

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза у пациентов старше 60 лет из групп высокого и очень высокого риска

*Н.В. Куркина<sup>1,2</sup>, Е.А. Репина<sup>1</sup>, Е.И. Горшенина<sup>1,2</sup>, В.О. Куркина<sup>1</sup>, П.В. Волкова<sup>1</sup>, А.А. Репин<sup>1</sup>*

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

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

### Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy for High- and Very-High-Risk Patients over 60 Years of Age

*NV Kurkina<sup>1,2</sup>, EA Repina<sup>1</sup>, EI Gorshenina<sup>1,2</sup>, VO Kurkina<sup>1</sup>, PV Volkova<sup>1</sup>, AA Repin<sup>1</sup>*

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

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

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость ибрутиниба у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) старше 60 лет из групп высокого и очень высокого риска.

**Материалы и методы.** В исследование включено 18 пациентов с ХЛЛ в возрасте 60 лет и старше. В соответствии с возрастными критериями пациенты распределены в две группы. В 1-ю группу включено 10 пациентов в возрасте 60–70 лет (медиана 64,5 года), во 2-ю — 8 пациентов в возрасте 71 год и старше (медиана 75,8 года); женщин и мужчин было поровну. Всем больным проводились молекулярно-генетические исследования с целью выявить факторы неблагоприятного прогноза, а также определить мутационный статус генов IGHV. По результатам цитогенетического исследования нарушения кариотипа, включая делецию 17p, обнаружены у 3 пациенток 60, 66 и 77 лет соответственно. У всех больных имел место вариант ХЛЛ без мутации в генах IGHV. Пациенты получали ибрутиниб в дозе 420 мг/сут внутрь в качестве терапии первой или второй линии.

**Результаты.** Все пациенты имели отягощенный коморбидный статус. Медиана наблюдения в 1-й возрастной группе составила 28 мес. (диапазон 18–42 мес.), во 2-й — 46 мес. (диапазон 12–78 мес.). В 1-й группе у 2 больных с del(17p) достигнута полная ремиссия, у 3 — частичная ремиссия (ЧР). У остальных 5 пациентов, получавших ибрутиниб в течение 12 мес., констатирована ЧР с лимфоцитозом. Во 2-й группе у 5 из 8 больных достигнута ЧР с купированием аутоиммунных осложнений, у 3 — ЧР с лимфоцитозом. Переносимость препарата в обеих группах удовлетворительная. Признаков тяжелой гематологической токсичности не отмечалось ни в одной из исследованных групп.

**Заключение.** Выбор ибрутиниба для лечения ХЛЛ у пациентов 60 лет и старше из групп высокого и очень высокого риска является оптимальным. Это подтверждается удобством формы препарата в виде капсул для приема внутрь, высокой эффективностью, отсутствием синдрома лизиса опухоли, удовлетворительной переносимостью и приемлемым профилем токсичности.

#### ABSTRACT

**Aim.** To assess the efficacy and tolerability of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL) therapy for high- and very-high-risk patients over 60 years of age.

**Materials & Methods.** The study enrolled 18 CLL patients aged 60 and older. The patients were stratified by age: group 1 included 10 patients aged 60–70 years (median age 64.5 years) and group 2 included 8 patients aged ≥ 71 years (median age 75.8 years); there was equal number of men and women. All patients were subjected to molecular genetic analysis to identify poor prognosis factors and determine the IGHV gene mutation status. The cytogenetic analysis revealed karyotypic abnormalities including 17p deletion in 3 female patients aged 60, 66, and 77 years, respectively. All the patients had CLL without mutation in IGHV genes. They received ibrutinib 420 mg/day per os as first- and second-line therapies.

**Results.** All patients showed aggravated comorbidity. The median follow-up was 28 months (range 18–42 months) in age group 1 and 46 months (range 12–78 months) in group 2. In group 1, a complete remission in 2 patients with del(17p) and a partial remission (PR) in 3 patients were achieved. PR with lymphocytosis was reported in the rest of 5 patients treated with ibrutinib for 12 months. In group 2, PR with the management of autoimmune complications in 5 out of 8 patients and PR with lymphocytosis in 3 patients were reported. The drug was well tolerated in both groups. No signs of severe hematological toxicity were observed in either of them.

