

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Применение ибрутиниба при рефрактерном течении хронического лимфолейкоза и у пациентов группы высокого риска

Н.В. Куркина^{1,2}, Е.А. Репина¹, Н.Н. Машнина²

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация, 430032

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

РЕФЕРАТ

Несмотря на успехи иммунохимиотерапии хронического лимфолейкоза, существуют определенные трудности подбора терапии у пациентов с рефрактерным течением заболевания, аутоиммунными гемолитическими осложнениями, а также в группах высокого риска с наличием цитогенетических изменений. Применение препарата из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона — ибрутиниба — позволяет преодолеть резистентность к противоопухолевому лечению без ухудшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, иммунохимиотерапия, ибрутиниб, рефрактерность, рецидив.

Получено: 21 января 2018 г.

Принято в печать: 10 мая 2019 г.

Для переписки: Надежда Викторовна Куркина, канд. мед. наук, ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация, 430032; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

Для цитирования: Куркина Н.В., Репина Е.А., Машнина Н.Н. Применение ибрутиниба при рефрактерном течении хронического лимфолейкоза и у пациентов группы высокого риска. Клиническая онкогематология. 2019;12(3):278–81.

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-278-281

LYMPHOID TUMORS

The Use of Ibrutinib in Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and in High-Risk Patients

NV Kurkina^{1,2}, EA Repina¹, NN Mashnina²

¹ NP Ogarev Mordovia National Research State University, 68 Bol'shevistskaya str., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430032

² Republican Clinical Hospital No. 4, 32 Ul'yanova str., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430032

ABSTRACT

Despite advances in chemo-immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia, a choice of therapy is a frequent challenge in patients with a refractory form of the disease, autoimmune hemolytic complications, and also in high-risk patients with cytogenetic changes. The use of Bruton's tyrosine kinase inhibitors, allows to overcome the resistance to anticancer therapy without adverse effects on patients' quality of life.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, chemo-immunotherapy, ibrutinib, refractoriness, relapse.

Received: January 21, 2018

Accepted: May 10, 2019

For correspondence: Nadezhda Viktorovna Kurkina, MD, PhD, 68 Bol'shevistskaya str., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation, 430032; e-mail: nadya.kurckina@yandex.ru

For citation: Kurkina NV, Repina EA, Mashnina NN. The Use of Ibrutinib in Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and in High-Risk Patients.

Clinical oncohematology. 2019;12(3):278–81 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-278-281

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухоль иммунокомпетентной системы, клеточный субстрат которой представлен морфологически зрелыми лимфоцитами. Лейкозные клетки при ХЛЛ происходят из одного предшественника, т. е. представляют собой «продукт» моноклоновой пролиферации. Особенность лимфоцитов при ХЛЛ заключается в их функциональной неполноценности, нарушении механизмов антителообразования, что способствует возникновению у больных различных инфекционных осложнений. Вследствие развития иммунодефицита при ХЛЛ часто отмечаются аутоиммунные осложнения.

Существуют значительные трудности при лечении больных с рецидивами и рефрактерным течением ХЛЛ. Резистентность к иммунохимиотерапии при данном заболевании имеет неблагоприятное прогностическое значение. Более всего изучена и доказана связь между рефрактерностью и делецией 17p/мутациями гена *TP53*.

Международной группой экспертов из Германии и США (2012 г.) предложена стратификация больных ХЛЛ на группы риска [1]. Выделяются категории наивысшего, высокого и низкого риска. К группе наивысшего риска относятся пациенты с делецией 17p или мутациями гена *TP53*, с рефрактерностью к флударабину, а также больные, у которых длительность ремиссии после комбинированной иммунохимиотерапии (FR, FCR, BR) составляет менее 24 мес. Маловероятно, что применение содержащих флударабин курсов приведет у данной группы больных ХЛЛ к полной ремиссии и долгосрочным результатам выживаемости. Группу высокого риска составляют больные ХЛЛ с делецией 11q и высоким уровнем $\beta 2$ -микроглобулина [1, 2]. Эти пациенты нуждаются в назначении альтернативных препаратов с иным механизмом действия. К группе низкого риска относятся пациенты без делеций 17p и 11q, без мутации гена *TP53*, с низким уровнем $\beta 2$ -микроглобулина. В этой группе больных прогноз наиболее благоприятен и возможно сокращение объема терапии.

Тирозинкиназа Брутона является важным компонентом сигнального пути В-клеточного рецептора и других сигнальных путей, которые при их неправильном функционировании в результате генетической мутации могут стимулировать развитие В-клеточных злокачественных новообразований [3]. Препарат ибрутиниб, представляющий таргетный ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона, позволяет преодолеть химиорезистентность и улучшить качество жизни пациентов с ХЛЛ [4–7].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и переносимость ибрутиниба при лечении больных из группы высокого риска и с резистентным течением ХЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находятся 3 пациента (2 женщины и 1 мужчина) с ХЛЛ (III–IV стадия по K. Rai, В/С стадия

по J. Binet). Возраст больных 56, 54 и 62 года соответственно. Диагноз установлен на основании иммуноморфологического исследования крови и костного мозга. Больным проводилось цитогенетическое исследование крови с целью определить факторы неблагоприятного прогноза. Все пациенты получали несколько курсов химиотерапии (от 9 до 14), включающие флударабин-содержащие схемы, а также режимы иммунохимиотерапии, включающие моноклональные антитела (ритуксимаб) и бендамустин. Время до прогрессирования заболевания составило 6, 10 и 14 мес. соответственно. По жизненным показателям, с учетом неблагоприятного прогноза всем пациентам была назначена терапия ибрутинибом в дозе 420 мг в сутки (3 капсулы по 140 мг) до прогрессирования ХЛЛ или развития неприемлемой токсичности. Эффективность терапии оценивали по двум группам признаков (группа А — масса опухоли, группа В — восстановление показателей 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. Терапию временно прекращали при развитии инфекционных осложнений или тяжелой гематологической токсичности.

Клиническое наблюдение 1

Больная Б.М.Д., 56 лет. Диагноз ХЛЛ IIВ стадии установлен в мае 2012 г. По данным иммунофенотипирования костного мозга подтвержден В-клеточный вариант заболевания, цитогенетические аномалии (делеция 17p или мутации гена *TP53*) не выявлены. КТ органов брюшной полости показала гепатоспленомегалию (вертикальный размер правой доли печени 182,7 мм, левой доли — 126,9 мм; селезенка 151,6 × 89,3 × 144,4 мм), увеличение забрюшинных и брыжеечных лимфатических узлов до 13,4 × 17,1 мм. Проведено 4 курса FC, достигнута частичная ремиссия, сохранявшаяся в течение 6 мес. В дальнейшем 2 курса RFC прекращены в связи с аллергической реакцией на ритуксимаб типа отека Квинке. Кроме того, отмечалось отсутствие ответа на содержащие бендамустин режимы лечения. По данным контрольной КТ органов брюшной полости сохранялись гепатоспленомегалия (вертикальный размер правой доли печени 168,6 мм, левой доли — 123,8 мм; селезенка 132,5 × 100,2 × 156,2 мм), увеличение забрюшинных, брыжеечных и паховых лимфатических узлов до 16,4 × 17,5 мм. В связи с формированием резистентности, невозможностью контроля над опухолью и развитием угрожающего жизни осложнения в виде аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) возможности стандартных режимов иммунохимиотерапии признаны исчерпанными. Пациентка переведена на третью линию терапии ибрутинибом, которая начата с января 2017 г.

Переносимость препарата в течение 2 лет удовлетворительная. При терапии ибрутинибом однократно отмечался эпизод геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении ($50 \times 10^9/\text{л}$), который был купирован приемом транексамовой кислоты. Кроме

того, были инфекционные осложнения, преимущественно вирусного генеза (ОРВИ, herpes labialis), которые не требовали отмены препарата или снижения его дозы. Лечение ибрутинибом продолжается.

Клиническое наблюдение 2

Больной М.Г.И., 54 года. Диагноз В-ХЛЛ установлен в ноябре 2010 г., подтвержден данными иммунофенотипирования. В течение 1,5 года специфическая терапия не проводилась. С августа 2012 г. заболевания прогрессировало, проведено 2 курса FC. В связи с прогрессированием ХЛЛ и развитием АИГА пациент в дальнейшем получил 4 курса иммунохимиотерапии R-СНОР, достигнута частичная ремиссия. С февраля 2015 г. появились В-симптомы, курсы R-СНОР были возобновлены (проведено еще 6 курсов), лечение завершено в августе 2015 г. С апреля 2016 г. отмечались рецидивы АИГА, которые были купированы введением ритуксимаба и пульс-терапией метилпреднизолоном. Аутоиммунные осложнения развивались на фоне прогрессирования основного заболевания. Пациенту выполнено FISH-исследование (флуоресцентная гибридизация *in situ*) с ДНК-зондами (28.07.2016 г.); делеции 17p13/*TP53* не выявлено. Пациент получил 2 курса BR с частичным эффектом. Однако с декабря 2016 г. вновь зафиксированы дальнейшее прогрессирование заболевания (нарастание В-симптомов, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, гиперлейкоцитоза с числом лейкоцитов $95 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитозом в формуле крови до 98 %), рецидивы АИГА.

С учетом крайне неблагоприятного прогноза, формирования вторичной резистентности, развития рецидивов АИГА возможности стандартных режимов иммунохимиотерапии признаны исчерпанными. По жизненным показаниям больному назначена терапия ибрутинибом в стандартной дозе под контролем гемограммы. Прием ибрутиниба начат с июня 2017 г., переносимость препарата удовлетворительная. В течение 1,5 года терапии отмечался однократный эпизод АИГА, который был купирован введением моноклональных антител и пульс-терапией метилпреднизолоном.

Клиническое наблюдение 3

Больная С.Е.А., 62 года. Диагноз В-ХЛЛ установлен в августе 2017 г., подтвержден данными морфологического, иммунологического исследований крови и костного мозга. По результатам цитогенетического исследования методом FISH выявлена делеция 17p13. За 3 мес. наблюдения отмечалось бурное прогрессирование заболевания: в 2 раза увеличились размеры лимфатических узлов, удвоилось количество лейкоцитов в гемограмме (с $12 \times 10^9/\text{л}$ до $25 \times 10^9/\text{л}$), нарастали симптомы интоксикации. По данным КТ грудной клетки отмечались признаки поражения лимфатических узлов средостения, корней легких, периферических лимфатических узлов. По результатам КТ брюшной полости и малого таза установлены признаки поражения абдоминальных (до $31,8 \times 19,5$ мм), забрюшинных лимфатических узлов (до $26,6 \times 23,5$ мм), гепатоспленомегалия (вертикальный размер правой доли печени 218,9 мм, левой доли — 112,4 мм; селезенка $109,1 \times 58,8 \times 114,8$ мм).

При наличии выявленной цитогенетической аномалии стандартные режимы иммунохимиотерапии неэффективны, характеризуются существенной миелотоксичностью с развитием инфекционных осложнений. Оптимальным препаратом, который рекомендуется пациентам с ХЛЛ высокого риска по жизненным показаниям, является ибрутиниб в дозе 420 мг/сут. Терапия начата с января 2018 г. Переносимость препарата удовлетворительная.

В течение года лечения и наблюдения за пациенткой уровень лейкоцитов снизился с $25,6 \times 10^9/\text{л}$ до нормальных значений ($5,6 \times 10^9/\text{л}$), число лимфоцитов в крови 38–52 %, анемии или тромбоцитопении не установлено. По результатам контрольной КТ брюшной полости и малого таза отмечается положительная динамика: уменьшились признаки системного поражения абдоминальных ($17,4 \times 16,0$ мм), забрюшинных лимфатических узлов (до $17,9 \times 14,1$ мм), размеры печени и селезенки (вертикальный размер правой доли печени 226,2 мм, левой доли — 96,8 мм; селезенка $99,9 \times 52,9 \times 95,3$ мм). Терапия продолжается в прежней дозе. Осложнений нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 2 пациентов цитогенетические аномалии (делеция 17p/мутации гена *TP53*) не наблюдались, но имели место вторичная химиоиммунорезистентность, быстрое прогрессирование опухолевого процесса и наличие аутоиммунных гемолитических кризов. У третьей пациентки с ХЛЛ высокого риска также отмечался постоянно рецидивирующий гемолиз эритроцитов, что привело к невозможности назначения флударабин-содержащих режимов химиотерапии и контроля над опухолью. Кроме того, у больной выявлена делеция 17p13.

В ходе динамического наблюдения за больными на фоне терапии ибрутинибом отмечается положительная клинико-лабораторная динамика. Эффект имел место в среднем через 5–6 мес. от начала приема ибрутиниба. У всех пациентов достигнута частичная ремиссия, купированы аутоиммунные осложнения. Преходящий лимфоцитоз — ожидаемое нежелательное явление на фоне приема ибрутиниба и не ограничивает продолжение терапии [9].

Переносимость ибрутиниба удовлетворительная. Среди нежелательных явлений у 2 больных зарегистрированы обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, бронхит, ОРВИ) и рецидивы герпетической инфекции. У 1 пациентки отмечались геморрагические проявления (петехии I степени), которые не требовали отмены препарата или снижения дозы. Инфекционные осложнения купировались приемом антибактериальных или противовирусных препаратов. Признаки гематологической токсичности не выявлялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность при лечении рефрактерного ХЛЛ у пациентов группы

высокого риска. Препарат характеризуется удовлетворительной переносимостью, низкой степенью токсичности и позволяет получить быстрый противоопухолевый ответ.

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.

Подготовка рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в публикации статьи компании Janssen Pharmaceutical Companies (Швейцария).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, et al. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101. doi: 10.1182/blood-2011-11-312421.
2. 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)]
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32–42. doi: 10.1056/nejmoa1215637.
4. Kii LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, et al. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res*. 2013;3(1):71–83.
5. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2820–2. doi: 10.1200/jco.2012.43.3748.
6. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497–506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038.
7. Имбрувика® (инструкция по медицинскому применению). Джонсон & Джонсон (Россия). Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/imbruvica__43861. Ссылка активна на 21.01.2019.
[Imbruvica® (package insert). Johnson & Johnson (Russia). Available from: https://www.vidal.ru/drugs/imbruvica__43861. (accessed 21.01.2019) (In Russ)]
8. Chavez J, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Core Evid*. 2013;8:37–45. doi: 10.2147/CE.S34068.
9. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.
[Savchenko VG, ed. *Programmnoe lechenie zabolevanii sistemy krovi: sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevanii sistemy krovi*. (Program treatment of blood system diseases: collection of diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2012. 1056 p. (In Russ)]

