХЛЛ из группы высокого риска (делеция 17p13/мутация *TP53*). Проанализированы особенности клинического течения заболевания с учетом возрастных особенностей, эффективности и переносимости ибрутиниба и контрольных результатов лабораторно-инструментальных обследований.

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ч., 1977 года рождения. Дебют заболевания в возрасте 41 год. С лета 2018 г. самостоятельно заметила увеличение лимфатического узла в подмышечной области слева. Впервые обратилась к онкологу лишь в феврале 2019 г. При обследовании в крови (08.02.19) выявлен лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (лейкоциты  $78,5 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 88 %), концентрация гемоглобина и число тромбоцитов в пределах нормальных значений (гемоглобин 134 г/л, тромбоциты  $210 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ 8 мм/ч. Выполнена биопсия аксиллярного лимфатического узла с последующим иммуногистохимическим исследованием. Гистологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствовали лимфоме/В-ХЛЛ. КТ органов грудной клетки (01.02.19): признаки системного поражения лимфатических узлов средостения, корней легких ( $19,0 \times 10,3$ ,  $18,8 \times 13,3$  и  $16,9 \times 13,4$  мм). КТ органов брюшной полости (01.02.19): правая доля печени 185,9 мм, левая доля — 95,8 мм; селезенка  $94,1 \times 57,4 \times 126,1$  мм; увеличение абдоминальных лимфатических узлов (парааортальных, брыжеечных, паракавадных) до  $26,2 \times 23,3$  мм.

В связи с выявленными изменениями в крови больная консультирована гематологом. При обследовании отмечалась периферическая лимфаденопатия (увеличение подчелюстных, шейных и подмышечных лимфатических узлов на 1,5–2,0 см в диаметре, паховых — до 2,5 см в диаметре). Печень и селезенка не пальпировались. В миелограмме (04.03.19): пунктат костного мозга умеренно-клеточный, представлен преимущественно зрелыми лимфоцитами (86,4 %). Гранулоцитарный (8,6 %) и эритроидный (4 %) ростки кроветворения сужены. Иммунофенотипирование (ИФТ) лимфоцитов периферической крови (07.03.19): иммунофенотип В-ХЛЛ — CD19k+CD5+CD23+CD20+ (низкая плотность) CD43+CD38-. Исследование FISH с ДНК-зондами (05.03.19): выявлена делеция 17p13/мутация гена *TP53* в 28 % ядер.

Клинический диагноз: хронический В-клеточный лимфолейкоз стадии В (Binet), II (Rai) с вовлечением периферических, внутригрудных, внутри- и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки. Группа высокого риска (делеция 17p13/мутация *TP53*). В динамике за период обследования (02–04.19) отмечалось увеличение количества лейкоцитов (до  $81,3 \times 10^9/\text{л}$ ) и лимфоцитов в формуле крови до 93 % (30.04.19).

С учетом молодого возраста, быстрого прогрессирования заболевания, высокого риска ХЛЛ (делеция 17p13/мутация *TP53*) и неблагоприятного прогноза в качестве терапии первой линии назначен ибрутиниб в стандартной дозе 420 мг/сут внутрь. Терапия ибрутинибом начата с апреля 2019 г.

Отмечено быстрое достижение положительного клинического и гематологического результатов на фоне терапии. Через полгода достигнуто существенное сокращение размеров периферических лимфатических узлов (определялись единичные лимфоузлы до 0,5 см в диаметре в паховых и подмышечных областях); печень и селезенка по-прежнему не пальпировались. Выраженная положительная динамика отмечалась и по результатам контрольных лабораторных исследований (рис. 1–3).

