

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

### Промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования: 2-летний опыт применения ибрутиниба при рецидивах и рефрактерном течении мантийноклеточной лимфомы в реальной клинической практике

*В.И. Воробьев, В.А. Жеребцова, Е.И. Дубровин, Л.А. Быченкова, Ю.Б. Кочкарева, Л.А. Муха, В.Л. Иванова, Н.К. Хуажева, В.В. Птушкин*

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность и токсичность монотерапии ибрутинибом у больных с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ).

**Материалы и методы.** Ибрутиниб у данной категории пациентов применяется с апреля 2016 г. Критериями для назначения препарата служили возраст старше 18 лет и наличие подтвержденного диагноза ЛКМЗ с выявлением ядерной гиперэкспрессии циклина D1 или наличием транслокации t(11;14)(q13;q32). Тяжелый соматический статус, панцитопения, инфекционные осложнения (за исключением угрожающих жизни), бластоидный вариант, число линий предшествующей терапии не считались противопоказаниями для назначения ибрутиниба. Препарат использовался в дозе 560 мг внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования или достижения непереносимой токсичности.

**Результаты.** С 20 апреля 2016 г. по 6 апреля 2018 г. терапия ибрутинибом начата у 42 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ. Медиана возраста составила 69 лет (диапазон 40–81 год); мужчины — 64 %; ECOG > 2 баллов — 14 %; бластоидный вариант — 38 %; медиана числа предшествующих линий терапии — 2 (диапазон 1–11). Частота общего ответа составила 85 % (полная ремиссия 35 %); 57 % (24/42) пациентов продолжают лечение ибрутинибом с длительностью приема 4–667 дней. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составила 365 дней (95%-й доверительный интервал 31–698 дней). Медиана общей выживаемости не достигнута. При бластоидном варианте медиана БСВ составила 92 дня, в альтернативной группе медиана не была достигнута и БСВ составила 76 % на 12 мес. ( $p < 0,001$ ). Переносимость ибрутиниба в большинстве случаев была удовлетворительной. Самыми распространенными

## LYMPHOID TUMORS

### Intermediate Results of Prospective Observational Study: The 2-year Experience of Ibrutinib Therapy in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in Clinical Practice

*VI Vorob'ev, VA Zherebtsova, EI Dubrovin, LA Bychenkova, YuB Kochkareva, LA Mukha, VL Ivanova, NK Khuazheva, VV Ptushkin*

SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

#### ABSTRACT

**Aim.** To assess efficacy and toxicity of ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL).

**Materials & Methods.** In this group of patients ibrutinib has been used since April 2016. Ibrutinib administration criteria were the age > 18 years and the confirmed MCL diagnosis with nuclear hyperexpression of cyclin D1 and t(11;14)(q13;q32) translocation. Poor physical status, pancytopenia, infectious complications (except for life-threatening conditions), blastoid variant, and the number of previous treatment lines were not regarded as contraindications to ibrutinib therapy. Oral ibrutinib was administered once a day at a dose of 560 mg before progression and until intolerable toxicity was observed.

**Results.** From April 20, 2016 to April 6, 2018 ibrutinib therapy was provided to 42 patients with relapsed/refractory MCL. The median age was 69 years (range 40–81); 64 % of patients were men; ECOG > 2 was registered in 14 % of patients; 38 % of patients had blastoid variant; the median number of previous treatment lines was 2 (range 1–11). The overall response rate was 85 % (35 % were in complete remission); 57 % (24/42) of patients remain on ibrutinib treatment for the period of 4–667 days. The median event-free survival (EFS) was 365 days (95% confidence interval was 31–698 days). The median overall survival was not achieved. In blastoid variant the median EFS was 92 days, in the alternative group the median was not achieved and EFS was 76 % for 12 months ( $p < 0.001$ ). In the majority of cases ibrutinib was well tolerated by patients. The most common complications were myalgia and muscle cramps (57 % cases), diarrhea (46 %, and grade 3 in 5 % cases), hemorrhagic complications (63 %, all of them of grade 1–2), and arrhythmia (7 %). Infectious complications were reported in 31 % of patients. In one case the start of ibrutinib treatment appeared

ми осложнениями были миалгия и мышечные судороги (57 % наблюдений), диарея (46 %, III степени в 5 % случаев), геморрагические осложнения (63 %, все I–II степени тяжести), нарушения сердечного ритма (7 %). Инфекционные осложнения отмечены у 31 % больных. В 1 случае начало терапии ибрутинибом осложнилось нейтропенией IV степени. Относительная интенсивность дозы составила более 98 % (диапазон 91,6–100 %). Коррекция терапии ибрутинибом (уменьшение дозы или перерыв в приеме) из-за токсичности или планируемых оперативных вмешательств имела место у 10 (24 %) пациентов. Никому из принимавших ибрутиниб не потребовалось полностью прекратить лечение из-за осложнений.

