

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

NOVEL DRUGS

Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза

Е.А. Никитин¹, Е.А. Дмитриева¹, М.А. Пантелеев², Е.И. Емелина³, В.Л. Иванова¹, Ю.Б. Кочкарева¹, Е.Г. Аршанская¹, И.Е. Лазарев¹, Е.Е. Маркова¹, Л.А. Муха¹, Н.Г. Новицкая¹, М.М. Панкрашкина¹, В.В. Глазунова¹, А.В. Шубина¹, С.А. Черныш¹, Н.К. Хуажева¹, Е.В. Наумова⁴, С.А. Луговская⁴, М.Е. Почтарь⁴, Т.Н. Обухова⁵, О.Ю. Виноградова¹, Г.Е. Гендлин³, В.В. Птушкин¹

¹ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117198

³ ФГБОУ «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁴ Кафедра клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 7, корп. 2, Москва, Российская Федерация, 125284

⁵ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Ibrutinib in the Treatment of Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

EA Nikitin¹, EA Dmitrieva¹, MA Pantelev², EI Emelina³, VL Ivanova¹, YuB Kochkareva¹, EG Arshanskaya¹, IE Lazarev¹, EE Markova¹, LA Mukha¹, NG Novitskaya¹, MM Pankrashkina¹, VV Glazunova¹, AV Shubina¹, SA Chernysh¹, NK Khuazheva¹, EV Naumova⁴, SA Lugovskaya⁴, ME Pochtars⁴, TN Obukhova⁵, OYu Vinogradova¹, GE Gendlin³, VV Ptushkin¹

¹ SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² Dmitrii Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117198

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

⁴ Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 7 bld. 2 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁵ Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. В работе представлены результаты наблюдательного исследования ибрутиниба у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), проведенного на базе ГКБ им. С.П. Боткина. Основная цель — анализ осложнений ибрутиниба и определение факторов, влияющих на режим приема препарата; второстепенная — оценка общего эффекта, бессобытийной и общей выживаемости.

Материалы и методы. В исследование включено 96 пациентов с ХЛЛ, имевших показания к терапии ибрутинибом. Медиана возраста составила 64,9 года (диапазон 32–91 год), мужчин было 69 (72 %), женщин — 27 (28 %). Состояние 25 (26 %) больных по шкале ECOG было более 3 баллов. Стадию С имело 36 (37 %) больных. Делеция 17p/мутации TP53 выявлены у 29 (33 %) из 87 пациентов, у которых их определяли. У 70 пациентов имел место рефрактерный ХЛЛ. Медиана числа линий предшествующей терапии равнялась 3 (диапазон 1–9). Побочные явления оценивались в соответствии с критериями СТАЕ, версия 4; кровоточивость — с помощью ИТП-специфичной шкалы; гематологические осложнения — согласно рекомендациям IWCLL-2008.

Результаты. Ибрутиниб назначали в дозе 420 мг в сутки постоянно ежедневно до прогрессирования или непри-

ABSTRACT

Background & Aims. This paper presents the results of the observational study of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), conducted in SP Botkin Municipal Clinical Hospital. The main objective was the analysis of complications of ibrutinib and identification of factors, influencing the dosage regimen; the secondary objective was the estimation of the total response to treatment, event-free and overall survival.

Materials & Methods. The study included 96 patients with CLL with indications for ibrutinib therapy. The median age was 64,9 years (range 32–91 years), the study population consisted of 69 (72 %) men and 27 (28 %) women. The condition of 25 (26 %) patients according to the ECOG scale was of > 3 points. The disease of stage C were diagnosed in 36 (37 %) patients. Deletion of 17p/TP53 mutations were detected in 29 (33 %) of 87 patients. Seventy patients had refractory CLL. The median of the number of the lines of the previous therapy was 3 (range 1–9). Adverse events were assessed in accordance with the CTCAE criteria, version 4.0; the bleeding severity was evaluated using ITP-specific bleeding score; hematological complications were classified according to the recommendations of IWCLL-2008.

Results. Ibrutinib was administered at a dosage of 420 mg per day daily until progression or intolerable toxicity. The

емлемой токсичности. Медиана срока приема ибрутиниба составила 10,3 мес. Препарат отличается умеренной токсичностью, чаще I–II степени тяжести. Самым частым осложнением была кровоточивость. Из гематологических осложнений чаще отмечалась тромбоцитопения (35 %). Нейтропения менее $1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалась только у 4 больных. Осложнения со стороны ЖКТ выявлены у 51 (53 %) пациента. Фибрилляция предсердий возникла на фоне исходно синусового ритма у 5 пациентов. Суммарно зарегистрировано 144 эпизода инфекций у 64 (66 %) больных. Инфекции выше III степени тяжести развились у 26 % пациентов. Ответ оценен у 92 больных. Общий ответ составил 89 %. Полные ремиссии достигнуты у 4 (4 %) больных, частичные — у 57 (62 %), частичные ремиссии с лимфоцитозом — у 21 (23 %). Бессобытийная выживаемость к 10-му месяцу наблюдения составила 90 %, общая — 91 %. При данном сроке наблюдения прогностическое значение имели статус по ECOG и число линий терапии, предшествующих ибрутинибу.

Заключение. Ибрутиниб характеризуется высокой эффективностью при рецидивах/рефрактерных формах ХЛЛ. Характер токсичности препарата принципиально отличается от химиотерапии. Частота осложнений и нарушений режима приема ибрутиниба зависит от интенсивности предшествующего лечения ХЛЛ. Несмотря на малый срок наблюдения, можно заключить, что препарат оказывает наибольшее влияние на качество жизни пациента при назначении в первом рецидиве. Низкая токсичность ибрутиниба, вероятно, позволит сочетать его с другими противоопухолевыми лекарственными средствами.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, делеция 17p, TP53, рефрактерный ХЛЛ, ибрутиниб, кровоточивость, мерцательная аритмия.

Получено: 14 января 2017 г.

Принято в печать: 14 апреля 2017 г.

