

Куркина Н.В.^{1,2}, Репина Е.А.¹, Машнина Н.Н.²**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБРУТИНИБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА**¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430032, Саранск, Россия;²ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», 430032, Саранск, Россия

Существует потребность в эффективных препаратах для лечения больных рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфолейкозом, которые бы не ухудшали их качество жизни. Представлено клиническое наблюдение больного химиорезистентным хроническим лимфолейкозом, которому была назначена терапия ибрутинибом. Препарат оказывает достаточно быстрый ответ, проявляет высокую эффективность и низкую токсичность.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; ибрутиниб; химиотерапия; рефрактерность; рецидив.

Для цитирования: Куркина Н.В., Репина Е.А., Машнина Н.Н. Выявление злокачественной опухоли поджелудочной железы у больного с рефрактерным течением хронического лимфолейкоза на фоне терапии ибрутинибом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 55-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-1-55-56>

Kurkina N.V.^{1,2}, Repina E.A.¹, Mashnina N.N.²**EXPERIENCE OF IBRUTINIB THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**¹National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, 430032, Russian Federation;²Republican Clinical Hospital № 4, Saransk, 430032, Russian Federation

There is a necessity for effective drugs in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment that would not worsen the patients quality of life. Clinical case of a patient with chemoresistant CLL, who got Ibrutinib treatment, is discussed. The drug has a fairly quick response, high efficiency efficacy and emissionslow toxicity. Of particular interest are rare side effects detected while therapy and require correction doses of the drug.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; Ibrutinib; chemotherapy; refractoriness; relapse.

For citation: Kurkina N.V., Repina E.A., Mashnina N.N. Identification of malignant tumors of the pancreas of Ibrutinib application in the treatment of patient with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(1): 255-56. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-1-55-56>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 12 October 2016

Accepted 22 November 2016

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – опухоль иммунокомпетентной системы, клеточный субстрат которой представлен морфологически зрелыми лимфоцитами. Лейкозные клетки при ХЛЛ происходят из одного предшественника, представляют собой моноклоновую пролиферацию. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ являются их функциональная неполноценность, нарушение механизма антителиобразования, что способствует возникновению у больных различных инфекционных процессов. Вследствие развития иммунодефицита при ХЛЛ часто отмечаются аутоиммунные осложнения.

ХЛЛ выявляют преимущественно у пациентов в возрасте старше 60 лет. Чаще всего наблюдается медленно прогрессирующее течение заболевания, при котором обоснована тактика выжидательного наблюдения за пациентами до появления показа-

ний к терапии. У других больных отмечается прогрессирующее течение ХЛЛ, требующее раннего назначения лечения. Показаниями к назначению терапии являются массивная лимфаденопатия, нарастающая спленомегалия, лимфоцитоз (повышение числа лимфоцитов более чем в 2 раза за 6 месяцев), развитие аутоиммунных осложнений, наличие В-симптомов.

Тактика лечения данного заболевания определяется возрастом пациента и коморбидностью. У больных с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний надо стремиться к достижению полной ремиссии, что приводит к увеличению продолжительности жизни. У больных преклонного возраста и/или с наличием значимых сопутствующих заболеваний целью лечения является контроль над болезнью при низкой токсичности терапии. У больных старческого возраста с признаками органной недостаточности проводят паллиативную терапию.

Существуют значительные трудности лечения больных рецидивирующими/рефрактерными формами ХЛЛ. Резистентность к химиотерапии при данном заболевании приводит к неблагоприятному прогнозу. Тирозинкиназа Брутона является важным компонентом В-клеточного рецептора и других сигнальных путей, которые при их неправильном функционировании могут стимулировать развитие В-клеточных злокачественных новообразований [1]. Препарат ибрутиниб, являющийся таргетным ингибитором тирозинкиназы Брутона, позволяет преодолеть химиорезистентность и улучшить качество жизни больных ХЛЛ [2–5].

Представлен случай клинического наблюдения за больным ХЛЛ, В-клеточный вариант, стадия С по Binet, рецидив III.

Для корреспонденции:

Куркина Надежда Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», 430032, Саранск, Россия. E-mail: nadya.kurkina@yandex.ru.

For correspondence:

Kurkina Nadezhda V., MD, PhD, associate professor Medical Institute of National Research Mordovian State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, 430032, Russian Federation. E-mail: nadya.kurkina@yandex.ru

Information about authors:

Kurkina N.V., <http://orcid.org/0000-0002-1264-102X>; Repina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-8367-2501>; Mashnina N.N. <http://orcid.org/0000-0001-8200-1469>.

**Динамика показателей гемограммы
на фоне терапии ибрутинибом**

Дата	Показатель							
	Нб, г/л	эр., × 10 ¹² /л	л., × 10 ⁹ /л	п., %	с., %	лимф., %	тр., × 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
12.10.15	90	3,4	380		2	98	190	60
26.10.15	84	3,3	376		8	92	330	41
06.11.15	78	2,6	315	6	6	88	350	35
13.11.15	80	3,0	284		1	97	140	35
04.12.15	70	2,7	203		1	99	210	7
28.12.15	81	3,1	169	2	3	95	320	13
11.01.16	84	3,3	139	1	1	98	170	5
11.02.16	95	3,8	78		1	99	180	6
14.03.16	106	4	54		2	98	230	5
11.04.16	107	4,1	50		2	98	220	6
11.05.16	100	3,9	25,3	3	5	92	220	8

У больного Р., 58 лет, изменения в анализе крови в виде умеренного лейкоцитоза с абсолютным лимфоцитозом были впервые выявлены в апреле 2004 г. При осмотре в апреле 2004 г. отмечалась небольшая лимфоаденопатия (периферические лимфатические узлы размером до 0,5–1,0 см), печень и селезенка были не увеличены. В анализе крови от 20.04.04: гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $22,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты 80%, в миелограмме от 19.04.04 – пунктат гиперклеточный, зрелые лимфоциты 58,6%. Был диагностирован ХЛЛ, А стадия по Binet. Показаний к специфическому лечению не было, наблюдался у гематолога. За время наблюдения отмечался постепенный рост периферических лимфатических узлов, селезенки, лейкоцитоза. Осенью 2008 г. появились В-симптомы: потливость, общая слабость.

При осмотре в декабре 2008 г. отмечено увеличение размера периферических лимфатических узлов до 2–2,5 см, селезенки по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) до $15,1 \times 6,3$ см. В анализе крови от 02.12.08: гемоглобин 135 г/л, лейкоциты $52,5 \times 10^9$ /л, лимфоциты 82%, тромбоциты 160×10^9 /л. Была начата химиотерапия по схеме FC (флударабин и циклофосфан), с декабря 2008 г. по май 2009 г. проведено 6 курсов химиотерапии [6]. Достигнута полная ремиссия: исчезли В-симптомы, сохранились только подмышечные лимфатические узлы размером до 1,5 см, печень и селезенка не увеличены, нормализовался анализ крови. В марте 2012 г. наблюдался первый рецидив заболевания – нарастание лейкоцитоза до 64×10^9 /л, прогрессивный рост периферических лимфатических узлов до 2,5–3 см. В качестве второй линии химиотерапии проведено 4 курса по схеме FCR (флударабин, циклофосфан и ритуксимаб) [6]. Терапия осложнилась развитием гематологической токсичности 2-й степени, инфекционными проявлениями, которые были купированы на фоне антибактериальной терапии и гемотрансфузий компонентов крови.

Химиотерапевтическое лечение завершено в июне 2012 г., достигнут частичный ответ: отмечалось уменьшение размеров периферических лимфатических узлов на 50%, снижение лейкоцитоза в 2 раза по сравнению с исходными показателями до начала терапии. В феврале 2013 г. – прогрессия заболевания и второй рецидив, вновь отмечался рост лимфатических узлов, конституциональная симптоматика (потливость, снижение аппетита, похудание), увеличение лейкоцитоза в анализе крови до 80×10^9 /л. Проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме BR (бендамустин + ритуксимаб) [6]. Вновь достигнут частичный ответ, сохраняющийся в течение 1 года. С октября 2014 г. – прогрессия ХЛЛ: нарастание лейкоцитоза до 250×10^9 /л, появление анемии, спленомегалии, конгломератов лимфатических узлов всех групп. Диагностирован третий рецидив заболевания. Проведено 2 курса BR [6], достигнута стабилизация заболевания: сохранялась лимфоаденопатия (периферические лимфатические узлы шейные размером 1–2 см, подмышечные 2–3 см, паховые 1–1,5 см), спленомегалия (селезенка размером $13,5 \times 7$ см), увеличение абдоминальных лимфатических узлов (по УЗИ 50–55 мм в диаметре), симптомы интоксикации, анемия легкой степени.

В августе 2015 г. больной был проконсультирован в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва).

Общий анализ крови от 22.08.15: гемоглобин 90 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 100×10^9 /л, лейкоциты 290×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 2%,

лимфоциты 96%; СОЭ 13 мм/ч. Миелограмма: гиперклеточный костный мозг. Лимфобласты 2,8%, лимфоциты 86%, эритроидный ряд 4%, мегакариоциты – достаточное количество.

Трепанобиопсия: в костно-мозговых полостях гиперклеточный костный мозг за счет диффузного лимфоидного инфильтрата из клеток небольших размеров с округло-овальными и слегка неправильными ядрами.

FISH исследование с ДНК-зондами от 25.08.15: TP53 (17p13.1) Spectrum Orange Probe (ABBOTT) nuc ish: (TP53x2) [200]. Заключение: мутация гена TP53 (делеция 17p13) не выявлена. Подтвержден диагноз В-клеточного ХЛЛ, стадия С по Binet.

С учетом неблагоприятного прогноза (третий рецидив заболевания с формированием химиорезистентности) возможности химиотерапевтических режимов исчерпаны. Назначена терапия ибрутинибом (Имбрувика, “Janssen”, Швейцария) в дозе 420 мг в сутки (3 капсулы по 140 мг) под контролем гемограммы [7]. Данная терапия начата с октября 2015 г. В ходе динамического наблюдения за больным отмечены уменьшение в размерах всех групп периферических лимфатических узлов (сохраняются только шейные лимфатические узлы до 1 см в диаметре), сокращение абдоминальных лимфатических узлов; печень и селезенка нормального размера.

Изменения в анализах крови на фоне приема ибрутиниба представлены в **таблице**.

На фоне лечения ибрутинибом в течение 1 года отмечается постепенное снижение концентрации лейкоцитов до нормальных показателей, сохраняются лимфоцитоз и анемия легкой степени. Транзиторный лимфоцитоз является частым эффектом на фоне приема ибрутиниба и не ограничивает продолжение терапии [8].

В течение 12 мес наблюдения за пациентом на фоне приема ибрутиниба отмечались неоднократные обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы, которые не требовали отмены препарата или редукции дозы. Признаки гематологической токсичности не наблюдались.

Таким образом, ибрутиниб показал высокую эффективность при лечении рефрактерного ХЛЛ, достижение быстрого ответа, хорошую переносимость и низкую степень токсичности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Byrd J., Furman R.R., Coutre S.E., Flinn I.W., Burger J.A., Blum K.A., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(1): 32–42. doi: 10.1056/NEJMoa1215637.
- Kil L.P., de Bruijn M.J., van Hulst J.A., Langerak A.W., Yuvaraj S., Hendriks R.W. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Blood Res.* 2013; 3(1): 71–83.
- Cheson B.D., Byrd J.C., Rai K.R., Kay N.E., O'Brien S.M., Flinn I.W., et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(23): 2820–2. doi:10.1200/JCO.2012.43.3748
- Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., Burger J.A., Blum K.A., Coleman M., 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.
- Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., Barrientos J.C., Kay N.E., Reddy N.M., et al.; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(3): 213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- Savchenko V. G., ed. Programs of treatment of diseases of the blood system: the Collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Moscow: Practice; 2012. (in Russian)
- Imbruvica™ summary of product characteristics. Janssen-Cilag International NV. 2014. Instructions for use of the drug for medical use, Imbruvica. 11. Access 06.2016. Available: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=18e07787-d116-4d56-9583-82c26fe9993&t=
- Chavez J., Sahakian E., Pimilla-Ibarz J. Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Core Evid.* 2013; 8: 37–45. doi: 10.2147/CE.S34068.

Поступила 12.10.16

Принята к печати 22.11.16