**Conclusion.** The choice of ibrutinib for high- and very-high-risk CLL patients aged 60 and older appeared to be optimal. This is also proved by the ease of administration of oral capsules, high efficacy, absence of tumor lysis syndrome, good tolerability, and acceptable toxicity profile.

**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:** 4 августа 2023 г.

**Принято в печать:** 2 декабря 2023 г.

**Received:** August 4, 2023

**Accepted:** December 2, 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., Горшенина Е.И. и др. Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза у пациентов старше 60 лет из групп высокого и очень высокого риска. Клиническая онкогематология. 2024;17(1):37–42.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-37-42

*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, Gorshenina EI, et al. Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy for High- and Very-High-Risk Patients over 60 Years of Age. Clinical oncohematology. 2024;17(1):37–42. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-37-42

## ВВЕДЕНИЕ

Большую часть от общего числа пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) составляют лица старше 60 лет. В 30 % случаев начальные стадии заболевания характеризуются медленно прогрессирующим течением и назначения противоопухолевой терапии не требуется. При этом продолжительность жизни этой категории больных ХЛЛ сопоставима с общепопуляционной. Показания к противоопухолевой терапии возникают только при наличии признаков прогрессирования болезни (таких, как массивная лимфаденопатия и/или спленомегалия, конституциональные симптомы, быстрое увеличение лимфоцитоза в крови, признаки недостаточности костного мозга, наличие аутоиммунных осложнений).

Выявление маркеров неблагоприятного прогноза, таких как делеции del(17p)/del(11q) или мутации в гене *TP53*, позволяет отнести пациентов к группе высокого или очень высокого риска [1, 2]. Однако даже при обнаружении нарушений кариотипа и/или мутаций в генах, кодирующих вариабельные регионы тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV), на начальных стадиях течения ХЛЛ при отсутствии отчетливых симптомов прогрессирования терапия не назначается. Преждевременное начало лечения, особенно у пациентов старше 60 лет, может способствовать появлению рефрактерного клона опухолевых клеток [3].

У пациентов пожилого возраста из-за снижения функционального состояния органов и систем, наличия сопутствующих заболеваний возникают некоторые сложности при определении тактики лечения. Сопутствующие заболевания оказывают неблагоприятное влияние на показатели общей выживаемости и приводят к большей частоте осложнений на фоне иммунохимиотерапии [4]. Таким образом, цели противоопухолевого лечения ХЛЛ определяются не только характером течения болезни и возрастом пациентов, но и наличием сопутствующих заболеваний [5].

При ХЛЛ стремление к достижению полной ремиссии (ПР) с эрадикацией минимальной остаточной болезни у пациентов старше 60 лет не всегда является

уместным, поскольку такой подход не приводит к увеличению продолжительности жизни. Цель терапии ХЛЛ у пациентов пожилого и старческого возраста с наличием сопутствующих заболеваний заключается в достижении эффективного контроля над опухолью, что позволяет избежать неоправданной токсичности [6]. У пациентов старческого возраста с признаками органной недостаточности возможно паллиативное лечение [7, 8].

При наличии показаний к началу терапии ХЛЛ в группе пациентов с высоким риском наиболее эффективным считается назначение таргетных лекарственных препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК) [9]. Ибрутиниб — блокатор ВТК, зарегистрирован для терапии в первой линии у больных с делецией 17p/мутацией в гене *TP53*, а также при рефрактерном течении ХЛЛ [10]. Отсутствие миелотоксичности, в т. ч. кумулятивной, позволяет применять этот препарат длительно даже у пожилых пациентов.

