

Пятилетний опыт терапии ибрутинибом рецидивов и рефрактерных форм лимфомы из клеток мантийной зоны в условиях реальной российской клинической практики

В.И. Воробьев^{✉1}, Э.Г. Гемдзян², Л.В. Федорова³, Н.Б. Михайлова³, Р.К. Ильясов⁴, Л.П. Калейкина⁵, О.С. Трубякова⁶, К.Д. Капланов¹, Е.В. Мельниченко⁷, Е.В. Мартынова⁸, Е.П. Яковлева⁹, О.Ю. Ли¹⁰, Е.В. Тарасенко¹¹, Е.П. Чумакова¹², Н.Б. Булиева¹³, Е.С. Нестерова², О.В. Марголин², В.А. Жеребцова¹, А.С. Бутаев¹, В.В. Птушкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

⁵ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер», Саранск, Россия;

⁶ГБУЗ ВО «Городская клиническая больница №5 г. Владимира», Владимир, Россия;

⁷Новосибирский гематологический центр, Новосибирск, Россия;

⁸КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

⁹КГБУЗ АК «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия;

¹¹ГБУЗС «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова», Севастополь, Россия;

¹²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;

¹³ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Россия

Аннотация

Обоснование. Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) – редкая и агрессивная В-клеточная лимфома. Интенсификация химиотерапии значительно улучшила результаты лечения, но развитие рецидива неизбежно. В исследованиях II–III фазы ибрутиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с рецидивом и резистентным (р/р) течением ЛКМЗ.

Цель. Оценить эффективность и токсичность монотерапии ибрутинибом у пациентов с р/р ЛКМЗ в повседневной практике.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом р/р ЛКМЗ, получившие не менее одной линии химиотерапии. Тяжелый соматический статус, цитопения, инфекционные осложнения и геморрагический синдром не служили противопоказаниями для начала терапии. Ибрутиниб назначался в дозе 560 мг ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Результаты. С мая 2015 по сентябрь 2020 г. включены 106 пациентов в 16 регионах России. Медиана возраста – 66 лет; ECOG>2 – 18%; бластоидный вариант (или Ki67>40%, или WBC>50×10⁹/л) – 43%. Медиана предшествующих линий терапии – 2 (1–11). Общий ответ достигнут у 78,4% (полная ремиссия – 27,4%). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) – 13,6 мес, общей выживаемости (ОВ) – 23,2 мес. При бластоидном варианте медиана БПВ составила 4,4 мес против 36,5 мес в альтернативной группе ($p<0,001$), медиана ОВ – 9,0 мес против 41,0 мес ($p=0,001$). Медиана ОВ при развитии резистентности к ибрутинибу – 3,2 мес.

Наиболее частые осложнения: геморрагии (63%), диарея (62%), миалгии и мышечные судороги (60%), инфекции (31%), кожная токсичность – 15%, аритмия – 8%. Ни одному из пациентов полностью терапию ибрутинибом из-за токсичности не остановили.

Заключение. Ибрутиниб эффективен и хорошо переносится в рутинной практике терапии р/р ЛКМЗ, а результаты согласуются с данными международных исследований. Благоприятный профиль токсичности и высокая частота ответов позволили назначать ибрутиниб при тяжелом соматическом статусе, цитопении или наличии инфекционных осложнений.

Ключевые слова: ибрутиниб, лимфома из клеток мантийной зоны, рецидив, резистентное течение, реальная практика

Для цитирования: Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Федорова Л.В., Михайлова Н.Б., Ильясов Р.К., Калейкина Л.П., Трубякова О.С., Капланов К.Д., Мельниченко Е.В., Мартынова Е.В., Яковлева Е.П., Ли О.Ю., Тарасенко Е.В., Чумакова Е.П., Булиева Н.Б., Нестерова Е.С., Марголин О.В., Жеребцова В.А., Бутаев А.С., Птушкин В.В. Пятилетний опыт терапии ибрутинибом рецидивов и рефрактерных форм лимфомы из клеток мантийной зоны в условиях реальной российской клинической практики. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 770–777. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200930

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Воробьев Владимир Иванович** – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд.-нием трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел.: +7(903)152-15-50; e-mail: morela@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2692-8961

✉ **Vladimir I. Vorobyev.** E-mail: morela@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2692-8961

Гемдзян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8357-977x

Eduard G. Gemdzhian. ORCID: 0000-0002-8357-977x

Федорова Людмила Валерьевна – врач-гематолог отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-3275-219X

Liudmila V. Fedorova. ORCID: 0000-0002-3275-219X

Михайлова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, врач-гематолог, рук. отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-8153-8122

Natalia B. Mikhailova. ORCID: 0000-0002-8153-8122

Five year experience in ibrutinib therapy for relapsed and refractory mantle cell lymphoma in real world Russian clinical practice

Vladimir I. Vorobyev^{✉1}, Eduard G. Gemdzhian², Liudmila V. Fedorova³, Natalia B. Mikhailova³, Ridvan K. Ilyasov⁴, Liliia P. Kaleikina⁵, Olga S. Trubyakova⁶, Kamil D. Kaplanov¹, Elena V. Melnichenko⁷, Elena V. Martynova⁸, Elena P. Yakovleva⁹, Olga Yu. Li¹⁰, Elena V. Tarasenko¹¹, Elena P. Chumakova¹², Natalia B. Bulieva¹³, Ekaterina S. Nesterova², Oleg V. Margolin², Vera A. Zhrebtsova¹, Lev S. Butaev¹, Vadim V. Ptushkin¹

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

⁵Republican Oncological Dispensary, Saransk, Russia;

⁶Vladimir City Clinical Hospital №5, Vladimir, Russia;

⁷Novosibirsk Hematology Center, Novosibirsk, Russia;

⁸Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

⁹Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

¹⁰Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

¹¹Pirogov City hospital №1, Sevastopol, Russia;

¹²Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia;

¹³Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

Abstract

Background. Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare and clinically aggressive lymphoma subtype. Current approaches have greatly improved patients' outcomes, but relapse is inevitable. In phase II–III clinical trials, ibrutinib has shown significant activity in patients with relapsed or refractory (R/R) MCL.

Aim. To assess efficacy and toxicity of ibrutinib monotherapy in patients with R/R MCL in routine practice outside of clinical trials.

Materials and methods. The study enrolled patients with confirmed R/R MCL who had received at least one line of previous chemotherapy. ECOG 2–4, cytopenia, infectious complications, hemorrhagic syndrome were not exclusion criteria. Patients received daily oral ibrutinib 560 mg until progression or unacceptable toxicity.

Results. From May 2015 to September 2020 ibrutinib therapy was started in 106 patients with R/R MCL in 16 regions of Russia. The median age was 66 years; ECOG>2 – 18%, blastoid variant (or Ki67>40% or WBC>50×10⁹/l) – 43%. The median number of previous treatment lines was 2 (1–11). The ORR was 78.4% (CRR – 27.4%). The median PFS was 13.6 months and OS 23.2 months. In the blastoid group the median PFS was 4.4 months vs 36.5 months in the alternative group ($p<0.001$), the median OS – 9.0 vs 41.0 ($p=0.001$). The median OS of patients after progression on ibrutinib was 3.2 months.

The common complications are hemorrhages (63%), diarrhea (62%), myalgia and muscle cramps (60%), infections (31%), skin and nail toxicity – 15%, arrhythmia – 8%. None of recipients had to completely discontinue ibrutinib therapy due to complications.

Conclusion. Ibrutinib is effective and well tolerated in routine practice of R/R MCL treatment and our results are consistent with international clinical trials. The favorable toxicity profile and the high response rate made it possible to prescribe ibrutinib in severe somatic status, cytopenia, and even in the presence of infectious complications.

Keywords: ibrutinib, mantle cell lymphoma, real-world practice, refractory, relapsed

For citation: Vorobyev VI, Gemdzhian EG, Fedorova LV, Mikhailova NB, Ilyasov RK, Kaleikina LP, Trubyakova OS, Kaplanov KD, Melnichenko EV, Martynova EV, Yakovleva EP, Li OYu, Tarasenko EV, Chumakova EP, Bulieva NB, Nesterova ES, Margolin OV, Zhrebtsova VA, Butaev LV, Ptushkin VV. Five year experience in ibrutinib therapy for relapsed and refractory mantle cell lymphoma in real world Russian clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (7): 770–777. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200930

Ильясов Ридван Казимович – врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова». ORCID: 0000-0003-0626-697X

Ridvan K. Ilyasov. ORCID: 0000-0003-0626-697X

Калейкина Лилия Павловна – врач-онколог ГБУЗ РМ РОД

Liliia P. Kaleikina

Трубьякова Ольга Станиславовна – врач-гематолог ГБУЗ ВО «ГКБ №5 г. Владимира»

Olga S. Trubyakova

Капланов Камил Даниялович – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии №11 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-6574-0518

Kamil D. Kaplanov. ORCID: 0000-0001-6574-0518

Мельниченко Елена Васильевна – врач-гематолог Новосибирского гематологического центра

Elena V. Melnichenko

Мартынова Елена Викторовна – врач-гематолог отд-ния гематологии КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0002-7004-7432

Elena V. Martynova. ORCID: 0000-0002-7004-7432

Яковлева Елена Павловна – врач-гематолог КГБУЗ АК ККБ. ORCID: 0000-0002-8284-7832

Elena P. Yakovleva. ORCID: 0000-0002-8284-7832

Ли Ольга Юрьевна – врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ СОКБ. ORCID: 0000-0002-1237-6107

Olga Yu. Li. ORCID: 0000-0002-1237-6107

Тарасенко Елена Викторовна – врач-гематолог ГБУЗС «ГБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1356-736X

Elena V. Tarasenko. ORCID: 0000-0002-1356-736X

Введение

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) является редким и агрессивным вариантом В-клеточной лимфомы, составляющим около 6% от всех неходжкинских лимфом [1–3]. Современные подходы с интенсификацией химиотерапии значительно улучшили результаты лечения, но у большинства пациентов развивается рецидив заболевания даже через 10 лет наблюдения [4–6]. Выбор 2-й линии терапии зависит от срока развития рецидива, его клинических проявлений и соматического статуса пациента. Большинство схем противорецидивной полихимиотерапии позволяет достичь ответ у 40–70% больных, но медиана продолжительности второй ремиссии редко превышает 18–22 мес [7]. При дальнейшем прогрессировании использование полихимиотерапии, как правило, малоэффективно, а время общей выживаемости (ОВ) измеряется месяцами [8].

Прогресс в терапии ЛКМЗ лежит в области разработки препаратов и клеточных технологий, нацеленных на новые терапевтические мишени, расположенные как на поверхности клеток (CD19), так и внутри них (BCL2) [9, 10]. Другим важным направлением является разработка лекарств, блокирующих передачу внутриклеточных сигналов, необходимых для выживания и пролиферации В-лимфоцитов. Один из таких путей – передача сигнала от В-клеточного рецептора к ядру лимфоцита. Важным участником этой цепи является тирозинкиназа Брутона (БТК). Ибрутиниб, являясь ингибитором БТК, необратимо связывается с остатком цистеина (Cys-481) в активном сайте АТФ-связывающего кармана и блокирует ее функцию [11].

В регистрационных клинических исследованиях II–III фазы (M. Wang и M. Dreyling) терапия ибрутинибом у пациентов с рецидивом и резистентным (р/р) течением ЛКМЗ продемонстрировала впечатляющие результаты: частота общего ответа (ОО) составила 68–72%, полных ремиссий (ПР) – 19–21%, медиана беспродвижной выживаемости (БПВ) – 13–14,6 мес, а медиана ОВ – 22,5 мес [12, 13].

В России ибрутиниб зарегистрирован в конце 2015 г. Первые результаты применения ибрутиниба у 42 пациентов в Москве нами опубликованы в 2019 г. [14]. В данной работе

представлен анализ применения ибрутиниба в реальной российской клинической практике у 106 пациентов с р/р ЛКМЗ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с р/р ЛКМЗ из 16 регионов Российской Федерации. Для 74 пациентов анализ носил проспективный характер: больным выдавались опросники по основным жизненным функциям и осложнениям до начала приема препарата. Нежелательные явления (НЯ) оценивались как самими пациентами, так и врачом. У 32 лиц информация получена ретроспективно из медицинской документации. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ЛКМЗ [транслокация t(11;14) и/или ядерная гиперэкспрессия циклина D1], наличие измеримых проявлений заболевания и не менее одной линии предшествующей химиотерапии. Тяжелый соматический статус (ECOG 2–4), цитопения 3–4-й степени, инфекционные осложнения 1–3-й степени, геморрагический синдром 1–2-й степени и бластоидный вариант не являлись противопоказаниями. Критериями исключения стали предшествующая терапия ингибиторами БТК, участие в международных клинических исследованиях, комбинирование ибрутиниба с цитостатическими препаратами, невозможность смены антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (варфарина) и вовлечение центральной нервной системы. Ибрутиниб назначался в дозе 560 мг внутрь (4 капсулы) 1 раз в сутки до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Первичным критерием эффективности выбрана БПВ (время измерялось от первого приема препарата до прогрессирования лимфомы или смерти от любой причины). В случаях выполнения полихимиотерапии с целью консолидации ОО или трансплантации стволовых кроветворных клеток время БПВ высчитывалась до дня новой терапии (сам факт новой терапии событием не считался). Вторичными критериями эффективности служили частота ПР и ОО в соответствии с классификацией Лугано [15], безопасность терапии. Длительность ответа менее 60 дней расценивалась как его отсутствие, а заболевание рассматривалось как резистентное к ибрутинибу. Токсичность оценивалась по шкале CTCAE, версия 4.03 [16].