**Заключение.** Полученные данные по применению ибрутиниба в реальной клинической практике сопоставимы с результатами международных многоцентровых исследований (PCYC-1104, SPARK и RAY). Благоприятный профиль токсичности и довольно высокая скорость противоопухолевого ответа позволяют назначать данный препарат при тяжелом соматическом статусе, низком уровне форменных элементов крови и даже при наличии инфекционных осложнений. В то же время ряд побочных эффектов, часть из которых проявляется только через 6 мес. терапии, делает необходимым постоянный врачебный мониторинг за пациентами, особенно при подготовке к любым оперативным вмешательствам.

**Ключевые слова:** лимфома из клеток мантийной зоны, ибрутиниб, рецидив, рефрактерное течение, таргетная терапия.

**Получено:** 4 ноября 2018 г.

**Принято в печать:** 11 февраля 2019 г.

*Для переписки:* Владимир Иванович Воробьев, канд. мед. наук, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: morela@mail.ru

*Для цитирования:* Воробьев В.И., Жеребцова В.А., Дубровин Е.И. и др. Промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования: 2-летний опыт применения ибрутиниба при рецидивах и рефрактерном течении мантийноклеточной лимфомы в реальной клинической практике. Клиническая онкогематология 2019;12(2):165–72.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-165-172

to be problematic due to neutropenia of grade 4. Relative dose intensity was > 98 % (range 91.6–100 %). In 10 (24 %) patients ibrutinib treatment had to be adjusted (dose reduction or treatment interruption) due to toxicity and planned surgeries. None of ibrutinib recipients had to completely discontinue ibrutinib therapy due to complications.

**Conclusion.** These data on the use of ibrutinib in actual clinical practice are comparable with the results of international multicenter studies (PCYC-1104, SPARK, and RAY). Reduced toxicity profile and rather high speed of antitumor response allow for ibrutinib administration in cases of poor physical status, low blood count, and even infectious complications. However, some adverse effects are manifested not earlier than after 6-month treatment, which calls for continuous monitoring, especially when preparing for surgeries.

**Keywords:** mantle cell lymphoma, ibrutinib, relapse, refractory course, targeted therapy.

**Received:** November 4, 2018

**Accepted:** February 11, 2019

*For correspondence:* Vladimir Ivanovich Vorob'ev, MD, PhD, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: morela@mail.ru

*For citation:* Vorob'ev VI, Zherebtsova VA, Dubrovin EI, et al. Intermediate Results of Prospective Observational Study: The 2-year Experience of Ibrutinib Therapy in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2019;12(2):165–72 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-165-172

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) является редким подтипом В-клеточных лимфом, составляющим около 6 % всех неходжкинских лимфом. Заболевают преимущественно мужчины старшей возрастной группы [1–2]. В большинстве случаев заболевание характеризуется агрессивным и рецидивирующим течением с медианой общей выживаемости около 3 лет и отсутствием плато на кривой безрецидивной выживаемости [3–4]. Интенсивная индукционная терапия с включением высоких доз цитарабина и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) позволила увеличить медиану ОВ до 10 лет, но только в группе молодых пациентов [5–9]. У пациентов старше 60–65 лет режи-

мами выбора остаются R-СНОР-подобные схемы или различные комбинации на основе ритуксимаба и бендамустина. Общий ответ (ОО) при этих схемах составляет 80–90 % случаев, однако медиана бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) не превышает 18 и 36 мес. соответственно [10–13]. Кроме того, следует отметить, что использование цитостатических препаратов даже в стандартных дозах у пациентов старшей возрастной группы нередко осложняется неприемлемой токсичностью и поэтому отменяется. Таким образом, прогресс в терапии ЛКМЗ лежит в области создания инновационных препаратов, нацеленных на механизмы лимфомогенеза, с приемлемым профилем токсичности.

Среди новых таргетных препаратов, продемонстрировавших определенную эффективность при ЛКМЗ, можно выделить бортезомиб, леналидомид,

темсиролимус, ибрутиниб и венетоклакс [14–18]. Наибольшей активностью среди них в качестве монотерапии обладают ибрутиниб и венетоклакс с ОО до 70 %, однако клинический опыт применения венетоклакса пока крайне ограничен.

Ибрутиниб является первым в классе ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК) — представителя цитоплазматических киназ Тес-семейства, имеющих особое значение в передаче сигналов от В-клеточного рецептора (BCR) к ядру лимфоцита [19]. Активация BCR и его нижележащих сигнальных путей играет жизненно важную роль в функционировании нормальных и злокачественных В-клеток, включая модуляцию ядерной транскрипции, а также регуляцию пролиферации, дифференцировки, выживания и миграции В-лимфоцитов [20–27]. Ибрутиниб необратимо связывается с остатком цистеина (Cys-481) в активном сайте ВТК, блокируя ее функцию. В доклинических исследованиях препарат продемонстрировал ингибирование передачи сигналов BCR с индукцией апоптоза в линиях клеток ЛКМЗ *in vitro* [22]. Кроме того, отмечены активность и безопасность препарата в доклинических исследованиях на животных [21].

