

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

## NOVEL DRUGS

### Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза

Е.А. Стадник, Н.С. Тимофеева, В.В. Стругов, А.Ю. Зарицкий

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

### Ibrutinib in the Treatment of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

EA Stadnik, NS Timofeeva, VV Strugov, AY Zaritsky

VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность ибрутиниба при первых ранних рецидивах хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и у больных, получивших 2 линии и более предшествующей терапии. Анализ результатов лечения у пациентов с del(17p), мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) и профиля безопасности ибрутиниба.

**Материалы и методы.** Анализ подвергнуты результаты терапии ибрутинибом у 31 пациента с ХЛЛ. Бендамустин- и флударабин-содержащие режимы получили 28 человек. Медиана линий предшествующей терапии была 2 (диапазон 1–10). Показанием к началу лечения служил первый ранний рецидив (51 %,  $n = 16$ ) и рецидив после 2 линий и более (49 %,  $n = 15$ ). Ибрутиниб использовался в монорежиме ( $n = 15$ ), в комбинации с ритуксимабом ( $n = 14$ ) и в сочетании с режимом R-BAC ( $n = 2$ ). Методом FISH del(17p) выявлена у 9 (34 %) пациентов.

**Результаты.** При медиане наблюдения 18 мес. (диапазон 7–42+ мес.) общая выживаемость (ОВ) составила 87 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 77 %. Наиболее низкая МОБ через 1 год от начала терапии ибрутинибом отмечалась при комбинированном использовании препарата с режимами иммунохимиотерапии (например, R-BAC). На срок 18 мес. ОВ в группе первых ранних рецидивов составила 100 %, а в группе после 2 линий терапии и более — 66 % ( $p = 0,02$ ). ВБП на этот же срок наблюдения была значимо выше в группе первых ранних рецидивов (94 %) по сравнению с пациентами с предшествующим лечением (60 %) ( $p = 0,034$ ). Наиболее частые нежелательные явления: геморрагический диатез I–II степени (30 %), диарея I–II степени (10 %), пароксизмы фибрилляции предсердий (10 %) и артериальная гипертензия (10 %). У 3 (6 %) пациентов зарегистрированы тяжелые инфекционные осложнения, успешно разрешившиеся на фоне комбинированной антибактериальной и антимикотической терапии.

**Заключение.** Ибрутиниб эффективен при рецидивах ХЛЛ. Показатели ОВ и ВБП статистически значимо лучше у больных с первыми ранними рецидивами по сравнению с пациентами после 2 и более линий предшествующей ибрутинибу терапии. Наиболее глубокая элиминация опухолевого клона наблюдается при использовании комбинированных режимов иммунохимиотерапии с ибрутинибом. Отмечалась удовлетворительная переносимость препарата при приемлемом профиле токсичности. Летальных исходов от инфекционных осложнений не наблюдалось.

#### ABSTRACT

**Aim.** To estimate ibrutinib efficacy in the treatment of first early CLL relapses and in patients with  $\geq 2$  lines of preceding therapy. Analysis of treatment results in patients with del(17p) and monitoring of minimal residual disease (MRD) and ibrutinib safety profile.

**Materials & Methods.** The analysis included the results of ibrutinib treatment in 31 patients with CLL. Twenty eight patients were treated by bendamustine and fludarabine containing regimens. The median prior treatment lines were 2 (range 1–10). The indications for the treatment initiation were the first early relapse in 51 % of cases ( $n = 16$ ) and a relapse after 2 and more lines of therapy in 49 % of cases ( $n = 15$ ). Ibrutinib was administered in mono- ( $n = 15$ ) and combined therapy ( $n = 14$ ) as well as in the R-BAC scheme ( $n = 2$ ). Using FISH analysis del(17p) was found in 9 patients (34 %).

**Results.** Within the median follow up of 18 months (range 7–42+) the overall survival (OS) rate was reported to be 87 %, and the progression-free survival (PFS) rate was 77 %. The lowest MRD after a year of ibrutinib treatment was observed in case of combination with immunochemotherapy (e.g., R-BAC). Within the period of 18 months OS rate was 100 %, in the patient group with first early relapses and 66 % in the group with a relapse after 2 and more therapy lines ( $p = 0.02$ ). Within the same examination period PFS was significantly higher (94 %) in the patient group with first early relapses compared to the previously treated patients (60 %) ( $p = 0.034$ ). The most common adverse events were grade 1–2 purpura (30 %), grade 1–2 diarrhea (10 %), atrial fibrillation paroxysms (10 %) and arterial hypertension (10 %). Severe infectious complications registered in 6 % ( $n = 3$ ) patients were successfully solved in the course of combined antibacterial and antimycotic treatment.

**Conclusion.** Ibrutinib was shown to be effective drug for treatment of relapsed CLL. The OS and PFS values were more favourable in patients with first early relapses compared to the patients with relapses after  $\geq 2$  lines of therapy prior to ibrutinib treatment. The maximum elimination of the tumor clone was observed after combined ibrutinib/immunochemotherapy treatment. The tolerance of ibrutinib was reported to be satisfactory with acceptable toxicity profile. No mortality due to infection complications was observed.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, первый ранний рецидив, делеция 17p, ибрутиниб, минимальная остаточная болезнь.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, first early relapse, del(17p), ibrutinib, minimal residual disease.