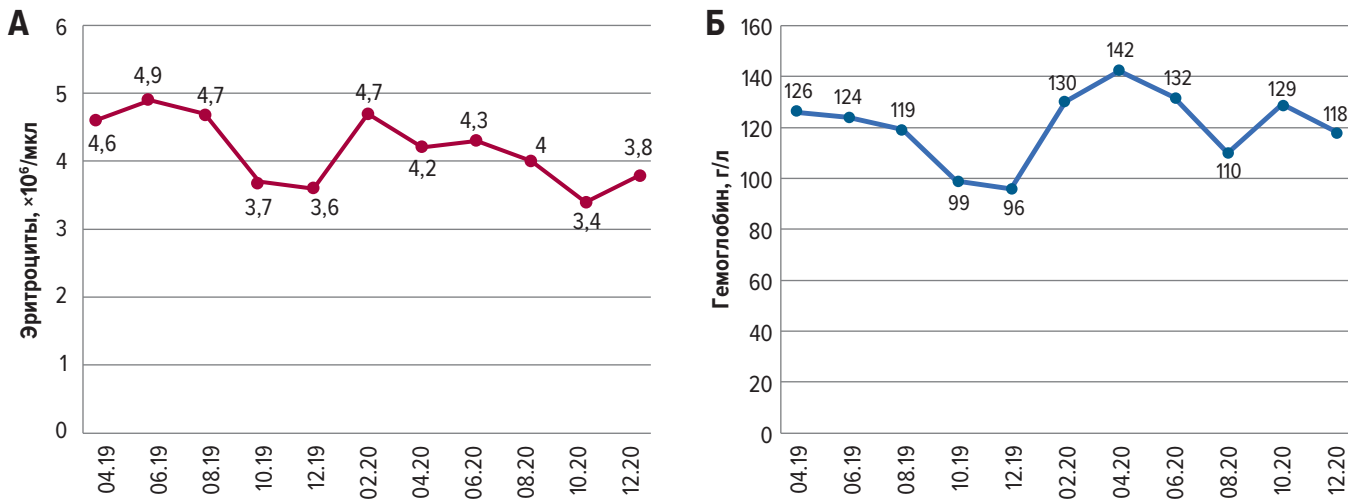


Рис. 1. Динамика (А) числа эритроцитов и (Б) концентрации гемоглобина на фоне терапии ибрутинибом у пациентки Ч.

Fig. 1. The dynamics of (A) erythrocyte count and (Б) hemoglobin level on ibrutinib therapy in a female patient Ch.

Показатели красной крови незначительно снижались только в начале терапии ибрутинибом, что не требовало ее коррекции (см. рис. 1).

Уровень тромбоцитов за весь период наблюдения сохранялся как стабильный с тенденцией к увеличению от 100 до 350–400 тыс./мкл (см. рис. 2). Двукратное снижение числа тромбоцитов не сопровождалось развитием геморрагического синдрома. Редукции дозы ибрутиниба или отмены препарата не потребовалось.

Число лейкоцитов в течение 4 мес. от начала приема ибрутиниба увеличилось до  $156 \times 10^9/\text{л}$  (см. рис. 3). Затем, в течение последующих 2 мес., этот показатель уменьшился в 3 раза, впоследствии продолжалось постепенное снижение числа лейкоцитов до субнормальных значений. По данным гемограммы (20.01.21) сохранялся умеренный лейкоцитоз (лейкоциты  $12,0\text{--}13,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Уровень лимфоцитов в формуле крови нормализовался через 12 мес. от начала лечения ибрутинибом.

За весь период наблюдения переносимость ибрутиниба удовлетворительная, побочных явлений не зафиксировано.

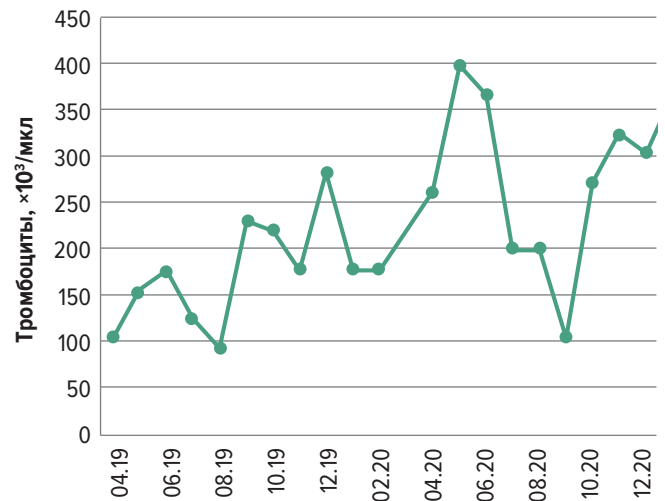


Рис. 2. Динамика уровня тромбоцитов на фоне терапии ибрутинибом у пациентки Ч.