Уже на ранних стадиях клинических исследований стало ясно, что ибрутиниб обладает выраженной эффективностью при лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ. В первом исследовании у 7 из 9 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ был достигнут ответ, причем у 3 из них констатирована полная ремиссия (ПР). Большинство нежелательных явлений имело слабую степень выраженности, и самыми частыми из них были диарея, тошнота, усталость и миалгия. Осложнения III–IV степени тяжести были редкими и чаще включали цитопению (< 15 %) [28].

В ходе регистрационного исследования PCYC-1104 II фазы 111 пациентов с ЛКМЗ получали ибрутиниб в дозе 560 мг внутрь 1 раз в сутки. Медиана возраста пациентов — 68 лет (диапазон 40–84 года). ОО составил 68 % при частоте ПР 21 %. Наиболее распространенными осложнениями I–II степени были диарея, тошнота, слабость и геморрагические осложнения. При медиане наблюдения 26,7 мес. расчетная медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 13 мес., а медиана ОВ — 22,5 мес. [29].

В России препарат зарегистрирован в конце 2015 г., а его реальное применение вне рамок клинических исследований стало возможным с 2016 г. В настоящей статье представлен анализ результатов применения ибрутиниба в реальной клинической практике у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Применение ибрутиниба у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ в гематологическом центре ГКБ им С.П. Боткина (Москва) начато с апреля 2016 г. В качестве критериев для назначения терапии служили возраст пациентов старше 18 лет и наличие подтвержденного диагноза ЛКМЗ путем выявления в опухолевых клетках гиперэкспрессии циклина D1

или транслокации t(11;14)(q13;q32) при соответствующем иммунофенотипе. Тяжелый соматический статус, низкое число эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, инфекционные осложнения (за исключением угрожающих жизни), бластоидный вариант, число линий предшествующей терапии не считались противопоказаниями для назначения ибрутиниба. Противопоказаниями служили отсутствие приверженности к терапии и возможности ежедневного приема больным 4 капсул препарата. Критериями исключения были предшествующая терапия ингибиторами ВТК, невозможность смены антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (варфарина) и вовлечение ЦНС.

Ибрутиниб назначали в дозе 560 мг внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Первичным критерием эффективности были показатели БСВ. Под «событием» понимали факт прогрессирования, полную отмену препарата из-за токсичности и смерть от любой причины. Вторичными критериями эффективности служили частота полного ответа и ОО (полная ремиссия + частичная ремиссия) в соответствии с классификацией Лугано [30], а также безопасность лечения. Длительность ответа на терапию ибрутинибом менее 60 дней расценивалась как его отсутствие, а заболевание рассматривалось как резистентное к препарату.

Токсичность оценивалась по шкале СТCAE, версия 4.03. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SPSS, версия 16.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С 20 апреля 2016 г. по 6 апреля 2018 г. терапия ибрутинибом начата у 42 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ. Медиана возраста составила 69 лет (диапазон 40–81 год). Большинство больных (67 %) были старше 65 лет, мужчин было 64 %, у 14 % пациентов соматический статус по шкале ECOG > 2 баллов. Уже на момент начала терапии у 1 пациентки отмечалась нейтропения IV степени, у других 2 — тромбоцитопения IV степени. Бластоидный вариант ЛКМЗ к началу лечения ибрутинибом имел место у 38 % пациентов. У 3 (7 %) больных до начала терапии отмечался лейкоцитоз более  $50 \times 10^9/\text{л}$  преимущественно за счет опухолевых лимфоцитов. Медиана числа линий предшествующего лечения составила 2 (диапазон 1–11). Ритуксимаб на предыдущих этапах лечения получали все больные, СНОР-подобные схемы — 79 %, бендамустин — 62 %, цитарабин в дозе более  $4 \text{ г}/\text{м}^2$  на курс — 21 %. Режимы, содержащие препараты платины, применялись у 14 % пациентов, бортезомиб — у 12 %, флударабин — у 12 %, гемцитабин — у 12 %, лучевая терапия — у 12 %. Высокодозная химиотерапия с аутоТГСК выполнена у 4 (9,5 %) больных. Зоны массивного опухолевого поражения (> 10 см) имели место в 26 % случаев. Почти половина пациентов (43 %) была резистентной к последней линии терапии, предшествующей ибрутинибу (табл. 1).

