

# Резолюция по итогам обсуждения экспертами результатов исследования TRIANGLE

## Аннотация

30 сентября 2023 г. в Москве прошло обсуждение результатов исследования Европейского сообщества по изучению мантийноклеточной лимфомы – TRIANGLE. В международном рандомизированном исследовании фазы III TRIANGLE приняли участие почти 900 молодых пациентов (до 65 лет) с гистологически подтвержденной нелеченой мантийноклеточной лимфомой на поздних стадиях II–IV. В исследовании участвовали медицинские центры из 14 европейских стран. По результатам исследования TRIANGLE добавление ибрутинибка к аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь безрецидивной выживаемости 88% за 3 года, что достоверно лучше, чем в группе стандартной химиотерапии.

**Ключевые слова:** мантийноклеточная лимфома, исследование TRIANGLE, ибрутиниб

**Для цитирования:** Резолюция по итогам обсуждения экспертами результатов исследования TRIANGLE. Современная Онкология. 2023;25(4):415–416. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202535

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## NEWS

# Resolution on the experts' discussion of the TRIANGLE study results

## Abstract

On September 30, 2023, a discussion of the results of the European Community study on mantle cell lymphoma – TRIANGLE study was held in Moscow. The TRIANGLE phase III international randomized trial enrolled nearly 900 young subjects (up to 65 years of age) with histologically confirmed untreated mantle cell lymphoma in advanced stages II–IV. Study centers from 14 European countries participated in the study. According to the TRIANGLE study results, adding ibrutinib to autologous hematopoietic stem cell transplantation allows achieving a 3-year disease-free survival rate of 88%, which is significantly better than in the standard chemotherapy group.

**Keywords:** mantle cell lymphoma, TRIANGLE study, ibrutinib

**For citation:** Resolution on the experts' discussion of the TRIANGLE study results. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):415–416. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202535

**30** сентября в Москве прошло обсуждение результатов исследования Европейского сообщества по изучению мантийноклеточной лимфомы – TRIANGLE.

## В заседании приняли участие эксперты:

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов (Москва)

**Тумян Гаяне Сепуговна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ИГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», чл. президиума Российского общества онкогематологов (Москва)

**Пушкин Вадим Вадимович** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина», гл. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)

**Капранов Камил Даниялович** – д-р мед. наук, зав. гематологическим отд.-нием №11 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» (Москва)

**Саржевский Владислав Олегович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» (Москва)

**Фокина Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-гематолог взрослого отд.-ния гематологии и химиотерапии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови», зам. нач. отд. организации и сопровождения научных исследований (Киров)

**Хусаинова Гульнара Наилевна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» (Казань)

**Чернова Наталья Геннадьевна** – д-р мед. наук, зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“» (Москва)

**Мисюрина Елена Николаевна** – канд. мед. наук, рук. гематологической службы ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52» (Москва)

**Барях Елена Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И. А. Кассирского и А. И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52» (Москва)

**Желнова Евгения Ивановна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52» (Москва)

**Валихметова Чулпан Хусаиновна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова» (Уфа)

**Михайлова Наталья Борисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», рук. отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» (Санкт-Петербург)

**Воробьев Владимир Иванович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», гл. внештатный специалист по гематологии Ленинградской области (Санкт-Петербург)

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) представляет собой отдельный подтип лимфомы с широким разнообразием клинического течения.

МКЛ – редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы. По статистике из 100 тыс. человек заболевает двое-трое, что составляет примерно 6% от общего числа больных неходжкинской лимфомой.

Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М:Ж>2:1). В США ежегодно заболевают от 5000 до 6000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в России ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев [1].

Известно, что различные молекулярно-генетические характеристики пациентов с МКЛ могут обеспечить персонализированный подход при определении прогноза болезни и тактики лечения.

Основу современного лечения МКЛ составляет иммунохимиотерапия с последующей консолидацией и/или поддерживающей терапией [1]. Особенностью заболевания является рецидивирующее течение, несмотря на различные режимы терапии. Применение R-СНОР-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа: полные ремиссии достигаются в 1/3 случаев, а медиана бессобытийной выживаемости составляет 16–20 мес.

Пациентам с верифицированной МКЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), рекомендуется проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина.

