

Инновации в терапии онкогематологических заболеваний

Обзор I научно-практического форума компании «Нанолек»

ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО
Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., гл. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

ЭКСПЕРТЫ:

Тумян Гаянэ Сепуговна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина»
Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патоморфологии Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»
Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО
Стадник Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ онкогематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд-нием №11 ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина»
Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, зав. отд-нием трансплантации костного мозга ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина»
Ионин Валерий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Аннотация

26 марта 2022 г. состоялся I научно-практический форум компании «Нанолек», посвященный вопросам современных методов лечения лимфопролиферативных заболеваний с применением инновационных таргетных препаратов, в том числе ингибитора тирозинкиназы Брутона – занубрутиниба. Ведущими российскими спикерами сделан обзор результатов новых клинических исследований в области терапии мантийноклеточной лимфомы, болезни Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, а также хронического лимфолейкоза. Обсуждены алгоритмы ведения пациентов, а также сложные вопросы выбора терапии при рецидивах неходжкинских лимфом и хроническом лимфолейкозе.

Ключевые слова: мантийноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны, занубрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона, болезнь Вальденстрема

Для цитирования: Инновации в терапии онкогематологических заболеваний. Современная Онкология. 2022;24(2):142–148.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201696

NEWS

Innovations in the therapy of oncohematological diseases

CHAIRMEN:

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Hospital

EXPERTS:

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology
Evgenii A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Hospital
Vadim V. Baikov – D. Sci. (Med.), Prof., Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation
Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Elena A. Stadnik – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Hospital
Vladimir I. Vorob'ev – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Hospital
Valerii A. Ionin – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Abstract

On March 26, 2022, the First scientific and practical forum of the biopharmaceutical company Nanolek was held, dedicated to the issues of modern methods for the treatment of lymphoproliferative diseases using innovative targeted drugs, including Bruton tyrosine kinase inhibitor – zanubrutinib. The leading Russian speakers showed the results of new clinical studies in the context of therapy of mantle cell lymphoma, Waldenstrom's disease, marginal zone lymphoma, as well as chronic lymphocytic leukemia. The algorithms for the management of patients, as well as the complex issues concerning the choosing therapy in case of relapses of non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia were discussed.

Keywords: mantle cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, marginal zone lymphoma, zanubrutinib, Bruton tyrosine kinase inhibitor, Waldenstrom's disease

For citation: Innovations in the therapy of oncohematological diseases. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):142–148.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201696

Введение

За последние десятилетия заболеваемость В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) значительно увеличилась. В 2019 г. в России впервые установлен диагноз злокачественной лимфомы у 15 948 человек, на учете на конец года состояли 133 273, из них 60,2% – под наблюдением более 5 лет. При этом летальность достигает 5,2 человека на 100 тыс. населения.

В последние годы понимание биологических механизмов лимфомагенеза привело к изменению самого принципа классифицирования гемобластозов. Определение каждой лимфатической опухоли сегодня зависит не столько от «внешних признаков» – морфологии и клинической картины, сколько от того, из какой субпопуляции лимфоцитов она возникла и какие онкогенные события произошли в клетке-предшественнице. Изменения состояния ключевых генов, активирующих или выполняющих программу созревания иммунной клетки, а также определяющих ее функцию на данном этапе, могут приводить к развитию опухоли.

Сегодняшний рынок онкологического биофармацевтического производства представляет совокупность лекарственных препаратов, созданных на основе знаний генетических основ развития гемобластозов, давая тем самым возможность прицельного, направленного воздействия на опухоль, являющегося основой персонализированной медицины в онкогематологии. Выбор клинически эффективного таргетного лекарственного препарата на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли непременно приведет к революционным терапевтическим подходам в не столь отдаленном будущем.

В своем вступительном слове профессор В.В. Птушкин отметил, что группа индолентных лимфолифферативных заболеваний у большинства пациентов имеет непрерывно рецидивирующее течение, что подтверждает необходимость внедрения новых агентов и новых комбинаций для улучшения прогноза. Таргетная терапия, ориентированная на внутриклеточные сигнальные пути, такие как путь В-клеточного рецептора, привела к повышению эффективности и переносимости по сравнению с подходами, основанными на химиоиммунотерапии. За последние годы арсенал препаратов, используемых в лечении ряда В-клеточных лимфолифферативных заболеваний, пополнил первый в своем классе ингибитор тирозиназы Брутона (ТКБ) – ибрутиниб, а вслед за ним и акалбрутиниб, относящийся ко II поколению ингибиторов ТКБ. Хотя новые препараты предоставляют дополнительные возможности, их применение сопряжено с нежелательными явлениями (НЯ), поэтому остается неудовлетворенная потребность в модификации и создании более эффективных и переносимых препаратов этой группы для улучшения долгосрочных результатов.

Занубрутиниб (Брукинза®) является мощным высокоселективным необратимым ингибитором ТКБ II поколения. Он позволяет достичь выраженных и длительных ответов у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Причем для пациентов с МКЛ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, препарат одобрен Управлением по контролю пищевых продук-

тов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в рамках механизма ускоренной регистрации.

Занубрутиниб ингибирует ТКБ путем образования ковалентной связи с остатком цистеина 481 в аденозинтрифосфатом-связывающем кармане, который является активным сайтом фермента. Блокируя сигнальный путь В-клеточного рецептора, занубрутиниб ингибирует пролиферацию, транспорт, хемотаксис и адгезию злокачественных В-клеток, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению размера опухоли. Также показано, что занубрутиниб подавляет экспрессию лиганда запрограммированной смерти 1 (PDL-1) и цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена-4 на CD4+ Т-клетках (CTLA-4).

Внедрение занубрутиниба в клиническую практику ведения пациентов с В-клеточными лимфолифферативными заболеваниями позволит удовлетворить потребность лечения сложной на сегодняшний день, некурабельной популяции с непрерывно рецидивирующим течением гемобластозов, большую часть которой составляют пожилые пациенты со значимой коморбидностью.

Мантийноклеточная лимфома

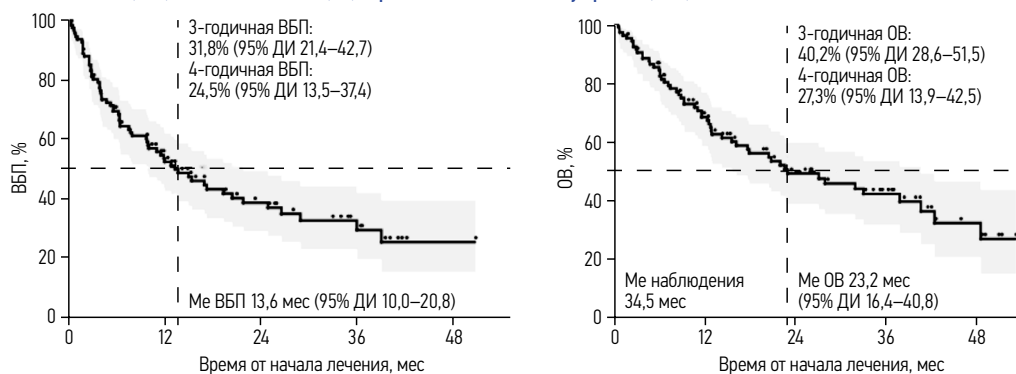
Морфологические аспекты диагностики лимфомы из клеток мантии, которая составляет 3–9% от всех НХЛ, осветил профессор В.В. Байков. Он отметил ее гетерогенность, в том числе морфологическую, включающую 3 архитектурных и 4 цитологических типа, иммунофенотипическую (5–30% случаев отличаются элементами иммунофенотипа), генетическую, особенно в отношении вторичных событий, а также клиническую, включающую 2 клинико-анатомические формы – классическую и ненодальную (лейкемическую).

Прогностические группы могут быть сформированы на основании морфологических данных, учета распространенности, экспрессии Sox-11, p53, c-myc, определения статуса генов *TP53*, *c-myc*, *IgH*, цитогенетического исследования и определения пролиферативной активности.

Клинические данные по лечению пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (Р/Р) течением МКЛ представил В.И. Воробьев. Он отметил, что МКЛ заимствует негативное качество других индолентных лимфом в отношении непрерывно рецидивирующего течения. Лечение рецидивов зависит от варианта предыдущей терапии. Если в 1-й линии не применялись высокие дозы Цитозара, то оправданным является их использование в последующих линиях. В большинстве случаев используются режимы 2-й линии терапии агрессивных НХЛ с включением препаратов платины, ифосфамида, бендамустина и бортезомиба, эффективность которых весьма ограничена. Из новых подходов наиболее перспективным направлением является использование ингибиторов ТКБ, в частности ибрутиниба, назначение которого в первом рецидиве позволяет достигнуть медианы выживаемости без прогрессирования (ВВП) более 30 мес.

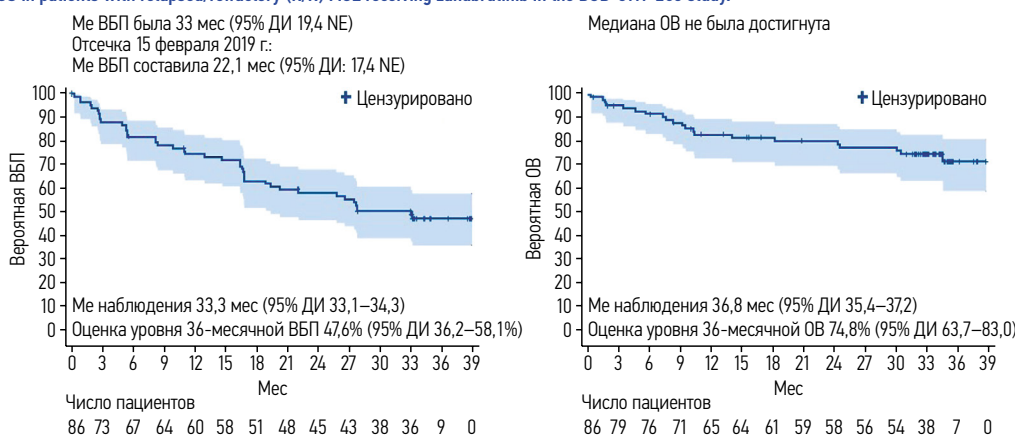
В.И. Воробьев представил российский опыт терапии рецидивов, рефрактерных форм МКЛ ибрутинибом, включивший данные о 106 пациентах, получавших лечение в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» с 2015 по 2020 г. Медиана ВВП и общей выживаемости (ОВ) составила 13,6 и 23,2 мес соответственно (рис. 1).

Рис. 1. ВБП и ОВ пациентов с МКЛ.
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with mantle cell lymphoma (MCL).



Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 7 и табл. 4: ДИ – доверительный интервал, Ме – медиана.

Рис. 2. ВБП и ОВ пациентов с Р/Р МКЛ, получающих занубрутиниб в рамках исследования BGB-3111-206.
Fig. 2. PFS and OS in patients with relapsed/refractory (R/R) MCL receiving zanubrutinib in the BGB-3111-206 study.



Факторами неблагоприятного прогноза для ОВ больных с рецидивами МКЛ стали: уровень Ki-67 > 40%, статус ECOG > 1 и количество линий терапии до ибрутиниба > 2.

Профессор Г.С. Тумян представила сводные данные по международным клиническим исследованиям, изучающим вопросы терапии рецидивов МКЛ с использованием ибрутиниба и акалабрутиниба. Представлена новая опция и новый препарат из этой группы – занубрутиниб. Два основных исследования, BGB-3111-003 и BGB-3111-206, по изучению эффективности монотерапии занубрутинибом при Р/Р МКЛ включили 112 пациентов. При первичном анализе частота общего ответа (ЧОО) и полный ответ (ПО) составили 84,8 и 62,5%, а медиана продолжительности ответа, ВБП и ОВ – 24,9, 25,8 и 38,2 мес соответственно [1, 2].

Результаты исследования BGB-3111-206 обновлены после медианы наблюдения 35,3 мес. В рамках исследования 86 пациентов получали занубрутиниб перорально в дозе 160 мг 2 раза в день. ЧОО составила 83,7%, при этом 77,9% пациентов достигли ПО. Медиана ВБП составила 33,0 мес, а 36-месячная ВБП и ОВ – 47,6 и 74,8% соответственно (рис. 2).

Кроме того, занубрутиниб продемонстрировал высокую эффективность также у больных с мутацией TP53 (рис. 3) и приblastоидном варианте заболевания.

Наиболее распространенными (≥20%) побочными явлениями всех степеней тяжести были нейтропения (46,5%), инфекции верхних дыхательных путей (38,4%), сыпь (36,0%), лейкопения (33,7%) и тромбоцитопения (32,6%). Частота инфекции, нейтропении и кровотечений была самой высокой в первые 6 мес терапии с дальнейшим снижением. О случаях фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП), нежелательных сердечных событий степени ≥3 степени, вторичных злокачественных новообразований или синдрома лизиса опухоли не сообщалось [3].

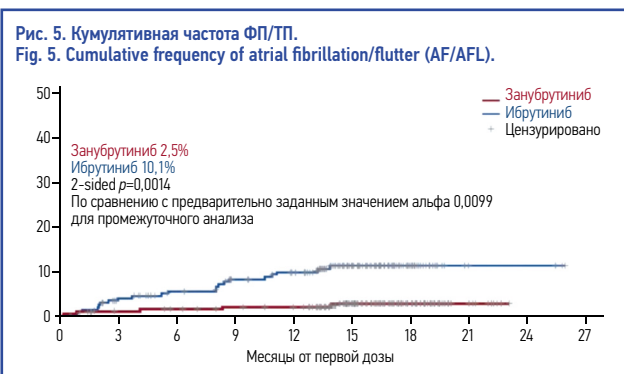
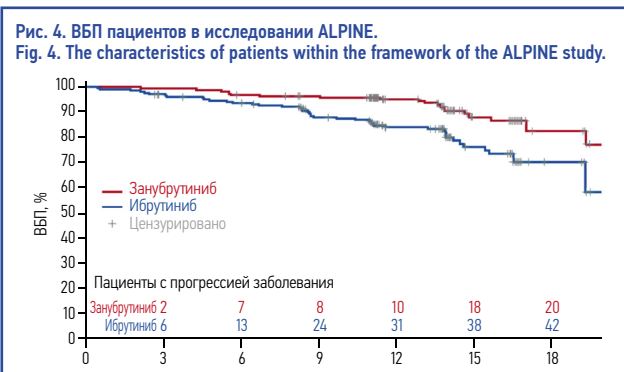
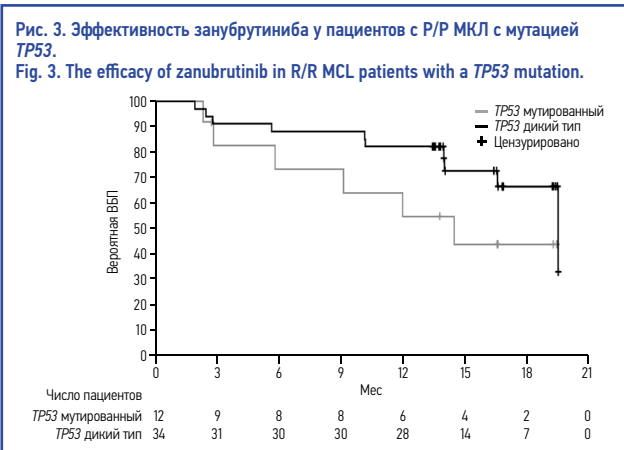
Учитывая полученные результаты, препарат прошел ускоренную регистрацию FDA. В перспективе изучаются комбинации ингибиторов ТКБ с другими, уже известными препаратами, новые классы биспецифических антител, а также CAR T-клеточная терапия.

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Доклад профессора Е.А. Никитина был посвящен проблемам наиболее распространенного лимфопролиферативного заболевания – ХЛЛ. Заболеваемость ХЛЛ/ЛМЛ составляет 4,2 на 100 тыс. населения в год и увеличивается до >30 на 100 тыс. в год в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста на момент постановки диагноза в Европе – 72 года, в России она значительно ниже – 65 лет.

Основными отправными точками при выборе терапии 1-й линии являются: характеристики заболевания, а именно тяжесть клинических проявлений, наличие биологических неблагоприятных факторов (делеция 17p, мутации TP53, мутационный статус IGHV-генов); характеристика пациента – возраст, общее состояние, коморбидность; факторы, связанные с лечением, – противопоказания к препарату, уровень ответа на предыдущее лечение, НЯ предыдущего лечения.

При выборе инициальной терапии ХЛЛ пациенты распределяются в лечебные группы: сохранные, молодые пациенты без делеции 17p и/или мутации TP53 для терапии с использованием аналогов пурина (режим FCR); пожилые больные со значимой коморбидностью, которым аналоги пурина лучше не использовать или применять в редуцированном виде. В России для группы пациентов с утратой TP53 зарегистрированы препараты двух групп: ингибиторы ТКБ и BCL-2 ингибитор – венетоклас.



Одобрение FDA занубрутиниба для лечения пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ основано на двух основных рандомизированных исследованиях: ALPINE, сравнивающим занубрутиниб и ибрутиниб у пациентов с P/P ХЛЛ, и SEQUOIA, сравнивающим занубрутиниб и бендамустин с ритуксимабом у первичных пациентов.

Результаты ALPINE представлены на 26-м виртуальном конгрессе Европейской гематологической ассоциации в июне 2021 г., а результаты SEQUOIA – на 63-м ежегодном собрании Американского общества гематологии в декабре 2021 г.

В исследовании ALPINE 652 пациента с P/P ХЛЛ/ЛМЛ получали либо занубрутиниб в дозе 160 мг 2 раза в день, либо ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в день до прогрессирования заболевания. Промежуточный анализ проведен на данных, доступных за первые 12 мес после рандомизации 415 пациентов. Медиана наблюдения составила 15 мес. Примерно у 20% пациентов выявлена мутация del(17p) и/или TP53. Меньше 15% пациентов принимали антикоагулянты (табл. 1).

Первичная конечная точка – ЧОО по оценке исследователя была значительно лучше в группе занубрутиниба – 78,3% против 62,5% в группе ибрутиниба ($p=0,0006$). В дополнительном анализе с включением пациентов с лимфоцитозом (которые по дизайну не были включены в первичный анализ) ЧОО составила 88,4% против 81,3% соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании ALPINE
Table 1. The characteristics of patients within the framework of the ALPINE study

Характеристики	Занубрутиниб (n=207)	Ибрутиниб (n=208)
Возраст, медиана (диапазон)	67 (35, 90)	67 (36, 89)
Возраст ≥ 65 лет, абс. (%)	129 (62,3)	128 (61,5)
Мужчины, абс. (%)	142 (68,6)	156 (75,0)
Стадия заболевания, абс. (%):		
Binet stage A/B or Ann Arbor stage I/II	122 (58,9)	124 (59,6)
Binet stage C or Ann Arbor stage III/IV	85 (41,1)	84 (40,4)
ECOG статус ≥ 1 , абс. (%)	128 (61,8)	132 (63,5)
Предшествующие линии терапии, медиана (диапазон)	1 (1–6)	1 (1–8)
>3 предшествующих линий, абс. (%)	15 (7,3)	21 (10,1)
Предшествующая иммунохимиотерапия, абс. (%)	166 (80,2)	158 (76,0)
del(17p) и/или mutant TP53, абс. (%)	41 (19,8)	38 (18,3)
del(17p), абс. (%)	24 (11,6)	26 (12,5)
TP53 мутированный, абс. (%)	29 (14,0)	24 (11,5)
del11q, абс. (%)	61 (29,5)	55 (26,4)
Объемное заболевание (≥ 5 мес), абс. (%)	106 (51,2)	105 (50,5)

Важно отметить, что для подгруппы из 50 пациентов с плохим прогнозом с мутациями del(17p) лечение занубрутинибом также значительно увеличило частоту ответов – 83,3% против 53,8%.

При оценке ВВП 12-месячные показатели в группе занубрутиниба составили 94,9% против 84,0% при использовании ибрутиниба (отношение рисков 0,40; $p=0,0007$); рис. 4.

Общая 12-месячная выживаемость при этом статистически не различалась в 2 группах: 97,0 и 92,7% ($p=0,1081$), зарегистрировано 11 и 19 летальных исходов соответственно [4].

Е.А. Стадник в своем докладе обратила внимание на побочные эффекты препаратов группы ингибиторов ТКБ, сделав акцент на сравнительной характеристике НЯ ибрутиниба и занубрутиниба в исследовании ALPINE (табл. 2).

Отмечен тот факт, что ФП/ТП встречаются значительно реже при использовании занубрутиниба ($p=0,0014$); рис. 5 [4].

На форуме представлены данные исследования VGB-3111-215 – многоцентрового открытого исследования II фазы по изучению безопасности и эффективности занубрутиниба у пациентов с непереносимостью ибрутиниба и/или акалабрутиниба с ранее лечеными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Результаты позволили сделать следующие выводы: 75% (86/115) случаев непереносимости ибрутиниба и 75% (9/12) случаев непереносимости акалабрутиниба не повторялись при последующем применении занубрутиниба; из повторных случаев непереносимости 90% (26/29) случаев непереносимости ибрутиниба и 33% (1/3) случаев непереносимости акалабрутиниба повторились в более низкой степени тяжести. Занубрутиниб хорошо переносился, 89% (57/64) пациентов продолжали принимать препарат, и лишь 4,7% (3/64) пациентов прекратили его прием из-за НЯ на момент окончания сбора данных. Данные, полученные в ходе исследования, позволили предположить, что занубрутиниб может стать терапевтической опцией для лечения пациентов с непереносимостью других ингибиторов ТКБ [5].

Лимфома маргинальной зоны

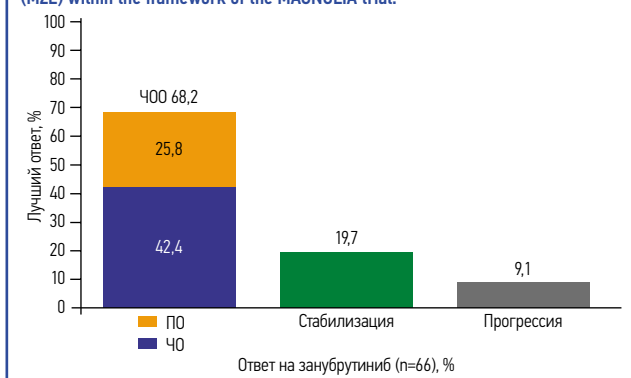
Второй по частоте возникновения индолентной НХЛ, которая составляет от 5 до 15% всех НХЛ, является ЛМЗ, аспектам лечения которой был посвящен доклад Л.Г. Бабицовой.

ЛМЗ может возникать в любом органе вследствие хронической антигенной стимуляции, вызванной либо инфекцией, либо аутоиммунным процессом, превалируют экстрано-

Таблица 2. НЯ, представляющие интерес
Table 2. Adverse events (AE) of special interest

Данные по безопасности	Занубрутиниб (n=204), абс. (%)		Ибрутиниб (n=207), абс. (%)	
	Любая степень	Степень ≥3	Любая степень	Степень ≥3
Заболевания сердца	28 (13,7)	5 (2,5)	52 (25,1)	14 (6,8)
ФП/ТП	5 (2,5)	2 (1,0)	21 (10,1)	4 (1,9)
Кровотечение	73 (35,8)	6 (2,9)	75 (36,2)	6 (2,9)
Массивное кровотечение	6 (2,9)	6 (2,9)	8 (3,9)	6 (2,9)
Гипертензия	34 (16,7)	22 (10,8)	34 (16,4)	22 (10,6)
Инфекции	122 (59,8)	26 (12,7)	131 (63,3)	37 (17,9)
Нейтропения	58 (28,4)	38 (18,6)	45 (21,7)	31 (15,0)
Тромбоцитопения	19 (9,3)	7 (3,4)	26 (12,6)	7 (3,4)

Рис. 6. Непосредственная эффективность занубрутиниба при ЛМЗ в исследовании MAGNOLIA.
Fig. 6. The immediate efficacy of zanubrutinib in case of marginal zone lymphoma (MZL) within the framework of the MAGNOLIA trial.



дальние варианты. По данным популяционного Российского исследования рутинной практики EQUILIBRIUM, в которое вошли 1000 пациентов из 44 центров России, ЛМЗ оставила 11% всех В-клеточных НХЛ. Этот вариант является необычной НХЛ, злокачественные клетки которой демонстрируют постоянную зависимость от передачи сигналов от рецепторов В-клеток.

Новые лекарственные препараты и таргетные агенты открывают возможности лечения у лиц с выраженной предлежностью, а также у отдельных категорий пациентов пожилого возраста и со значимой коморбидностью.

В исследовании II фазы MAGNOLIA (BGB-3111-214) оценены эффективность и безопасность занубрутиниба у пациентов с Р/Р ЛМЗ.

Включены 68 пациентов высокого риска с медианой возраста 70 лет, 27,9% больных были старше 75 лет. Медиана линий терапии – 2, однако более 1/3 (34%) пациентов получили ≥3 линий, практически все 98,5% прогрессировали после химиотерапии (табл. 3).

При медиане наблюдения 15,7 мес ЧОО составила 68,2%, при этом ПО достигнут в 25,8% случаев (рис. 6).