Fig. 2. The dynamics of thrombocyte count on ibrutinib therapy in a female patient Ch.

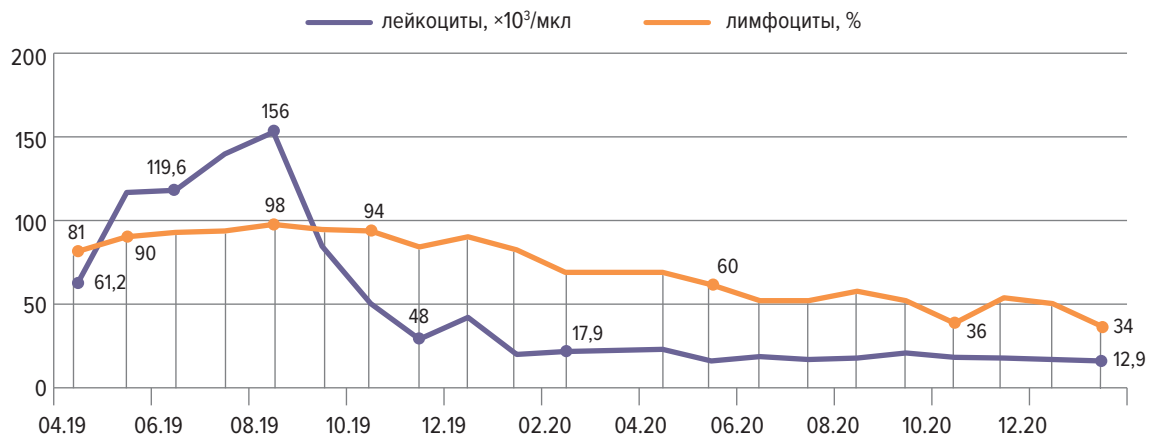


Рис. 3. Динамика числа лейкоцитов и лимфоцитов крови на фоне терапии ибрутинибом у пациентки Ч.

Fig. 3. The dynamics of leukocyte and lymphocyte counts on ibrutinib therapy in a female patient Ch.

### Клиническое наблюдение 2

Пациентка Р, 1945 года рождения. Дебют заболевания в возрасте 71 год. С января 2018 г. отмечалась общая слабость, быстрая утомляемость. Обратилась к участковому терапевту в мае 2018 г. В крови (08.05.18) выявлены умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом (лейкоциты  $25 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 68 %), гемоглобин 124 г/л, тромбоциты  $200 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 28 мм/ч. Консультирована гематологом в июне 2018 г. Обнаружена лимфаденопатия (пальпировались множественные шейные лимфатические узлы до 1,0–1,5 см в диаметре, подмышечные — до 2–3 см, паховые — до 1,5 см). Печень у края реберной дуги, селезенка выступает на 2–3 см из-под края реберной дуги. КТ органов грудной клетки (28.06.18): увеличение лимфатических узлов средостения до  $17 \times 28$  мм. КТ органов брюшной полости (28.06.18): правая доля печени 76 мм, левая доля — 64 мм; селезенка  $122 \times 66 \times 70$  мм; абдоминальные лимфатические узлы (парааортальные, брыжеечные, паракавальные) до  $14,3 \times 10,6$  мм.

От пункции костного мозга пациентка отказалась. Находилась под наблюдением терапевта по месту жительства с мая 2018 г. по декабрь 2019 г. При повторном осмотре гематолога констатировано прогрессирование заболевания: генерализованное увеличение всех групп периферических лимфатических узлов (наиболее увеличены подмышечные слева до 3 см); значительное увеличение размеров селезенки (нижний полюс на уровне пупка), абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов по данным УЗИ. В анализе крови (20.12.19): анемия легкой степени (гемоглобин 98 г/л, эритроциты  $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ ), лейкоциты до  $179,6 \times 10^9/\text{л}$  за счет лимфоцитоза 85 %, умеренная тромбоцитопения (тромбоциты  $130 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ 38 мм/ч. КТ органов брюшной полости (13.12.19): правая доля печени 82 мм, левая доля — 68 мм; селезенка  $229 \times 82$  мм; конгломераты висцеральных лимфатических узлов до  $44 \times 24$  мм.

Обследована в НИИЦ гематологии (Москва). ИФТ лимфоцитов периферической крови (20.12.19): иммунофенотип В-ХЛЛ. Цитогенетическое исследование (20.12.19): выявлена делеция 17p13/мутация TP53 в 96 % ядер. Иммунохимическое исследование белков сыворотки (20.12.19): иммунодефицита нет (IgG — 301 МЕ/мл, IgM — 130 МЕ/мл, IgA — 131 МЕ/мл).

Клинический диагноз: В-клеточный хронический лимфолейкоз стадии В (Binet), III (Rai) с вовлечением периферических, внутри- и забрюшинных лимфатических узлов, селезенки. Гиперлейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения. Массивная лимфаденопатия, спленомегалия. Группа высокого риска (делеция 17p13/мутация TP53). До получения ибрутиниба в январе 2020 г. пациентке проведен 1 курс BR с положительной клинико-гематологической динамикой: сократились размеры селезенки, в анализе крови отмечалось уменьшение лейкоцитоза (лейкоциты  $45,8 \times 10^9/\text{л}$ ), оставался лимфоцитоз (94 %), сохранялась анемия (гемоглобин 92 г/л, эритроциты  $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$ ), тромбоцитопения (тромбоциты  $80 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ 34 мм/ч.

Начата терапия ибрутинибом в дозе 420 мг/сут внутрь с февраля 2020 г. Через 6 мес. приема препарата отмечалась регрессия периферической и висцеральной лимфаденопатии, нормализация размеров

селезенки. УЗИ органов брюшной полости (12.08.20): сокращение размеров селезенки до  $125 \times 57$  мм. КТ органов грудной клетки через 9 мес. терапии (15.10.20): положительная динамика (увеличенных лимфатических узлов в средостении не выявляется). КТ органов брюшной полости (03.10.20): правая доля печени 184 мм, левая доля — 102 мм; селезенка  $110 \times 55 \times 53$  мм; абдоминальные и забрюшинные лимфатические узлы не увеличены.

Динамика показателей гемограммы на фоне терапии (1 год наблюдения) представлена на рис. 4–6.

За первые полгода от начала терапии ибрутинибом сохранялась анемия легкой степени, не ухудшающая качество жизни пациентки. В последующем за время наблюдения показатели красной крови были в пределах нормальных значений (см. рис. 4).

Число тромбоцитов на фоне лечения длительное время оставалось на субнормальных цифрах, достигая уровня  $53\text{--}85 \times 10^9/\text{л}$  (см. рис. 5), что сопровождалось умеренным геморрагическим синдромом на кожных покровах в виде петехиальной сыпи. Однако это не потребовало редукции дозы или отмены препарата. Тяжелых спонтанных кровотечений не отмечалось.

Лейкоциты и лимфоциты крови за весь период наблюдения (1 год от начала терапии) снижались равномерно (см. рис. 6). Ко времени подготовки статьи число лейкоцитов составляло  $3,3\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$  с умеренным преходящим относительным лимфоцитозом, что не ограничивало продолжения приема ибрутиниба.

В начале лечения периодически наблюдались проявления аллергического дерматита с кожным зудом, которые регрессировали при временном снижении дозы ибрутиниба. Тяжелых проявлений гематологической токсичности не отмечалось.

Прием ибрутиниба продолжен в стандартной дозе.

### Клиническое наблюдение 3

Пациентка Ф, 1957 года рождения. Дебют заболевания в возрасте 61 год. С сентября 2018 г. самостоятельно заметила увеличение лимфатического узла в паховой области слева, с июля 2019 г. — симптомы интоксикации. В анализе крови (06.08.19): гемоглобин 105 г/л, лейкоциты  $16,9 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 96 %, тромбоциты  $100 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 38 мм/ч. Обратилась к онкологу в декабре 2019 г. Иммуногистохимическое исследование (11.12.19): гистологическая картина и ИФТ соответствуют В-лимфоме из малых лимфоцитов/В-ХЛЛ.