Принимая во внимание медиану возраста пациентов старше 50 лет и необходимость в проведении 6–8 циклов терапии длительностью 21–28 дней, высокодозные режимы чередуются с СНОР-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiСНОР/R-HD-AraC [1].

При рецидивирующем течении МКЛ ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб помогает достичь высоких показателей ответа и длительной ремиссии [2, 3]. Причем длительная ремиссия вероятнее наступит, если начинать лечение на более ранних линиях терапии [4].

В исследование TRIANGLE включили почти 900 пациентов из 14 различных европейских стран. В этом международном рандомизированном исследовании фазы III (EudraCT-№2014-001363-12) участвовали молодые пациенты (до 65 лет) с гистологически подтвержденной нелеченой МКЛ на поздних стадиях II–IV. Рандомизация проходила в соотношении 1:1:1. Пациентов случайным образом распределили в группы для получения одного из трех методов лечения:

Группа А – стандартная химиотерапия с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом;

Группа А+I – стандартная химиотерапия ибрутинибом с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией ибрутинибом в течение двух лет;

Группа I – индукционная химиотерапия ибрутинибом с последующим двухлетним поддерживающим лечением ибрутинибом [5].

Основная цель исследования – продемонстрировать превосходство одной из трех групп исследования в качестве будущего стандарта лечения на основе сравнения безрецидивной выживаемости по оценке исследователя, т. е. выяснить, улучшает ли добавление ибрутинива эффективность стандарта лечения (применение высокодозной химиотерапии с аутоТГСК).

Вторичные цели исследования включали эффективность трех групп лечения, а также безопасность и переносимость ибрутинива во время индукционной иммунохимиотерапии и поддерживающей терапии. Соответственно определены общие и полные показатели ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, а также нежелательные явления (НЯ) во время индукционной иммунохимиотерапии и последующего наблюдения.

Добавление ибрутинива к аутоТГСК (группа А+I) позволило достичь безрецидивной выживаемости 88% за 3 года, что значительно лучше, чем в группе стандартной химиотерапии (группа А), где аутоТГСК и поддерживающая терапия ритуксимабом дали безрецидивную выживаемость 72%. Пациенты, которым не выполнили аутоТГСК (группа I), имели столь же высокую безрецидивную выживаемость через 3 года от начала лечения – 86%.

Итак, две группы, в которых пациенты получали ибрутиниб, превосходили группу, в которой применялась стандартная терапия. Это с учетом того, что пациенты, принимавшие ибрутиниб, оставались на этом препарате в течение двух лет.

Эксперты обсудили основные результаты исследования TRIANGLE. Ведущие специалисты отметили, что анализ групп в TRIANGLE показал большую эффективность группы А+I у пациентов с небластоидным вариантом МКЛ. В связи с этим не рекомендуется назначение ибрутинива пациентам с бластоидным вариантом МКЛ. При аутоТГСК частота НЯ 3–5-й степеней сбалансирована между группами лечения, получавшими и не получавшими ибрутиниб. Во время поддерживающей терапии и последующего наблюдения фиксировали различия в показателях безопасности между тремя группами лечения. В группе комбинированной терапии А+I отмечалась самая высокая частота гематологических НЯ 3–5-й степеней, инфекций, желудочно-кишечных нарушений и нарушений со стороны нервной системы.

В рамках дискуссии эксперты обсудили возможный профиль пациентов, для которых терапия МКЛ ибрутинибом в 1-й линии стала бы оптимальной опцией. Это пациенты с мутацией гена TP53, пациенты, не желающие проходить аутоТГСК, пожилые/ослабленные пациенты с коморбидностью. Для оценки числа больных ведущие специалисты привели пример того, что из 100 первичных пациентов (в Москве) с МКЛ примерно 10% в качестве 1-й линии могли бы получать терапию ибрутинибом.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020;22(3):6–23 [Mantle cell lymphoma. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):6–23 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200377
2. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770–8. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-4
3. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16. DOI:10.1056/NEJMoa1306220
4. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211–4. DOI:10.3324/haematol.2018.205229
5. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al; Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):1–3. DOI:10.1182/blood-2022-163018

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 15.10.2023  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU