

doi: 10.21518/1561-5936-2020-9-39-42

# Прорыв в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза

Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика», Ирина Широкова, «Ремедиум»

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкоза у взрослых. Ожидается, что его распространенность будет расти параллельно с увеличением общей выживаемости у пациентов с ХЛЛ, достигнутой благодаря достижениям в терапии [1]. Передача сигналов В-клеточных рецепторов через тирозинкиназы Брутона (ВТК) является одним из основных путей развития ХЛЛ. Недавно для российских пациентов стал доступен ингибитор ВТК второго поколения акалабрутиниб, появление которого на рынке способно улучшить прогноз для таких больных.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, мантийноклеточная лимфома, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, акалабрутиниб

## A breakthrough in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Yuliya Prozherina, Cand. of Sci. (Bio.), RM Analytics LLC, Irina Shirokova, Remedium

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in adults. Its prevalence is expected to increase alongside rising overall survival rates in patients with CLL achieved due to advances in therapy [1]. B-cell receptor signalling through Bruton's tyrosine kinase (BTK) is one of the main pathways for the development of CLL. Acalabrutinib, the second-generation VTK inhibitor, has been made available recently to Russian patients, which presence in the market can improve the prognosis for such patients.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, acalabrutinib

### МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

Ежегодно в мире регистрируется порядка 105 тыс. новых случаев хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), из них 20720 – в 2019 г. в США [1]. В европейских странах показатель распространенности заболевания составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год [2].

Заболееваемость увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она превышает 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [2].

### СИМПТОМЫ И СТАДИЯ

Коварство заболевания заключается в том, что долгое время оно может протекать бессимптомно. В отдельных случаях болезнь проявляется лимфаденопатией, увеличением миндалин,

спленомегалией и гепатомегалией. Характерны и неспецифические симптомы, обусловленные анемией (утомляемость, недомогание), а также иммуносупрессией (присоединением инфекционных осложнений) и интоксикацией (В-симптомами – температурой тела > 38 °С более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночными профузными потами, похуданием на 10% массы тела за последние 6 мес.).

При обращении к врачу проводится осмотр пациента и диагностика. Стадию ХЛЛ устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови по критериям J.L. Binet (табл.). Компьютерная томография, рентгеновское и ультразвуковое исследование для установления стадии не требуются. Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и служит ориентиром при определении показаний к терапии [2].

**ТАБЛИЦА.** Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Доля пациентов в дебюте, %
A	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 <sup>9</sup> /л, поражено < 3 лимфатических областей*	>120	60
B	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 <sup>9</sup> /л, поражено > 3 лимфатических областей*	61	30
C	Гемоглобин < 100 г/л или уровень тромбоцитов < 100 × 10 <sup>9</sup> /л	32	10

\* Лимфатические области: шейные лимфатические узлы, подмышечные лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), паховые лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), печень, селезенка.

Источник: [2]

## НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

Развитие современной медицины позволило понять механизмы возникновения заболевания на клеточном, молекулярном и генетическом уровне.

Молекулярный патогенез ХЛЛ – комплексный многоступенчатый процесс, который приводит к репликации клона В-лимфоцитов. Почти во всех случаях ХЛЛ предшествует моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ), который обнаруживается высокоточными методами иммунофенотипирования у 5–15% лиц старше 40 лет. Риск развития МВКЛ увеличивается с возрастом. К слову, МВКЛ инициируется комплексом факторов, который включает мутации ряда генов, антигенную стимуляцию, сигналы от микроокружения, эпигенетические модификации и, наконец, цитогенетические нарушения. В результате появляется клон лимфоцитов с фенотипом клеток ХЛЛ [2].

Учитывая многократно преобладающую частоту МВКЛ, к развитию ХЛЛ приводят дополнительные генетические нарушения в 1 из 100 случаев МВКЛ. Клетки ХЛЛ существенно влияют на микроокружение. Они инициируют появление особого микроокружения и даже специализированных клеток (nurse-like cells), которые определяют их клональную экспансию и дают возможность пережить генотоксические стрессы. Время и химиотерапия приводят к клональной эволюции с накоплением генетических нарушений, которые делают клетки ХЛЛ все более автономными, быстроделющимися и рефракторными к терапии [2].

Клетки ХЛЛ/ЛМЛ (лимфомы из малых лимфоцитов) экспрессируют В-клеточные антигенные рецепторы с ограниченным репертуаром специфичности. Постоянная передача сигнала через эти рецепторы и характер этой передачи являются ключевым фактором, определяющим жизнеспособность клеток ХЛЛ, а также специфику развития этой опухоли. Предполагается,

что сигнальный путь В-клеточного рецептора не зависит от антигенов, но осуществляется автономно, возможно, при взаимодействии клеток ХЛЛ друг с другом [2].

В дальнейшем было установлено, что передача сигналов В-клеточных рецепторов через тирозинкиназы Брутона (ВТК) является одним из основных путей развития ХЛЛ [3]. ВТК важны для активации нескольких путей, которые способствуют выживанию лимфоцитов, включая Akt, внеклеточные сигнально-регулярные киназы и пути NF- $\kappa$ B. ВТК также играют важную роль в секреции хемокинов, в частности CCL3 и CCL4, и адгезии В-клеток через активацию фосфолипазы C- $\gamma$ <sup>2</sup>. За счет воздействия ВТК на пролиферацию и выживаемость клеток – это привлекательная мишень для ингибирования с целью лечения таких заболеваний, как ХЛЛ и другие В-клеточные лимфомы [4].

## ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Сегодня таргетная терапия занимает важнейшее место в лечении пациентов с ХЛЛ. Как известно, для пациентов с ХЛЛ характерно наличие множественной сопутствующей патологии, поэтому переносимость терапии является ключевым фактором в их лечении. Кроме того, большинство пациентов пожилого возраста, что также требует более тщательного подбора методов химиотерапии ввиду их более высокой чувствительности к побочным эффектам.

Согласно экспертной точке зрения, решением проблемы может стать назначение таргетной терапии с применением селективных ингибиторов ВТК следующего поколения, к которым относится акалабрутиниб. Данный препарат уже показал свою эффективность и хорошую переносимость в долгосрочной перспективе [5].

В настоящее время разработаны несколько таргетных препаратов – ингибиторов ВТК, предназначенных для лечения ХЛЛ. Три ВТК-ингибитора в настоящее время одобрены

FDA: ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб. Ибрутиниб – это препарат первого поколения, необратимый ингибитор ВТК, одобренный в 2013 г. Он широко изучался для лечения ХЛЛ и в настоящее время является стандартом лечения нативного и рецидивирующего рефрактерного ХЛЛ. Акалабрутиниб представляет собой необратимый селективный ингибитор ВТК второго поколения, созданный с целью избежания развития нежелательных эффектов, отмечаемых на фоне приема ибрутиниба [4].

Акалабрутиниб (Калквенс®) является селективным ингибитором ВТК. Препарат ковалентно связывается с ВТК, тем самым подавляя ее активность. В В-клетках сигнализация ВТК приводит к активации путей, необходимых для пролиферации В-клеток, их миграции, хемотаксиса и адгезии.

В настоящее время компании «АстраЗенека» и «Асерта Фарма» оценивают препарат акалабрутиниб в 23 спонсируемых клинических исследованиях (КИ) в рамках обширной программы клинических разработок. Акалабрутиниб анализируется в лечении ряда В-клеточных гемобластозов, включая ХЛЛ, мантийноклеточную лимфому (МКЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому, множественную миелому и другие гематологические злокачественные новообразования.

В наиболее обширных исследованиях ELEVATE-TN и ASCEND, при сравнении со стандартными режимами терапии, акалабрутиниб показал клинически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с ХЛЛ с сохранением удовлетворительной переносимости и благоприятного профиля безопасности. Кроме того, по результатам промежуточного итога КИ ELEVATE-TN продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение ВБП у пациентов, получавших акалабрутиниб в комбинации

с обинутузумабом или в режиме монотерапии, по сравнению с хлорамбуцилом в комбинации с обинутузумабом, применявшимся в контрольной группе [3].

Результаты этих КИ прокомментировал Джефф Шарман, руководитель научно-исследовательского отдела Онкологического института долины Вилламетт, медицинский руководитель исследований в области гематологии онкологической сети США и ведущий автор исследования ELEVATE-TN. «Переносимость остается проблемой современных методов лечения ХЛЛ – заболевания, которое может потребовать непрерывной терапии в течение многих лет, – отмечает эксперт. – В исследованиях ELEVATE-TN и ASCEND акалабрутиниб показал клинически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов в различных условиях с сохранением удовлетворительной переносимости и благоприятного профиля безопасности» [6].

Помимо исследований III фазы ASCEND и ELEVATE-TN, продолжаются и другие КИ III фазы при ХЛЛ, в т.ч. ELEVATE-RR (ACE-CL-006), в котором акалабрутиниб сравнивается с ибрутинибом у пациентов с ранее леченным ХЛЛ высокого риска, и ACE-CL-311, в котором данный препарат оценивается в комбинации с венетоклаксом и обинутузумабом или без него у пациентов с ранее не леченным ХЛЛ без делеции 17p или мутации TP53 [3].

«Полученные данные обнадеживают, поскольку показатели ответа и ВВП схожи с ибрутинибом, но превосходят его по профилю токсичности. С этим фактом связаны более низкая частота фибрилляции предсердий и развития кровотечения, а также реже встречающиеся

артралгии на фоне приема акалабрутиниба», – отмечает Дженнифер Р. Браун, директор отделения хронического ХЛЛ Онкологического института Дана-Фарбера (Бостон, штат Массачусетс) и профессор медицины Гарвардской медицинской школы [7].

На важность появления нового препарата указали и российские ученые. В резолюции экспертного совета с участием И.В. Поддубной, Л.С. Аль-Ради, Т.Е. Бялик и других подчеркивается, что «за последнее десятилетие наблюдается значимое изменение в современных подходах в 1-й линии терапии ХЛЛ. Результаты многоцентрового международного исследования CLL10 определили режим FCR (англ. флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) как терапию выбора у молодых пациентов без значимой сопутствующей патологии, в то время как для пациентов старше 65 лет чаще рассматривается режим BR (англ. бендамустин + ритуксимаб) как менее токсичный. По опубликованным данным, у 46% пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ выявляется сопутствующая патология. Кроме того, пациенты из группы высокого риска (с del (17p) и/или мутацией TP53) чаще всего не отвечают на иммунохимиотерапию. Таким образом, около половины пациентов не могут быть пролечены или не ответят на терапию стандартными схемами иммунохимиотерапии. Таргетная терапия ингибиторами ВТК занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ в 1-й линии. Акалабрутиниб – высокоселективный ингибитор ВТК II поколения, который не ингибирует мишени EGFR, ИТК или ТЕС. Акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом или в монотерапии

может рассматриваться как высокоэффективная и безопасная опция 1-й линии терапии ХЛЛ. Учитывая высокую селективность препарата, акалабрутиниб можно считать предпочтительной опцией для пациентов, не подходящих для иммунохимиотерапии, в т.ч. коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития» [8].

### ИНГИБИТОР ВТК ПРОТИВ COVID-19

Препарат акалабрутиниба имеет не только доказанную эффективность в лечении ХЛЛ и МКЛ у взрослых пациентов, которые получили по крайней мере одну линию терапии, но и, возможно, более широкий терапевтический потенциал.

Недавно запущено рандомизированное глобальное КИ по оценке потенциала препарата Калквенс® (акалабрутиниб) в лечении избыточного иммунного ответа (цитокинового шторма), связанного с инфекцией COVID-19, у пациентов с тяжелой формой заболевания. В основе исследования лежат ранние клинические данные по использованию акалабрутиниба, показавшие, что уменьшение воспалительного процесса, вызванного ингибированием ВТК, по-видимому, уменьшает тяжесть респираторного дистресса, вызванного COVID-19. Целью исследования является оценка эффективности и безопасности применения акалабрутиниба как дополнения к оптимальной поддерживающей терапии для снижения смертности и необходимости вспомогательной вентилизации легких у пациентов с жизнеугрожающими симптомами COVID-19 [9].



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia. Accessed February, 2020. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>.

2. Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Лоик Капранов К.Д., Лопаткина Т.Н., Луговская С.А. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов: клинические рекомендации. М.; 2020. 65 с. Режим доступа: [https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/11/Hronicheskii%CC%86\\_limfocitarnyi%CC%86\\_lei%CC%86koz\\_.pdf](https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/11/Hronicheskii%CC%86_limfocitarnyi%CC%86_lei%CC%86koz_.pdf).

3. Пресс-релиз компании AstraZeneca. *Клиническая онкогематология*. 2020;(2):231–234. Режим доступа: <http://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2020/03/12.pdf>.
4. Isaac K., Mato A.R. Acalabrutinib and Its Therapeutic Potential in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Short Review on Emerging Data. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2079–2085. doi: 10.2147/CMAR.S219570.
5. Doti C. Acalabrutinib in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Published Online: August 27<sup>th</sup> 2020. Available at: <https://touchoncology.com/insight/acalabrutinib-in-chronic-lymphocytic-leukaemia-an-expert-interview-with-carlos-doti/>.
6. Исследование препарата акалабрутиниба. Пресс-релиз компании «АстраЗенека» 30.12.2019. Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/issledovanie-preparata-akalabrutinib/#>.
7. Leick E. Brown Highlights the Future of Acalabrutinib in CLL

Treatment. In: *Conference International Conference on Malignant Lymphoma*. June 20, 2019. Available at: <https://www.onclive.com/view/brown-highlights-the-future-of-acalabrutinib-in-cll-treatment>.

8. Поддубная И.В., Аль-Ради Л.С., Бялик Т.Е., Капланов К.Д., Молоствовова В.З., Никитин Е.А. и др. Исследование ELEVATE-TN. Новые данные по акалабрутинибу в 1-й линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза. Резолюция. *Современная онкология*. 2020;22(1):31–33. doi: 10.26442/18151434.2020.1.200090.
9. AstraZeneca initiates CALAVI clinical trial with Calquence against COVID-19. Available at: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-initiates-calavi-clinical-trial-with-calquence-against-covid-19.html>.



[www.remedium-journal.ru](http://www.remedium-journal.ru)

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name in large blue letters. Below the header, there are navigation links for 'about', 'archive', 'subscription', 'editorial board', and 'authors'. The main content area is divided into two columns: 'новости' (news) on the left and 'анонс выпуска' (issue preview) on the right. The news section lists several articles with dates and brief descriptions. The issue preview section highlights the current issue, '№ 3 2017 year', and provides a detailed description of its content. At the bottom, there is an 'Архив номеров' (Archive of issues) section with a grid of buttons for each year from 2002 to 2017. The footer contains the journal's name and a 'Подписаться' (Subscribe) button.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

Тел.: 8 495 780 3425  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)  
[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)