Консультирована гематологом. Выявлена лимфаденопатия (конгломераты подчелюстных, шейных и подмышечных лимфатических узлов 1,5–3,0 см, паховые — до 2,5 см в диаметре). Печень и селезенка не пальпировались. В миелограмме (07.02.20): пунктат костного мозга умеренно клеточный, представлен зрелыми лимфоцитами (81,4 %). Гранулоцитарный (11 %) и эритроидный (5,7 %) ростки сужены. УЗИ органов брюшной полости (11.02.20): правая доля печени 105,9 мм, левая доля — 85,5 мм; селезенка  $133 \times 60$  мм.

Исследование FISH с ДНК-зондами (18.02.20): обнаружена делеция 17p13/мутация TP53 в 83 % ядер. ИФТ лимфоцитов периферической крови (07.02.20): иммунофенотип В-ХЛЛ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на мутационный статусIGHV-генов: гомология с

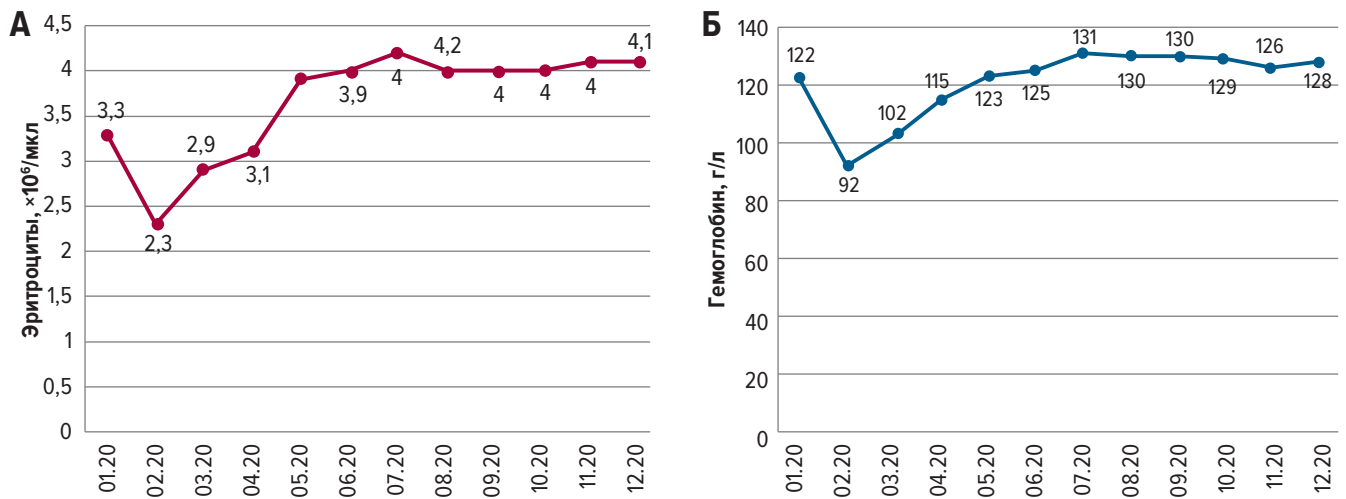


Рис. 4. Динамика (А) числа эритроцитов и (Б) концентрации гемоглобина на фоне терапии ибрутинибом у пациентки Р.

Fig. 4. The dynamics of (A) erythrocyte count and (B) hemoglobin level on ibrutinib therapy in a female patient R.

герминальным геном IGHV составляет не менее 98 % (гены IGHV не подвергались соматической мутации).

Клинический диагноз: хронический В-клеточный лимфолейкоз стадии В (Binet), II (Rai). Группа высокого риска (делеция 17p13/мутация TP53). Вариант ХЛЛ без мутации IGHV-генов. В динамике быстрое прогрессирование заболевания, конституциональные симптомы, анемия, наличие неблагоприятных молекулярно-биологических факторов прогноза. В анализе крови (04.03.20): гемоглобин 103 г/л, лейкоциты  $17,2 \times 10^9$ /л, лимфоциты 77 %, тромбоциты  $220 \times 10^9$ /л, СОЭ 70 мм/ч.

Учитывая наличие показаний к терапии, группу высокого риска ХЛЛ в качестве терапии первой линии назначен ибрутиниб в стандартной дозе. Начало терапии — март 2020 г. Через 9 мес. после начала приема ибрутиниба периферические лимфатические узлы сократились до 1,0–1,5 см, печень и селезенка не пальпировались. В анализе крови (17.01.21): гемоглобин 131 г/л, лейкоциты  $6,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты 43 %, тромбоциты  $150 \times 10^9$ /л, СОЭ 28 мм/ч.

Наглядные рисунки (диаграммы), отражающие динамику показателей гемограммы на фоне терапии,

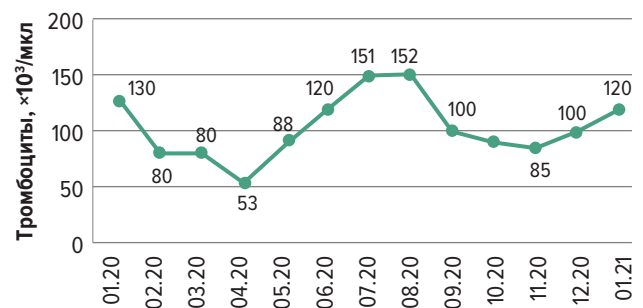


Рис. 5. Динамика числа тромбоцитов на фоне терапии ибрутинибом у пациентки Р.

Fig. 5. The dynamics of thrombocyte count on ibrutinib therapy in a female patient R.

не представлены ввиду короткого периода наблюдения за пациенткой Ф.

Побочные эффекты на фоне терапии не зафиксированы; лечение ибрутинибом продолжено в прежней дозировке.

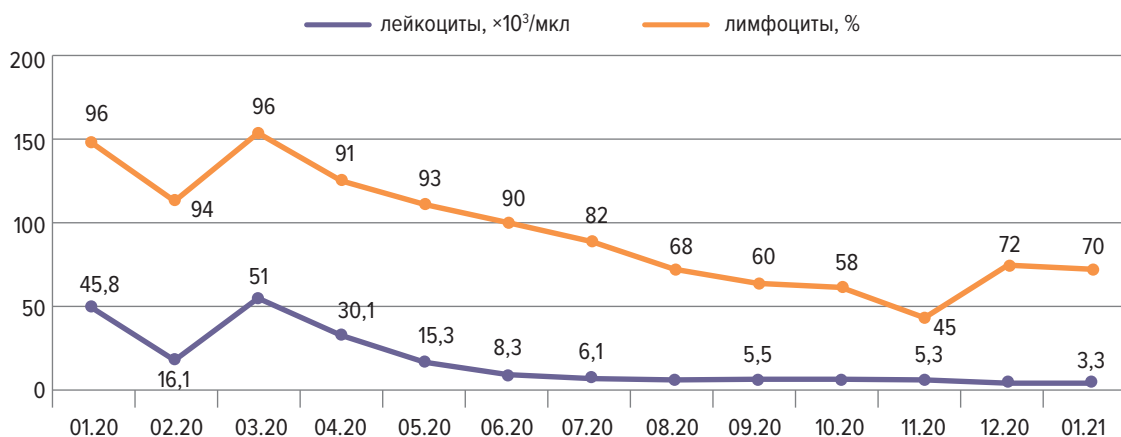


Рис. 6. Динамика числа лейкоцитов и лимфоцитов крови на фоне терапии ибрутинибом у пациентки Р.

Fig. 6. The dynamics of leukocyte and lymphocyte counts on ibrutinib therapy in a female patient R.

#### Клиническое наблюдение 4

Пациентка И., 1973 года рождения. Дебют заболевания в возрасте 46 лет. С марта 2020 г. отметила тяжесть в левом подреберье. Изменения в гемограмме выявлены случайно при обследовании у гинеколога перед оперативным лечением (миома матки). В анализе крови (06.06.20): гемоглобин 135 г/л, лейкоциты  $18,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты 76 %, тромбоциты  $190 \times 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч.

Консультирована гематологом. Выявлены единичные мелкие шейные лимфатические узлы до 1,5 см в диаметре. Печень и селезенка не пальпировались. В миелограмме (30.07.20): пунктат костного мозга гиперклеточный, лимфоциты 58,6 %. Гранулоцитарный росток сужен (21,8 %), эритроидный росток 15,2 %. УЗИ органов брюшной полости (01.08.20): печень КВР 165 мм, ККР 118 мм; селезенка  $110 \times 37$  мм.

Исследование FISH с ДНК-зондами (05.08.20): выявлена делеция 17p13/мутация TP53 в 49 % ядер. ИФТ лимфоцитов периферической крови (28.08.20): иммунофенотип В-ХЛЛ. ПЦР-анализ на мутационный статус IGTV-генов: гомология с герминальным геном IGTV составляет не менее 98 % (гены IGTV не подвергались соматической гипермутации).

Клинический диагноз: хронический В-клеточный лимфолейкоз стадии В (Binet), II (Rai). Группа высокого риска (делеция 17p13/мутация TP53). Вариант ХЛЛ без мутации IGTV-генов. Небольшая опухолевая масса в дебюте, есть конституциональные симптомы, лейкоцитоз с лимфоцитозом, наличие неблагоприятных молекулярно-биологических факторов прогноза; имеются показания для начала специфической терапии. В анализе крови (02.09.20): гемоглобин 130 г/л, лейкоциты  $21,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты 71 %, тромбоциты  $200 \times 10^9$ /л, СОЭ 17 мм/ч.

Пациентке назначен ибрутиниб в первой линии терапии. Начало приема препарата — сентябрь 2020 г. Через 5 мес. лечения периферические лимфатические узлы сократились до 1 см в диаметре, печень и селезенка не пальпировались. В анализе крови (11.01.21) показатели в пределах нормы: гемоглобин 131 г/л, лейкоциты  $8,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты 63 %, тромбоциты  $260 \times 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч.

Наглядные рисунки (диаграммы), отражающие динамику показателей гемограммы на фоне терапии, не представлены ввиду короткого периода наблюдения за пациенткой И.

Побочные эффекты на фоне приема ибрутиниба в стандартном режиме не зафиксированы, лечение продолжено в прежней дозе.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность и низкую степень токсичности в первой линии терапии ХЛЛ высокого риска. У пациентов молодого возраста отмечается более ранний положительный клинико-гематологический ответ по сравнению с лицами пожилого возраста. Переносимость препарата удовлетворительная, качество жизни пациентов не ухудшалось за весь период наблюдения и лечения.

Применение ибрутиниба в первой линии терапии позволяет эффективно снижать вероятность прогрессирования ХЛЛ, что особенно важно в группе пациентов с высоким риском (делеция 17p, мутации гена TP53).

#### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(2):185–217. doi: 10.6004/jccn.2020.0006.
2. Hallek MJ, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745–60. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. С. 179–200. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. pp. 179–200. (In Russ)]
4. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
5. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGTV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;127(3):303–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164–74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
7. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779–90. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
8. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt T, Eichhorst B. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014;124(4):49–62. doi: 10.1182/blood-2014-02-556399.
9. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(29):4473–9. doi: 10.1200/JCO.2009.278762.
10. Rossi D, Khiabani H, Spina V, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014;123(14):2139–47. doi: 10.1182/blood-2013-11-539726.
11. Никитин Е.А., Судариков А.Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. Клиническая онкогематология. 2013;6(1):59–67.

[Nikitin EA, Sudarikov AB. Highrisk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(1):59–67. (In Russ)]

**12.** Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454–62. doi: 10.1182/blood-2015-02-585059.

**13.** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.

**14.** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28. doi: 10.1056/NEJMoa1812836.