С 2004 г. с целью разработать новые методы и схемы лечения ХЛЛ проводились клинические исследования, в которых пациенты распределялись в группы с учетом возраста и коморбидного статуса [6]. В ряде клинических исследований (PCYC-1102-CA, RESONATE-2, ALLIANCE, ILLUMINATE) была показана эффективность и относительная безопасность ибрутиниба в режиме монотерапии и в сочетании с моноклональными анти-CD20-антителами у пациентов пожилого возраста [11, 12]. В собственных публикациях мы ранее описывали сравнительную эффективность ибрутиниба в первой линии терапии у пациентов из группы высокого риска, а также во второй и третьей линиях при рефрактерном течении ХЛЛ. В настоящей работе мы приводим собственные сравнительные данные по эффективности ибрутиниба у пациентов в возрасте старше 60 лет.

**Цель настоящего исследования** — оценить эффективность и переносимость ибрутиниба у больных ХЛЛ старше 60 лет из групп высокого и очень высокого риска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 18 пациентов с ХЛЛ в возрасте 60 лет и старше. Диагноз поставлен на осно-

вании физикального исследования, цитологического исследования крови (лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, клетки лейколиза), данных миелограммы (лимфоидная пролиферация), иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови и/или костного мозга. У всех пациентов подтвержден В-клеточный вариант ХЛЛ. При КТ органов грудной клетки определялись признаки системного поражения лимфатических узлов в средостении, корнях легких. При УЗИ/КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечались гепатоспленомегалия, системное увеличение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов. Всем больным проводились молекулярные и цитогенетические исследования с целью подтвердить или исключить наличие *del(17p)/del(11q)* либо мутаций в гене *TP53*, а также определить мутационный статус *IGHV*-генов.

В соответствии с возрастными критериями пациенты распределены в две группы. В 1-ю группу включено 10 больных (4 женщины и 6 мужчин) в возрасте 60–70 лет, во 2-ю — 8 (3 мужчины и 5 женщин) в возрасте 71 год и старше. По результатам цитогенетического исследования *del(17p)* обнаружена у 3 женщин в возрасте 60, 66 и 77 лет соответственно. У всех пациентов имел место немутантный вариант ХЛЛ по *IGHV*-генам. В соответствии с критериями международного прогностического индекса (CLL-IPI), разработанного для ХЛЛ, 3 больных с *del(17p)* по сумме баллов 7–10 отнесены к группе с очень высоким риском прогрессирования, а 15 пациентов по сумме баллов 4–6 составили группу с высоким риском [13, 14].

Все больные из 1-й группы получали ибрутиниб в дозе 420 мг/сут внутрь в качестве терапии первой линии. Во 2-й возрастной группе 4 из 8 больных ранее получали лечение по схемам FCR, BR. Достигнута лишь частичная ремиссия (ЧР), отмечалось быстрое прогрессирование болезни в среднем через 8 мес. после прекращения лечения. Пациенты 2-й группы также получали ибрутиниб в стандартной дозе 420 мг/сут внутрь в качестве первой ( $n = 4$ ) и второй ( $n = 4$ ) линий терапии.

Эффективность терапии оценивали по двум группам параметров (группа А — конституциональные симптомы и масса опухоли, группа В — кровотоечение). Констатировали ПР, ЧР, ЧР с лимфоцитозом, стабилизацию и прогрессирование заболевания [2]. Кроме того, фиксировали возможные побочные эффекты и осложнения, возникающие на фоне приема ибрутиниба. Профиль токсичности оценивали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (CTCAE v.5.0). Терапия временно прекращалась при развитии инфекционных осложнений или тяжелой гематологической токсичности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Анализ эффективности

Согласно существующим системам стадирования ХЛЛ, все 10 пациентов в возрасте до 70 лет со II стадией по Rai/стадией В по Binet отнесены к группе

промежуточного риска в соответствии с критериями CLL-IPI. В возрасте 71 год и старше 3 пациента по сумме баллов имели высокий риск (стадия III по Rai, стадия С по Binet), а 5 — промежуточный риск в соответствии с критериями CLL-IPI.

Все пациенты 1-й возрастной группы получали ибрутиниб в качестве первой линии терапии: с февраля 2020 г. ( $n = 2$ ), с сентября 2021 г. ( $n = 3$ ) и с января 2022 г. ( $n = 5$ ).

