

# Можливості ібрутинібу в лікуванні пацієнтів із хронічним лімфоїдним лейкозом та лімфомою з клітин зони мантії

Для кожного онкогематолога поява на фармацевтичному ринку нових антинеопластичних засобів відкриває нові перспективи в лікуванні онкохворих, зокрема пацієнтів із лімфоїдними пухлинами В-клітинного походження. Завдяки новим даним доказової медицини у світі поступово змінюється парадигма лікування таких пацієнтів. Сьогодні на зміну традиційним терапевтичним схемам приходять нові, удосконалені стратегії, застосування яких дозволяє досягти кращих короткочасних і віддалених результатів лікування.



У рамках ІХ науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань», яка відбулася 18-19 квітня 2019 р. у м. Києві, із цікавою та змістовною доповіддю «Хронічна лімфоцитарна лейкемія високого ризику – час для зміни парадигми лікування» виступила завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок (м. Київ).

## Клінічний випадок

– Пацієнт П., 45 років. Діагноз: В-клітинний лімфолейкоз ІА (Rai, Binet), який встановлено 01.2017 р. за місцем проживання. З приводу цього захворювання пацієнт отримував як терапію 1-ї лінії 2 курси флударабіну (01-02.2017). Результат – наростання лейкоцитозу, спленомегалія.

03.2017 проведений аналіз FISH: делеції p17 не виявлено.

Далі пацієнту було призначено 2-гу лінію терапії за схемою R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід). Захворювання прогресувало. Було вирішено застосувати терапію 3-ї лінії у складі бендамустину та ритуксимабу 2 курси, після якої хвороба прогресувала: виявлені гепатомегалія (183×148×171 мм), спленомегалія (226×80×239 мм), лейко-, лімфоцитоз (98,67×10<sup>9</sup>/л), Нb – 91 г/л, тромбоцитопенія (70×10<sup>9</sup>/л), фебрильна температура тіла.

Через відсутність відповіді на три лінії терапії, які отримав хворий, було вирішено зробити повторний цитогенетичний аналіз FISH. Отримано такі результати: del17p13.1 (79%), del13q14 (92%), del11q22.3 (39%).

22.04.2018 – призначена терапія ібрутинібом 420 мг/добу.

10.2018 – відмічена позитивна динаміка: зменшилися розміри селезінки (187×92×93 мм) та печінки (на 2 см), покращилися показники крові: Нb – 125 г/л, лейкоцити – 18×10<sup>9</sup>/л, тромбоцити – 136×10<sup>9</sup>/л. Загальний стан задовільний.

02.2019 – лімфатичні вузли не збільшені, розміри селезінки – 136×85×78 мм, Нb – 128 г/л, лейкоцити – 8,2×10<sup>9</sup>/л, тромбоцити – 184×10<sup>9</sup>/л.

Цей клінічний випадок є яскравим прикладом того, що поява на фармацевтичному ринку нових молекул (зокрема ібрутинібу) відкриває нові можливості в лікуванні хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), а також дозволяє пролонгувати життя пацієнтів на тривалій термін.

У процесі вивчення ключових сигнальних шляхів, котрі беруть участь у патогенезі В-клітинних злоякісних пухлин, встановлена важлива роль тирозинкінази Брутона (ВТК) – представника родини кіназ Тес, що є важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, які починаються з антигенних рецепторів В-клітин (ВСР) та цитокінових рецепторів. Відповідно, ВТК стала мішенню для медикаментозного впливу ібрутинібу, який інгібує цей білок і блокує сигнальний шлях ВСР.

## Ібрутиніб і доказова медицина

Сьогодні доступні дані доказової медицини, котрі демонструють високу ефективність ібрутинібу як монотерапії та у складі традиційних комбінованих схем при веденні пацієнтів з ХЛЛ (як у первинних, так і в пацієнтів із рецидивом).

У дослідженні RESONATE-2 вивчалася ефективність різних схем монотерапії пацієнтів з ХЛЛ. Встановлено, що у хворих, яким було призначено ібрутиніб, показники виживаності без прогресування (ВБП), загальної виживаності (ЗВ), якості життя були кращими порівняно з пацієнтами, які отримували хлорамбуцил. Зокрема, медіана ВБП у групі ібрутинібу становила 24 міс, у групі хлорамбуцилу – 15 міс. Терапія ібрутинібом також характеризується прийнятним профілем безпеки. Отримані результати дослідження стали підставою для того, щоб рекомендувати монотерапію ібрутинібом як 1-шу лінію літнім пацієнтам з ХЛЛ (P.M. Wagt et al., 2016).

Стандартні схеми хіміотерапії, зокрема BR (бендамустин+ритуксимаб), відрізняються високим рівнем загальної відповіді (близько 80%). Проте істотним недоліком схеми BR є селекція клонів з абераціями TP53 і del17p, що є причиною зниження чутливості до терапії та виникнення рецидиву. Доведено, що після застосування ібрутинібу спостерігається зниження кількості клітин з мутаціями TP53 і del17p.

Результати дослідження HELIOS показали, що у хворих на ХЛЛ, яким раніше проводилося лікування, комбінація BR+ібрутиніб на 80% зменшує ризик прогресування захворювання або смерті порівняно з BR+плацебо (G. Froser et al., 2019).

У рамках 5-річного спостереження постійна терапія ібрутинібом показала поглиблення відповіді з часом і хорошу переносимість. У пацієнтів, які раніше вже отримували терапію, навіть за наявності аберації TP53 спостерігався тривалий і стійкий терапевтичний ефект. Проте у пацієнтів із рецидивом ХЛЛ за наявності del17p 2-річна ВБП склала 63%.

Згідно з американськими рекомендаціями лікування хворих на ХЛЛ має бути диференційованим залежно від показника

індексу коморбідності (за шкалою CIRS). Перша лінія терапії літніх пацієнтів із високим індексом коморбідності включає хлорамбуцил, при низькому індексі коморбідності застосовуються схеми RFC Lite, RB, GA-Chl, у молодих пацієнтів – R-FC, RB. За наявності мутації TP53, 11q, del17p як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати ібрутиніб.

Небажаними явищами за терапії ібрутинібом є гематологічна, негематологічна, кардіоваскулярна токсичність, лейкоцитоз із лімфоцитозом. Виникнення перелічених побічних явищ зумовлене особливістю механізму дії препарату та є прогнозованим. Часто онкологів насторожує поява ізольованого лейкоцитозу на тлі лікування ібрутинібом. Проте слід пам'ятати, що такий ефект є тимчасовим і не потребує припинення терапії. У таких пацієнтів лейкоцитоз виникає одночасно зі зменшенням розмірів лімфатичних вузлів, селезінки та зниженням рівня цитопенії. Середня тривалість лейкоцитозу складає 18,7 тижнів. У 77% пацієнтів з ХЛЛ відбувається зниження рівня лейкоцитів (S. Coutre et al., 2016; A. Tedeschi et al., 2015; L. Ysebaert et al., 2016; A. Pavlik et al., 2016).

Порівняно з іншими хіміопрепаратами ібрутиніб характеризується добрим профілем безпеки, що продемонстровано у великому клінічному дослідженні HELIOS. При тривалому спостереженні за пацієнтами частота виникнення серйозних побічних ефектів суттєво зменшується. Більшість небажаних явищ (нейтропенія, інфекційні ускладнення, кровотечі) розвивалися протягом перших 12 міс терапії. Надалі їхня частота суттєво зменшувалася (G. Froser et al., 2019).

Перспективним напрямом є вивчення ефективності комбінованих схем із включенням ібрутинібу. Виявлено, що додавання до традиційної схеми FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб) ібрутинібу в терапії пацієнтів віком до 65 років (n=35) характеризується покращенням основних показників ефективності: показник ЗВ склав 100%, повна відповідь із мінімальними негативними залишковими наслідками захворювання з боку кісткового мозку досягнута у 37% хворих (M.S. Davids et al., 2017).

У дослідженні ECOG-1912 продемонстровані переваги комбінації ібрутиніб+ритуксимаб порівняно зі стандартною схемою FCR у молодих пацієнтів. У хворих, котрі отримували ібрутиніб+ритуксимаб, показник безрецидивної виживаності був вищим порівняно з хворими, які отримували FCR.

Узагальнивши міжнародні рекомендації та дані доказової медицини, можна зробити висновок, що ібрутиніб є ефективним препаратом для терапії 1-ї лінії у пацієнтів із ХЛЛ та наявністю мутації TP53 і del17p,

при рецидивному та рефрактерному перебігу ХЛЛ.



Доповідь «Лікування лімфоми з клітин зони мантії – нові можливості» представила провідний науковий співробітник відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології

НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко (м. Київ).

– У клінічній практиці онкологів нерідко трапляються пацієнти з частими рецидивами лімфоми з клітин зони мантії (ЛКЗМ), коли лікар стоїть перед нелегким вибором оптимального засобу для другої лінії терапії. Такі ситуації вимагають пошуку нових терапевтичних стратегій, які ґрунтуватимуться на біологічних особливостях пухлини.

Захворюваність на ЛКЗМ становить 2-3 тис. на рік. Медіана віку на момент встановлення діагнозу – 65 років. Чоловіки хворіють частіше у 3-4 рази, ніж жінки. ЛКЗМ – це патологія, яка характеризується клінічною та морфологічною гетерогенністю, що суттєво ускладнює верифікацію діагнозу. Зазвичай дебют захворювання супроводжується генералізованим ураженням лімфатичних вузлів, селезінки, екстранодальних зон. Більшість пацієнтів із ЛКЗМ на момент встановлення діагнозу мають IV стадію захворювання з екстранодальними ураженнями (понад 90%), залученням кісткового мозку (90%) та органів шлунково-кишкового тракту (60%). Серед усіх В-клітинних лімфом ЛКЗМ має найбільш несприятливий прогноз, пов'язаний з особливостями самої пухлини – високою частотою вторинних цитогенетичних змін (інактивація ATM або p53 шляхом мутації та/або делеції). Тому визначення оптимальної та послідовної стратегії ведення таких пацієнтів викликає неабиякий інтерес в онкологів.

Діагностичними особливостями ЛКЗМ є хромосомна транслокація t(11;14)(q13;q32), яка зустрічається у 95% пацієнтів з ЛКМ і пов'язана з гіперекспресією цикліну D1, та типовий імунотип зрілих В-лімфоцитів (CD19+, CD20+, CD79a+) з коекспресією Т-клітинного антигену (CD5, CD23-, bcl-6-, CD10-).

Прогноз показника ЗВ залежить від груп ризику. Сьогодні у всьому світі послуговуються міжнародним прогностичним індексом ЛКЗМ (The Mantle Cell International Prognostic Index, MIPI), котрий базується на віці пацієнта, рівні лактатдегідрогенази, фізичному статусі та загальній кількості лімфоцитів. Для розрахунку біологічного прогностичного фактору визначають мутацію білка TP53 (виявлено, що показники виживаності є значно нижчими в пацієнтів із наявною мутацією цього білка), індекс проліферативної активності Ki-67.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2019 р. (версія 2), перша лінія індукційної терапії пацієнтів з ЛКЗМ представлена

такими схемами: RDHAP (ритуксимаб, дексаметазон, високодозовий цитарабін, препарат платини; застосовується найчастіше), чергування RCHOP/RDHAP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон/ритуксимаб, дексаметазон, цитарабін, цисплатин), NORDIC (високодозова індукція імунотерапії з ритуксимабом+циклофосфамідом, вінкристином, доксорубіцином, преднізолоном – тахі-CHOP, чергування зі схемою ритуксимаб+високі дози цитарабіну), NuregCVAD (циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин і дексаметазон чергувати з високими дозами метотрексату і цитарабіну+ритуксимаб). У першій лінії терапії також можуть застосовуватися менш агресивні схеми, такі як бендамустин+ритуксимаб, VR-CAP (бортезоміб, ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, преднізолон), RCHOP, леналідомід+ритуксимаб, модифікована схема ритуксимаб+NuregCVAD у пацієнтів старше 65 років.

Найбільшою проблемою ведення пацієнтів з ЛКЗМ є висока частота виникнення рецидивів: 90% рецидивів після першої лінії терапії розвиваються уже протягом 3 років. При частих рецидивах ефективність терапії істотно знижується: медіана виживаності у пацієнтів з рецидивом ЛКЗМ після перенесеної високодозової хімотерапії не перевищує 19 міс.

У цьому аспекті друга лінія терапії ЛКЗМ становить великий інтерес для онкологів. Згідно з рекомендаціями NCCN 2019 р. як другу лінію терапії у пацієнтів із короткою тривалістю відповіді на першу лінію терапії застосовують акабрутиніб, ібрутиніб±ритуксимаб, леналідомід±ритуксимаб, венетоклакс. Також можуть використовуватися схеми ібрутиніб+леналідомід, ритуксимаб і венетоклакс+ібрутиніб (категорія 2B). Менш агресивна терапія застосовується у пацієнтів із тривалим періодом відповіді на першу лінію терапії. Вона представлена режимами бендамустин±ритуксимаб (якщо хворий не отримував їх раніше), бортезоміб±ритуксимаб та ін.

Важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, які задіяні у патогенезі ЛКЗМ, є ВТК. Збільшення кількості ВТК у модифікованих клітинах приводить до активації процесу незалежної проліферації та зниження чутливості цих клітин до зовнішніх проапоптотичних сигналів. Потужним інгібітором ВТК є ібрутиніб. Застосування цього препарату для лікування пацієнтів з ЛКЗМ пригнічує проліферацію та виживаність злоякісних В-клітин, що підтверджено результатами багатьох досліджень.

**Дані доказової медицини**

Наймасштабніше дослідження з вивчення ефективності ібрутинібу при рецидивах ЛКЗМ було проведене M.L. Wang і співавт. у 2019 р. До клінічного випробування було залучено 115 пацієнтів із 18 клінік з резистентною ЛКЗМ або рецидивами захворювання. Пацієнти були розподілені на 2 групи: до групи 1 (n=65) увійшли пацієнти, котрим раніше не проводилася терапія бортезомібом, до групи 2 (n=50) – хворі, які раніше отримували терапію бортезомібом. Хворим обох груп було призначено ібрутиніб 560 мг/добу. Наприкінці дослідження була виявлена висока ефективність ібрутинібу (загальна відповідь склала 68%, повна ремісія – 21%, медіана ВБП – 13,9 міс, медіана ЗВ не досягнута). Переносимість терапії була хорошою, прояви кумулятивної токсичності не спостерігалися.

Проведено дослідження, у якому оцінювалися показники ВБП та ЗВ у пацієнтів

з ЛКЗМ залежно від кількості ліній попередньо проведеної терапії. Період спостереження становив понад 3 роки (72 міс). Виявлено, що рівень ВБП та ЗВ є вищими у пацієнтів, які пройшли одну лінію терапії, порівняно з хворими, які отримали більше 1 лінії терапії. На тлі лікування ібрутинібом у цих пацієнтів утримувалося плато ЗВ тривалістю 3,5 роки. Частота небажаних явищ >3 ступеня у пацієнтів, які раніше отримували лише одну лінію терапії, також була нижчою порівняно з пацієнтами, які отримували більше однієї лінії терапії (S. Rule et al., 2017).

При аналізі даних наукової літератури стосовно частоти гематологічної токсичності у пацієнтів із рецидивами ЛКЗМ виявлено, що на тлі застосування ібрутинібу частота розвитку нейтропенії, анемії

та тромбоцитопенії 3 ступеня є значно нижчою порівняно з іншими лікарськими засобами. Наприклад, у пацієнтів, які приймали ібрутиніб, частота нейтропенії становить 13%, анемії – 8%, тромбоцитопенії – 9% (M. Dreyling et al., 2016). При застосуванні леналідоміду частота нейтропенії склала 44%, анемії – 8%, тромбоцитопенії – 18% (M. Ttneny, 2016).

Сьогодні здійснюється активний пошук ефективних комбінацій з ібрутинібом для ведення пацієнтів із рецидивами ЛКЗМ. Метою одного з останніх досліджень було вивчення ефективності комбінованої схеми ібрутинібу та палбоциклібу у пацієнтів з рецидивом ЛКЗМ, яким раніше проводилося лікування з приводу цього захворювання. На момент спостереження у дослідженні взяли участь 27 пацієнтів

(21 чоловік і 6 жінок). Максимально переносима доза ібрутинібу становила 560 мг/добу, палбоциклібу – 100 мг з 1-го по 21-й день 28-денного циклу. Показники ЗВ та часткової відповіді склали 67 та 37% відповідно при медіані спостереження 25,6 міс; 2-річна ВБП склала 59,4%, тривалість 2-річної відповіді досягла 69,8% (P. Martin et al., 2019).

**Таким чином, сьогодні існує потреба в перегляді традиційних методів лікування пацієнтів з агресивними формами лімфом і застосуванні нових терапевтичних стратегій, враховуючи біологічні особливості злоякісної пухлини.**

Підготувала Ілона Цюпа

CP-101360



**ІМБРУВІКА – повернення до життя**

- 84%** зниження ризику прогресування або смерті.
- 97%** пацієнтів, які отримували препарат ІМБРУВІКА в першій лінії терапії ХЛЛ, залишаються живими протягом 30 місяців.
- 100%** загальна відповідь на лікування у пацієнтів, які отримали препарат ІМБРУВІКА в другій лінії терапії, в період спостереження 12 місяців.
- 6%** пацієнтів припинили терапію препаратом ІМБРУВІКА з причини виникнення небажаних реакцій.

**imbruvica® (ibrutinib) 140mg capsules**

Торговельна назва препарату: Імбрувіка (ібрутиніб) 140 мг капсули. Підприємство: Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium. Діяльність: Ібрутиніб є селективним інгібітором тирозинфосфатази BTK. Ібрутиніб показав значну активність у пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) та рецидивуючим ХЛЛ, які отримували лікування після першої лінії терапії. Ібрутиніб показав значну активність у пацієнтів з ХЛЛ, які отримували лікування після першої лінії терапії. Ібрутиніб показав значну активність у пацієнтів з ХЛЛ, які отримували лікування після першої лінії терапії.