

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Эффективность ибрутиниба в первой линии терапии у пациентов из группы высокого риска и во второй, третьей линиях при резистентном течении хронического лимфоцитарного лейкоза

Ibrutinib Efficacy in First-Line Therapy of High-Risk Patients Vs. Second- and Third-Line Therapies of Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia

Н.В. Куркина^{1,2}, Е.А. Репина¹, П.В. Волкова¹, А.А. Репин¹

NV Kurkina^{1,2}, EA Repina¹, PV Volkova¹, AA Repin¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Российская Федерация, 430005

¹ NP Ogarev National Research Mordovia State University, 68 Bolshevistskaya ul., Saransk, Russian Federation, 430005

² ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», ул. Ульянова, д. 32, Саранск, Российская Федерация, 430032

² Republican Clinical Hospital No. 4, 32 Ul'yanova ul., Saransk, Russian Federation, 430032

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

При выборе оптимальной специфической терапии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) наиболее обоснованным является выделение групп риска. Международным прогностический индекс для ХЛЛ учитывает такие параметры, как наличие неблагоприятных цитогенетических нарушений (*del(17p)/del(11q)*) и/или мутаций в гене *TP53*), мутационный статус генов, кодирующих вариативный регион тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV). Немутантный V(H)-статус нередко ассоциируется с такими прогностически неблагоприятными генетическими маркерами, как *del(17p)/del(11q)*, трисомия хромосомы 12 и мутации в гене *TP53*. Сочетание немутантного V(H)-статуса с неблагоприятными нарушениями кариотипа (*del(17p)/del(11q)*) ухудшает прогноз и показатели общей выживаемости. Кроме того, при ХЛЛ высокого риска отмечается недостаточная эффективность терапии с возможным развитием рефрактерности. Таргетная терапия (ингибиторы тирозинкиназы Брутона) как в первой линии, так и при резистентном течении ХЛЛ значительно повышает вероятность достижения долгосрочной ремиссии. В настоящей работе проведен сравнительный анализ клинико-гематологической эффективности и переносимости ибрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ у пациентов из группы высокого риска, а также во второй, третьей линиях при резистентном течении ХЛЛ. Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность и низкую степень токсичности. Лечение ибрутинибом в первой линии приводит к достижению более быстрого ответа и эффективно снижает вероятность прогрессирования ХЛЛ. Ибрутиниб в качестве терапии второй-третьей линии позволяет преодолеть резистентность, не ухудшая качества жизни пациентов.

Risk stratification appears to be the most valid criterion in decision-making regarding optimal specific therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). The CLL International Prognostic Index takes account of unfavorable cytogenetic abnormalities (*del(17p)/del(11q)*) and/or *TP53* gene mutations) as well as the mutation status of immunoglobulin heavy chain variable (IGHV) region genes. Unmutated V(H)-status is commonly associated with such prognostically unfavorable genetic markers as *del(17p)/del(11q)*, trisomy 12, and *TP53* mutation. The combination of unmutated V(H)-status with unfavorable karyotype abnormalities (*del(17p)/del(11q)*) negatively affects 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. Targeted therapy (Bcr tyrosine kinase inhibitors) both in first line and in resistant CLL considerably increases the probability of achieving long-term remission. The present paper provides the comparative analysis of clinical and hematological efficacy and tolerability of ibrutinib in first-line CLL therapy of high-risk patients as well as second- and third-line therapies of resistant CLL. Ibrutinib shows high efficacy and low toxicity. First-line ibrutinib treatment results in a faster response and effectively reduces the probability of CLL progression. Second- and third-line ibrutinib treatment allows to overcome CLL resistance without impairing patients' quality of life.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, группа высокого риска, делеция *del(17p)*, мутация в гене *TP53*, ибрутиниб, эффективность, токсичность.

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

Получено: 9 октября 2022 г.

Принято в печать: 28 февраля 2023 г.

Received: October 9, 2022

Accepted: February 28, 2023

Для переписки: Надежда Викторовна Куркина, канд. мед. наук, ул. Ульянова, д. 32, Саранск, Российская Федерация, 430032; тел.: +7(927)172-48-63; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

Для цитирования: Куркина Н.В., Репина Е.А., Волкова П.В., Репин А.А. Эффективность ибрутиниба в первой линии терапии у пациентов из группы высокого риска и во второй, третьей линиях при резистентном течении хронического лимфоцитарного лейкоза. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):209–12.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-209-212

For correspondence: Nadezhda Viktorovna Kurkina, MD, PhD, 32 Ul'yanova ul., Saransk, Russian Federation, 430032; Tel.: +7(927)172-48-63; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

For citation: Kurkina NV, Repina EA, Volkova PV, Repin AA. Ibrutinib Efficacy in First-Line Therapy of High-Risk Patients Vs. Second- and Third-Line Therapies of Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical oncohematology. 2023;16(2):209–12. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-209-212

ВВЕДЕНИЕ

Выбор терапии у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) зависит от многих причин [1]. Среди них:

- наличие факторов неблагоприятного прогноза (делеция *del(17p)*, мутация *TP53*, немутантный *V(H)*-статус);
- соматический статус пациента, возраст, сопутствующие заболевания;
- наличие противопоказаний к назначенному для лечения препарату;
- качество и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер его токсичности.

В зависимости от соматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний возможно распределение пациентов с ХЛЛ на группы с целью выбора оптимальной тактики и продолжительности терапии [2]. У пациентов с удовлетворительным соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией минимальной остаточной болезни, что приведет к увеличению продолжительности жизни. У пациентов преклонного возраста с наличием сопутствующих заболеваний важно достичь эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная [3].

Кроме того, для выбора оптимальной терапии ХЛЛ наиболее обоснованным является выделение групп риска. Международный прогностический индекс для ХЛЛ (CLL-IPI) базируется на следующих параметрах: наличие делеции *del(17p)* и/или *TP53*-мутаций, мутационный статус генов варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV), уровень $\beta 2$ -микроглобулина, стадия, возраст пациента [4, 9].

Выявление делеции *del(17p)/del(11q)* или мутации в гене *TP53* (группа высокого риска) связано с неблагоприятным прогнозом [5]. Скрининг на наличие *del(17p)* и *TP53*-мутаций позволяет идентифицировать группу больных с возможным развитием рефрактерности. Проведение этим пациентам таргетной терапии в первой линии значительно повышает вероятность достижения долгосрочной

ремиссии, а при использовании во второй-третьей линии позволяет преодолеть резистентность [6].

Даже при выявлении нарушений кариотипа (*del(17p)/TP53*-мутации) и/или мутаций в генах IGHV специфическая терапия ХЛЛ в начальных стадиях рекомендуется лишь при наличии стандартных показаний, к которым относятся симптомы интоксикации, аутоиммунные осложнения, нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, массивная лимфаденопатия и/или спленомегалия [7]. Преждевременное назначение терапии может выступать в роли фактора, способствующего появлению рефрактерных клонов опухолевых клеток. По этой причине не оправдано определять делецию *del(17p)* или *TP53*-мутации у больных без показаний к специфической терапии [8].

При наличии показаний для проведения специфической терапии ХЛЛ в группе высокого риска, особенно у пациентов с *del(17p)* и/или мутацией в гене *TP53*, наиболее эффективным представляется назначение лекарственных средств, направленных на ингибирование внутриклеточных ферментов, которые регулируют передачу сигналов по сигнальным путям В-клеточного рецептора (тирозинкиназы Брутона и фосфатидилинозитол-3-киназы) [9]. Одним из таких препаратов является ибрутиниб — блокатор тирозинкиназы Брутона. Ибрутиниб рекомендован в качестве терапии первой линии у больных с *del(17p)/TP53*-мутацией, а также при рефрактерном течении ХЛЛ в качестве второй-третьей линии [10, 11].

Цель работы — сравнить клиническую эффективность и переносимость ибрутиниба в качестве первой линии терапии у больных из группы высокого риска и во второй-третьей линии у пациентов с резистентных течением ХЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 15 пациентов (10 женщин и 5 мужчин) с поздними стадиями ХЛЛ (III–IV стадия по Rai, В/С по Binet). Диагноз ставили на основании морфологического, иммунологического исследований крови и костного мозга. Всем больным проводилось цитогенетическое исследование с целью определить молекулярно-биологические факторы неблагоприятного прогноза, ПЦР-анализ на мутационный статус генов IGHV.

Таблица 1. Побочные эффекты ибрутиниба в первой линии терапии у пациентов из группы высокого риска и во второй-третьей линии при резистентном течении ХЛЛ

Побочный эффект	Число пациентов	
	1-я группа	2-я группа
Геморрагический кожный синдром	1	1
ОРВИ	1	2
Инфекция, вызванная <i>Herpes simplex</i>	—	2
Хронический бронхит, обострение	—	1
Фарингит	—	2
Аутоиммунная гемолитическая анемия	1	3
Аллергические проявления (дерматит)	1	—

В зависимости от результатов FISH-исследования все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включено 7 пациенток с ХЛЛ высокого риска. У всех больных 1-й группы выявлены прогностически неблагоприятные нарушения кариотипа (*del(17p13)/TP53*-мутация). Эти больные в качестве терапии выбора в первой линии получали ибрутиниб в дозе 420 мг/сут внутрь. Во 2-ю группу включено 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины) с резистентным течением заболевания. Это пациенты с предшествующим лечением, которые получали ранее содержащие флударабин схемы, а также режимы иммунохимиотерапии. У пациентов 2-й группы на этапах предшествующей терапии была достигнута лишь частичная ремиссия ХЛЛ, прогрессирование заболевания отмечалось в среднем через 8 мес. после прекращения лечения. По этой причине по жизненным показаниям с учетом неблагоприятного прогноза всем пациентам 2-й группы был также назначен ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки (3 капсулы по 140 мг) внутрь до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Эффективность терапии оценивали по двум группам признаков (группа А — масса опухоли, группа В — восстановление костного мозга) как полную ремиссию, частичную ремиссию, стабилизацию и прогрессирование заболевания [8]. Кроме того, фиксировали возможные побочные эффекты и осложнения, возникающие на фоне приема препарата. Профиль токсичности оценивали в соответствии с критериями СТСАЕ. Терапия временно прекращалась при развитии инфекционных осложнений или тяжелой гематологической токсичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста больных в 1-й группе составила 53,5 года, во 2-й группе — 64,7 года. У пациентов из группы высокого риска отмечалось быстрое прогрессирование опухоли (выраженные симптомы интоксикации, увеличение размеров периферических лимфатических узлов и селезенки, нарастание лейкоцитоза с абсолютным лимфоцитозом в гемограмме). По результатам КТ органов брюшной полости выявлялись гепатоспленомегалия, системное увеличение абдоминальных, забрюшинных и брыжеечных лимфатических узлов. Показания к назначению специфической таргетной терапии имелись в среднем

через 6 мес. от даты постановки диагноза В-ХЛЛ. В 1-й группе 1 пациентка получала ибрутиниб с января 2017 г., 2 больных — с февраля 2019 г., 4 пациентов принимали препарат в течение 1 года.

Пациентам 2-й группы химио- либо иммунохимиотерапия назначалась в среднем через 1,5–2 года от постановки диагноза В-ХЛЛ ввиду сохранения соматической компенсации больного и удовлетворительных клинико-гематологических показателей. Пациенты получали 9–14 курсов химио- или иммунохимиотерапии, включавших схемы FC, RFC, а также режимы BR, R-CHOP. Непосредственные результаты лечения соответствовали критериям частичной ремиссии или стабилизации заболевания. Медиана времени до прогрессирования ХЛЛ составляла 8 мес. (диапазон 6–14 мес.). У 3 больных 2-й группы отмечались аутоиммунные осложнения в виде аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с частыми гемолитическими кризами, которые купировались введением ритуксимаба и пульс-терапией метилпреднизолоном. В связи с формированием вторичной химиорезистентности, неудовлетворительным контролем над опухолью, развитием угрожающих жизни осложнений возможности стандартных режимов иммунохимиотерапии признаны исчерпанными. В такой ситуации все пациенты 2-й группы переведены на вторую-третью линию терапии ибрутинибом в стандартной дозировке. 3 пациента из 2-й группы получали ибрутиниб с января 2017 г., 2 — в течение 3 лет, 3 — в течение 1 года.

В ходе динамического наблюдения за больными на фоне приема ибрутиниба отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика в обеих группах. У всех пациентов сократились в размерах периферические лимфатические узлы, нормализовались размеры селезенки и печени. У пациентов 1-й группы снижение и нормализация уровня лейкоцитов в гемограмме отмечались значительно раньше (через 2–3 мес. от начала терапии). У пациентов 2-й группы с химиорезистентным ХЛЛ число лейкоцитов в крови нормализовалось в среднем через 5–6 мес. от начала приема ибрутиниба. Ко времени оформления статьи у всех пациентов обеих групп достигнута полная ремиссия, купированы аутоиммунные осложнения. Транзиторный лимфоцитоз бывает частым проявлением на фоне приема ибрутиниба и не ограничивает продолжение терапии.

Переносимость препарата в обеих группах пациентов была удовлетворительной. Отмечались инфекционные осложнения, преимущественно вирусного генеза (ОРВИ, *Herpes simplex*), которые не требовали отмены препарата или снижения его дозы (табл. 1). Инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, бронхит) диагностировались редко. Все осложнения купировались приемом антибактериальных или противовирусных препаратов. Следует отметить, что в 1-й группе инфекционные осложнения наблюдались значительно реже, чем у пациентов 2-й группы с рефрактерным течением ХЛЛ.

У 1 пациентки из 1-й группы в начале терапии ибрутинибом имели место проявления аллергического дерматита, которые регрессировали при кратковременном снижении дозы препарата. В дальнейшем подобные кожные проявления не повторялись, прием ибрутиниба продолжался в полной дозировке.

У 4 из 15 пациентов, включенных в настоящее исследование, имелись аутоиммунные осложнения в дебюте заболевания. За время наблюдения и терапии ибрутинибом отмечался однократный эпизод АИГА у пациентки из 1-й группы, который был купирован ритуксимабом и пульс-терапией метилпреднизолоном. Во 2-й группе аутоиммунные гемолитические кризы зафиксированы у 3 пациентов на фоне приема ибрутиниба. У одного из них отмечался рецидивирующий характер гемолиза эритроцитов в течение 1,5 года наблюдения. В настоящее время гемолитические кризы у пациентов не зафиксированы.

На фоне приема ибрутиниба у 2 больных однократно отмечался эпизод геморрагического синдрома с проявлениями на кожных покровах при числе тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$, который был купирован назначением этамзилата и транексамовой кислоты. Признаки тяжелой гематологической токсичности не наблюдались ни в одной из исследуемых групп.

Полная ремиссия длительностью 5 лет достигнута у 1 пациентки, получавшей ибрутиниб в первой линии, и у 3 пациентов из 2-й группы с резистентным течением ХЛЛ. Остальные пациенты получали терапию ибрутинибом более короткий период времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность, удовлетворительную переносимость и низкую степень токсичности при лечении ХЛЛ у пациентов из группы высокого риска и при рефрактерном/резистентном течении заболевания. У пациентов 1-й группы (высокий риск) отмечался более ранний положительный клинико-гематологический ответ по сравнению с рефрактерными к лечению больными ХЛЛ, получавшими ибрутиниб во второй-третьей линии терапии.

Применение ибрутиниба в первой линии терапии позволяет эффективно снизить вероятность прогрессирования ХЛЛ, что особенно важно в группе высокого риска у пациентов с делецией *del(17p)*, мутациями в гене *TP53*. Применение ибрутиниба в качестве терапии второй-третьей линии позволяет преодолеть химиорезистентность, не ухудшая качества жизни пациентов.

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: Н.В. Куркина, Е.А. Репина.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Н.В. Куркина, Е.А. Репина.

Подготовка рукописи: Н.В. Куркина.

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/jncn.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. The 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/S1473-2045(16)30029-8.
5. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt T, Eichhorst B. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;12(4):49–62. doi: 10.1182/blood-2014-02-556399.
6. 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.
7. Rossi D, Khiabanian 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.
8. 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)]
9. 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.
10. 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.
11. 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.