Во 2-й группе 4 пациентам в качестве первой линии назначалась иммунохимиотерапия по схемам FCR, BR (6–8 циклов) в среднем через 3,5–4 года после постановки диагноза ХЛЛ на ранних стадиях болезни. Флударабин-содержащие циклы иммунохимиотерапии сопровождались выраженной миелотоксичностью, длительной нейтропенией, вторичным иммунодефицитным состоянием и инфекционными осложнениями. Достигнута только ЧР. Медиана времени до прогрессирования составила 8 мес. (диапазон 6–14 мес.). У 3 больных отмечались аутоиммунные осложнения в виде аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с частыми гемолитическими кризами, которые купировались введением ритуксимаба и пульс-терапией метилпреднизолоном. В связи с резистентным течением ХЛЛ, отсутствием контроля над опухолью, частыми осложнениями и старческим возрастом пациенты из возрастной категории 71 год и старше также отнесены к группе высокого риска. По жизненным показаниям у этой категории больных ХЛЛ назначался ибрутиниб в стандартной дозе 420 мг/сут внутрь в качестве второй линии терапии. Во 2-й возрастной группе 3 пациента получали ибрутиниб в течение 6,5 года (с января 2017 г.), 2 — в течение 4 лет, 3 — в течение 1 года.

Все пациенты имели отягощенный коморбидный статус. Наиболее часто в качестве сопутствующих отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь), опорно-двигательного аппарата (остеохондроз позвоночника, остеоартроз), гепатобилиарной системы и ЖКТ (хронический холецистит, хронический панкреатит, гастрит). Реже выявлялись заболевания мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит), дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза, а также вторые солидные злокачественные опухоли (табл. 1).

У 1 пациента 68 лет из 1-й группы ранее диагностированы опухоли щитовидной железы после хирургического лечения в 2016 г. и предстательной железы после комбинированного лечения в 2021 г. У пациента 79 лет из 2-й группы подтверждена меланома кожи лобной области с изъязвлением после хирургического лечения в марте 2023 г. Терапия ибрутинибом у этих больных проводилась в стандартной дозировке, переносимость удовлетворительная.

Частота сопутствующих заболеваний в исследуемых группах пациентов была сопоставимой.

В ходе динамического наблюдения за больными на фоне приема ибрутиниба отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика в обеих группах. У всех пациентов сократились в размере периферические лимфатические узлы, нормализова-

**Таблица 1.** Частота сопутствующих заболеваний у больных ХЛЛ старше 60 лет ( $n = 18$ )

Заболевание	Число пациентов	
	1-я группа (60–70 лет, $n = 10$ )	2-я группа (71–77 лет, $n = 8$ )
Гипертоническая болезнь	6	5
ИБС, стенокардия напряжения	2	1
Остеохондроз позвоночника	3	2
Остеоартроз крупных суставов	6	6
ДЭП смешанного генеза	2	1
Хронический гастрит	6	7
Хронический холецистит	4	3
Хронический панкреатит	2	3
Хронический пиелонефрит	3	2
Мочекаменная болезнь	1	—
Рак предстательной железы	1	—
Рак щитовидной железы	1	—
Меланома кожи лобной области	—	1

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

**Таблица 2.** Побочные эффекты в период приема ибрутиниба у больных ХЛЛ старше 60 лет

Побочный эффект	Число пациентов	
	1-я группа ( $n = 10$ )	2-я группа ( $n = 8$ )
Геморрагический кожный синдром	—	2
ОРВИ	5	7
Инфекция, вызванная HSV 1-го типа	—	2
Хронический бронхит	—	1
Фарингит	—	2
АИГА	—	3
Аллергические проявления (дерматит)	1	—
Диарея	1	1

HSV — вирус простого герпеса; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

лись 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 резистентным течением ХЛЛ число лейкоцитов в среднем нормализовалось через 5–6 мес. от начала приема ибрутиниба.