Для переписки: Евгений Александрович Никитин, д-р мед. наук, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284; тел.: +7(916)572-06-44; e-mail: eugene_nikitin@mail.ru

Для цитирования: Никитин Е.А., Дмитриева Е.А., Пантелеев М.А. и др. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):271–81.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-271-281

median duration of ibrutinib therapy was 10.3 months. Ibrutinib was shown to have moderate toxicity, mostly of grade I or II. The bleeding was the most frequent complication. Of the hematological complications, thrombocytopenia was the most common (35 %); neutropenia $< 1 \times 10^9/\text{L}$ was observed in 4 patients. GIT complications were identified in 51 (53 %) patients. Atrial fibrillation was registered in 5 patients, who initially had sinus rhythm. The total of 144 infections were diagnosed in 64 (66 %) patients. Severe infections ($>$ grade III) developed in 26 % of patients. The treatment response was assessed in 92 patients. The overall response to treatment was 89 %. Complete remission, partial remission and partial remission with lymphocytosis were achieved in 4 (4 %), 57 (62 %), and 21 (23 %) patients, respectively. The event-free survival and overall survival by the month 10 was 90 % and 91 %, respectively. For this observation period, ECOG status and the number of the lines of therapy prior to ibrutinib had the prognostic value.

Conclusion. Ibrutinib was shown to have high efficiency in relapsed/refractory forms of CLL. The nature of the ibrutinib toxicity is fundamentally different from that of the conventional chemotherapy. The frequency of ibrutinib therapy complications and patients' non-compliance depends on the intensity of the previous treatment of CLL. Despite a short observation period, it can be concluded that ibrutinib had the greatest impact on the patient's quality of life when administered for the first relapse. The low toxicity of ibrutinib is likely to allow the combination with other antitumor agents.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, del 17p, TP53, refractory CLL, ibrutinib, bleeding, atrial fibrillation.

Received: January 14, 2017

Accepted: April 14, 2017

For correspondence: Evgenii Aleksandrovich Nikitin, DSci, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; Tel.: +7(916)572-06-44; e-mail: eugene_nikitin@mail.ru

For citation: Nikitin EA, Dmitrieva EA, Panteleev MA, et al. Ibrutinib in the Treatment of Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical oncohematology. 2017;10(3):271–81 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-271-281

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) чаще всего применяется иммунохимиотерапия. У молодых пациентов без значимых сопутствующих заболеваний оптимальным выбором первой линии является моноклональное антитело к CD20 ритуксимаб в комбинации с флударабином и циклофосфамидом (FCR) или бендамустином (BR) [1, 2]. Всего 10–15 % больных, получающих режимы FCR и BR, достигают длительных ремиссий ($>$ 10 лет) [3–5]. У остальных пациентов прогноз не столь благоприятный. Пожилые пациенты со множеством сопутствующих заболеваний хуже переносят режимы FCR/BR, полные

ремиссии достигаются реже, что компрометирует их ценность [6, 7]. Ранее в отсутствие терапевтической альтернативы у пожилых пациентов использовались различные модификации режимов FCR и BR (со сниженными дозами препаратов) [2, 8–11]. Сегодня у этой категории больных предпочтительны менее токсичные варианты противоопухолевого лечения. Результаты, полученные в исследовании CLL11, характеризующем выборку пожилых пациентов с ХЛЛ со множеством сопутствующих заболеваний, свидетельствуют о высокой эффективности комбинации обинутузумаба и хлорамбуцила [12]. Наибольшую пользу от этого режима получают пациенты с мутантными VH-генами, без del(17p), без массивной

лимфаденопатии. Совокупность всех этих признаков наблюдается менее чем у $1/3$ больных. Более чем у 70 % пожилых пациентов результаты химиотерапии и иммунохимиотерапии неудовлетворительные.

У больных с рецидивами ХЛЛ общепринятого выбора лечения нет. Общий ответ на иммунохимиотерапию, включающую флударабин/бендамустин и антитела к CD20, составляет 50 %, а средняя продолжительность ремиссии — около 2 лет [13, 14]. Леналидомид в комбинации с моноклональными антителами к CD20 у пациентов с рецидивами ХЛЛ обеспечивает общий ответ, равный 66 %. Данных о долгосрочном наблюдении за этими пациентами не опубликовано [15]. У больных с делецией 17p или с ранними рецидивами/прогрессированием на фоне содержащих флударабин режимов медиана выживаемости составляет менее 2 лет [16–18]. Наиболее эффективным лечением в этой группе была комбинация алектузумаба и высоких доз дексаметазона с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) [19]. Такое лечение удавалось провести лишь небольшой части больных.

Наряду с этим к настоящему времени появилось множество новых лекарственных средств, которые обладают не только высокой эффективностью при ХЛЛ, но и приемлемым профилем токсичности. Несмотря на то что при ХЛЛ нет универсальной генетической мишени, как при хроническом миелоидном лейкозе, было показано, что сигнальный путь В-клеточного рецептора является ключевым в обеспечении жизнеспособности и пролиферации клеток ХЛЛ [20–23]. Акцептором сигнала, поступающего после связывания В-клеточного рецептора с антигеном, служит тирозинкиназа Брутона (ВТК), член семейства ТЕС-киназ [23]. Мутации ВТК у человека вызывают X-сцепленную агаммаглобулинемию, которая приводит к отсутствию В-лимфоцитов в периферической крови, снижению уровня сывороточных иммуноглобулинов и повышению восприимчивости к инфекциям [24, 25]. Ибрутиниб — первый в своем классе ингибитор ВТК для приема внутрь, который ковалентно связывается с цистеином в 481-м аминокислотном положении ВТК. К настоящему времени ибрутиниб интенсивно исследуется при ХЛЛ как при рецидивах, так и в терапии первой линии [26–29]. Клетки ХЛЛ более чувствительны к действию ибрутиниба, поскольку ВТК в них обеспечивает активацию нескольких внутриклеточных сигнальных путей, определяющих их жизнеспособность, а также имеет важное значение в опосредованном химокинами «инстинкте дома» и адгезии В-клеток [23, 30, 31]. Мы представляем результаты наблюдательного исследования ибрутиниба у больных ХЛЛ, проведенного на базе Городской клинической больницы им. С.П. Боткина (Москва).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с ХЛЛ, диагностированным в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы [32]. С учетом опубликованных данных о более высоком риске развития тяжелых геморрагических осложнений у пациентов,

принимающих антиагреганты и антикоагулянты, мы стремились не включать в исследование больных, у которых невозможно было отказаться от приема варфарина и других антикоагулянтных препаратов [33]. Такие пациенты могли быть включены только при полном отсутствии терапевтической альтернативы. Не включались пациенты с терминальной органной недостаточностью. Других ограничений не было.