Проведена сравнительная оценка эффективности занубрутиниба при различных вариантах ЛМЗ, наибольшая ЧОО (70%) отмечена при нодальной ЛМЗ, однако ПО чаще достигался при экстранодальных вариантах ЛМЗ – 40% (табл. 4).

Медиана продолжительности ответа и медиана ВВП, по результатам независимого комитета, не достигнуты. Через 12 мес наблюдения эффект сохранялся у 93,0% пациентов, 12- и 15-месячная ВВП составила 82,5% (рис. 7).

Занубрутиниб проявил приемлемый профиль безопасности, большинство побочных эффектов было 1–2-й степени тяжести. ФП/ТП зарегистрированы у 2 пациентов, у одного из которых в анамнезе гипертония 3-й степени. Прекращение лечения отмечено у 4 пациентов, ни один из них не был связан с занубрутинибом.

Таблица 3. Характеристика пациентов в исследовании MAGNOLIA
Table 3. The characteristics of patients within the framework of the MAGNOLIA trial

Характеристика	n=68
Медиана возраста, лет	70 (37–95)
Возрастная категория, абс. (%):	
≥65 лет	41 (60,3)
≥75 лет	19 (27,9)
Мужчины, абс. (%)	36 (52,9)
Статус ECOG 0–1, абс. (%)	63 (92,6)
Статус болезни, абс. (%):	
рецидив	44 (64,7)
рефрактерность	22 (32,4)
Вариант ЛМЗ, абс. (%):	
экстранодальная	26 (38,2)
нодальная	26 (38,2)
селезенки	12 (17,6)
не уточнен	4 (5,9)
Вовлечение костного мозга, абс. (%)	29 (42,6)
Медиана количества линий терапии (диапазон)	2 (1–6)

Таким образом, занубрутиниб при Р/Р ЛМЗ продемонстрировал высокую частоту ответов с длительным контролем над заболеванием и благоприятным профилем безопасности [6].

Макроглобулинемия Вальденстрема

На долю МВ приходится всего лишь 2% всех гематологических злокачественных новообразований, при этом ежегодная заболеваемость во всем мире составляет примерно 3,8 случая на 1 млн человек. Такая редкость обуславливает сложности диагностики и терапии заболевания, детали которой подробно представил на форуме К.Д. Капланов.

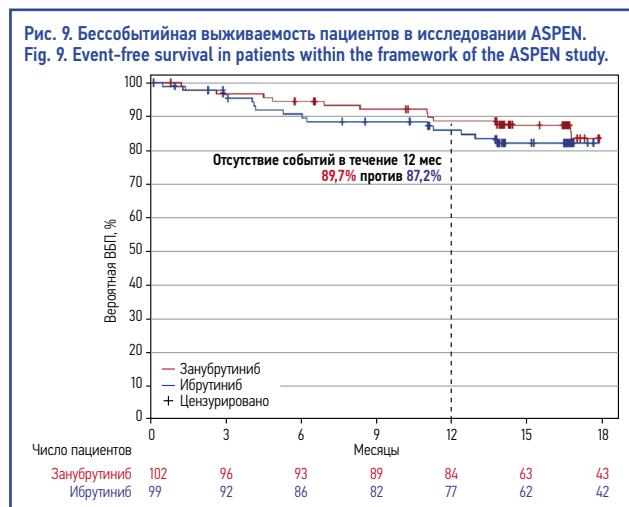
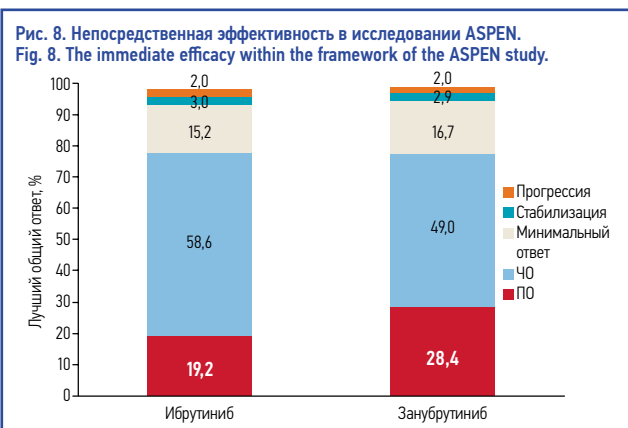
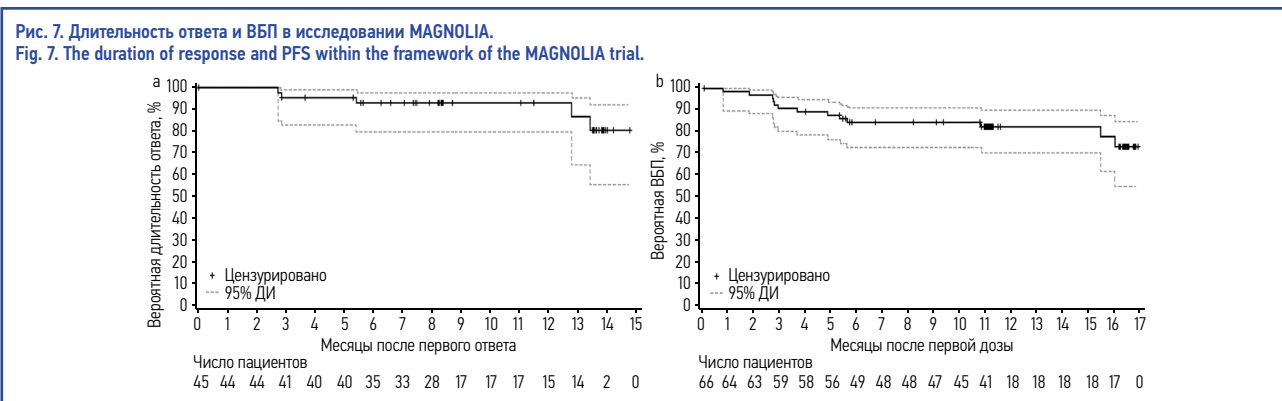
Примерно у 90% пациентов с МВ выявляется соматическая мутация MYD88^{L265P}. MYD88 представляет собой адаптерный белок, который взаимодействует с толл-подобными рецепторами и рецептором интерлейкина-1 на В-клетках, мутация которого активирует передачу сигналов, способствующих выживанию В-клеток, и связан с плохим ответом на лечение ингибитором ТКБ ибрутинибом.

Другая мутация CXCR4 присутствует примерно у 30–40% пациентов с МВ и способствует выживанию, миграции и адгезии злокачественных клеток в строме костного мозга.

Одобрение занубрутиниба для лечения пациентов с МВ было основано на положительных результатах открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования III фазы ASPEN с участием 351 пациента. Исследование сравнивало эффективность и безопасность занубрутиниба с ибрутинибом у пациентов с мутацией MYD88^{L265P}

Таблица 4. Эффективность в зависимости от варианта ЛМЗ в исследовании MAGNOLIA
Table 4. The efficacy depending on MZL variant within the framework of the MAGNOLIA trial

Лучший ответ	Экстранодальная (n=25)	Нодальная (n=25)	Селезенки (n=12)	Не уточнен (n=4)	Общая (n=66)
ЧОО (ПО и ЧО), абс. (%)	16 (64,0)	19 (76,0)	8 (66,7)	2 (50,0)	45 (68,2)
95% ДИ	(42,52–82,03)	(54,87–90,64)	(34,89–90,08)	(6,76–93,24)	(55,56–79,11)
ПО, абс. (%)	10 (40,0)	5 (20,0)	1 (8,3)	1 (25,0)	17 (25,8)
ЧО, абс. (%)	6 (24,0)	14 (56,0)	7 (58,3)	1 (25,0)	28 (42,4)
Стабилизация, абс. (%)	4 (16,0)	5 (20,0)	3 (25,0)	1 (25,0)	13 (19,7)
Отсутствие прогрессирования, абс. (%)	1 (4,0)	0	0	0	1 (1,5)
Прогрессирование, абс. (%)	(12,0)	1 (4,0)	1 (8,3)	1 (25,0)	6 (9,1)
Лечение прекращено до первой оценки, абс. (%)	1 (4,0)	0	0	0	1 (1,5)



(MYD88^{MUT}). Первая когорта включала 201 пациента, который был рандомизирован для получения либо занубрутиниба 160 мг 2 раза в день, либо ибрутиниба 420 мг 1 раз в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Во вторую когорту вошли пациенты с диким типом MYD88 (MYD88^{WT}) или неизвестной мутацией MYD88, которые получали занубрутиниб 160 мг 2 раза в день.

По оценке исследователей, превосходство в частоте ПО и очень хорошего частичного ответа – ОХЧО при сравнении занубрутиниба и ибрутиниба у пациентов с P/P МВ не было значимым: ОХЧО был достигнут примерно у 28% пациентов, получавших занубрутиниб, и у 19% пациентов, получавших ибрутиниб (рис. 8).

ЧОО (ПО + ОХЧО + ЧО) достигла 50% во второй когорте, длительность ответа через 12 мес составила 94% в группе занубрутиниба и 88% – ибрутиниба, а 12-месячная бессобытийная выживаемость – 89,7 и 87,2% соответственно (рис. 9).

Занубрутиниб продемонстрировал клинически значимые преимущества в безопасности и переносимости у пациентов с МВ: более низкий риск ФП/ТП по сравнению с ибрутинибом (2,0% против 15,3%; $p=0,0008$); рис. 10, более низкие показатели серьезных кровотечений (5,9% против 9,2%),

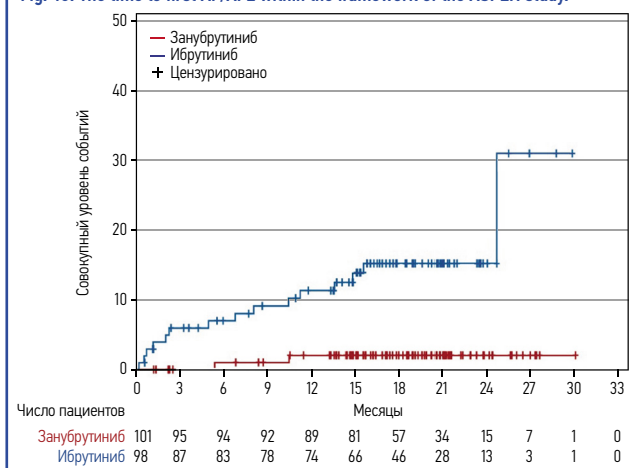
диареи (20,8% против 31,6%) и гипертензии (10,9% против 17,3%). Не замечено различия в частоте инфекционных осложнений, несмотря на более высокие показатели нейтропении при применении занубрутиниба.

Таким образом, при P/P МВ занубрутиниб показал большую частоту ответов по данным исследователей, более глубокое и устойчивое снижение уровня иммуноглобулина М при длительном лечении с преимуществом в отношении безопасности [7].

Кардиологические осложнения терапии

Крайне важным и актуальным вопросом при лечении пациентов ингибиторами ТКБ является кардиологическая коморбидность в контексте предиктора осложнений терапии. В своем докладе В.А. Ионин объяснил механизм развития ФП при лечении ибрутинибом, частота которой достигает 16%. Эффект обусловлен связыванием ибрутиниба с ТКБ и ТЕС в миокарде. Однако и ингибирование ErbB2/HER2 приводит к дисфункции кардиомиоцитов и снижению эффек-

Рис. 10. Время до ФП/ТП в исследовании ASPEN.
Fig. 10. The time to first AF/AFL within the framework of the ASPEN study.



тивности сокращения сердца. Кроме того, и другой член семейства EGFR, ErbB4/HER4, также экспрессируется в миокардиоцитах.

Таким образом, взаимодействие ибрутиниба с киназами, отличными от ТКБ, может вызывать сердечную дисфункцию и ФП. Высокая селективность занубрутиниба к ТКБ определяет благоприятный кардиотоксический профиль (рис. 11).

Объединенный анализ безопасности 6 исследований монотерапии занубрутинибом показал, что препарат хорошо переносится пациентами с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Кумулятивный профиль безопасности занубрутиниба указывает на то, что события, представляющие интерес для этого класса ингибиторов ТКБ, нечасты: ФП/ТП (1,9%), кровотечение ≥ 3 степени (2,1%), диарея ≥ 3 степени (0,9%). В исследовании С. Там и соавт. среди 13 пациентов с ФП/ТП у большинства были факторы риска, включая сердечно-сосудистые заболевания (n=7), артериальную гипертензию (n=4), гиперлипидемию (n=4), сопутствующие инфекции (n=4) и предшествующую ФП (n=1); рис. 12 [8].

Командный и мультидисциплинарный подход к ведению пациентов – ключ к управлению НЯ, в том числе ФП [8].

Заключение

Наука продолжает искать новые подходы и новые мишени для воздействия, связанные с биологическими свойствами гемобластозов. Изучаются новые моноклональные антитела

Рис. 11. Селективность занубрутиниба и ибрутиниба.
Fig. 11. The selectivity of zanubrutinib and ibrutinib.

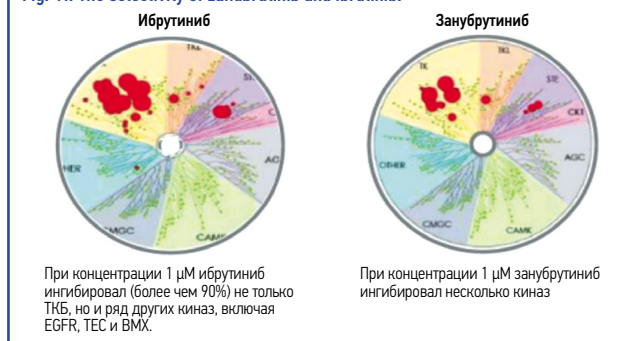


Рис. 12. Частота НЯ при терапии занубрутинибом.
Fig. 12. The frequency of AE during zanubrutinib therapy.



к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, Т-клеток с комбинацией участков опухолевых и клеток микроокружения; иммуномодуляторы и ингибиторы неоангиогенеза, ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и иммунных контрольных точек. Будущие стратегии, учитывая проводимые в настоящее время исследования, демонстрируют тенденцию отказа от цитотоксической химиотерапевтической составляющей в терапии индолентных лимфопролиферативных заболеваний.

Второй важный момент, который следует учитывать при определении терапевтической стратегии, – это проявления токсичности препаратов, порой с весьма неблагоприятными последствиями. Поэтому предотвращение НЯ и сохранение хорошего качества жизни становится одной из самых значимых целей лечения пациентов с рецидивами. Новый селективный высокоэффективный ингибитор ТКБ – занубрутиниб отвечает всем перечисленным требованиям.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou K, Zou D, Zhou J, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of two clinical trials. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):167. DOI:10.1186/s13045-021-01174-3
- Tam CS et al. Blood Adv. 2021. This study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02343120)
- Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood*. 2002;139(21):3148-58. DOI:10.1182/blood.2021014162
- Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. First interim analysis of alpine study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Presented at: European Society of Hematology Congress; June 9–17, 2021. Virtual. Accessed June 11, 2021. Abstract LB1900.
- Shadman BGB-3111 215 Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. EHA Abstract 2021.pdf.
- Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6323-32. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1704
- Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-50. DOI:10.1182/blood.202006844
- Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. *Blood Advances*. 2022;6(4):1296-308.