**Получено:** 20 августа 2017 г.

**Принято в печать:** 16 ноября 2017 г.

**Received:** August 20, 2017

**Accepted:** November 16, 2017

*Для переписки:* Елена Александровна Стадник, канд. мед. наук, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197431; тел.: +7(921)575-54-55; e-mail: elena\_stadnik@mail.ru

*Для цитирования:* Стадник Е.А., Тимофеева Н.С., Стругов В.В., Зарицкий А.Ю. Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):42–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-42-49

*For correspondence:* Elena Aleksandrovna Stadnik, PhD, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341;

Tel.: +7(921)575-54-55; e-mail: elena\_stadnik@mail.ru

*For citation:* Stadnik EA, Timofeeva NS, Strugov VV, Zaritskey AY. Ibrutinib in the Treatment of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical oncohematology. 2018;11(1):42–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-42-49

## ВВЕДЕНИЕ

Рецидивы хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) представляют большую проблему в современной онкогематологии. Наиболее неблагоприятный прогноз при первых ранних рецидивах [1]. Несмотря на успехи в лечении ХЛЛ с помощью флударабин- и бендамустин-содержащих режимов [2–6], примерно у 25 % больных развиваются первые ранние рецидивы в течение первых 24 мес. после окончания первой линии терапии [7].

До недавнего времени в качестве второй линии терапии при рецидивах ХЛЛ наиболее часто применялись схемы на основе флударабина и бендамустина при условии, что эти препараты не использовались в первой линии, а также R-CHOP, монотерапия и комбинации с алемтузумабом, схемы с высокодозным метилпреднизолоном [8, 9]. К сожалению, данная терапевтическая тактика не обеспечивала удовлетворительных результатов и прогноз у пациентов с первыми ранними рецидивами оставался неблагоприятным. Медиана выживаемости без прогрессирования после терапии «спасения» составляла 6–18 мес. [1], а общей выживаемости — 13–21,2 и 27–47,3 мес. при рецидивах, развившихся в течение 1 и 2 лет после достижения ремиссии соответственно. При поздних рецидивах медиана общей выживаемости не достигнута [10, 11].

Известно, что первые ранние рецидивы нередко связаны с неблагоприятной цитогенетической поломкой del(17p) и/или мутацией в гене TP53 (в т. ч. не ассоциированной с del(17p)) [12], а также с немутированным вариантом IGHV-генов [13]. Ко времени первичной диагностики заболевания del(17p)/TP53 обнаруживаются у 3–6 % больных. Однако частота их увеличивается при прогрессировании заболевания (10–15 %) и у пациентов с рефрактерным течением опухоли (20–40 %) [9]. Это свидетельствует о селекции злокачественного клона с аномалией del(17p)/TP53 [14]. Сочетание немутированного варианта IGHV-генов с поломкой хромосомы 17 и мутацией гена TP53 существенно уменьшает показатели выживаемости больных ХЛЛ [15].

Отсутствие эффективных лечебных подходов второй линии при ранних рецидивах ХЛЛ послужило поводом для внедрения в клиническую практику новых средств. Одним из перспективных направлений

в этой области является ингибитор тирозинкиназы Брутона — ибрутиниб, который показал свою эффективность в терапии рецидивов ХЛЛ [16–18].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность ибрутиниба в условиях рутинной клинической практики у пациентов с первыми ранними рецидивами ХЛЛ и у больных, получивших 2 линии терапии и более. Второстепенные задачи — анализ ответа на терапию у пациентов с наличием del(17p) и с достигнутой эрадикацией минимальной остаточной болезни (МОБ), а также профиля безопасности ибрутиниба.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналізу подвергнуты результаты терапии ибрутинибом у 31 пациента с иммунологически верифицированным диагнозом ХЛЛ. В исследование включено 8 женщин и 23 мужчины, медиана возраста составила 59 лет (диапазон 42–75 лет). Бендамустин- и флударабин-содержащие режимы ранее получало 28 пациентов, при этом медиана линий терапии составила 2 (диапазон 1–10). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Показания к началу терапии ибрутинибом:

- первый ранний рецидив (< 2 лет) — 51 % ( $n = 16$ );
- рецидив после 2 и более линий предшествующей иммунохимиотерапии — 49 % ( $n = 15$ ) (рис. 1).

В режиме монотерапии ибрутиниб принимало 15 (48 %) пациентов, у 14 (45 %) пациентов в начале терапии ибрутинибом были введения ритуксимаба. У 2 (7 %) больных с учетом молодого возраста и агрессивного течения ХЛЛ проведена терапия в режиме I-R-BAC [19, 20] с дальнейшим приемом ибрутиниба в монорежиме.

Среднесуточная доза ибрутиниба у всей группы пациентов составляла 417 мг, с временным снижением дозы у 2 из 31 пациента в связи с нежелательными явлениями и декомпенсацией по сопутствующим заболеваниям. В дальнейшем прием ибрутиниба этими пациентами был возобновлен в стандартной дозировке (420 мг/сут). У 1 пациента прием ибрутиниба был прекращен в связи с прогрессирующей печеночной не-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 31)

Показатель	Число пациентов
<b>Пол</b>	
Мужчины	23 (74 %)
Женщины	8 (26 %)
<b>Возраст</b>	
Медиана (диапазон), лет	59 (42–75)
<b>Стадия ХЛЛ</b>	
A	5 (16 %)
B	15 (49 %)
C	11 (35 %)
<b>Результаты FISH</b>	
del(17p)	9 (29 %)
del(11q)	8 (25 %)
+12	3 (9 %)
del(13q)	2 (7 %)
Нормальный кариотип	10 (32 %)
<b>Массивный объем опухоли</b>	
	11 (35 %)
<b>Предшествующая терапия</b>	
Флударабин-содержащие режимы	11 (35 %)
Бендамустин-содержащие режимы	22 (70 %)
Хлорамбуцил (± обинутузумаб)	3 (9 %)