Чумакова Елена Петровна – врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ ПК ПККБ

Бульева Наталья Борисовна – врач-гематолог, зав. гематологическим отд-нием Калининградской ОКБ. ORCID: 0000-0002-4824-9484

Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-6035-9547

Марголин Олег Викторович – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-6211-5677

Жеребцова Вера Анатольевна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3052-269X

Бутаев Лев Сергеевич – врач-гематолог отд-ния трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина. ORCID: 0000-0002-1060-3804

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, врач-гематолог, зам. глав. врача по медицинской части (гематологии) ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9368-6050

Elena P. Chumakova

Natalia B. Bulieva. ORCID: 0000-0002-4824-9484

Ekaterina S. Nesterova. ORCID: 0000-0002-6035-9547

Oleg V. Margolin. ORCID: 0000-0002-6211-5677

Vera A. Zherebtsova. ORCID: 0000-0002-3052-269X

Lev S. Butaev. ORCID: 0000-0002-1060-3804

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Статистический анализ включал анализ выживаемости (по методу Каплана–Мейера) и многофакторный регрессионный анализ (по модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков – ОР). Для расчетов использовались статистические пакеты Stata 13 и StatXact 11. Порог статистической значимости p принят равным 0,05. Статус всех больных проверен на дату проведения статистического анализа.

В случаях, когда измерение параметра считалось невозможным у всех пациентов, в знаменателе дроби (приводимой в скобках) указана численность выборки тех больных, для которых измерение было возможно. К дате проведения статистического анализа данные всех больных проверены.

Результаты

С 15 мая 2015 по 15 сентября 2020 г. терапия ибрутинибом начата у 106 пациентов с р/р ЛКМЗ. Медиана возраста составила 66 лет (диапазон 37–85 лет); мужчины – 72,6% (77/106). У 18% (15/84) соматический статус, определяемый по шкале ECOG, составил 3–4 балла. Блостоидный вариант, уровень пролиферативной активности Ki-67 > 40% и/или гиперлейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$ выявлены в 43% (40/92). На момент начала терапии у 1 пациентки отмечена нейтропения IV ст. и у 2 больных – тромбоцитопения IV ст.

Медиана числа линий предшествующего лечения составила 2 (1–11). Ритуксимаб получали 98% (104/106) больных, СНОР-подобные курсы – 80%, бендамустин – 65%, комбинацию бендамустина и цитарабина (R-BAC) – 28%, высокие дозы цитарабина (не менее $4 \text{ г}/\text{м}^2$) – 23%, аутологичную трансплантацию стволовых клеточных клеток (аутоТСКК) – 14%. Зоны массивного опухолевого поражения (более 10 см) выявлены в 26% случаев; 48% (49/103) резистентны к последней линии терапии, предшествующей ибрутинибу (табл. 1).

К 15 сентября 2020 г. 40,6% больных продолжали лечение ибрутинибом длительностью от 1 до 52 мес. Рецидив или прогрессия заболевания констатированы у 56,6%

пациентов. Умерли 50,9% больных: 48,1% в результате прогрессии лимфомы, 2,8% (3/106) от иных причин (вторая опухоль, прогрессия хронической сердечной недостаточности, и в 1 случае причина неизвестна). Альтернативную противоопухолевую терапию получают 8,5% пациентов с развившейся рефрактерностью к ибрутинибу.

Двум пациентам вне прогрессии выполнена трансплантация аллогенных стволовых клеточных клеток и еще 2 – аутоТСКК. После аутоТСКК пациенты продолжают прием ибрутиниба. Досрочно терапия прекращена по причине отсутствия препарата у 2 больных в состоянии ПР (у обоих сохранение ПР). Еще 2 пациента отказались от продолжения терапии по личным причинам (токсичности 2–4-й степени у них не отмечено): в 1 случае сохраняется ПР в течение 37 мес, у 2-го пациента с частичной ремиссией быстро развилась прогрессия лимфомы и наступила смерть.

Ответ на лечение оценен у 102 из 106 пациентов. Частота ОО составила 78,4%, ПР – 27,4%. Медиана БПВ для всех 106 пациентов – 13,6 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10–20,8 мес), 3-летняя БПВ – 31,8% (рис. 1). Медиана ОВ составила 23,2 мес (95% ДИ 16,4–40,8 мес), 3-летняя ОВ – 40,2% (рис. 2).

У пациентов с блостоидным вариантом, Ki-67 > 40%, лейкоцитозом выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (43% пациентов) медиана БПВ составила 4,4 мес против 36,5 мес в альтернативной группе ($p=0,001$), 3-летняя БПВ составила 6,5% против 48% ($p=0,001$), ОР 2,7 (рис. 3). Медиана ОВ составила 9,0 мес против 41,0 мес в альтернативной группе ($p=0,001$), 3-летняя ОВ составила 13% против 58% ($p=0,001$), ОР 2,6 (рис. 4).