Медиана наблюдения в 1-й возрастной группе составила 28 мес. (диапазон 18–42 мес.). У 2 пациентов с del(17p) достигнута ПР, у 3 — ЧР; у 5 пациентов, получавших ибрутиниб в течение 12 мес., зарегистрирована ЧР с лимфоцитозом.

Медиана наблюдения во 2-й группе составила 46 мес. (диапазон 12–78 мес.). Ни у одного из них прогрессирования заболевания не отмечено, все больные ко времени анализа оставались под наблюдением. У 5 пациентов достигнута ЧР, купированы аутоиммунные осложнения. У 3 больных зарегистрирована ЧР с лимфоцитозом. Транзиторный лимфоцитоз является частым проявлением на фоне приема ибрутиниба в течение 1-го года лечения и не ограничивает его продолжение.

### Анализ безопасности

Переносимость ибрутиниба в обеих группах пациентов была удовлетворительной. У некоторых больных отмечались инфекционные осложнения преимущественно вирусного генеза (ОРВИ, герпес-вирусная инфекция 1-го типа), которые не требовали отмены препарата или редукции его дозы (табл. 2). Инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, бронхит) диагностировались редко. Перечисленные осложнения купировались приемом антибактериальных или противовирусных препаратов. В 1-й возрастной группе инфекционные осложнения фиксировались значительно реже, чем у пациентов с первично-рефрактерным течением ХЛЛ (2-я группа).

У 1 пациента из 1-й группы в начале приема ибрутиниба зафиксированы проявления аллергического дерматита, которые регрессировали при кратковременной редукции дозы препарата. В дальнейшем подобные симптомы не повторялись, прием препарата продолжался в полной дозе.

У 3 пациентов 2-й группы отмечались аутоиммунные осложнения в дебюте заболевания. За время наблюдения и терапии ибрутинибом имел место однократный эпизод АИГА у 1 пациента, который был купирован ритуксимабом и пульс-терапией метилпреднизолоном. У больных 1-й группы аутоиммунные гемолитические осложнения не выявлены. Сердечно-сосудистых осложнений за весь период наблюдения и лечения не зафиксировано в обеих группах.

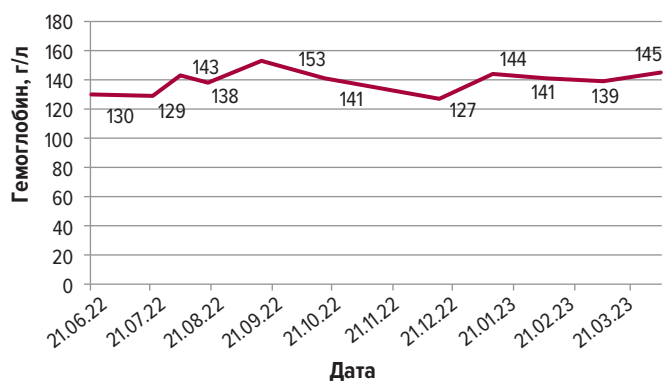
На фоне приема ибрутиниба у 2 больных 2-й группы однократно отмечался эпизод геморрагических высыпаний на коже при числе тромбоцитов  $50 \times 10^9/\text{л}$ , который был купирован приемом этамзилата и транексамовой кислоты. Признаков тяжелой гематологической токсичности не наблюдалось ни в одной из исследуемых групп.

Заслуживает интереса следующее клиническое наблюдение В-ХЛЛ у пациента с двумя последовательно диагностированными вторыми злокачественными солидными опухолями в анамнезе.

### Клиническое наблюдение

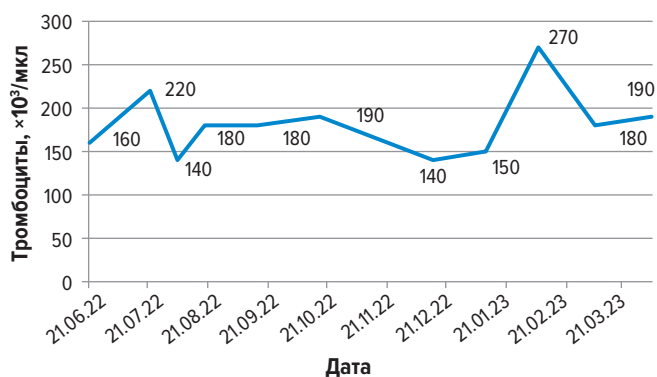
Пациент, 68 лет, наблюдался у онколога с 2016 г. по поводу рака щитовидной железы. Тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией выполнена 24.08.2016 г. В 2021 г. диагностирована вторая злокачественная опухоль — рак предстательной железы T2N0M0. Проведено комплексное лечение: радикальная простатэктомия, тазовая лимфаденэктомия с двух сторон (18.06.2021 г.); гормонотерапия; лучевая терапия на ложе предстательной железы и зоны регионарного лимфооттока. Ко времени диагностики ХЛЛ лечения по поводу злокачественных опухолей не получал.

С марта 2021 г. появились симптомы интоксикации (общая слабость, потливость, лихорадка) и отмечалось увеличение подмышечных лимфатических узлов. При плановом обследовании по поводу опухоли предстательной железы выявлены изменения в крови в виде анемии легкой степени (гемоглобин 108 г/л), умеренного лейкоцитоза с абсолютным



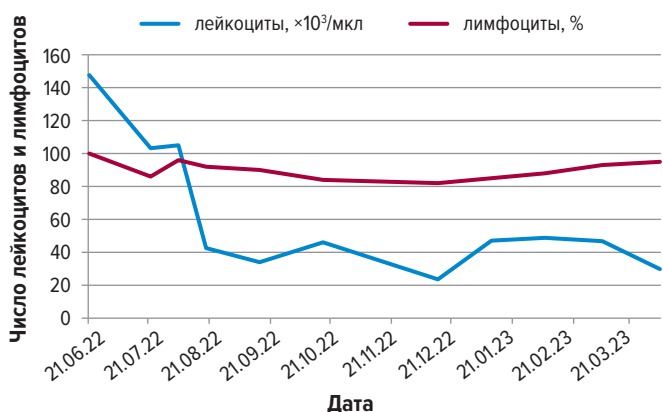
**Рис. 1.** Динамика концентрации гемоглобина на фоне приема ибрутиниба у больного ХЛЛ 68 лет из группы высокого риска по системе CLL-IPI

**Fig. 1.** Hemoglobin dynamics in a CLL-IPI high-risk patient aged 68 years on ibrutinib therapy



**Рис. 2.** Динамика числа тромбоцитов в крови на фоне приема ибрутиниба у того же больного

**Fig. 2.** Blood platelet dynamics on ibrutinib therapy in the same patient



**Рис. 3.** Динамика числа лейкоцитов и лимфоцитов в крови на фоне приема ибрутиниба у того же больного

**Fig. 3.** Blood leucocyte and lymphocyte dynamics on ibrutinib therapy in the same patient

лимфоцитозом (лейкоциты  $31,5 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 66 %), числа тромбоцитов  $190 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 9 мм/ч. Миелограмма от 16.06.2021 г.: пунктат костного мозга умеренно клеточный, лимфоциты составляют 74 %.

Выполнена биопсия аксиллярного лимфатического узла 30.03.2022 г. Гистологическая картина и иммунофенотип соответствуют В-ХЛЛ (опухоль положительная по CD20, CD5, dcl-2, CD23; отрицательная по CD10, CD3).

Результаты ПЭТ-КТ от 29.04.2022 г.: щитовидная железа удалена, в ложе железы без очагов фиксации фтордезоксиглюкозы (ФДГ); в динамике увеличение количества множественных яремных и подчелюстных лимфатических узлов до 15 мм в диаметре; аксиллярные и медиастинальные лимфатические узлы с обеих сторон увеличены; селезенка увеличена в длине до 190 мм; увеличение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства до 11 мм с фоновой фиксацией ФДГ.

Мутационный статус IGHV-генов от 17.05.2022 г.: гомология с герминальным геном вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов составляет не менее 98 % (немутантный вариант В-ХЛЛ). Иссле-

дование FISH с ДНК-зондами от 18.05.2022 г.: делеция 17p13/мутация в гене *TP53* не выявлены.