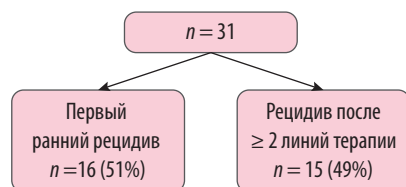


Рис. 1. Показания к началу терапии ибрутинибом

Fig. 1. Indications for initiation of the ibrutinib-containing treatment

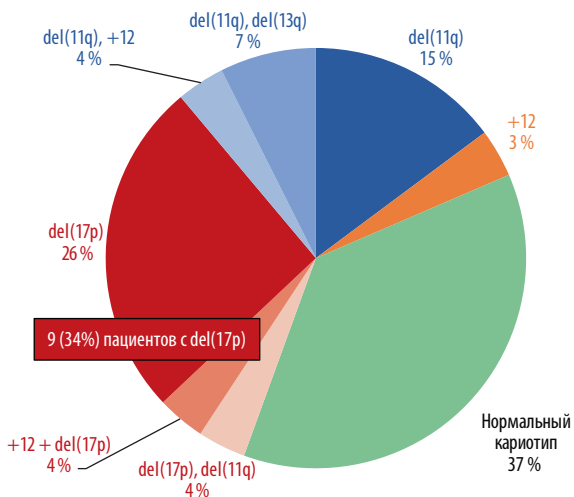


Рис. 2. Цитогенетический статус пациентов

Fig. 2. Cytogenetical status of patients

достаточностью на фоне активного гепатита С без адекватной предшествующей противовирусной терапии.

Медиана продолжительности лечения составляет 18 мес. (диапазон 7–42+ мес.). Цитогенетический статус оценен у 27 пациентов, из них у 7 (26 %) имела место изолированная делеция 17p, у 4 (15 %) — делеция 11q, у 1 (4 %) — трисомия хромосомы 12, у 1 (4 %) — делеция 13q. Сочетанные цитогенетические

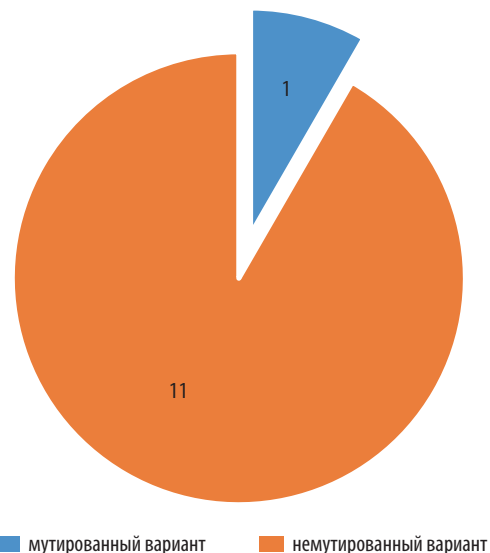


Рис. 3. Мутационный статус IGHV-генов

Fig. 3. Mutational status of IGHV genes

поломки обнаружены у 5 больных. У 4 (15 %) пациентов хромосомных aberrаций по данным цитогенетического исследования не выявлено (рис. 2).

В работе использовался метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с клинически валидированной панелью ДНК-зондов Vysis CLL FISH Probe Kit, содержащей метки к локусам 11q22.3, 17p13.1, 12p11.1-q11, 13q34, 13q13.4, в соответствии с протоколом производителя (Abbott).

Кроме того, проводилась оценка мутационного статуса IGHV-генов у 12 пациентов. В результате у 1 пациента выявлен мутированный вариант IGHV-генов, у 11 — немутированный (рис. 3).

Материалом для анализа служила геномная ДНК, выделенная из мононуклеаров периферической крови. Анализ концентрации и качества полученных образцов ДНК/РНК проводился с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Scientific).

Через год от начала терапии ибрутинибом у 11 пациентов был определен уровень МОБ методом 4-цветной проточной цитометрии.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от показаний к началу терапии на основе ибрутиниба. Группу пациентов с первыми ранними рецидивами составили 10 мужчин и 6 женщин, медиана возраста — 64 года (диапазон 51–75 лет). В качестве первой линии 11 пациентов получали химиотерапию с бендамустином, 4 — с флударабином и 1 — по схеме хлорамбуцил + обинутузумаб. У 7 (43 %) пациентов с первыми ранними рецидивами ХЛЛ обнаружена del(17p). Группу больных, получивших 2 линии и более предшествующей ибрутинибу терапии, составили 14 мужчин и 1 женщина. Медиана возраста была 59,5 года (диапазон 40–72 года). Медиана линий предшествующей терапии — 3. У 2 (13 %) пациентов данной группы методом FISH выявлена del(17p). У больных данной группы после первой линии терапии отмечались поздние рецидивы ХЛЛ.

Рестадирование у пациентов проводилось каждые 3 мес., ответ оценивался в соответствии с крите-

риями IWCLL (2008 г.) для общей практики. Глубина ремиссии подтверждалась с помощью рентгенологических визуализирующих методик (МСКТ 4 зон с контрастированием). При отсутствии возможности проведения МСКТ выполняли УЗИ зон периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости и рентгенографию грудной клетки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При медиане времени наблюдения 18 мес. (диапазон 7–42+ мес.) общий ответ на терапию составил 96 %.

При динамическом наблюдении в течение 6 мес. от начала приема ибрутиниба преобладал частичный ответ — 68 % ( $n = 23$ ).

У 21 пациента период наблюдения составил 12 мес., что позволило анализировать результаты терапии спустя год от начала лечения. У 86 % больных сохранялся противоопухолевый ответ. Полный ответ составил 47 % ( $n = 10$ ), частичные ремиссии — 28 % ( $n = 6$ ), частичные ремиссии с лимфоцитозом — 10 % ( $n = 2$ ). У 14 % ( $n = 3$ ) пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания (рис. 4).

Медиана времени достижения наилучшего ответа составила 4 мес. (диапазон 3–16 мес.), медиана времени достижения полной ремиссии — 9 мес. (диапазон 4–15 мес.) (рис. 5).

Общая выживаемость (ОВ) при медиане наблюдения 18 мес. составила 87 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 77 % (рис. 6).

У больных с del(17p) при медиане наблюдения 20,5 мес. (диапазон 9–28+ мес.) прогрессирование зарегистрировано только в 1 наблюдении через 11 мес. от начала приема ибрутиниба.

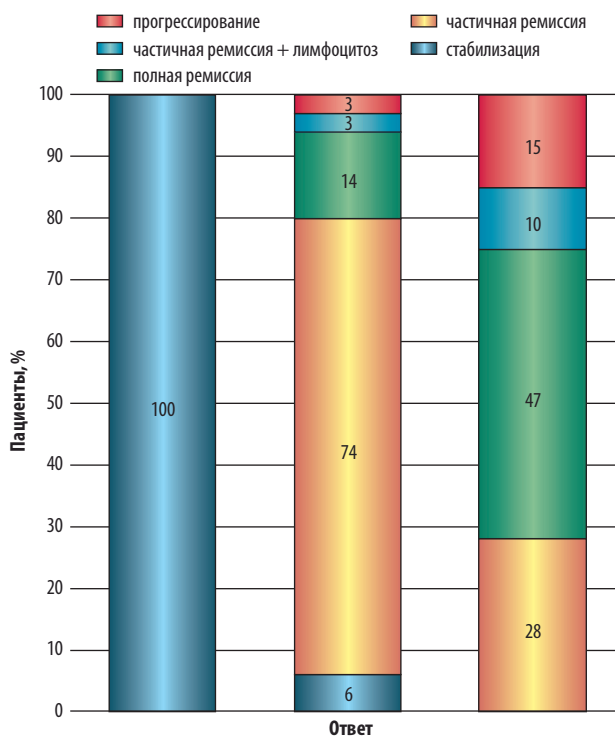


Рис. 4. Ответ на терапию через 3, 6 и 12 мес.

Fig. 4. Response to therapy at 3, 6 and 12 months

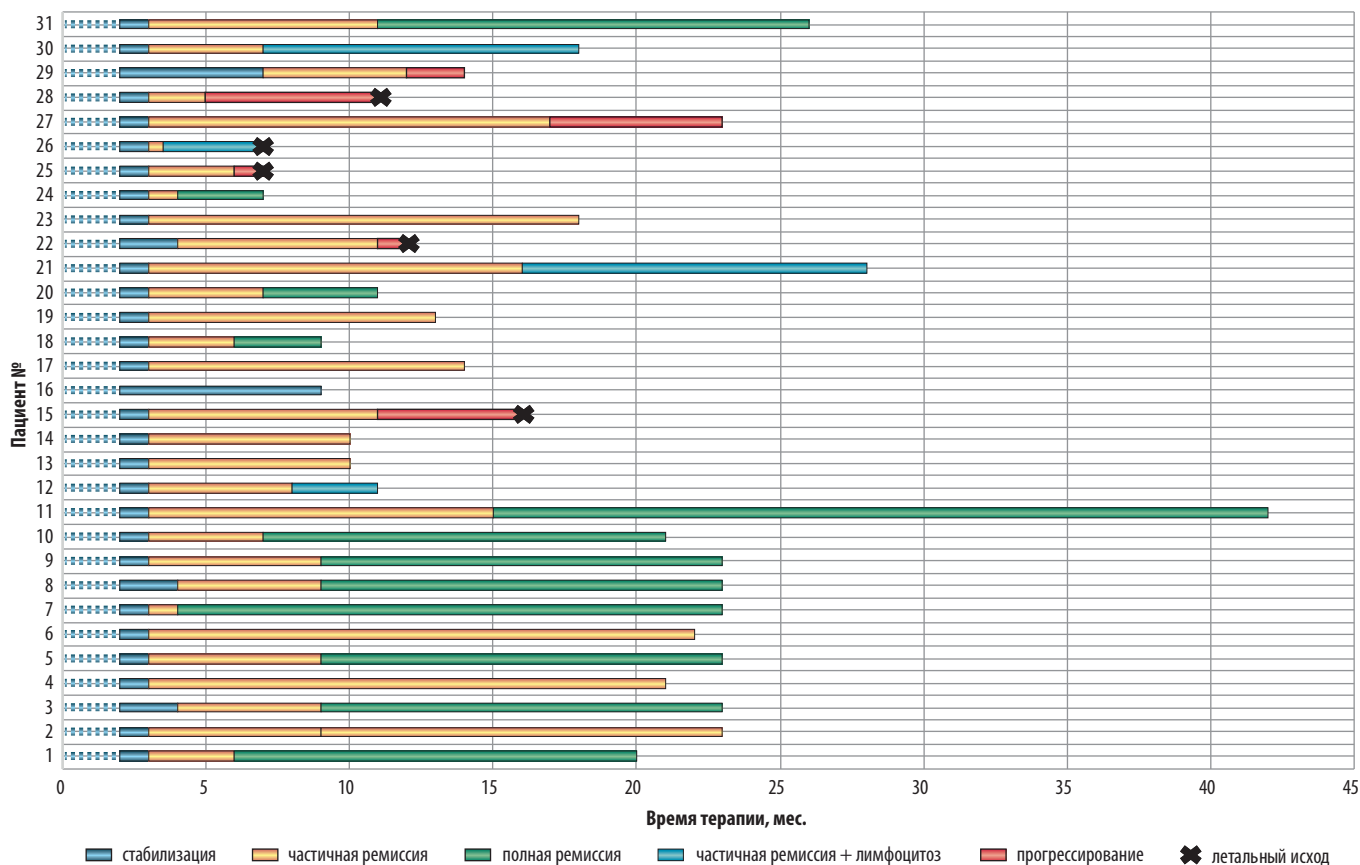


Рис. 5. Динамика ответа на терапию ибрутинибом

Fig. 5. Response dynamics to ibrutinib-containing treatment

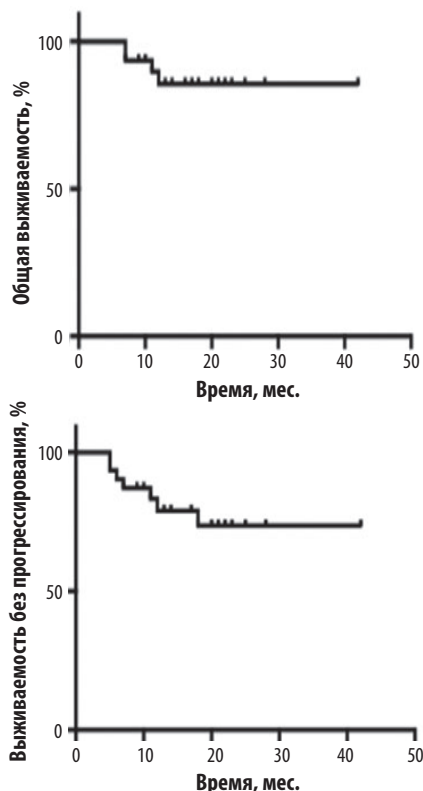


Рис. 6. Общая и выживаемость без прогрессирования ( $n = 31$ )

Fig. 6. Overall and progression-free survival ( $n = 31$ )

Среднее значение МОБ через 1 год от начала терапии ибрутинибом составило 9,7 % (диапазон 0,015–43,9 %). У 10 пациентов получена МОБ-положительная ремиссия. В 1 наблюдении с уровнем МОБ 43,9 % зарегистрировано прогрессирование заболевания. Наименьший уровень МОБ наблюдался у 2 пациентов, получавших ибрутиниб в сочетании с иммунохимиотерапией в режиме R-BAC (0,025 и 0,422 % соответственно) (рис. 7).

В работе анализу подвергнуты две группы больных с учетом числа линий предшествующей терапии.

#### Первые ранние рецидивы (группа 1, $n = 16$ )

При медиане наблюдения 21 мес. (диапазон 7–28 мес.+) в группе пациентов с первыми ранними рецидивами ОВ составила 100 %, ВБП — 94 %.

К 12 мес. терапии частота полных ответов была 55 %, частичных — 36 %. У 1 (7 %) пациента из данной группы зарегистрировано прогрессирование заболевания (см. рис. 6).

У 7 (44 %) пациентов была обнаружена del(17p), в основном в сочетании с немутированным вариантом IGHV-генов. Несмотря на наличие двух неблагоприятных факторов риска, общий ответ на терапию составил 100 %. При медиане наблюдения 21 мес. у пациентов с del(17p) прогрессирование заболевания не зарегистрировано.

#### Рецидивы после $\geq 2$ линий предшествующей терапии (группа 2, $n = 15$ )

ОВ при медиане наблюдения 21 мес. была статистически значимо ниже, чем в группе первых ранних рецидивов, — 66 vs 100 % соответственно ( $p = 0,02$ ). Показатели ВБП также были статистически значимо

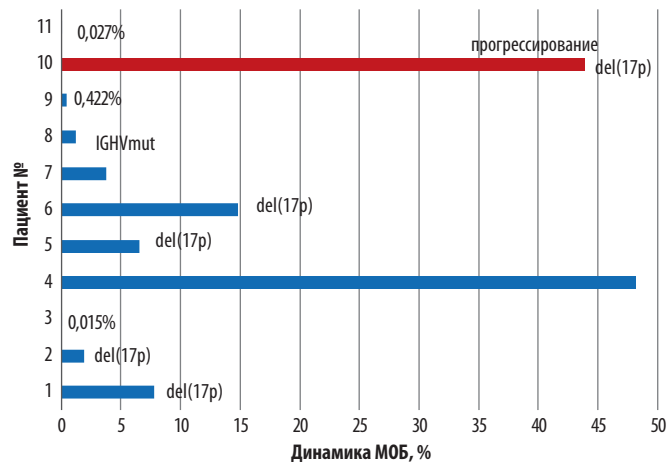


Рис. 7. Динамика минимальной остаточной болезни (МОБ) через 12 мес. от начала терапии ибрутинибом

Fig. 7. Dynamics of minimal residual disease (МОБ) in 12 months after initiation of the ibrutinib-containing treatment

хуже у больных с предшествующим лечением — 60 vs 94 % соответственно ( $p = 0,034$ ) (рис. 8).

Всего прогрессирование зарегистрировано у 5 (33 %) больных. В течение первых 6 мес. приема ибрутиниба наблюдали 1 прогрессирование ХЛЛ и 1 случай трансформации в лимфому Ходжкина. В первый год и через 17 мес. от начала терапии ибрутинибом также отмечено прогрессирование ХЛЛ у 2 других больных.

У 2 пациентов с прогрессированием заболевания наблюдалась ассоциация с цитогенетическими поломками (изолированная del(17p) и del(11q) + del(13q)) в сочетании с немутированным вариантом IGHV-генов.

К 12 мес. терапии полный ответ составил 20 %, что на 35 % меньше, чем в группе с первыми ранними рецидивами. Частичных ремиссий было 40 %, а частичных ремиссий с лимфоцитозом — 20 %.