ОО и частота полного ответа оценены у 40 из 42 больных (у 2 пациентов период наблюдения был менее 60 дней). ОО составил 85 %, при этом у 35 %

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 42)

Показатель	Число пациентов, %
Пол	
Мужчины	64
Женщины	36
Возраст к началу терапии, лет	
< 65	33
65–74	43
≥ 75	24
Статус по шкале ECOG, баллы	
0–2	86
3–4	14
Линии терапии	
1	38
2–3	45
≥ 4	17
Вариант ЛКМЗ к началу терапии ибрутинибом	
Классический	62
Бластоидный	38
Предшествующая терапия	
Ритуксимаб	100
СНОР-подобные схемы	79
Бендамустин	62
Цитарабин > 4 г/м <sup>2</sup> на курс	21
Проводимая терапия	
Препараты платины	14
Бортезомиб	12
Флударабин	12
Гемцитабин	12
Лучевая терапия	12
АутоТГСК	9,5
Лейкоцитоз > 50 × 10 <sup>9</sup> /л	7
Массивное опухолевое поражение (> 10 см)	26
Резистентность к последней линии терапии, предшествующей ибрутинибу	43

аутоТГСК — трансплантация аутологических гемопоэтических клеток;  
ЛКМЗ — лимфома из клеток мантийной зоны.

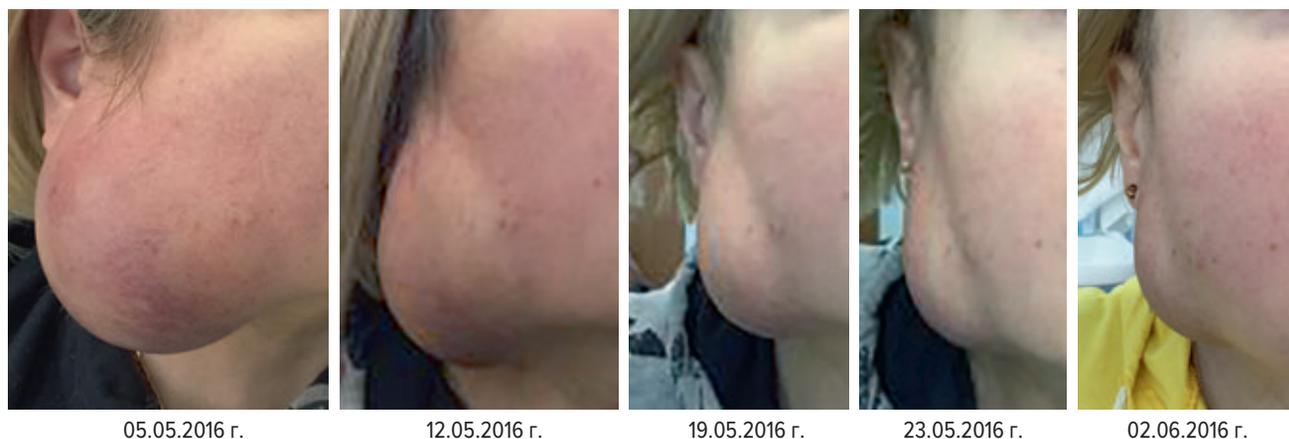
больных достигнута ПР. Во время приема ибрутиниба произошел 1 летальный исход по причинам, не связанным с терапией или прогрессированием ЛКМЗ. Имел место метастаз предшествующего рака легкого в головной мозг. Другой случай летального исхода, причина которого не установлена, констати-

рован через 30 дней приема ибрутиниба. В остальных 13 наблюдениях летальный исход развивался после констатации прогрессирования заболевания и прекращения терапии ибрутинибом (13 из 42; 31 %). Таким образом, к 6 апреля 2018 г. умерло 38 % (15/42) больных. У 7 % (3/42) пациентов с развившейся рефрактерностью к ибрутинибу проводится альтернативная противоопухолевая терапия. В настоящее время 57 % (24/42) больных продолжают лечение ибрутинибом с длительностью приема препарата от 4 до 667 дней (рис. 1).

Медиана БСВ у всех 42 пациентов, включенных в настоящее исследование, составила 365 дней (95%-й доверительный интервал 31–698 дней) (рис. 2). Медиана ОВ не достигнута.