Лабораторное исследование включало флуоресцентную гибридизацию *in situ* на делецию короткого плеча/моносомию хромосомы 17, общеклинические анализы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГКБ им. С.П. Боткина.

Пациенты получали ибрутиниб внутрь в дозе 420 мг в сутки постоянно ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Мониторинг осложнений выполнялся еженедельно в течение первых 3 мес. приема препарата и затем ежемесячно и включал сбор анамнеза, физические исследования, лабораторные тесты. Побочное действие оценивалось с помощью общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE, версия 4); кровоточивость — с помощью ИТП-специфичной шкалы для оценки геморрагических осложнений [34]; гематологические осложнения — в соответствии с рекомендациями IWCLL-2008 [32]. Эффект оценивался ежемесячно по результатам клинического осмотра, ультразвуковых исследований и анализа крови. Компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография выполнялись до начала терапии, спустя 3–6 мес. от начала приема ибрутиниба, а также через 12 мес. лечения препаратом.

У больных, достигших полной ремиссии, соответствующей критериям IWCLL-2008, предусмотрено выполнение трепанобиопсии костного мозга. Ответ на лечение оценивался по критериям IWCLL-2008 [32]. С учетом специфики действия ибрутиниба лимфоцитоз не считался критерием прогрессирования. У пациентов с персистирующим лимфоцитозом и, по крайней мере, частичной ремиссией в отношении других проявлений болезни констатировалась частичная ремиссия с лимфоцитозом. Ответ у больных с лимфоцитарной лимфомой из малых лимфоцитов оценивался по критериям международной рабочей группы 1999 г. [35].

Основная цель исследования состояла в анализе осложнений ибрутиниба и определении факторов, влияющих на режим приема препарата. Второстепенные цели — оценка общего эффекта, безопасности и общей выживаемости.

Статистический анализ

Исследование проводилось по принципу «назначенного лечения» («intent-to-treat»). Для анализа и сравнения качественных и количественных данных использовались методы описательной статистики (медианы, стандартные отклонения, χ^2 , критерий Стьюдента). Кривые выживаемости строились по методу Каплана—Мейера, а различие между ними оценивалось с помощью лог-рангового теста. В безопасности выживаемости учитывались прогрессирование, назначение нового варианта лечения и смерть по любой причине.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты и лечение

В исследование включено 96 пациентов. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 64,9 года (диапазон 32–91 год), мужчин было 69 (72 %), женщин — 27 (28 %). Состояние 25 (26 %) больных по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) было оценено как более 3 баллов. Стадию С имело 36 (37 %) больных. Делеция 17p/мутации *TP53* выявлены у 29 (33 %) из 87 пациентов, у которых их определяли. Распределение других хромосомных aberrаций представлено в табл. 1. Подавляющее большинство больных ($n = 91$) получали ибрутиниб по поводу рецидивов, и только 5 пациентам с *del(17p)* препарат был назначен в первой линии. У 70 пациентов был диагностирован рефрактерный ХЛЛ (прогрессирование на фоне лечения, рецидив в течение 2 лет после F/V-содержащих режимов или выявление в клетках ХЛЛ утраты гена *TP53* в любом клиническом контексте). У 7 пациентов кроме рефрактерного ХЛЛ имели место аутоиммунные осложнения. У 2 пациентов перед назначением ибрутиниба был диагностирован синдром Рихтера. У 3 больных основной причиной назначения ибрутиниба было рефрактерное течение аутоиммунного осложнения. Наконец, 17 пациентам ибрутиниб был назначен в связи с отсутствием лечебной альтернативы, когда проводимая химиотерапия привела или приводила к развитию тяжелых цитопений и рецидивирующих инфекций при сохраняющейся необходимости продолжения лечения.

Медиана числа линий предшествовавшей ибрутинибу терапии равнялась 3 (диапазон 1–9). Подавляющее большинство пациентов (96 %) ранее получали ритуксимаб, 86 % — флударабин, 64 % — бендамустин, 23 % — хлорамбуцил или циклофосфамид в монорежиме, 19 % — режим СНОР. Другие препараты указаны в табл. 1. Медиана времени от даты выявления болезни до даты назначения ибрутиниба составила 6,9 года, диапазон — 0,6–24 года. При этом 33 пациента получали ибрутиниб на 9-м году течения ХЛЛ и позже.

Ибрутиниб в монорежиме получало 89 (93 %) пациентов, 7 (7 %) — в комбинации с антителами к CD20. Медиана срока наблюдения за больными от даты начала приема ибрутиниба составила 10,3 мес. (диапазон 0,9–33 мес.).

Безопасность

Прием ибрутиниба характеризовался умеренной токсичностью, большинство осложнений было I–II степени тяжести (табл. 2).

Самым частым осложнением в нашей выборке больных была кровоточивость. По крайней мере одно геморрагическое проявление имело место у 52 (54 %) больных. Геморрагические осложнения охарактеризованы отдельно на рис. 1. Доминировали петехиальные высыпания и экхимозы. Осложнения III–IV степени зарегистрированы у 4 больных: 1 — геморрагический инсульт (без неврологических последствий), 1 — желудочно-кишечное кровотечение (впоследствии