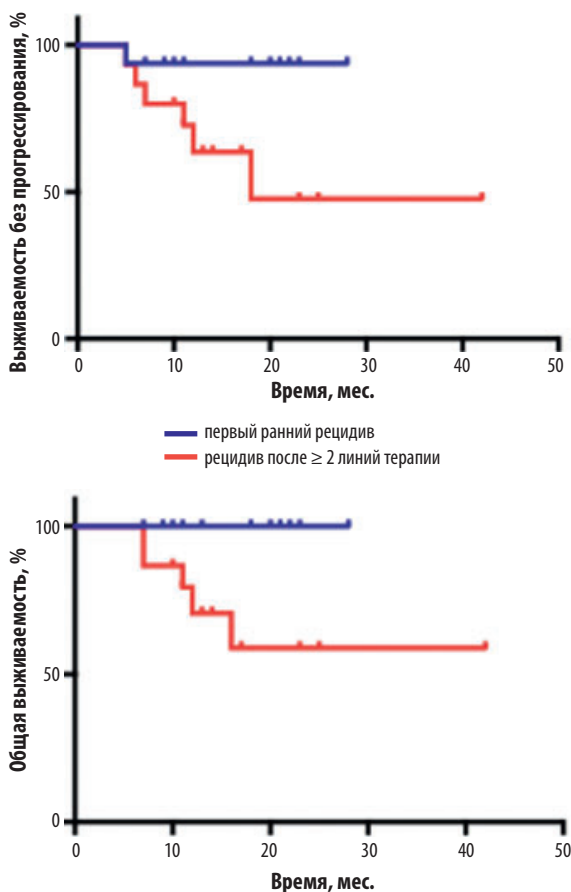
В данной группе отмечался более длительный срок полных ремиссий в сравнении с первой группой. К 6 мес. от начала терапии ибрутинибом у больных с предшествующим лечением количество полных ремиссий составило 7 vs 19 % у пациентов с первыми ранними рецидивами (рис. 9).

#### Спектр нежелательных явлений при терапии ибрутинибом

Гематологическая токсичность не выходила за рамки I–II степени у большинства больных. Только у 2 (6 %) из 31 пациента отмечались эпизоды нейтропении III–IV степени, осложнившиеся фебрильной лихорадкой.

Геморрагический диатез I–II степени (петехиальная сыпь и носовые кровотечения) наблюдался у 30 % ( $n = 10$ ) пациентов. У 10 % ( $n = 3$ ) больных были эпизоды диареи I–II степени с разрешением в динамике. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы включали артериальную гипертензию (10 %,  $n = 3$ ) и пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (10 %,  $n = 3$ ) (рис. 10).

В отличие от практики клинических исследований пациенты не подвергались отбору в соответствии с критериями включения и исключения по сопут-



**Рис. 8.** Overall and progression-free survival in patients with first early relapses ( $n = 16$ ) and after  $\geq 2$  lines of preceding therapy ( $n = 15$ )

**Fig. 8.** Overall and progression-free survival in patients with first early relapses ( $n = 16$ ) and after  $\geq 2$  lines of preceding therapy ( $n = 15$ )

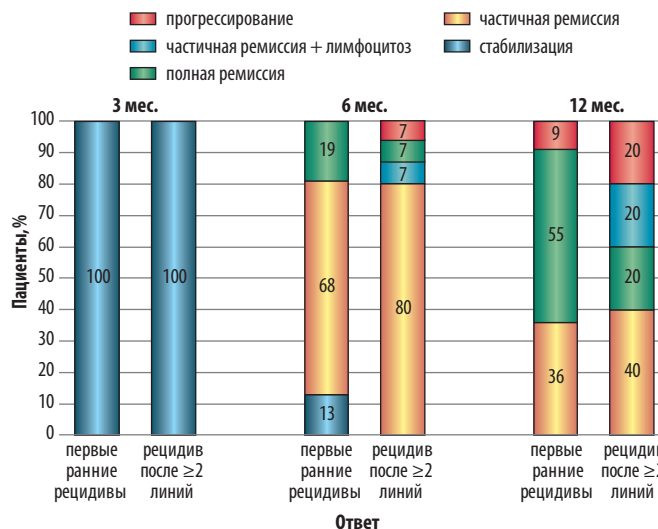
ствующим заболеваниям. В наших наблюдениях все больные с эпизодами фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией имели в анамнезе пароксизмы нарушений ритма и гипертоническую болезнь еще до приема ибрутиниба.

Во времени оформления статьи в качестве антикоагулянтной терапии 2 больных принимали апиксабан. Тяжелых геморрагических осложнений за период наблюдения не зарегистрировано.

У 1 пациентки с длительным анамнезом пароксизмальной формы фибрилляции предсердий через 11 мес. от начала приема ибрутиниба развился гемодинамически значимый пароксизм, потребовавший временного снижения дозы препарата до 280 мг/сут в течение 1 мес.

Отмечались единичные случаи токсико-аллергического дерматита I степени, артралгии и дебют аутоиммунной гемолитической анемии, потребовавший кратковременной отмены ибрутиниба (в течение 2 дней) до разрешения проявлений активного гемолита.

Кроме того, с целью предотвратить нежелательные явления, связанные с нарушением метаболизма препарата, ибрутиниб был отменен у пациента с прогрессирующей печеночной недостаточностью на фоне активного гепатита С без адекватной предшествующей противовирусной терапии.



**Рис. 9.** Динамика ответа на терапию ибрутинибом у пациентов с первыми ранними рецидивами и после  $\geq 2$  линий предшествующей терапии

**Fig. 9.** Response dynamics to ibrutinib-containing treatment in patients with first early relapses and after  $\geq 2$  lines of preceding therapy



**Рис. 10.** Нежелательные явления при терапии ибрутинибом  
EBV — вирус Эпштейна—Барр; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия.