В результате многофакторного анализа выявлены прогностически неблагоприятные для БПВ независимые статистически значимые характеристики:

- возраст (старше 65 лет против 65 лет и моложе);
- количество предшествующих линий терапии (более 2 против 2 и более);
- статус пациента по шкале ECOG (выше 1 против 0–1);
- блостоидный вариант, и/или Ki-67 > 40%, и/или гиперлейкоцитоз выше $50 \times 10^9/\text{л}$;

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table. 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр	Результат
Женщины/мужчины, %	27,4/72,6
Возраст, лет, медиана (размах)	66 (37–85)
ECOG 0–2 балла	82%
ECOG 3–4 балла	18%
Медиана линий предшествующей терапии (размах)	2 (1–11)
<i>Используемые схемы и препараты на предыдущих этапах лечения</i>	
Ритуксимаб	98%
СНОР-подобные курсы	80%
Бендамустин (в том числе R-BAC)	65% (28%)
Цитарабин $\geq 4 \text{ г}/\text{м}^2$ на курс	23%
Препараты платины	19%
Бортезомиб	11%
Флударабин	10%
Гемцитабин	12%
Лучевая терапия	10%
АутоТСКК	14%
Рецидив после последней линии терапии	52%
Резистентность к последней линии терапии	48%

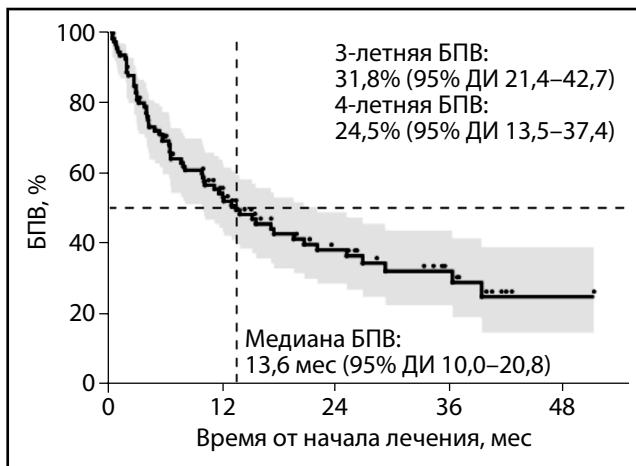


Рис. 1. БПВ больных ($n = 106$) с р/р ЛКМЗ при монотерапии ибрутинибом (медиана наблюдения 34,5 мес).
Fig. 1. Progression free survival (PFS) of patients ($n = 106$) with relapse/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) during monotherapy with ibrutinib (median follow-up 34.5 months).

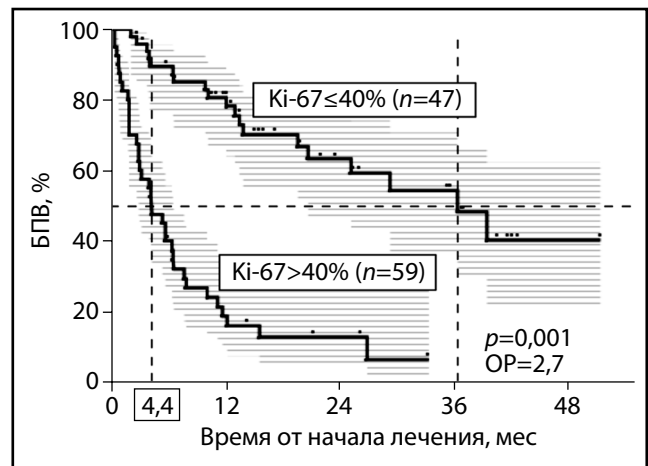


Рис. 3. БПВ больных с р/р ЛКМЗ в зависимости от наличия или отсутствия бластоидного варианта, и/или Ki-67 > 40%, и/или лейкоцитоза выше $50 \times 10^9/\text{л}$.
Fig. 3. PFS of patients with R/R MCL, depending on the presence or absence of the blastoid variant, and/or Ki-67 > 40%, and/or white blood cells (WBC) > $50 \times 10^9/\text{L}$.