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов
Всего пациентов	96
Медиана (диапазон) возраста, лет	64,9 (32–91)
Возраст	
< 59 лет	32 (33 %)
60–69 лет	33 (35 %)
> 70 лет	31 (32 %)
Пол	
Мужчины	69 (72 %)
Женщины	27 (28 %)
Статус по ECOG	
1 балл	25 (26 %)
2 балла	46 (48 %)
3 балла	20 (21 %)
4 балла	5 (5 %)
Стадия	
A	2 (3 %)
B	58 (60 %)
C	36 (37 %)
Делеция/моносомия 17p/мутации <i>TP53</i> ($n = 87$)	29 (33 %)
Хромосомные aberrации ($n = 51$)	
Делеция 13q	22 (43 %)
Делеция 11q	13 (25 %)
Трисомия 12	6 (12 %)
Первичные пациенты с <i>del(17p)</i>	5 (5 %)
Пациенты с рецидивом/рефрактерностью	91 (95 %)
Медиана (диапазон) линий терапии	3 (1–9)
Предшествующая терапия	
Флударабин	78 (86 %)
Бендамустин	58 (64 %)
Ритуксимаб	88 (96 %)
Обинутузумаб	7 (8 %)
Офатумумаб	2 (2 %)
Алемтузумаб	1 (1 %)
Хлорамбуцил/циклофосфамид в монорежиме	21 (23 %)
Преднизолон в монорежиме	7 (8 %)
СНОР	17 (19 %)
Леналидомид	2 (2 %)
Кладрибин	1 (1 %)
Спленэктомия	4 (4 %)
АллоТГСК	1 (1 %)
Показания к назначению ибрутиниба	
Рефрактерный ХЛЛ	61 (63 %)
Рефрактерный ХЛЛ и аутоиммунное осложнение	7 (7 %)
Рефрактерный ХЛЛ и синдром Рихтера	2 (2 %)
Аутоиммунное осложнение	3 (3 %)
Невозможность проведения химиотерапии	17 (19 %)

установлена аденокарцинома желудка и выполнена успешная резекция), 1 — генерализованная кровоточивость, 1 — носовое кровотечение. Генерализованная кровоточивость и носовые кровотечения купировались трансфузией тромбоконцентрата и успешно разрешились.

Из гематологических осложнений чаще всего отмечалась тромбоцитопения (35 %). Нейтропения менее

Таблица 2. Осложнения на фоне терапии ибрутинибом, зарегистрированные более чем у 5 % больных

Осложнение	Любой степени, n	III–IV степени, n
Анемия	29 (30,0 %)	—
Тромбоцитопения	34 (35,0 %)	10 (10,4 %)
Нейтропения*	14 (17,0 %)*	4 (4,0 %)*
Все геморрагические проявления	52 (54,0 %)	4 (4,0 %)
Боль/спазмы в мышцах	27 (28,0 %)	2 (2 %)
Отеки нижних конечностей	14 (14,0 %)	—
Артралгия	5 (5,0 %)	—
Сухость кожи	7 (7,0 %)	—
Диарея	29 (30,0 %)	1 (1,0 %)
Диспепсия	17 (18,0 %)	—
Тошнота	11 (11,0 %)	—
Боль в животе	12 (12,5 %)	1 (1,0 %)
Запор	7 (7,0 %)	—
Фибрилляция предсердий	5 (5,0 %)	4 (4,0 %)
Артериальная гипертензия	22 (23,0 %)	4 (4,0 %)
Головная боль	25 (26,0 %)	—
Головокружение	12 (13,0 %)	—
Бессонница	9 (9,0 %)	—

* Нейтропения оценена у 80 пациентов с исходным уровнем нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

$1 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалась у 4 больных (оценивалась только при уровне нейтрофилов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ до начала терапии ибрутинибом). Случаев тяжелой анемии, обусловленной миелотоксическим действием препарата, не было. У 1 пациента с аденокарциномой желудка развились одновременно желудочно-кишечное кровотечение из язвы и гемолитическая анемия, доказанная положительным результатом прямого антиглобулинового теста и снижением гаптоглобина.

Осложнения со стороны ЖКТ отмечались также часто — у 51 (53 %) пациента. Спектр осложнений представлен в табл. 2. У 29 больных было зарегистрировано 36 эпизодов диареи, связанных с препаратом. Только в 1 случае диарея имела III степень тяжести (> 7 эпизодов стула в день). Осложнений IV–V степени тяжести не

было. У 21 (74 %) больного диарея появилась на 1-й неделе терапии, у остальных — в более поздний срок. У 13 пациентов диарея разрешилась в течение 1 нед., у 11 — в течение 2–3 нед. У остальных пациентов периодически возникали рецидивы, максимальная длительность диареи более 12 мес. Изжога, которая в соответствии с критериями СТСАЕ версии 4 входит в симптомокомплекс диспепсии, наблюдалась у 17 больных. У 3 пациентов был выявлен эрозивный гастрит, в т. ч. в 1 случае в сочетании с кандидозным эзофагитом. Повышение активности аминотрансфераз (< 10 норм) отмечалось у 3 пациентов. В 2 случаях связь с исследуемым препаратом сомнительна. В первом случае повышение активности аминотрансфераз отмечалось после перенесенного гастроэнтероколита, доза ибрутиниба не менялась, уровень аминотрансфераз нормализовался на фоне инфузионной терапии. В другом случае отмечалось прогрессирование с поражением печени, послужившее причиной смерти пациента. В третьем случае повышение активности аминотрансфераз произошло на 8-й неделе и не могло быть объяснено данными анамнеза и проведенным обследованием. Редукция дозы до 2 таблеток привела к нормализации аминотрансфераз. В нашей выборке 3 пациента имели гепатит В до начала терапии ибрутинибом. Осложнений во время приема ибрутиниба у этих больных не отмечено.

Фибрилляция предсердий (ФП) возникла при исходно синусовом ритме у 5 пациентов. В 3 случаях она развилась на фоне тяжелой пневмонии в первые недели приема ибрутиниба с летальным исходом: у 2 пациентов на 2-й и 4-й неделях приема ибрутиниба, у 1 — на 7-й неделе, спустя 20 дней после отмены препарата. У 4-го пациента ФП развилась на 5-м месяце приема ибрутиниба, на фоне тяжелой инфекции, вызванной *Herpes zoster*, и была купирована амиодароном. Наконец, у 5-го пациента пароксизмы ФП возникали 6 раз в течение 8 мес. приема препарата вне связи с инфекциями. Первые эпизоды купировались кардиоверсией. В настоящее время этот пациент в случае пароксизма самостоятельно принимает флекаинид на фоне постоянной терапии апиксабаном. Доза ибрутиниба снижена до 2 таблеток.

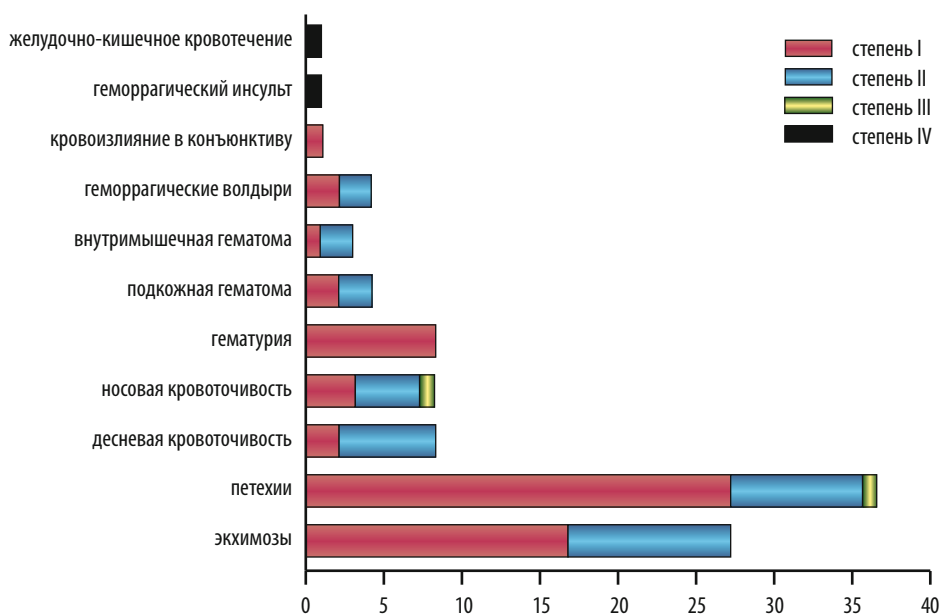
**Рис. 1.** Геморрагические осложнения**Fig. 1.** Bleeding complications

Таблица 3. Характеристика и частота инфекций

Инфекция	Любой степени, n	≥ III степени, n
Септический шок	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Пневмония	21 (14,0 %)	21 (14,0 %)
Бронхит/трахеит	18 (12,0 %)	—
Сочетанная инфекция верхних дыхательных путей	8 (5,4 %)	—
Гайморит	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)
Ринит**	2 (1,4 %)	—
Фарингит/тонзиллит	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
ОРВИ*	15 (10,0 %)	—
Отит	7 (4,7 %)	—
Кандидозный эзофагит	3 (2,0 %)	—
Стоматит	6 (6,0 %)	2 (1,4 %)
Острый сиалоаденит	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Острый лимфаденит*	4 (2,7 %)	—
Цистит	10 (6,8 %)	—
Пиелонефрит*	1 (0,7 %)	—
Пиодермия (фолликулит, фурункул)	5 (3,4 %)	2 (1,4 %)
Гнойная инфекция мягких тканей	2 (1,4 %)	—
Инфицированная гематома*	1 (0,7 %)	—
Инвазивный аспергиллез	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)
Энтероколит/гастроэнтероколит	4 (2,7 %)	—
Ротавирусная инфекция*	1 (0,7 %)	—
Туберкулез легких	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)
Herpes simplex*	9 (6,0 %)	—
Herpes zoster*	7 (4,7 %)	—
Лихорадка без очагов инфекции с эффектом от антибиотиков	5 (3,4 %)	—
Фебрильная нейтропения	2 (1,4 %)	—
Итого	144 (99,0 %)	38 (26,0 %)

* Не регламентируется СТСАЕ версии 4.

** В этой категории нет ≥ II степени.

Таблица 4. Частота инфекций на 100 пациенто-месяцев в зависимости от числа линии терапии, предшествующих началу приема ибрутиниба

	Частота инфекций на 100 пациенто-месяцев			
	Любой степени	p	≥ III степени	p
Первичные пациенты	12,5	0,25	0,0	0,17
Пациенты с рецидивами	20,4		5,6	
1 линия терапии	15,0	0,21	0,0	0,01
> 2 линий терапии	21,0		6,5	
≤ 2 линий терапии	17,8	0,27	2,5	0,01
≥ 3 линий терапии	21,3		7,0	

Артериальная гипертензия отмечалась у 23 % больных.

Кожные реакции, которые могли быть связаны с препаратом, зарегистрированы у 8 пациентов. Среди них 1 случай геморрагического ангиита, 2 — многоморфной эритемы, связанной с герпетической инфекцией, 1 — аллергической сыпи, а также 4 — типичной для иммунодефицитных состояний сыпи, подобной реакциям на укусы насекомых.

Всего зарегистрировано 144 эпизода инфекций у 64 (66 %) больных, при этом III степени тяжести и выше —

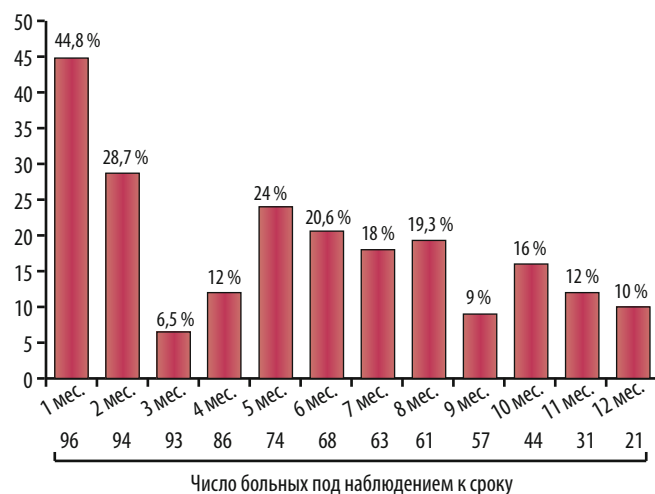


Рис. 2. Частота инфекций в динамике

Fig. 2. The frequency of infections in dynamics

у 26 %. Характеристика инфекций представлена в табл. 3. Чаще всего наблюдались пневмонии, инфекции нижних и верхних дыхательных путей, мочевых путей и герпетические. Частота инфекций убывала со временем (рис. 2). Частота тяжелых инфекций напрямую связана с линией терапии. У первичных пациентов, а также получавших только одну линию терапии, предшествующую ибрутинибу, тяжелых инфекций не наблюдалось. У пациентов, получавших 2 и менее линий терапии до назначения ибрутиниба, частота тяжелых инфекций составила 2,5 случая на 100 пациенто-месяцев, в то время как при 3 и более линий предшествующей терапии — 7 на 100 пациенто-месяцев ($p = 0,01$) (табл. 4). Аналогичная закономерность отмечалась при анализе связи между давностью болезни и частотой инфекций. У пациентов со сроком давности ХЛЛ менее 3 лет тяжелых инфекций не наблюдалось.

