ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБРУТИНИБА

У БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ И РЕЦИДИВАМИ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Цель исследования. Получение опыта применения ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в повседневной клинической практике.

Материалы и методы. С октября 2015 г. по январь 2016 г. в исследование было включено 20 больных с рефрактерными формами и рецидивами ХЛЛ.

Всем пациентам было выполнено иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярное исследования образцов периферической крови. Пациенты принимали ибрутиниб в суточной дозе 420 мг однократно ежедневно в течение года или до прогрессирования. Эффективность лечения оценивали по показателям общей частоты ответов, частоты полных ответов, общей выживаемости.

Результаты. Общая частота ответов составила 100%. Показатель общей выживаемости к сроку в 14 месяцев терапии составил 80%. Частота полных ответов на сроке наблюдения в 14 месяцев после начала терапии составила 60%. Первый эффект наблюдается со стороны лимфоузлов, тогда как изменения гемограммы происходят позднее. Препарат хорошо переносился. Пациентам, которым терапия ибрутинибом была временно приостановлена из-за развившихся осложнений, после их разрешения она была возобновлена в полной дозе.

Заключение. Ибрутиниб является высокоэффективным препаратом для пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ХЛЛ, в том числе из группы высокого риска, однако он не является «терапией спасения» и не обладает эффективностью при терминальных состояниях. Ибрутиниб может рассматриваться в качестве «мостика» для молодых пациентов, которым планируется выполнение трансплантации аллогенного костного мозга.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, таргетные препараты, ибрутиниб.

T.V. SOROKINA, PhD in medicine, S.R. GORYACHEVA, PhD in medicine, V.A. SPIRINA, L.S. AL-RADI, PhD in medicine, T.N. OBUKHOVA, PhD in medicine, B.V. BIDERMAN, PhD in biology, T.N. MOISEEVA, PhD in medicine

Hematological Scientific Centre, Russia's Ministry of Health, Moscow

EXPERIENCE WITH IBRUTINIB IN PATIENTS WITH REFRACTORY AND RECURRENT B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Purpose of the study. To obtain experience with ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in everyday clinical practice.

Material and methods. 20 patients with refractory or relapsed CLL were included in the study during the period from October 2015 to January 2016.

Immunophenotyping, cytogenetic and molecular tests of peripheral blood samples were performed for all patients. Patients took ibrutinib at dose of 420 mg once daily for a year or until progression. The effectiveness of treatment was assessed by overall response rate, complete response and overall survival.

Results. The overall response rate was 100%. The overall survival rate at 14 months was 80%. The complete response rate at 14 months after initiation of therapy was 60%. The primary effect was observed in lymph nodes, while changes in the hemogram occurred later. The medicine was well tolerated. Patients who stopped ibrutinib therapy due to complications, restarted treatment at full dose after resolving.

Conclusion. Ibrutinib is a highly effective medicine for patients with refractory or relapsed CLL, including those from the high-risk group, but it is not a «salvage therapy» and is not effective at terminal states. Ibrutinib can be considered as a «bridge» for young patients who are candidates for allogeneic bone marrow transplantation.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, targeted therapy, ibrutinib.

ВВЕДЕНИЕ

В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) является самым распространенным видом лейкоза в западных странах [1, 2], поражает преимущественно пожилых пациентов мужского пола с медианой возраста на момент установки диагноза в 67–72 года и соотношением мужчин : женщин в 1,7 : 1 [1–3]. Диагноз ХЛЛ устанавливается согласно международным рекомендациям по ХЛЛ (International Workshop on Chronic

Lymphocytic Leukemia (IWCLL)) [4] по клиническому и иммунофенотипическому анализам крови. ХЛЛ часто диагностируется на ранней бессимптомной стадии или даже на стадии моноклонального В-клеточного лимфоцитоза [5, 6]. По отношению к пациентам с ранней стадией заболевания применяется тактика «наблюдения и ожидания». Лечение показано только в случаях продвинутых стадий ХЛЛ (Binet stage C/Rai stage III/IV), быстрого и значительного увеличения лимфатических узлов, быстрого времени удвоения лейкоцитов или наличия

В-симптомов [4]. Наличие делеции 17p или мутации TP53 сопряжено с неблагоприятным прогнозом [7], так как ассоциировано с резистентностью к большинству препаратов, используемых для терапии ХЛЛ, которые действуют через повреждение ДНК и p53-зависимый апоптоз [8, 9]. Таким образом, выявление этих характеристик важно при выборе лечения.

В качестве терапии 1-й линии для молодых и соматически сохранных пациентов предпочтение по-прежнему отдается схемам иммунохимиотерапии, таким как FCR и BR [10]. Однако эффективность схем FCR и BR снижена у пациентов из групп высокого риска. Так, в исследовании CLL8 пациенты с делецией 17p или мутацией TP53 демонстрировали низкую общую выживаемость с медианой менее 3 лет [11]. Прогноз для пациентов с недостаточным ответом на схемы с флударабином остается низким, с медианой общей выживаемости около года [12].

Среди пациентов, у которых случился рецидив после терапии по схеме FCR, показатель общей выживаемости коррелировал с продолжительностью ответа: по данным MDACC, медиана общей выживаемости составила 63 месяца для пациентов с длительностью ремиссии >3 лет против 13 месяцев для пациентов с длительностью ремиссии <3 лет, что согласуется с данными европейских исследователей [13–15].

Многочисленные исследования были посвящены сравнению показателей эффективности и токсичности схем FCR и BR. Рандомизированное исследование 3-й фазы CLL10 немецкой группы GCLLSG (FCR vs BR) на 564 пациентах продемонстрировало высокую частоту ответа в обеих ветках. На ветке BR наблюдалась сниженная токсичность у пациентов (нейтропения 3–4 степени/инфекции 59%/25% vs 84%/39%), особенно у пациентов старше 65 лет (61%/21% vs 88%/44%), однако снижалась выживаемость без прогрессии [16]. Общая частота ответов составила 95% и 96%, но пациенты на FCR чаще достигали полной ремиссии (ПР) (40% vs 31%, $p = 0,034$) и негативности по минимальной остаточной болезни (МОБ) (49% vs 38%, $p = 0,041$) (данные для ИТТ-популяции), что было ассоциировано с более длительной беспрогрессивной выживаемостью (55,2 vs 41,7 мес., $p = 0,0003$) [16].

В настоящее время исследуются комбинации с другими анти-CD20-антителами, например офатумумабом (FCO [17] и PCO [17]) или обинтузумабом (FCG и BG).

В поиске повышения эффективности и снижения токсичности FCR было разработано множество протоколов. Попытки усилить эффективность FCR добавлением антрациклина митоксантрона (FCM-R) [19, 20] или иммуномодулятора леналидомида (FCR-L) [21, 22], добавление или замена ритуксимаба на препарат анти-CD52-антитела алектумаб (CFAR, (21) или FCA [24, 25]) приводили к повышению токсичности и частоте оппортунистических инфекций и не получили распространения.

Пациенты с делецией 17p и/или мутацией TP53 часто демонстрируют высокоагрессивное течение заболевания и плохо отвечают на стандартную иммунохимиотерапию

[7, 8, 26]. Несмотря на высокий риск оппортунистических инфекций из-за Т-деплеции, алектумаб был до недавнего времени единственным препаратом для этой группы пациентов [27]. К счастью, прогноз для этих больных значительно улучшился при использовании препаратов, воздействующих на передачу сигнала через В-клеточный рецептор [28, 29].

В течение последних лет растущее понимание патогенеза В-клеточных лимфом и ХЛЛ привело к разработке новых препаратов с иными терапевтическими целями. 2 ингибитора киназ – ибрутиниб и иделалисиб – в настоящее время лицензированы для терапии пациентов, страдающих ХЛЛ.

РОЛЬ В-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХЛЛ

Как нормальные, так и лейкозные клетки зависят от сигнального пути В-клеточного рецептора [30], и взаимодействие с клеточным микроокружением необходимо для функционирования и пролиферации клеток ХЛЛ [31, 32].

В-клеточный рецептор является комплексом мембран-ассоциированного Ig-домена, связывающего антигена, и CD79a/CD79b-гетеродимера. Связывание антигена приводит к кластеризации молекул рецептора (что потенцируется ко-стимулирующими эффектами CD19) и фосфорилированию CD79a/CD79b, управляемому мембранными тирозинкиназами LYN и SYK из семейства SRC, что приводит к активации нижеследующих сигнальных путей [33]. Множество исследований указывают на важность сигнального пути В-клеточного рецептора в патогенезе и прогнозе ХЛЛ:

- во-первых, при ХЛЛ нарушается сигнальный путь В-клеточного рецептора по сравнению со здоровыми В-клетками и может автономно (антиген-независимо) управляться путем распознавания эпитопов тяжелых цепей [34];

- во-вторых, исследования *in vitro* продемонстрировали, что активация В-клеточного рецептора приводит к стимулированию выживаемости клеток ХЛЛ [35], и уровень активации коррелирует с прогнозом заболевания [36];

- в-третьих, несмотря на огромное потенциальное разнообразие последовательностей В-клеточного рецептора, примерно 1/3 из них имеет гомологичные «участки, определяющие комплементарность» (complementarity determining regions (CDR3)), сгруппированные в различные подтипы [37];

- и наконец, все случаи ХЛЛ могут быть разделены в зависимости от наличия мутаций в генах тяжелых цепей иммуноглобулинов, что ассоциировано с разным ответом на активацию сигнального пути В-клеточного рецептора [32].

Важнейшая роль В-клеточного рецептора в патогенезе ХЛЛ делает его логичной целью для развития новых видов терапии, и несколько новых молекул, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона и фосфоинозитол-3-киназы, недавно были введены в клиническую практику.

ИБРУТИНИБ

Ибрутиниб – это первый препарат в классе ингибиторов тирозинкиназы Брутона, который после активации В-клеточного рецептора играет роль в 2 принципиально важных параллельных процессах:

- 1) напрямую через CD79a/CD79b и активацию SYK-тирозинкиназы Брутона активирует фосфолипазу $Cy2$, которая, в свою очередь, гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат с образованием диацилглицерола и, соответственно, запуская пути протеинкиназы C и
- 2) через CD19 и присоединение фосфоинозитол-3-киназы, затем фосфорилирование фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, с которым связывается тирозинкиназа Брутона и запускаются MAPK, NFkB и другие сигнальные пути.

В течение последних лет растущее понимание патогенеза В-клеточных лимфом и ХЛЛ привело к разработке новых препаратов с иными терапевтическими целями. 2 ингибитора киназ – ибрутиниб и иделалисиб – в настоящее время лицензированы для терапии пациентов, страдающих ХЛЛ

Исследование PCYC-1102 по изучению эффективности ибрутиниба на 101 пациенте из группы высокого риска с рефрактерным и рецидивным течением заболевания продемонстрировало впечатляющую эффективность с общей частотой ответов в 89% и медианой выживаемости без прогрессии в 52 месяца при сроке наблюдения в 60 месяцев [38], а последующее рандомизированное исследование RESONATE 3-й фазы продемонстрировало улучшенные показатели общей частоты ответов и выживаемости без прогрессии по сравнению с терапией офатумумабом [39]. В исследовании PCYC-1102 медиана выживаемости без прогрессии у пациентов с делецией 17p составила 26 месяцев. Другое недавнее исследование продемонстрировало 24-месячную выживаемость без прогрессии у 80% пациентов с рецидивным/рефрактерным заболеванием и мутацией TP53 [41]. Терапия ибрутинибом обычно хорошо переносится, наиболее частые побочные эффекты были 1–2 степени (диарея, инфекции, артралгия), нейтропения 3–4 степени развивалась у 15–20% участников [38, 40, 41].

После начала терапии ибрутинибом у пациентов развивается лимфоцитоз как результат ингибирования CXCR4/5-опосредованного клеточного хоуминга, приводящего к перераспределению лимфоцитов из лимфоузлов в периферическую кровь, длящийся несколько месяцев и не имеющий прогностического значения [42].

Ибрутиниб также ингибирует и другие киназы, включая TEC, приводя к нарушению функции тромбоцитов [43], что выражается в повышенной частоте геморрагических осложнений (преимущественно 1–2 степени), которые наблюдаются примерно у половины когорты пациен-

тов [39, 40]. В клинические исследования ибрутиниба не включались пациенты, принимавшие варфарин, однако в реальной практике использование антиагрегантов и антикоагулянтов нередко и при соблюдении определенных ограничений допустимо без тяжелых последствий.

Примерно у 5% пациентов, получавших ибрутиниб, наблюдался повышенный риск фибрилляции предсердий, хотя механизм, лежащий в основе ее развития в данном случае, остается до конца неясным [39, 40]. При возникновении аритмии обычно не требуется прекращения терапии ибрутинибом, но необходимо динамическое наблюдение с оценкой необходимости назначения антикоагулянтной терапии [44].

Комбинация ибрутиниба с ритуксимабом или офатумумабом хорошо переносится и предотвращает развитие связанного с терапией лимфоцитоза [45, 46], однако до сих пор не существует критериев, согласно которым к терапии ибрутинибом следует добавлять препараты моноклональных антител. Несмотря на то что ибрутиниб нарушает антитело-обусловленную клеточную цитотоксичность в результате ингибирования интерлейкин-2 индуцированной Т-клеточной киназы (ITK) [46, 47], данные по выживаемости без прогрессии при использовании ибрутиниба с анти-CD20-антителами не отличаются от таковых при монотерапии ибрутинибом [38, 48].

Сочетание ибрутиниба с BR у пациентов с рецидивом ХЛЛ приводит к общей частоте ответов/частоте полных ремиссий в 93,3%/40% [49], что сопоставимо с результатами лечения ибрутинибом в качестве монотерапии, но значительно лучше результатов терапии по схеме BR (ORR/CR 59%/9% соответственно) [38, 39, 50]. Аналогичные результаты были получены из исследования HELIOS по сравнению BR +/-ибрутиниб, продемонстрировавшего значительное удлинение выживаемости без прогрессии и общей выживаемости [51]. Комбинация препаратов обычно хорошо переносится, однако сопровождается большей частотой серьезных побочных эффектов (52% vs 44%) и геморрагических осложнений (31% vs 15%) по сравнению с веткой BR [51].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С октября 2015 г. по январь 2016 г. в рамках пострегистрационной наблюдательной программы применения ибрутиниба в ФГБУ ГНЦ было включено 20 больных с рефрактерными формами и рецидивами В-ХЛЛ.

Программа представляла собой открытое проспективное одноцентровое неинтервенционное исследование.

Целью программы являлось получение опыта применения ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ в повседневной клинической практике. Дополнительными целями являлось описание эффективности и безопасности препарата, регистрация общей частоты ответов (ОЧО), частоты полных ответов (ПО), общей выживаемости (ОВ)

Медиана возраста включенных в исследование больных составила 53 (30–67) года.

Исходные клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от возраста представлены в *таблице 1*.

В общей сложности в исследование было включено 8 женщин и 12 мужчин с диагнозом В-ХЛЛ.

Всем пациентам было выполнено иммунофенотипическое исследование клеток с использованием стандартной диагностической панели антител.

Всем включенным в исследование пациентам было выполнено цитогенетическое и молекулярное исследование образцов периферической крови с целью определения факторов неблагоприятного прогноза.

При цитогенетическом исследовании у 7 пациентов была выявлена делеция 17p13, у 7 пациентов – делеция 13q14, у 3 пациентов – делеция 11q22, при этом у 3 пациентов выявлялось сочетание делеций 11q22 и 13q14 и у 2 пациентов – сочетание делеций 17p13 и 13q14. У 8 пациентов хромосомных аномалий выявлено не было.

При исследовании мутационного статуса у 19 пациентов был выявлен немутированный статус генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и лишь у 1 пациента – мутированный вариант генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Все пациенты до момента включения в исследование получали специфическую терапию, при этом медиана числа линий терапии составила 2 (от 1 до 5). Все пациенты

(100%) в рамках предшествующего лечения получали ритуксимаб-содержащие режимы, при этом в 80% это были флударабин-содержащие режимы. Медиана времени до прогрессии составила 7 месяцев (от 1 до 29 месяцев).

Все пациенты получали ибрутиниб в суточной дозе 420 мг (3 капсулы по 140 мг) однократно ежедневно в течение года. Всем пациентам осуществлялась регулярная оценка соматического статуса, клинико-лабораторных данных анализов крови, а также ультразвуковые и рентгенологические исследования. Терапия ибрутинибом временно прекращалась при снижении уровня тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или при развитии тяжелых инфекционных осложнений. После купирования осложнений терапия возобновлялась в полной дозе.

Рентгенологическая и ультразвуковая оценка размеров лимфатических узлов осуществлялась на срок 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Оценка ответа на лечение производилась в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г.

Эффективность лечения была проанализирована у всех больных, включенных в протокол. Эффективность лечения оценивали по показателям общей частоты ответов, частоты полных ответов, общей выживаемости.

Больного, погибшего в течение первой недели терапии, в анализ эффективности не включали. Медиана наблюдения за больными, включенными в исследование, составила 14 (14–16) мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая частота ответов составила 100%. Показатель общей выживаемости к сроку в 14 месяцев терапии составил 80%. Процент летальности составил 20% (4 человека), при этом один пациент погиб на первой неделе терапии после приема первых 6 доз препарата в связи с прогрессирующим течением основного заболевания. Остальные 3 летальных исхода наступили на 3-й ($n = 2$) и 10-й ($n = 1$) неделе приема препарата и были связаны с тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне развернутого хронического лимфолейкоза. Однако даже у этих пациентов наблюдался ответ в виде сокращения размеров лимфатических узлов. Частота полных ответов на сроке наблюдения в 14 месяцев после начала терапии составила 60%.

В качестве сопроводительной терапии все пациенты получали аллопуринол для профилактики раз-

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование

N	Пол	Возраст	Дата установления диагноза	Мутационный статус	FISH
1	ж	32	2014	немутированный	17p13
2	ж	39	2012	немутированный	17p13 +13q14
3	м	49	2010	немутированный	кариотип нормальный
4	м	51	2015	немутированный	13q14
5	ж	64	2010	немутированный	17p13
6	ж	51	2012	немутированный	11q22 +13q14
7	м	54	2007	немутированный	13q14
8	ж	54	2010	немутированный	11q22 и 13q14
9	м	54	2003	немутированный	кариотип нормальный
10	ж	56	2012	немутированный	кариотип нормальный
11	м	49	2013	немутированный	кариотип нормальный
12	м	56	2006	немутированный	кариотип нормальный
13	м	59	2006	мутированный	17p13
14	м	46	2008	немутированный	кариотип нормальный
15	м	59	2008	немутированный	кариотип нормальный
16	ж	68	2011	немутированный	17p13
17	м	59	2000	немутированный	11q22 и 13q14
18	м	56	2009	немутированный	17p13
19	ж	41	2015	немутированный	кариотип нормальный
20	м	66	2007	немутированный	

Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов на фоне терапии ибрутинибом

Нежелательные явления (n = 20)	Показатель (%)
Без осложнений	8 (40%)
Инфекции <ul style="list-style-type: none"> • Пневмонии 3–4 ст. (2 больных) • Очаговые пневмонии • Бронхиты • Мочевая инфекция 	8 (40%)
Геморрагии	3 (15%)
Аутоиммунные цитопении <ul style="list-style-type: none"> • АИГА + ИТП 	1 (5%)
Кардиальные осложнения (наджелудочковая экстрасистолия)	1 (5%)
Повышение трансаминаз	2 (10%)
Диарея 1–2 ст.	2 (10%)

вития мочекишечного диатеза, а также ко-тримоксазол для профилактики пневмоцистной пневмонии. Ни у одного пациента в ходе лечения не было зарегистрировано случаев пневмоцистной пневмонии.

Спектр нежелательных явлений на терапии ибрутинибом включал инфекционные осложнения (преимущественно инфекции верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы), геморрагические явления 1–2 степени (петехии и экхимозы), кардиологические осложнения (преимущественно нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий), нарушения со стороны ЖКТ (диарея), а также реакции «общей непереносимости». Более подробно нежелательные явления описаны в *таблице 2*.

В целом препарат хорошо переносился пациентами. У 3 больных при развитии инфекционных осложнений потребовалось временное прекращение терапии ибрутинибом, однако вскоре после разрешения инфекции, прием препарата был возобновлен. Инфекционные осложнения купировались введениями внутривенных антибактериальных препаратов и препаратов иммуноглобулина.

У одного пациента в ходе лечения было констатировано развитие двухростковой аутоиммунной цитопении со снижением уровней гемоглобина и тромбоцитов, доказанной положительной прямой пробой Кумбса и

обнаружением антитромбоцитарных антител. После пульс-терапии преднизолоном аутоиммунные осложнения были купированы, прием ибрутиниба был возобновлен. Впоследствии эпизодов аутоиммунных осложнений не отмечалось.

В ходе лечения ибрутинибом первый клинический ответ наблюдался со стороны лимфаденопатии в виде значимого сокращения размеров лимфоузлов. Изменения со стороны показателей гемограммы наблюдались позднее. Так, гемоглобин нормализовался к 3-му месяцу терапии, тогда как количество тромбоцитов оставалось сниженным к 6-му месяцу терапии (*рис.*). Сниженное количество тромбоцитов не было ассоциировано с геморрагическими осложнениями и не требовало заместительных трансфузий тромбоконцентрата. Несмотря на описание в литературе массивных геморрагических осложнений у пациентов на фоне терапии ибрутинибом, в группе исследованных нами пациентов отмечались лишь незначительные петехии.

У всех больных в ходе терапии ибрутинибом наблюдался абсолютный лимфоцитоз как ожидаемый фармакодинамический эффект ибрутиниба с повышением числа лейкоцитов максимально до 630 тыс/мкл, развившийся на фоне быстрого сокращения размеров лимфоузлов и не сопровождавшийся какой-либо клинической картиной. Лейкоцитоз не приводил к развитию синдрома гипервязкости и не требовал отмены или коррекции терапии. К году терапии ибрутинибом (8–13 мес.) показатели лейкоцитов нормализовались, однако у 30% пациентов сохраняется относительный лимфоцитоз.

Одной молодой пациентке на фоне достигнутой в ходе терапии ибрутинибом ремиссии была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от неродственного донора. На момент публикации данных у нее сохраняется 100% донорское кроветворение и полная ремиссия заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш опыт применения ибрутиниба показал, что у 100% пациентов с ранним рецидивом/прогрессией ХЛЛ (из которых у 80% рецидив отмечался после флударабин-содержащих режимов) был достигнут ответ при приеме ибрутиниба. Препарат переносится хорошо, отмена терапии требуется в крайне редких случаях. Первый эффект наблюдается со стороны лимфоузлов, тогда как изменения гемограммы происходят позднее. Однако ибрутиниб не продемонстрировал значительной эффективности при терминальных состояниях, трансформации Рихтера, а потому не является «терапией спасения». Напротив, ибрутиниб может рассматриваться в качестве «мостика» для молодых пациентов, которым планируется выполнение трансплантации аллогенного костного мозга.

Рисунок. Изменение уровней гемоглобина и тромбоцитов у различных пациентов в ходе терапии

ЛИТЕРАТУРА

- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 2006 Jan, 107(1): 265-76.
- Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*, 2008 Oct, 81(4): 253-8.
- Molica S. Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Lymphoma*, 2006 Aug, 47(8): 1477-80.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 2008 Jun, 111(12): 5446-56.
- Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*, 1999 Jul, 94(2): 448-54.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2008 Aug, 359(6): 575-83.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000 Dec, 343(26): 1910-6.
- Malcikova J, Smardova J, Rcnova L, Tichy B, Kuglik P, Vranova V, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood*, 2009 Dec, 114(26): 5307-14.
- Zenz T, Benner A, Döhner H, Stilgenbauer S. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle*, 2008 Dec, 7(24): 3810-4.
- Fischer K et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:3209-3216
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 2016 Jan, 127(2): 208-15.
- Tam CS, O'Brien S, Lerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*, 2007 Oct, 48(10): 1931-9.
- Panovská A, Smolej L, Lysák D, Brychtová Y, Šimkovič M, Motýčková M, et al. The outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who relapsed after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Eur J Haematol*, 2013 Jun, 90(6): 479-85.
- Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*, 2014 Nov, 124(20): 3059-64.
- Fornecker L-M, Auran-Schleinitz T, Michallet A-S, Cazin B, Guieze R, Dillhuyd M-S, 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 Jun, 90(6): 511-4.
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17: 928-42.
- Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, Griskevicius L, Stilgenbauer S, Mayer J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011 Jun, 117(24): 6450-8.
- Shanafelt T, Lanasa MC, Call TG, Beaven AW, Leis JF, LaPlant B, et al. Ofatumumab-based chemoimmunotherapy is effective and well tolerated in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Cancer*, 2013 Nov, 119(21): 3788-96.
- Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, González-Barca E, Ferra C, et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2009 Sep, 27(27): 4578-84.
- Faderl S, Wierda W, O'Brien S, Ferrajoli A, Lerner S, Keating MJ. Fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone plus rituximab (FCM-R) in frontline CLL. *Leuk Res*, 2010 Mar, 34(3): 284-8.
- Brown JR, Abramson J, Hochberg E, Mikler E, Dalton V, Werner L, et al. A phase I study of lenalidomide in combination with fludarabine and rituximab in previously untreated CLL/SLL. *Leukemia*, 2010 Nov, 24(11): 1972-5.
- Mato AR, Foon KA, Feldman T, Schuster SJ, Svoboda J, Chow KF, et al. Reduced-dose fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR-Lite) plus lenalidomide, followed by lenalidomide consolidation/maintenance, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*, 2015 Jun, 90(6): 487-92.
- Parikh SA, Keating MJ, O'Brien S, Wang X, Ferrajoli A, Faderl S, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab, and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011 Aug, 118(8): 2062-8.
- Geisler CH, van T'Veer MB, Jurlander J, Walewski J, Tjønnfjord G, Itälä Remes M, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*, 2014 May, 123(21): 3255-62.
- Lepretre S, Aurran T, Mahé B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*, 2012 May, 119(22): 5104-10.
- Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, Benner A, Leupolt E, Winkler D, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica*, 2007 Sep, 92(9): 1242-5.
- Osterborg A, Foà R, Bezares RF, Dearden C, Dyer MS, Geisler C, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2009 Nov, 23(11): 1980-8.
- Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011 Sep, 118(13): 3603-12.
- Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*, 2011 Jun, 117(23): 6287-96.
- Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol*, 2013 Aug, 13(8): 578-91.
- Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. *Semin Cancer Biol*, 2014 Feb, 24: 71-81.
- Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta*, 2016 Mar, 1863(3): 401-13.
- Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*, 2012 Aug, 120(6): 1175-84.
- Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D, Wossning T, Bach MP, Buchner M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*, 2012 Sep, 489(7415): 309-12.
- Bernal A, Pastore RD, Asgari Z, Keller SA, Cesarman E, Liou HC, et al. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. *Blood*, 2001 Nov, 98(10): 3050-7.
- Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011 Jan, 117(2): 563-74.
- Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A, Brochet X, Murray F, Yan X-J, et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood*, 2012 May, 119(19): 4467-75.
- O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 2016 128(22): 233.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med [Internet]*, 2014 Jul 17 [cited 2017 Feb 16], 371(3): 213-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881631>
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, 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 Apr, 125(16): 2497-506.
- Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol [Internet]*, 2015 Feb [cited 2017 Feb 16], 16(2): 169-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555420>
- Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*, 2014 Mar, 123(12): 1810-7.
- Kamel S, Horton L, Ysebaert L, Levade M, Burbury K, Tan S, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*, 2015 Apr, 29(4): 783-7.
- McMullen JR, Boey EJJ, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*, 2014 Dec, 124(25): 3829-30.
- Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol [Internet]*, 2014 Sep [cited 2017 Feb 16], 15(10): 1090-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150798>
- Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, Flynn JM, Andritsos LA, Maddocks KJ, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood*, 2015 Aug, 126(7): 842-50.
- Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, Woyach JA, Jaglowski S, Zhong Y, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood*, 2013 Oct, 122(15): 2539-49.
- Byrd JC, Pagel JM, Awan FT, Forero A, Flinn IW, Deauna-Limayo DP, et al. A phase 1 study evaluating the safety and tolerability of oltretuzumab, an anti-CD37 mono-specific ADAPTIR therapeutic protein in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014 Feb, 123(9): 1302-8.
- Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, Flinn IW, Burger JA, Tran A, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2015 May, 125(19): 2915-22.
- Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2011 Sep, 29(26): 3559-66.
- Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2016 Feb, 17(2): 200-11.