БСВ была определена отдельно для классического и бластоидного вариантов заболевания, выявленных на любом этапе до начала лечения ибрутинибом (в дебюте или рецидиве). При бластоидном варианте медиана БСВ составила только 92 дня, в то время как в альтернативной группе с классическим вариантом она не была достигнута. БСВ на 12 мес. составила 76 %. Различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Переносимость ибрутиниба в большинстве случаев была удовлетворительной. Наиболее частые побочные эффекты не превышали I–II степень тяжести. Самыми распространенными осложнениями были миалгия и мышечные судороги (57 % случаев), диарея (46 %, III степени в 5 % случаев), геморрагические осложнения, чаще в виде петехиальной сыпи и небольших по площади внутрикожных кровоизлияний (63 %, все I–II степени тяжести). Однократные трансфузии тромбоконцентрата выполнены 2 (5 %) больным в связи с тромбоцитопенией IV степени (в обоих случаях на 1-й неделе терапии ибрутинибом). Нарушения сердечного ритма констатированы у 7 % пациентов, у одного развилась постоянная форма мерцательной аритмии (во всех случаях прием ибрутиниба продолжен). Инфекционные осложнения отмечены у 31 % больных (у 21,5 % — I–II степени, у 9,5 % — III степени). Преимущественно встречались инфекции верхних дыхательных путей и пневмонии, синуситы, герпетические осложнения, 1 случай абсцесса в области правого локтевого сустава.



05.05.2016 г.

12.05.2016 г.

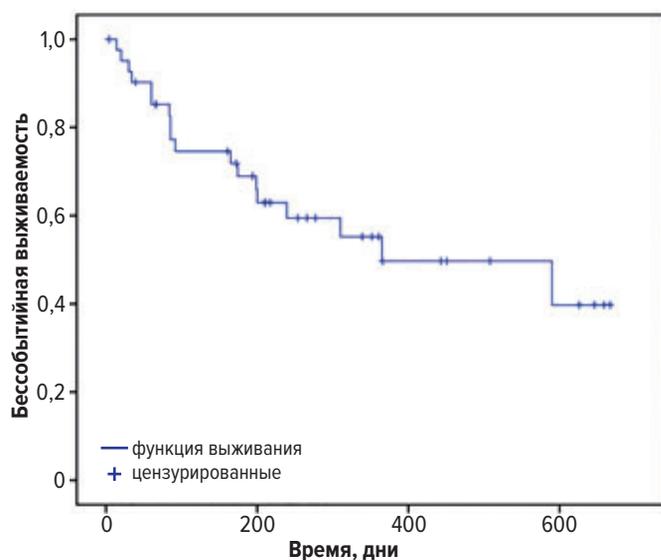
19.05.2016 г.

23.05.2016 г.

02.06.2016 г.

Рис. 1. Клиническое наблюдение динамики ответа на терапию ибрутинибом, начатой 05.05.2016 г.

Fig. 1. A case report of response dynamics to ibrutinib-inducing treatment started on May 5, 2016



**Рис. 2.** Бессобытийная выживаемость 42 пациентов, принимавших ибрутиниб, с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы из клеток мантийной зоны

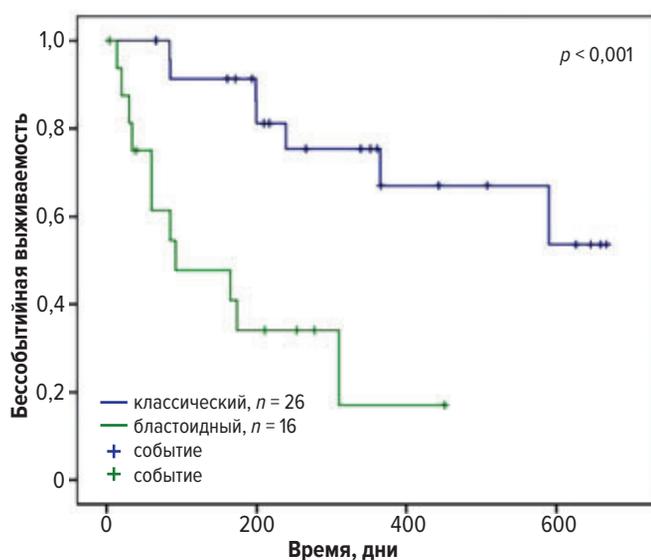
**Fig. 2.** Event-free survival of 42 ibrutinib recipients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma

У 1 пациентки к началу терапии ибрутинибом имела место нейтропения IV степени. Доза препарата в первые 2 нед. приема была снижена, а затем ибрутиниб был отменен в связи с сохраняющейся нейтропенией. Проводилась стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором до восстановления безопасного уровня нейтрофилов ( $> 1 \times 10^9/\text{л}$ ), после чего терапия ибрутинибом была продолжена в полной дозе 560 мг в сутки.

Увеличение уровня лейкоцитов более  $20 \times 10^9/\text{л}$  при их нормальном исходном содержании («перераспределительный лейкоцитоз») отмечено у 3 пациентов. Ни у одного из них он не превысил  $90 \times 10^9/\text{л}$ . Клинически значимый синдром лизиса опухоли не был зарегистрирован ни у одного больного.

Дополнительная коррекция гипертензии потребовалась у 4 (9,5 %) больных. Антикоагулянтная терапия была модифицирована у 1 пациента: варфарин был заменен на ривароксабан. Антиагрегантная терапия в связи с началом применения ибрутиниба была скорректирована у 1 из 8 больных: клопидогрел был заменен на ацетилсалициловую кислоту. Остальные 7 пациентов, принимавших исходно ацетилсалициловую кислоту, продолжили ее прием без угрожающих жизни геморрагических осложнений.

Приверженность к лечению ибрутинибом была высокой, за исключением 1 пациента, самостоятельно прекратившего прием препарата на 3 мес. Подавляющее большинство больных тщательно придерживались схемы лечения. Относительная интенсивность дозы (отношение фактической к запланированной суммарной дозе в период применения лекарственного средства) составила более 98 % (диапазон 91,6–100 %). Медицинские проблемы, такие как однократное развитие глубокой нейтропении, плановые оперативные вмешательства (замена хрусталика, биопсия простаты, установка имплантатов зубов, прокол верхнечелюстной пазухи, стентирование ар-



**Рис. 3.** Бессобытийная выживаемость при классическом и бластоидном вариантах лимфомы из клеток мантийной зоны

**Fig. 3.** Event-free survival in classic and blastoid variants of mantle cell lymphoma

терий), пневмония III степени, развитие трещин кожи и ногтей пальцев рук (рис. 4), приводили к временной отмене препарата до 7 дней или снижению его дозы до 1–3 капсул в сутки в течение не более 14 дней. Только в 1 случае потребовалось более длительное снижение дозы ибрутиниба до 2–3 капсул в сутки на 1,5 мес. из-за развития нейтропении IV степени. Всего коррекция терапии ибрутинибом (уменьшение дозы или перерыв в приеме) из-за токсичности или планируемых оперативных вмешательств проведена 10 (24 %) пациентам. Никому из принимавших ибрутиниб в нашем исследовании не потребовалось полностью прекращать лечение из-за осложнений (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном промежуточном анализе проспективного наблюдательного исследования медиана БСВ у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛКМЗ составила 12 мес. Это сопоставимо с результатами применения ибрутиниба, полученными у аналогичных групп пациентов в международных многоцентровых исследованиях PCYC-1104 ( $n = 111$ ), SPARK ( $n = 120$ ) и RAY ( $n = 139$ ) [31]. Медианы БСВ в них составили 13,9, 10,5 и 14,6 мес. соответственно. Особенностью нашей выборки пациентов оказалась высокая частота больных с бластоидной морфологией опухоли — 38 vs 12 % в 3 международных исследованиях. Столь значимые различия, возможно, обусловлены нашим настороженным отношением к больным с бластоидным вариантом заболевания и попыткой верификации варианта ЛКМЗ у как можно большего числа пациентов непосредственно перед началом терапии ибрутинибом. Практически во всех случаях повторного исследования отмечались признаки трансформации лимфомы, выражающиеся



**Рис. 4.** Клиническое наблюдение трещины кожи при терапии ибрутинибом

**Fig. 4.** A case report of skin fissures during ibrutinib-inducing treatment

**Таблица 2.** Токсичность терапии ибрутинибом

Осложнение	Число пациентов, %
Миалгия и мышечные судороги	
I–II степени	57,0
III–IV степени	0,0
Диарея	
I–II степени	46,0
III–IV степени	5,0
Тромбоцитопения III–IV степени	5,0
Геморрагический синдром	
I–II степени	63,0
III–IV степени	0,0
Нейтропения III–IV степени	2,4
Инфекционные осложнения	
I–II степени	21,5
III–IV степени	9,5
Нарушения сердечного ритма	7,0
«Перераспределительный лейкоцитоз» > 20 × 10 <sup>9</sup> /л	7,0
Перерыв в терапии ибрутинибом	
1–7 дней	9,5
8–14 дней	2,4
≥ 15 дней	0,0*
Снижение дозы ибрутиниба	
1–14 дней	14,0
≥ 15 дней	2,4
Развитие трещин кожи и ногтевых пластин	21,0
Гипертензия, коррекция терапии	21,0

\* Без учета единственного случая самостоятельной отмены препарата не по медицинским показаниям.

если не в появлении бластоидной морфологии, то как минимум в увеличении пролиферативного индекса (Ki-67) в сравнении с дебютом заболевания.

ОО в нашем исследовании составил 85 %, а ПР — 35 %, в объединенном метаанализе 3 исследований (PCYC-1104, SPARK и RAY,  $n = 370$ ), выполненном S. Rule и соавт. [31], — 66 и 20 % соответственно. Различие в частоте ПР с настоящим исследованием

можно объяснить отсутствием у нас контроля минимальной остаточной болезни, что, однако, не влияло на показатель ОО, который также был выше. Одной из возможных причин различия ОО могли быть отличающиеся сроки оценки первичного ответа, т. к. в ряде случаев длительность ответа на ибрутиниб составляет всего несколько недель. В то же время принятый нами минимальный срок длительности эффекта в течение 60 дней от момента начала терапии соответствует международным исследованиям, в которых первое обследование выполнялось между 57-м и 84-м днем лечения [29]. В нашем исследовании прогрессирование заболевания между 60-м и 84-м днем не зафиксировано. В международных протоколах терапии ибрутинибом ответ оценивался как исследователями, так и независимыми экспертами, что также, возможно, сыграло свою роль. Независимые эксперты нередко более строго подходят к критериям достижения ремиссии.

Очень важно то, что в отличие от классической химиотерапии мы могли назначать данный препарат независимо от соматического статуса пациента, содержания форменных элементов крови и наличия инфекционных осложнений. В большинстве случаев пациенты отмечали клиническое улучшение уже в первые 3–5 дней терапии.

При анализе нежелательных явлений особенностью нашей выборки стала высокая частота случаев миалгии и судорог, подавляющее большинство которых не превышало I–II степени тяжести. Эти осложнения беспокоили больных в течение всего периода терапии. Прием препаратов кальция и магния снижал выраженность данных осложнений, но не избавлял от них полностью. Другим значимым осложнением были кожные изменения, развивающиеся обычно к 3–6 мес. терапии: сухость, появление трещин на коже и ногтевых пластинах пальцев рук, появление заусенцев, длительное заживление ран кожи после любых повреждений. Использование мазей с натуральными смягчающими веществами и увлажнителями позволяло уменьшить выраженность данных осложнений, однако в ряде случаев требовалось снижение дозы ибрутиниба вплоть до его полной отмены сроком на 7 дней.

ОО в нашем исследовании составил 85 %, однако несмотря на высокую начальную эффективность, у части больных в течение короткого периода времени развивалась резистентность. Подобные наблюдения отмечены и в других исследованиях, что послужило основанием для отдельного их изучения. Однофакторный анализ 3 исследований (PCYC-1104, SPARK и RAY,  $n = 370$ ) показал, что у пациентов, имевших только одну предшествующую линию терапии, ВБП и ОВ были лучше, чем у пациентов, получивших две линии и более [31, 32]. При проведении многофакторного анализа было подтверждено, что только одна предыдущая линия терапии коррелировала с лучшими показателями ВБП и ОВ. Статус пациента по шкале ECOG, международный прогностический индекс (sMIPi), массивная опухоль (> 5 см) и бластоидная морфология оказывали значимое негативное влияние на ВБП и ОВ. Медиана ВБП больных с бластоидным вариантом заболевания составила 5 vs 14,6 мес. у пациентов с

классическим вариантом. Интересно, что пациенты с бластоидной и небластоидной морфологией имели равное время до развития максимального ответа — 2,1–2,2 мес. Преимущество в ОВ и ВВП имели пациенты с низким показателем sMIP1, статусом по ECOG 0–1 балл, отсутствием массивных зон поражения и небластоидным вариантом опухоли. Важно, что доля пациентов с отрицательными прогностическими факторами повышалась с увеличением количества линий терапии.

Пациенты с ЛКМЗ, которые не ответили на ибрутинибу в ранних исследованиях, имели очень плохие дальнейшие результаты лечения. Медиана ОВ в этой группе составляла 2–5 мес., и часто отмечалось агрессивное течение опухоли с исходом в бластоидный вариант. Было ли это связано со множественными курсами предшествующего лечения у пациентов в этих исследованиях или с некоторым биологическим отбором агрессивных клонов, в настоящее время неизвестно [33–36].

Полученные данные об эффективности ибрутиниба сложно напрямую сопоставить с результатами применения стандартной иммунохимиотерапии в аналогичных подгруппах пациентов. Нередко эти больные получают низкоинтенсивную терапию сдерживания или даже сопроводительную (глюкокортикоиды, гемотрансфузии). При сравнении данных клинического исследования RAY с историческим контролем (ритуксимаб + химиотерапия, химиотерапия, другие таргетные препараты) было продемонстрировано, что назначение ибрутиниба в сходных когортах больных позволяет снизить риск прогрессирования в 1,7 раза, а риск смерти — в 1,3 раза [30, 37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты по применению ибрутиниба в реальной клинической практике соответствуют данным международных клинических исследований. Благоприятный профиль токсичности и довольно высокая скорость ответа позволяют назначать данный препарат при тяжелом соматическом статусе, небольшом количестве форменных элементов крови и даже при наличии инфекционных осложнений. В то же время ряд побочных эффектов, часть из которых проявляется только через 6 мес. терапии, делает необходимым постоянный врачебный мониторинг за пациентами, особенно при подготовке к любым оперативным вмешательствам.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

В.И. Воробьев: Janssen (чтение лекций, участие в экспертных советах); Roche (чтение лекций, участие в экспертных советах); Astellas (чтение лекций), «Биокад» (участие в экспертном совете). В.А. Жеребцова: Janssen (чтение лекций); Astellas (чтение лекций). В.В. Птушкин: Janssen (чтение лекций, участие в экспертных советах); Roche (чтение лекций, участие в экспертных советах); Astellas (чтение лекций), «Биокад» (чтение лекций, участие в экспертных со-

ветах), Celgene (чтение лекций), Abbvie (участие в экспертном совете). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа не имела спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.И. Воробьев, В.В. Птушкин.

**Сбор и обработка данных:** В.И. Воробьев.

**Предоставление материалов исследования:** В.И. Воробьев, В.А. Жеребцова, Е.И. Дубровин, Л.А. Быченкова, Ю.Б. Кочкарева, Л.А. Муха, В.Л. Иванова, Н.К. Хуажева.

**Анализ и интерпретация данных:** В.И. Воробьев, В.В. Птушкин.

**Подготовка рукописи:** В.И. Воробьев, В.В. Птушкин.

**Окончательное одобрение рукописи:** В.В. Птушкин.

**Административная поддержка:** В.В. Птушкин.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113(4):791–8. doi: 10.1002/cncr.23608.
3. Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol*. 2018;181(2):215–28. doi: 10.1111/bjh.15170.
4. Leux C, Maynadie M, Troussard X, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1327–33. doi: 10.1007/s00277-014-2049-5.
5. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;158(3):355–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
6. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08228.x.
7. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346–53. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08958.x.
8. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250–60. doi: 10.1056/nejmoa1701769.
9. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(3):274–81.  
[Vorob'ev VI, Kravchenko SK, Gemdzian EG, et al. Mantle cell lymphoma: program therapy for untreated patients under 65 years. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(3):274–81. (In Russ)]
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203–10. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61763-2.
11. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327.
12. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520–31. doi: 10.1056/nejmoa1200920.
13. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(10):944–53. doi: 10.1056/nejmoa1412096.
14. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4867–74. doi: 10.1200/jco.2006.07.9665.

15. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3688–95. doi: 10.1200/jco.2013.49.2835.
16. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770–8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
17. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16. doi: 10.1056/nejmoa1306220.
18. Davids SM, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826–33. doi: 10.1200/jco.2016.70.4320.
19. Khan WN. Colonel Bruton's kinase defined the molecular basis of X-linked agammaglobulinemia, the first primary immunodeficiency. *J Immunol*. 2012;188(7):2933–5. doi: 10.4049/jimmunol.1200490.
20. Herrera AF, Jacobsen ED. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(21):5365–71. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-0010.
21. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(29):13075–80. doi: 10.1073/pnas.1004594107.
22. Cinar M, Hamedani F, Mo Z, et al. Bruton tyrosine kinase is commonly over expressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by ibrutinib induces apoptosis. *Leuk Res*. 2013;37(10):1271–7. doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.028.
23. de Rooij MFM, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590–4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390989.
24. Ponader S, Chen S-S, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012;119(5):1182–9. doi: 10.1182/blood-2011-10-386417.
25. Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol*. 2012;31(2):119–32. doi: 10.3109/08830185.2012.664797.
26. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117(23):6287–96. doi: 10.1182/blood-2011-01-328484.
27. Cheng S, Ma J, Guo A, et al. BTK inhibition targets in vivo CLL proliferation through its effects on B-cell receptor signaling activity. *Leukemia*. 2014;28(3):649–57. doi: 10.1038/leu.2013.358.
28. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):88–94. doi: 10.1200/jco.2012.42.7906.
29. Wang M, Rule S, Martin P, et al. Single-agent ibrutinib demonstrates safety and durability of response at 2 years follow-up in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated results of an international, multicenter, open-label phase 2 study. *Blood*. 2014;124(21):4453, abstract.
30. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.
31. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017;179(3):430–8. doi: 10.1111/bjh.14870.
32. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16. doi: 10.1056/nejmoa1306220.
33. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1175–9. doi: 10.1093/annonc/mdv111.
34. Martin P, Maddocks K, Noto K, et al. Poor overall survival of patients with ibrutinib-resistant mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;124(21):3047, abstract.
35. Balasubramanian S, Schaffer M, Deraedt W, et al. Mutational analysis of patients with primary resistance to single-agent ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2014;124(21):78, abstract.
36. Woyach JA, Furman RR, Liu T-M, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286–94. doi: 10.1056/nejmoa1400029.
37. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Bachy E, et al. Comparative Effectiveness of Single-Agent Ibrutinib in the Ray Trial Versus Real-World Treatment in the Lyon-Sud Database in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2017;130: 2770, abstract.