Снижение дозы или временная отмена препарата в течение первых 6 мес. приема были зарегистрированы у 21 (21 %) больных. Причинами послужили инфекция и необходимость в назначении азолов ($n = 4$), инфекция и необходимость в назначении фторхинолонов и других антибиотиков ($n = 6$), мерцательная аритмия ($n = 2$), отмена на время проведения хирургических операций ($n = 3$), нарушение соблюдения режима терапии ($n = 2$), энтероколит ($n = 1$), повышение активности аминотрансфераз ($n = 1$), боль в животе, находящаяся в прямой зависимости от дозы препарата ($n = 1$), желудочно-кишечное кровотечение и гемолиз ($n = 1$). Препарат был отменен у 6 больных. В 5 случаях причиной отмены ибрутиниба были тяжелые пневмонии и сепсис ($n = 4$), туберкулез легких ($n = 1$).

При медиане наблюдения 10 мес. умерло 10 пациентов (рис. 3). Причины смерти: прогрессирование ХЛЛ ($n = 3$), рак поджелудочной железы ($n = 1$), тромбоэмболия ($n = 1$), тяжелые инфекции ($n = 10$), развившиеся, как правило, в первые месяцы приема ибрутиниба.

Эффективность

Эффективность приведена при сроке наблюдения за больными более 3 мес. Ответ невозможно было оце-

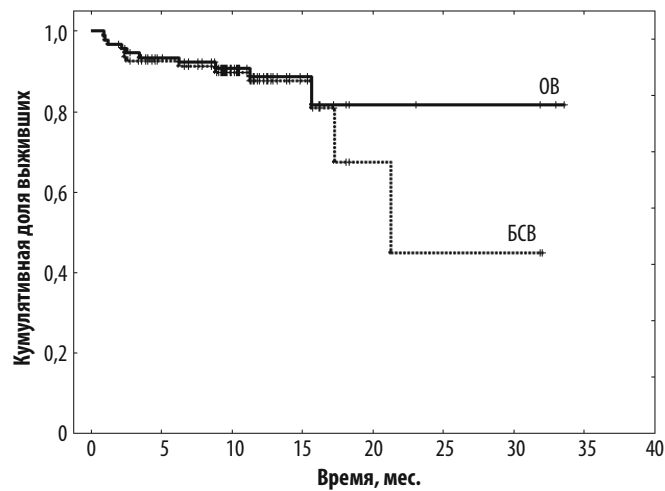


Рис. 5. Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ)

Fig. 5. Overall (OB) and event-free survival (БСВ)

$10^9/\text{л}$ (медиана $61,6 \times 10^9/\text{л}$, диапазон $15\text{--}96 \times 10^9/\text{л}$) повышение числа тромбоцитов до более $100 \times 10^9/\text{л}$ произошло у 15 (60 %).

Кривые выживаемости больных представлены на рис. 5 и 6. Бессобытийная выживаемость к 10-му месяцу наблюдения составила 90 %, общая выживаемость — 91 %. Анализ факторов прогноза при данном сроке наблюдения позволил определить общее состояние больного по шкале ECOG и число линий терапии, предшествовавших приему ибрутиниба. Показатели общей и бессобытийной выживаемости были статистически значимо хуже у больных с ECOG > 3 баллов, а также у пациентов, получивших 2 и более линий терапии, предшествовавших приему ибрутиниба (см. рис. 6). Различий в выживаемости в группах больных с наличием или отсутствием делеции 17p/мутаций TP53 не отмечалось (данные не приводятся).

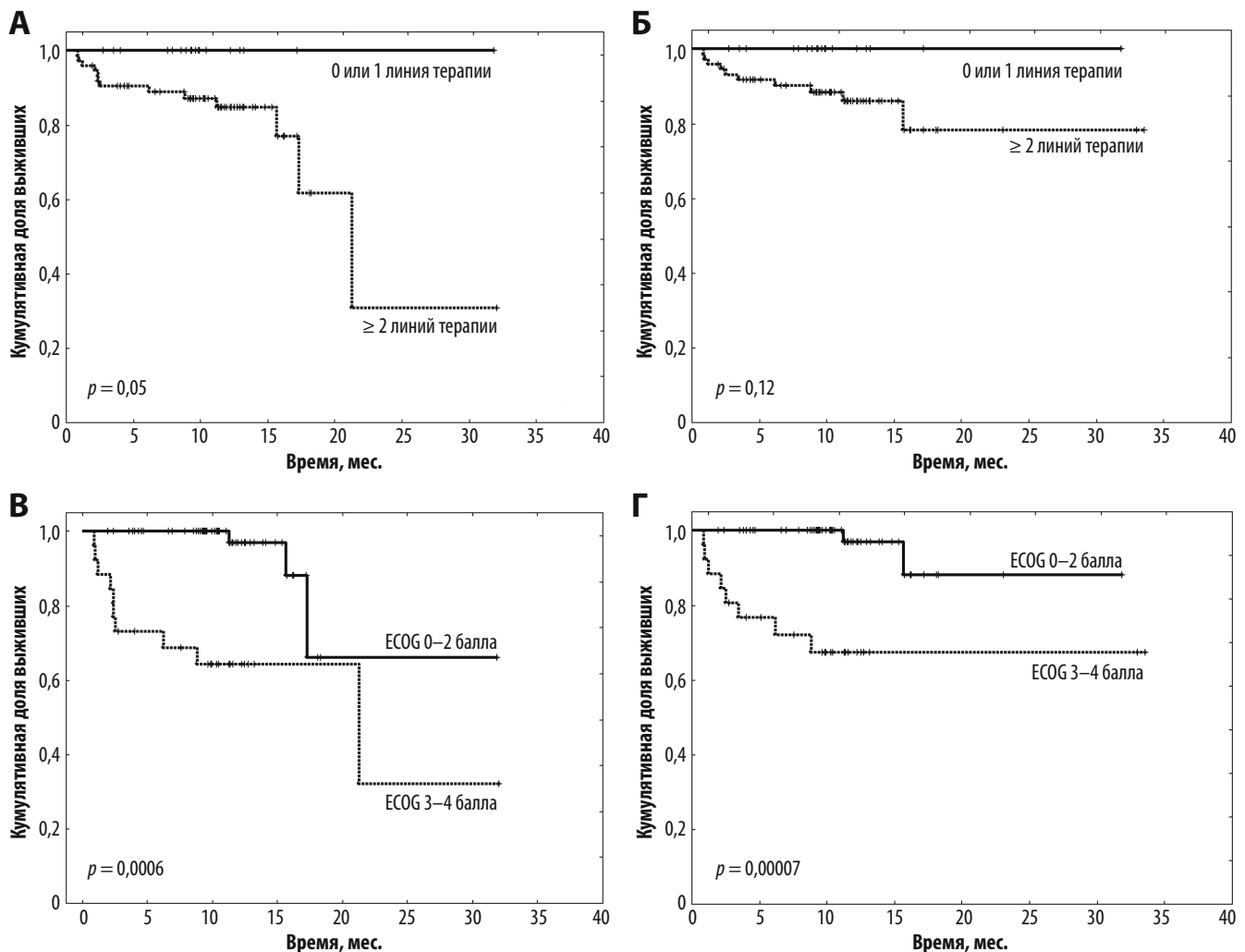


Рис. 6. Бессобытийная и общая выживаемость больных хроническим лимфолейкозом с различным числом линий терапии, предшествующих приему ибрутиниба, и статусом по шкале ECOG

А — бессобытийная выживаемость в группах с различным числом линий терапии, предшествовавших приему ибрутиниба; Б — общая выживаемость в группах с различным числом линий терапии, предшествовавших приему ибрутиниба; В — бессобытийная выживаемость в группах с различным числом баллов по шкале ECOG; Г — общая выживаемость в группах с различным числом баллов по шкале ECOG

Fig. 6. Event-free and overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia with a different number of lines of therapy prior to ibrutinib treatment, with ECOG status

А — event-free survival in groups with a different number of lines of therapy prior to ibrutinib treatment; Б — overall survival in groups with a different number of lines of therapy prior to ibrutinib treatment; В — event-free survival in groups with a different ECOG score; Г — overall survival in groups with a different ECOG score

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты наблюдательного исследования ибрутиниба у больных ХЛЛ. В отличие от практики клинических исследований в нашей работе не было критериев включения и исключения больных (кроме ограничения на использование антикоагулянтов). Работа отражает эффективность и токсичность ибрутиниба в реальной клинической практике. В нашем исследовании эффективность ибрутиниба значительно превосходила ожидаемую у данной категории больных ХЛЛ со значительным числом предшествующих ибрутинибу линий терапии. Действительно, более половины пациентов получали ибрутиниб в качестве 4-й линии терапии при сроке от момента установления диагноза 7 лет. Делецию 17p/мутации TP53 имело 33 % больных. У 70 % пациентов был констатирован рефрактерный ХЛЛ. Прогрессирование на фоне лечения ибрутинибом наблюдалось только у 3 больных. У всех остальных отмечалась устойчивая положительная динамика, причем наилучший ответ не достигнут. Эти данные подтверждают высокую эффективность ибрутиниба в лечении рецидивов и рефрактерных ХЛЛ. Необычным в действии препарата является транзиторное повышение уровня лимфоцитов, которому сопутствует сокращение размеров лимфатических узлов, селезенки и разрешение цитопений. По нашим данным, к 8-му месяцу приема ибрутиниба нормализации уровня лимфоцитов не произошло у большинства больных. Это говорит о том, что максимальный ответ на терапию развивается отсроченно. По данным J.C. Byrd и соавт., кривая ответа у больных с рецидивами ХЛЛ выходит на плато к 18–20-му месяцу приема препарата [21].

Основная цель нашего исследования состояла в анализе осложнений. Несмотря на большое число осложнений, большинство из них было I–II степени тяжести. Широко обсуждаемые в литературе осложнения со стороны ЖКТ, несмотря на распространенность, редко представляли проблему для больных и в отдельных случаях служили причиной снижения дозы/временной отмены препарата.

Самым частым осложнением в нашем исследовании была кровоточивость. У большинства больных наблюдались геморрагические проявления I–II степени тяжести, тяжелые геморрагические эпизоды зарегистрированы у 4 пациентов. Несмотря на это, осложнения не имели тяжелых последствий. В нашем исследовании только 1 пациент получал апиксабан (препарат из группы антикоагулянтов). Пациенты с исходным низким уровнем тромбоцитов в первые недели приема находились на постоянной заместительной терапии тромбоконцентратом. Возможно, все это в совокупности объясняет отсутствие тяжелых кровотечений. Гематологическая токсичность ибрутиниба невысока. Из осложнений III–IV степени доминировала тромбоцитопения у 10 % больных.

Несмотря на тяжелый иммунодефицит, наблюдающийся у пациентов с рецидивами ХЛЛ, частота инфекций III–IV степени составила 26 %, что существенно ниже ожидаемой в этой группе больных. Сравнение может быть проведено с частотой инфекций у пациентов с рефрактерным ХЛЛ, которые

получают традиционную химиотерапию и иммунохимиотерапию [36–38]. Частота тяжелых инфекций в этих исследованиях колеблется от 40 до 89 %, а число госпитализаций по поводу инфекций составляет 17 случаев на 100 пациенто-месяцев. В нашей выборке частота инфекций с госпитализацией составила 6,5 на 100 пациенто-месяцев. Снижение частоты инфекций в динамике и прямолинейная зависимость между частотой инфекций и числом линий терапии в анамнезе позволяют считать, что в основе этих инфекций лежит не столько иммуносупрессивное действие ибрутиниба, сколько иммунодефицит, обусловленный ХЛЛ. Эффективное лечение устраняет иммунодефицит и сопровождается снижением частоты инфекций.

ФП развилась у 5 пациентов и в 4 случаях могла быть связана с тяжелыми инфекциями. Только в 1 наблюдении можно было констатировать увеличение частоты приступов пароксизмальной ФП на фоне ибрутиниба у пациента, уже имевшего в анамнезе ФП. К настоящему времени не опубликовано рекомендаций по ведению ФП при лечении ибрутинибом.

Мы не выявили связи между нарушением режима приема препарата и его эффективностью, однако это может объясняться сравнительно небольшим сроком наблюдения за больными. Обращает на себя внимание, что ведущей причиной редукции доз в нашем исследовании было назначение ингибиторов CYP3A4. По-видимому, необходим анализ активности этого фермента и более точного понимания реального влияния, которое он оказывает на фармакокинетику ибрутиниба.

Определяющими в бессобытийной и общей выживаемости были летальные исходы от инфекций в ранние сроки приема ибрутиниба у больных со значительной предшествующей терапией ($n = 5$). Это объясняет прогностическое значение статуса по шкале ECOG > 3 баллов в нашем исследовании. Другим предиктором ответа на лечение было число линий терапии, предшествовавших ибрутинибу. Показатели выживаемости статистически значимо различались у больных, получивших 1 vs 2 и более линий терапии. Немаловажное значение имеет и достоверное снижение частоты инфекций у больных, получающих препарат в первой линии или первом рецидиве в сравнении с более поздним назначением ибрутиниба. В совокупности эти данные позволяют считать, что препарат оказывает наибольшее влияние на судьбу больного, если назначается в первом рецидиве.

ВЫВОДЫ

1. Ибрутиниб существенно отличается от других препаратов, применяющихся при ХЛЛ: терапевтический индекс препарата сильно смещен в сторону эффективности.
2. Нарушения режима приема препарата и осложнения в значительной степени зависят от интенсивности терапии, предшествующей ибрутинибу. Препарат предпочтительно назначать на более ранних сроках ХЛЛ.
3. У пациентов с делецией 17p и рефрактерностью к FCR/BR терапевтической альтернативы ибрутинибу к настоящему времени нет.

4. Монотерапия ибрутинином эффективна. Данных о преимуществе комбинации ибрутиниба с другими препаратами пока нет.
5. С другой стороны, ибрутиниб обладает низкой токсичностью, что, вероятно, позволит сочетать его с другими противоопухолевыми лекарственными средствами.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.А. Никитин.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Е.А. Никитин.

Подготовка рукописи: Е.А. Никитин.

Окончательное одобрение рукописи: В.В. Птушкин.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам дневного стационара гематологии, онкологии и химиотерапии: Н.Л. Смолиной, А.В. Рыжковой, Т.Г. Всеволодовой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164–74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
2. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209–16. doi: 10.1200/jco.2011.39.2688.
3. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy 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.
4. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-667675.
5. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(16):1921–4. doi: 10.1182/blood-2015-05-647925.
6. Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(11):1947–50. doi: 10.1080/1042819031000110991.
7. Marotta G, Bigazzi C, Lenoci M, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy. *Haematologica*. 2000;85(12):1268–70.
8. Smolej L, Spacek M, Doubek M, et al. Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide Combined With Rituximab Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly and Comorbid Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Preliminary Results of Project Q-lite, by the Czech CLL Study Group. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2011;11:S261. doi: 10.1016/j.clml.2011.09.181.
9. Mulligan SP, Gill D, Turner P, et al. A Randomised Dose De-Escalation Safety Study of Oral Fludarabine, ±Oral Cyclophosphamide and Intravenous Rituximab (OFOCIR) As First-Line Therapy of Fit Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) Aged ≥65 Years: Final Analysis of Response and Toxicity. *Blood*. 2014;124:3325.
10. Nikitin E, Kisilichina D, Zakharov O, et al. Randomised Comparison Of FCR-Lite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematologica*. 2013;98(Suppl 1):473, abstract NS1147.
11. Foon KA, Mehta D, Lentzsch S, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(13):3184–5. doi: 10.1182/blood-2012-01-408047.
12. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–10. doi: 10.1056/nejmoa1313984.
13. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559–66. doi: 10.1200/jco.2010.33.8061.
14. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny Ph, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756–65. doi: 10.1200/jco.2009.26.4556.
15. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):584–91. doi: 10.1200/jco.2012.42.8623.
16. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(9):1755–62. doi: 10.1080/1042819021000006547.
17. Keating MJ. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99(10):3554–61. doi: 10.1182/blood.v99.10.3554.
18. Stilgenbauer S, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia. Treatment and genetic risk profile. *Internist (Berl)*. 2013;54(2):164, 166–70.
19. Stilgenbauer S, Zenz Th, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3994–4001. doi: 10.1200/jco.2008.21.1128.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Chun JK, Lee TJ, Song JW, et al. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J*. 2008;49(1):28–36. doi: 10.3349/ymj.2008.49.1.28.
25. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. *AMA Am J Dis Child*. 1952;84(5):632–6.
26. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–23. doi: 10.1056/nejmoa1400376.
27. 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.
28. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1409–18. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30212-1.
29. 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.
30. Choi MY, Kipps TJ. Inhibitors of B-cell receptor signaling for patients with B-cell malignancies. *Cancer J*. 2012;18(5):404–10. doi: 10.1097/ppo.0b013e31826c5810.
31. de Rooij MF, 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.
32. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International

Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.

33. Jones JA, Hillmen P, Coutre S, et al. Pattern of Use of Anticoagulation and/or Antiplatelet Agents in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Single-Agent Ibrutinib Therapy. *Blood*. 2014;124(21):1990.

34. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596–606. doi: 10.1182/blood-2012-07-442392.

35. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244. doi: 10.1200/jco.1999.17.4.1244.

36. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1647–55. doi: 10.1200/jco.2011.35.9695.

37. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer*. 2002;94(7):2033–9. doi: 10.1002/cncr.0680.abs.

38. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1749–55. doi: 10.1200/jco.2009.25.3187.