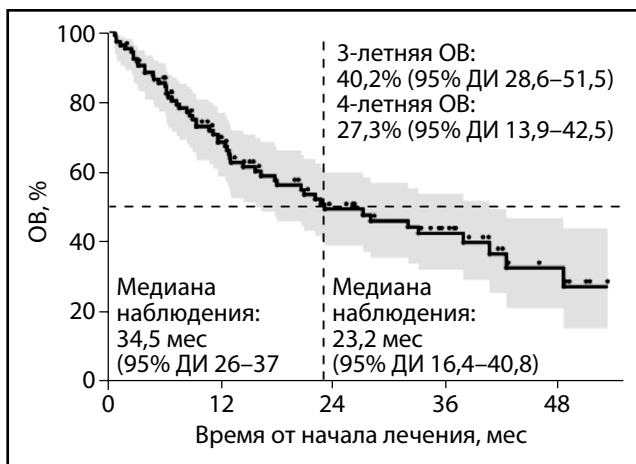


Рис. 2. ОВ больных ($n = 106$) с р/р ЛКМЗ при монотерапии ибрутинибом (медиана наблюдения 34,5 мес).
Fig. 2. Overall survival (OS) of patients ($n = 106$) with R/R MCL during monotherapy with ibrutinib (median follow-up 34.5 months).

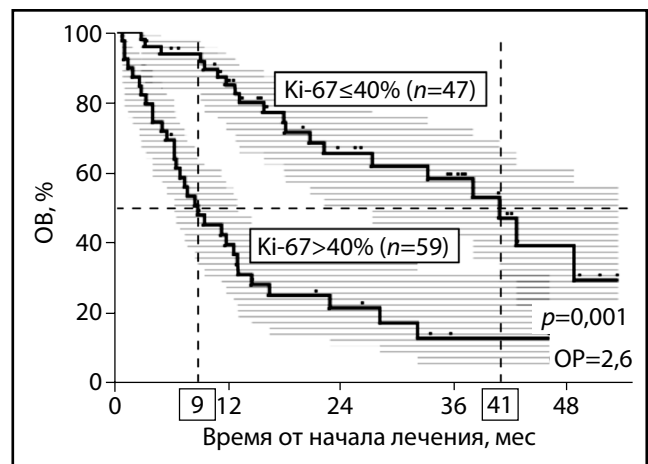


Рис. 4. ОВ больных с р/р ЛКМЗ в зависимости от наличия или отсутствия бластоидного варианта, и/или Ki-67 > 40% и/или лейкоцитоза > $50 \times 10^9/\text{л}$.
Fig. 4. OS of patients with R/R MCL, depending on the presence or absence of the blastoid variant and/or Ki-67 > 40% and/or WBC > $50 \times 10^9/\text{L}$.

- отмена или снижение дозы ибрутиниба (из-за накопленной токсичности, являлись благоприятным признаком, связанным, по всей видимости, с большей длительностью приема);
- пол больного (рис. 5).

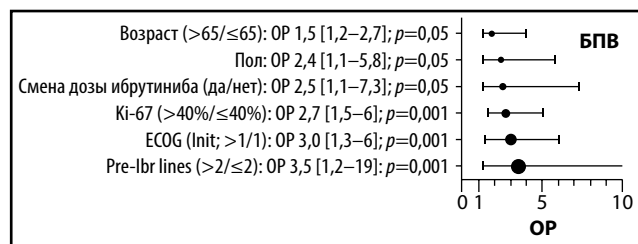
При многофакторном анализе для ОВ прогностически неблагоприятными независимыми статистически значимыми характеристиками больных являлись:

- количество предшествующих линий терапии (более 2 или 2 и менее);
- статус пациента по шкале ECOG (выше 1 против 0–1);
- бластоидный вариант, и/или Ki-67 > 40%, и/или гиперлейкоцитоз выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 6).

Переносимость терапии ибрутинибом в большинстве случаев была удовлетворительной. Самыми распространен-

ными НЯ стали миалгии и мышечные судороги (60%, все 1–2 ст.), диарея – 62%, (1–2-й степени в 58%; 3-й степени в 4%), геморрагические осложнения – 63% (все 1–2 ст.). Однократные трансфузии тромбоконцентрата выполнены 2 (1,8%) больным. Мерцательная аритмия и тахикардия зафиксированы у 8% (8/97). Коррекция гипертензии потребовалась 9,5% больных. Нейтропения 4-й степени развилась у 1 пациентки, что потребовало снижения дозы препарата до 420 мг/сут. «Перераспределительный лейкоцитоз» отмечен у 3 пациентов. Ни у одного из них он не превысил $90 \times 10^9/\text{л}$.

В 2 случаях развилась острая почечная недостаточность в 1-й месяц приема ибрутиниба у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой. В 1-м случае развился рабдомиолиз, предположительно связанный с одномоментным приемом статинов, во 2-м – синдром лизиса опухоли. В обоих случаях



Примечание. Здесь и в рис. 6: в квадратных скобках 95% ДИ для ОР.

Рис. 5. Факторы неблагоприятного прогноза для БПВ больных р/р ЛКМЗ.

Fig. 5. Factors of an unfavorable prognosis for PFS in patients with R/R MCL.

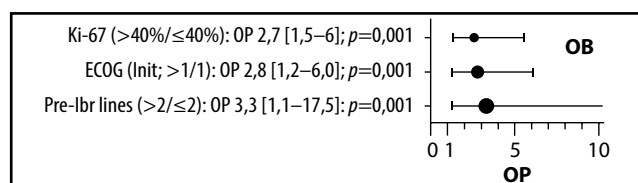


Рис. 6. Факторы неблагоприятного прогноза для ОВ больных р/р ЛКМЗ.

Fig. 6. Factors of an unfavorable prognosis for OS in patients with R/R MCL.

пациентам проводилась заместительная почечная терапия, а после восстановления функции почек терапия ибрутинибом продолжена в полной дозе без признаков нефротоксичности в дальнейшем.

Инфекционные осложнения отмечены у 31% больных (1–2-й степени – 21,5%, 3-й степени – 9,5%). Преимущественно встречались инфекции верхних дыхательных путей и пневмонии, синуситы, герпетические осложнения, пиодермии.

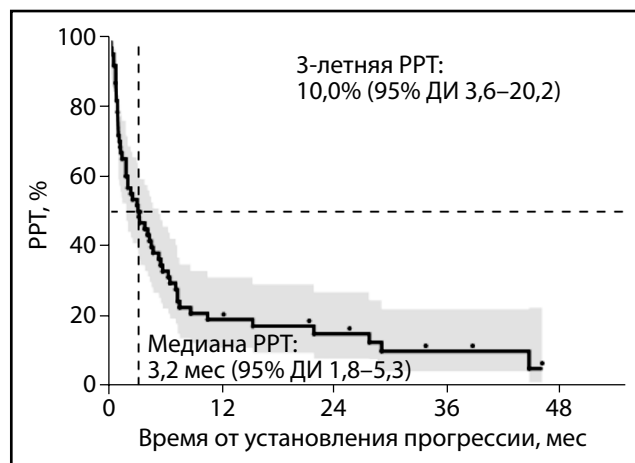
Нарушение целостности кожных покровов, целостности ногтевых пластин, эритематозные высыпания, зуд отмечены у 15% пациентов. Преимущественно данный тип осложнений развивался через 4–6 мес приема ибрутиниба и в подавляющем большинстве случаев приводил к перерывам в терапии на 7–14 дней или длительному снижению дозы до 280–420 мг/сут.

Плановые оперативные вмешательства, инфекционные осложнения 3 ст., развитие токсичности вели к временной отмене препарата на срок до 14 дней или временному снижению его дозировки до 140–420 мг/сут у 26% больных. У 6,6% (7/106) пациентов доза ибрутиниба снижена до 280–420 мг на период более 3 мес. Полная отмена исследуемого препарата из-за осложнений не потребовалась ни одному больному.

При развитии резистентности к ибрутинибу продолжительность медианы ОВ составила 3,2 мес (95% ДИ 1,8–5,3 мес), а 3-летняя выживаемость – 10% (95% ДИ 3,6–20,2 мес); рис. 7.

Обсуждение

Первыми таргетными препаратами, применяемыми в терапии р/р ЛКМЗ, являлись бортезомиб, темзирилолимус и леналидомид. Эти лекарства не нашли широкого применения из-за низкой эффективности и серьезной токсичности [17–19]. К группе «новых» препаратов, продемонстрировавших



Примечание. PPT – post-progression time.

Рис. 7. ОВ после прогрессии на фоне терапии ибрутинибом.

Fig. 7. OS after progression with ibrutinib therapy.

высокую эффективность, можно отнести ингибиторы БТК и ВСL2 [10, 12, 13, 20]. Первым коммерчески доступным препаратом в этой группе стал ингибитор БТК ибрутиниб.

В нашем исследовании оценены результаты монотерапии ибрутинибом у пациентов с р/р ЛКМЗ в повседневной клинической практике в 16 регионах РФ. Практически все крупные гематологические центры РФ предоставили информацию о пациентах. Предшествующая терапия включенных в исследование больных соответствовала принятой практике. Частота достижения ответа в анализируемой популяции составила 78,4%, ПР – 27,4%. Это сопоставимо с результатами международных многоцентровых исследований (PCYC-1104, SPARK и RAY), продемонстрировавших достижение ОО у 66% пациентов, а ПР – у 20% [21]. Различия в частоте ответов можно объяснить отсутствием в нашем исследовании контроля минимальной остаточной болезни и независимой экспертизы, которая нередко более строго подходит к критериям достижения ответа [13]. Поэтому первичным критерием эффективности мы выбрали длительность БПВ – независимый показатель эффективности терапии в условиях отсутствия единого стандартизированного метода оценки ответов. В представленном анализе медиана БПВ составила 13,6 мес. Медианы БПВ в исследованиях PCYC-1104 ($n=111$), SPARK ($n=120$) и RAY ($n=139$) составили 13,9, 10,5 и 14,6 мес соответственно [21].