**Fig. 10.** Adverse events during treatment with ibrutinib  
EBV — Epstein-Barr virus; АИГА — autoimmune hemolytic anemia.

У 1 пациента на фоне терапии ибрутинибом выявлена язва слизистой пищевода, ассоциированная с вирусом Эпштейна—Барр. Однако связь с принимаемым препаратом сомнительна.

Серьезные нежелательные явления связаны с тяжелыми инфекционными осложнениями, зарегистрированными у 6 из 31 пациента в виде пневмонии (6 %,  $n = 2$ ), сепсиса (6 %,  $n = 2$ ) и фебрильной нейтропении (6 %,  $n = 2$ ), успешно разрешившихся на фоне комбинированной антибактериальной и антимикотической терапии.

На фоне терапии вориконазолом у 1 пациентки с пневмонией прием ибрутиниба был приостановлен на 1 мес.

Группу пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями и нарушениями ритма составляют пожилые люди, средний возраст которых 68 лет (диапазон 62–75 лет).

За период наблюдения зарегистрировано 5 летальных исходов на фоне прогрессирования ХЛЛ через

7, 7 и 16 мес. от начала приема ибрутиниба ( $n = 3$ ; в числе 1 случай трансформации в лимфому Ходжкина), рака поджелудочной железы спустя 7 мес. и прогрессирования печеночной недостаточности, связанной с гепатитом С через 12 мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ибрутиниб является эффективной терапевтической опцией у пациентов с рецидивами ХЛЛ [21]. По результатам настоящего исследования показатели ОВ и ВВП оказались статистически значимо лучше при первых ранних рецидивах по сравнению с назначением ибрутиниба после 2 и более линий предшествующей иммунохимиотерапии (ОВ — 100 vs 66 %, ВВП — 94 vs 60 % соответственно при сроке наблюдения 21 мес.). Согласно полученным данным, назначение ибрутиниба пациентам с длительностью первой ремиссии менее 24 мес. позволяет улучшить прогноз и избежать неоправданного применения менее эффективных, но более токсичных режимов, включающих цитостатические агенты [1, 9].

Кроме того, выявлена зависимость показателей выживаемости от количества линий предшествующей терапии. У пациентов с одной линией предшествующей терапии по сравнению с больными, получившими 2 линии лечения и более, показатели выживаемости и скорость наступления ответа выше. Данные результаты совпадают с исследованием RESONATE, в котором было показано различие ВВП у пациентов с 1 линией и более 1 линии предшествующей терапии ( $p = 0,046$ ) [21].

Тем не менее даже у пациентов с существенным предшествующим лечением (2–10 линий терапии) применение ибрутиниба позволило добиться ремиссии в 67 % случаев, причем полный ответ составил 20 %. Примечательно, что группу с 2 линиями терапии и более составляли больные с поздними рецидивами после флударабин- и бендамустин-содержащих режимов. Это свидетельствует о том, что больным с поздними рецидивами тоже целесообразно назначать ибрутиниб как можно раньше, желательнее во второй линии.

Несмотря на принадлежность пациентов с del(17p) к группе неблагоприятного прогноза, при медиане наблюдения 20,5 мес. (диапазон 9–28+ мес.) прогрессирование зарегистрировано всего лишь в 1 наблюдении через 11 мес. от начала терапии ибрутинибом. Такие результаты можно объяснить коротким сроком наблюдения [18] за этой когортой больных, поскольку известно, что del(17p) все же сохраняет неблагоприятное влияние на показатели выживаемости при терапии ибрутинибом. Так, согласно объединенному анализу результатов 3 исследований (PCYC-1102-1103, RESONATE, RESONATE-17), включавшему 243 пациента с del(17p), при медиане времени наблюдения 28 мес. медиана ВВП составила 32 мес. Это, с одной стороны, в 3 раза выше по сравнению с результатами применения стандартных режимов иммунохимиотерапии у пациентов с данной хромосомной аномалией, но, с другой стороны, у пациентов с нормальным кариотипом медиана ВВП в этих исследованиях не достигнута [22].

На фоне приема ибрутиниба наблюдалось уменьшение количества опухолевых клеток в костном мозге,

хотя и к 1 году терапии не было достигнуто ни одной МОБ-отрицательной ремиссии. Более глубокая элиминация опухолевого клона произошла у пациентов, получавших ибрутиниб в комбинации с иммунохимиотерапией в режиме R-BAC (0,027 и 0,442 % соответственно), что соответствует данным международных исследований [23].

Так, по данным исследования HELIOS, при анализе МОБ на фоне комбинированной терапии ибрутинибом + бендамустин и ритуксимаб у 12,8 % пациентов достигнут МОБ-отрицательный статус к 12 мес. от начала терапии ибрутинибом. Эффект углублялся со временем. К 36 мес. лечения число МОБ-отрицательных ремиссий составило 26,6 % [24]. Мы планируем изучить дальнейшую динамику опухолевого клона на фоне продолжающейся терапии ибрутинибом.

Отмечалась удовлетворительная переносимость и низкая токсичность ибрутиниба. Несмотря на терапию антикоагулянтами у 2 пациентов, тяжелых геморрагических осложнений не зарегистрировано, что соответствует данным международных исследований, в которых кровотечения III–IV степени наблюдались лишь у 2–3 % пациентов [21, 25]. Серьезные нежелательные явления были связаны с инфекциями в виде пневмонии, сепсиса и фебрильной нейтропении. В связи с декомпенсацией сопутствующей патологии (гепатит С) у 1 пациента прием ибрутиниба был прекращен.

Основным событием в структуре смертности пациентов было прогрессирование ХЛЛ, в т. ч. синдром Рихтера. Другие летальные исходы были следствием тяжелой сопутствующей патологии, не связанной с ХЛЛ. Хотя, по данным исследования RESONATE [21], основной причиной смерти были инфекционные осложнения (70 %), в нашей группе пациентов за весь период наблюдения летальных исходов от инфекционных осложнений не зарегистрировано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ибрутиниб эффективен при рецидивах ХЛЛ, в т. ч. первых ранних. Целесообразно по возможности более раннее назначение ибрутиниба (при первом раннем рецидиве), что статистически значимо улучшает показатели ОВ и ВВП.

Ибрутиниб увеличивает продолжительность жизни у пациентов с предшествующей терапией ( $\geq 2$  линий) по сравнению с терапией «спасения», включающей цитостатические препараты.

Наиболее глубокая элиминация опухолевого клона отмечается при проведении комбинированных режимов иммунохимиотерапии с ибрутинибом.

Препарат характеризуется удовлетворительной переносимостью. Тяжелые нежелательные явления обусловлены инфекционными осложнениями. Летальных исходов от инфекций не зарегистрировано.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Стругов В.В. — гонорары за выступления на медицинских конференциях (Janssen), оплата участия в образовательных семинарах (Abbvie).

## 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.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность всем пациентам, а также их родственникам и близким. Коллектив исследователей включает врачей-гематологов Н.Б. Булиеву, А.А. Амдиева, К.Д. Капланова, М.Е. Голубеву, О.С. Трубякову, О.Е. Очирову, Г.Б. Мейке, Н.Н. Машнину и Л.К. Ооржак.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol*. 2015;90(6):511–4. doi: 10.1002/ajh.23999.

2. Стадник Е.А., Стругов В.В., Андреева Т.О. и др. Эффективность комбинации бендамустина ритуксимаба в первой линии терапии ХЛЛ: результаты исследования BEN-001. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):57–64. doi: 10.17116/terarkh201789757-64.

[Stadnik EA, Strugov VV, Andreeva TO, et al. Efficacy of a bendamustine and rituximab combination in first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: Results of the BEN-001 study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(7):57–64. doi: 10.17116/terarkh201789757-64. (In Russ)]

3. Стругов В.В., Стадник Е.А., Вирц Ю.В. и др. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(2):162–75. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-162-175.

[Strugov VV, Stadnik EA, Virts YuV, et al. Role of Patient's Age and Comorbidities in Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2016;9(2):162–75. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-162-175. (In Russ)]

4. Никитин Е.А., Стадник Е.А., Лорие Ю.Ю. и др. Прогностическое значение мутационного статуса генов вариабельного региона иммуноглобулинов у больных хроническим лимфолейкозом, получавших комбинированную терапию флударабином и циклофосфаном. *Терапевтический архив*. 2007;79(7):66–70.

[Nikitin EA, Stadnik EA, Lorie YuYu, et al. Prognostic significance of immunoglobulin variable region mutations in B-CLL patients treated with combination therapy fludarabine plus cyclophosphamide. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;79(7):66–70. (In Russ)]

5. 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.

6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.

7. Robbe P, Ridout K, Becq J, et al. Identifying High-Risk CLL to Predict Early Relapse after FCR Based Treatment Using Whole Genome Sequencing: First Results from the Genomics England CLL Pilot. *Blood*. 2016;128:2022.

8. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1779–89. doi: 10.1038/leu.2009.133.

9. Cramer P, Fink A-M, Busch R, et al. Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1821–2. doi: 10.3109/10428194.2013.796050.

10. Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2011;2011(1):110–8. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.110.

11. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 2014;124(20):3059–64. doi: 10.1182/blood-2014-06-583765.

Zenz T, Busch R, Fink A, et al. Genetics of patients with F-refractory CLL or early relapse after FC or FCR: Results from the CLL8 trial of the GCLLSG [Abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116(21):2427.

12. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Genomic Aberrations, VH Mutation Status and Outcome after Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) or FC Plus Rituximab (FCR) in the CLL8 Trial. *Blood*. 2008;112(11): Abstract 781.

13. Montserrat E, Dreger P. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With del(17p)/TP53 Mutation: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or BCR-Signaling Inhibitors? *Clin Lymph Myel Leuk*. 2016;16:S74–S81. doi: 10.1016/j.cml.2016.02.013.

14. Gladstone DE, Blackford A, Cho E, et al. The Importance of IGHV Mutational Status in del(17p) Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2012;12(2):132–7. doi: 10.1016/j.cml.2011.12.005.

15. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779–90. doi: 10.1016/S1473-0245(16)30029-8.

16. 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.

17. 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/s1473-0245(16)30212-1.

18. Visco C, Finotto S, Pomponi F, et al. The combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for heavily pretreated relapsed/refractory cytogenetically high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2013;88(4):289–93. doi: 10.1002/ajh.23391.

19. Castegnaro S, Visco C, Chieragato K, et al. Cytosine arabinoside potentiates the apoptotic effect of bendamustine on several B- and T-cell leukemia/lymphoma cells and cell lines. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(11):2262–8. doi: 10.3109/10428194.2012.688200.

20. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE TM Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab. *Blood*. 2014;124(21): Abstract 3331.

21. Jones J, Coutre S, Byrd JC, et al. Evaluation of 243 patients with deletion 17p chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: a cross-study analysis of treatment outcomes. *EHA Learning Center*. 2016;135185: Abstract S429.

22. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1090–9. doi: 10.1016/S1473-0245(14)70335-3.

23. Fraser G, Cramer P, Hallek M, et al. Three-Year Follow-up of Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Lymphoma (CLL) Receiving Ibrutinib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Versus Placebo Plus BR. An Update of the HELIOS Study. XVII iwCLL. 2017: Abstract 400.

24. Burger JA, Tedeschi A, Bar PM. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.