Клинический диагноз: В-клеточный ХЛЛ, стадия В (Binet), II (Rai) с вовлечением периферических, внутригрудных, внутри- и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки. Группа высокого риска (немутантный вариант IGHV-генов). Отмечалось быстрое прогрессирование опухоли. В анализе крови от 21.05.2022 г.: гемоглобин 103 г/л, гиперлейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (лейкоциты  $147,6 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 100 %), тромбоциты  $160 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 4 мм/ч.

Учитывая коморбидный статус пациента, пожилой возраст (68 лет), а также факторы неблагоприятного прогноза ХЛЛ в виде немутантного варианта болезни по IGHV-генам, в качестве терапии первой линии назначен ибрутиниб в стандартной дозе 420 мг/сут. Лечение начато 22.05.2022 г.

Через полгода от начала приема ибрутиниба достигнуто существенное сокращение размеров периферических лимфатических узлов; печень и селезенка нормальных размеров.

Динамика показателей гемограммы в течение 1 года приема ибрутиниба отражена на рис. 1–3.

Число тромбоцитов на фоне лечения ибрутинибом в течение 9 мес. оставалось в пределах нормальных значений. Дважды при уровне тромбоцитов  $140 \times 10^9/\text{л}$  имел место геморрагический синдром в виде кожной сыпи. За 9 мес. наблюдения больного в период приема ибрутиниба число лейкоцитов снижалось постепенно; наибольший пик снижения отмечался в течение 4 мес. от начала приема ибрутиниба (содержание лейкоцитов уменьшилось практически в 4 раза — со  $147,6$  до  $42,6 \times 10^9/\text{л}$ ). Ко времени анализа данных наблюдался умеренный лейкоцитоз ( $29,8 \times 10^9/\text{л}$ ). Сохранялся лимфоцитоз, не ограничивавший продолжение терапии ибрутинибом.

За весь период наблюдения в течение 9 мес. показатели красной крови оставались в пределах нормальных значений.

Переносимость препарата удовлетворительная, проявлений гематологической токсичности не отмечалось. Прием ибрутиниба продолжен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность, удовлетворительную переносимость и низкую степень токсичности при лечении ХЛЛ у пациентов старше 60 лет из групп высокого и очень высокого риска по системе CLL-IPI. У пациентов в возрасте 60–70 лет отмечается более быстрый положительный клинико-гематологический эффект по сравнению с больными ХЛЛ в возрасте 71 год и старше, получавшими ибрутиниб во второй линии терапии.

Применение ибрутиниба у пациентов 60 лет и старше в первой линии терапии позволяет эффективно снижать вероятность прогрессирования ХЛЛ, что особенно важно в группе очень высокого риска с делецией 17p, немутантным вариантом ХЛЛ по IGHV-генам. Применение ибрутиниба в качестве терапии второй линии позволяет преодолеть резистентное течение ХЛЛ, не ухудшая качество жизни пожилых пациентов.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Н.В. Куркина.

**Сбор и обработка данных:** Н.В. Куркина, Е.И. Горшенина, Е.А. Репина.

**Предоставление материалов исследования:** Н.В. Куркина.

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

**Подготовка рукописи:** Н.В. Куркина.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.2009.27.8762.
- 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.
- 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)]
- 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.
- 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/jnccn.2020.0006.
- Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Руководство для клиницистов под ред. Е.А. Никитина. М., 2021. 436 с.  
[Nikitin EA, ed. *Khronicheskii limfoleikoz. Sovremennaya diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya klinitsistov*. (Chronic lymphocytic leukemia. Current methods of diagnosis and treatment. A clinician's manual.) Moscow; 2021. 436 p. (In Russ)]
- 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.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных 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 zabolevanii*. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. pp. 179–200. (In Russ)]
- 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.
- 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.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43–56. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
- Munir T, Brown JR, O'Brien S, 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(12):1353–63. doi: 10.1002/ajh.25638.
- 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.
- 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.