Важной особенностью нашей выборки стало выявление у 43% больных бластоидной морфологии, индекса Ki-67>40% и/или лейкоцитоза более $50 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, в 18% случаев соматический статус, оцениваемый по шкале ECOG, составил 3–4 балла. В рамках многофакторного анализа данные характеристики оказали значимое негативное влияние на прогноз. Являясь важной частью рутинной практики, большинство пациентов с перечисленными факторами неблагоприятного прогноза не включаются в международные клинические исследования II–III фазы. Например, частота встречаемости бластоидного варианта в 3 международных клинических исследованиях ибрутиниба PCYC-1104, SPARK и RAY составила всего 12%, а соматический статус по шкале ECOG>2 являлся критерием исключения [21].

При анализе НЯ значимых различий с данными международных исследований не выявлено.

При развитии резистентности к ибрутинибу медиана ОВ у пациентов в нашей выборке составила 3,2 мес. Таким образом, если пациент является кандидатом для трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток, то оптимальным временем выполнения данной процедуры считаются 3–5-й месяцы терапии, особенно в случае агрессивного морфологического варианта.

Одной из опций, которая, вероятно, позволит улучшить прогноз, особенно в группе пациентов с бластоидным вариантом заболевания и/или наличием мутации в гене *tp53*, будет добавление к терапии ибрутинибом венетоклакса [22]. Данная комбинация одобрена в США на основе публикации ее эффективности у 24 пациентов с ЛКМЗ, среди которых 23 человека были с рецидивом или рефрактерным течением заболевания, а 1/2 пациентов относились к группе крайне высокого риска из-за наличия делеции 17p13 или мутации в гене *tp53*. Данный режим позволил достигнуть полные ПЭТ-негативные ремиссии у 71% больных [22].

Список сокращений

АутоТСКК – аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток
БПВ – беспрогрессивная выживаемость
БТК – тирозинкиназа Брутона
ДИ – доверительный интервал
ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны (мантийноклеточная лимфома)

Заключение

Несмотря на ограничения наблюдательных исследований, настоящий отчет о реальном опыте имеет большое значение – подтверждены данные, что лечение ибрутинибом эффективно и хорошо переносится в рамках рутинной практики и результаты соответствуют данным международных исследований. Благоприятный профиль токсичности, возможность управления НЯ, удобный способ приема и быстрота ответа позволили назначать ибрутиниб при тяжелом соматическом статусе, цитопении и наличии инфекционных осложнений. В то же время ряд побочных эффектов требует постоянного медицинского наблюдения за пациентами.

Конфликт интересов. Работа не имела спонсорской поддержки. В.И. Воробьев читает лекции и участвует в экспертных советах Janssen, AstraZeneca, Abbvie, Roche, Novartis, Sanofi, Astellas, Takeda, MSD (Celgene), BMS, Gilead, Нанолек, Биокад.

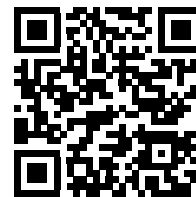
НЯ – нежелательное явление
ОВ – общая выживаемость
ОО – общий ответ
ОР – отношение рисков
ПР – полная ремиссия
р/р – рецидив и резистентность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. 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. 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
4. Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Дубровин Е.И., и др. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):41-51 [Vorob'yev VI, Gemdzian EG, Dubrovin EI, et al. Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019;91(7):41-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000322
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 chemioimmunotherapy 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. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1814-28. DOI:10.1080/10428194.2017.1403602
8. 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
9. Wang M, Munoz J, Goy A. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-42. DOI:10.1056/NEJMoa1914347
10. Davids SM, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase 1 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
11. 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
12. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Longterm follow-up of MCL patients treated with single agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126:739-45. DOI:10.1182/blood-2015-03-635326
13. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, openlabel, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770-8. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-4
14. 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 [Vorob'yev 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 Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-2-165-172
15. 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
16. Cancer Therapy Evaluation Program CTCAE, version 4.03. June 14, 2010. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30. Accessed: 23.06.2021

17. 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
18. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Clin Oncol.* 2009;27(23):3822-9. DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977
19. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319-31. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00559-8
20. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2019;33(11):2762-6. DOI:10.1038/s41375-019-0575-9
21. 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
22. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1211-23. DOI:10.1056/NEJMoa1715519

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU