

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-18-28

ИБРУТИНИБ В ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1, 2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.Т. Валиев², А.Г. Жуков¹, В.В. Федотов^{1, 3}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ООО «ЮНИМ»; Россия, 121205 Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, 42, стр. 1, оф. 0.049 первое ядро

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, которое, несмотря на достигнутые успехи в терапии, характеризуется развитием рецидивов или рефрактерным течением. Благодаря изучению молекулярной биологии стало возможным применение таргетных препаратов, в частности ибрутиниба, действие которого направлено на подавление сигнального пути В-клеточного рецептора путем ингибирования тирозинкиназы Брутона. В ряде проведенных крупных исследований ибрутиниб продемонстрировал свою эффективность и управляемый профиль токсичности как у пациентов с впервые диагностированной МВ, так и с рефрактерной/рецидивирующей МВ.

Представлено клиническое наблюдение пациента с МВ, которому в связи с минимальным ответом на фоне предшествующего лечения в настоящее время проводится терапия ибрутинибом в монорежиме с положительным противоопухолевым эффектом, удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений. Оценено влияние ибрутиниба на гуморальный иммунитет за период наблюдения.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, ибрутиниб, ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Ибрутиниб в терапии макроглобулинемии Вальденстрема: обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-Онко 2023;3(3):18–28. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-18-28

IBRUTINIB IN THERAPY OF WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1, 2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, T.T. Valiev², A.G. Zhukov¹, V.V. Fedotov^{1, 3}

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³"YUNIM", LLC; 0.049 office 1st core, Bld. 1, 42 Bolshoy Bvd., Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is an indolent B-cell lymphoproliferative disorder which despite achieved successes in therapy is characterized by recurrences and refractoriness. Study of molecular biology allowed to use targeted drugs, in particular ibrutinib which acts through suppression of B cell receptor signaling pathway by inhibiting Bruton's tyrosine kinase. In several large trials, ibrutinib demonstrated its effectiveness and manageable toxicity profile both in patients with newly diagnosed and recurrent/refractory WM. A clinical observation of a patient with WM is presented. Due to minimal response during previous treatment, the patient currently is undergoing monotherapy with ibrutinib with positive antitumor effect, satisfactory tolerability, and absence of significant adverse events. The effect of ibrutinib on humoral immunity during the follow up period was evaluated.

Keyword: Waldenstrom's macroglobulinemia, B-cell lymphoproliferative disorder; ibrutinib, Bruton's tyrosine kinase inhibitor

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Ibrutinib in therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia: literature review and clinical observation. MD-Onco 2023;3(3):18–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-18-28

ВВЕДЕНИЕ

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – индолентное В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, характеризующееся лимфоплазмозитарной инфильтрацией преимущественно костного мозга, секрецией моноклонального (патологического) иммуноглобулина М (pIgM). Опухолевый субстрат может выявляться также в лимфатических узлах и органах, в связи с чем клинические симптомы переменны [1, 2]. В ряде случаев развиваются синдром гипервязкости крови [3], обусловленный воздействием pIgM и проявляющийся нарушением микроциркуляции, а также полинейропатия [4], васкулиты [5] и гемолитическая анемия [6].

Несмотря на то что этиология МВ остается не до конца ясной, предполагают, что злокачественный опухолевый клон возникает из В-лимфоцитов постгерминального центра, которые, столкнувшись с антигенным воздействием, подверглись соматической гипермутации и трансформировались [7, 8].

Благодаря достигнутым успехам в геномном секвенировании было установлено, что у более чем 90 % пациентов с МВ определяется мутация L265P в гене MYD88. Киназа IRAK-1, участвуя в провоспалительных иммунных реакциях, связывает MYD88, IRAK-4, толл-взаимодействующие белки вместе, образуя комплекс, который индуцирует опосредованную интерлейкином 1 активацию ядерного фактора NF-κB. В результате происходит клеточная пролиферация. Мутантный белок MYD88L265P может связываться с белком тирозинкиназы Брутона, способствуя большей активации сигнального пути В-клеточного рецептора, регулируя передачу сигналов цитокинов. В итоге происходит неконтролируемый рост опухолевых лимфоплазмозитарных клеток [9–11].

Мутация L265P в гене MYD88 также обнаружена и у пациентов с IgM-моноклональной гаммапатией неясного значения (IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgM-MGUS) [12], став наряду с концентрацией pIgM независимым прогностическим фактором прогрессирования в МВ [13]. По данным некоторых авторов, относительный риск развития МВ у пациентов с IgM-MGUS в 46 раз выше по сравнению с общей популяцией [12, 14].

Исследования, направленные на изучение иммунного микроокружения опухоли, в частности совместной эволюции иммунных и опухолевых лимфоплазмозитарных клеток, а также дисфункции первых, являются в настоящее время актуальными и могут способствовать разработке новых терапевтических мишеней. Н. Sun и соавт. показали [15], что функциональное истощение CD8⁺-Т-лимфоцитов и NK-клеток в высокой степени коррелирует с опухолевой инфильтрацией микроокружения. Дифференцировка плазматических клеток была нарушена у пациентов с более высокой инфильтрацией злокачественных В-клеток.

Современные подходы к терапии впервые диагностированной МВ (ВДМВ) включают использование ритуксимаба в сочетании с бендамустином (режим R-B) или бортезомибом и дексаметазоном (режим BDR) [16, 17].

Применение режима R-B в клинической практике основано на исследовании StiL NHL 1–2003 [18], в котором данную программу сравнили с режимом R-CHOP. Из 41 пациента с МВ 22 больных получили лечение в режиме R-B, а 19 – R-CHOP. Наряду с одинаковой частотой общего ответа при медиане наблюдения в 45 мес выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значимо больше в 1-й группе по сравнению со 2-й и составила 69,5 и 28,1 % соответственно ($p = 0,0033$). У пациентов, получавших терапию R-B, реже развивались инфекционные осложнения и выявлялась гематологическая токсичность.

Роль поддерживающей терапии ритуксимабом в лечении пациентов с ВДМВ после окончания индукционного этапа в настоящее время окончательно не ясна. В исследовании, проведенном M. Rummel и соавт. [19], при медиане наблюдения в 5,9 года убедительного преимущества в достижении общей выживаемости (ОВ) и ВБП в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом (после 6 циклов в режиме R-B), по сравнению с пациентами, которым ритуксимаб не вводился, отмечено не было. ВБП составила 101 и 83 мес соответственно ($p = 0,32$).

В исследовании S.P. Treop и соавт. [20] проанализирована эффективность применения бортезомиба в комбинации с ритуксимабом и дексаметазоном (режим BDR) у пациентов с ВДМВ: 23 пациентам было проведено 4 индукционных и 4 поддерживающих цикла в данном режиме с интервалом в 3 мес. Общий ответ был достигнут в 96 % случаев. При этом полные ремиссии (ПР) и очень хорошие частичные ремиссии (ОХЧР) наблюдались у 6 больных, а у 11 пациентов – частичные ремиссии (ЧР). При медиане наблюдения 22,8 мес только у 5 (22 %) из 23 пациентов было зафиксировано прогрессирование заболевания.

Помимо бендамустина и бортезомиба в терапии пациентов с ВДМВ используют аналоги нуклеозидов. Эффективность флударабина в сочетании с ритуксимабом и циклофосфаном (режим R-FC) была оценена в анализе, проведенном A. Tedeschi и соавт. [21]. В исследование были включены 43 пациента, которые получили 5 циклов R-FC. Общий ответ достигнут у 79 % больных, при этом в 18,6 % случаев были отмечены ПР, а в 20,9 % случаев – ОХЧР. Однако развитие гематологической токсичности IV степени (наблюдаемой в этом исследовании в половине проведенных циклов) и связанные с ней инфекционные осложнения ограничивают широкое применение данного режима.

Несмотря на успехи в лечении МВ, рецидивы заболевания неизбежны, и разработка новых подходов

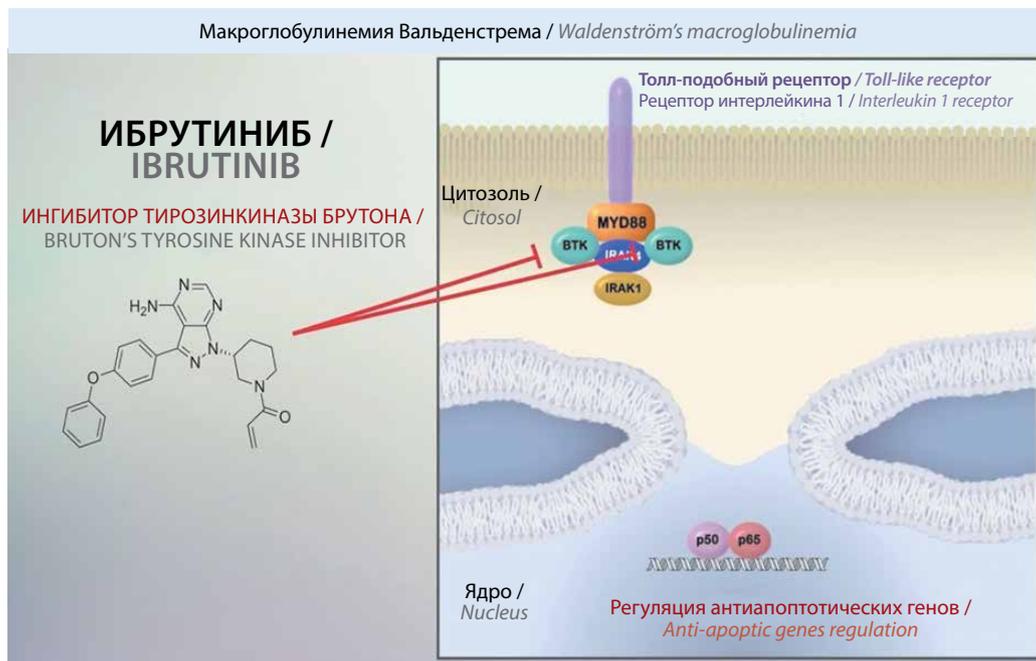


Рис. 1. Механизм действия ибрутиниба
Fig. 1. Ibrutinib's mechanism of action

к терапии в такой ситуации является важной задачей. Все используемые в лечении пациентов с ВДМВ противоопухолевые лекарственные препараты могут применяться как при рецидиве, так и при рефрактерном течении [22].

Сигнальный путь В-клеточного рецептора, задействованный в патогенезе ряда В-клеточных лимфо-пролиферативных новообразований, в том числе МВ, активируется за счет влияния тирозинкиназы Брутона [23].

Ибрутиниб, являясь селективным и необратимым низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона, подавляет передачу сигналов от антигенов рецепторов В-клеток посредством захвата определенного активного участка (рис. 1).

В ряде проведенных крупных исследований ибрутиниб продемонстрировал свою эффективность как у пациентов с ВДМВ, так и с рефрактерной/рецидивирующей МВ (РРМВ).

В исследовании J.J. Castillo и соавт. [24] 30 пациентов с ВДМВ и наличием мутации MYD88L265P получали ибрутиниб в монорежиме. Общий ответ был достигнут у всех больных. При этом у 57 % пациентов отмечена ЧР, а у 30 % – ОХЧР. При медиане наблюдения 50 мес медиана ВБП не была достигнута, при этом 4-летняя ВБП составила 76 %. В этом анализе оценено влияние ибрутиниба на лимфаденопатию. Частота ответа составила 80 %. Из 10 пациентов с размерами лимфатических узлов >1,5 см у 7 больных отмечалось их выраженное уменьшение, а у 1 пациента – полная редукция. Из 4 пациентов со спленомегалией (разме-

ры селезенки >15 см) у 1 больного размеры селезенки нормализовались, а у 3 пациентов – значительно уменьшились.

Полученные в этом исследовании результаты сопоставимы с результатами другого анализа [25], в котором была оценена эффективность ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом по сравнению с ритуксимабом в монорежиме у больных с ВДМВ. Показано, что в 1-й группе основной ответ (ПР, ОХЧР и ЧР) был достигнут в 72 % наблюдений, тогда как во 2-й группе – в 32 % ($p < 0,001$). Частота ВБП при медиане наблюдения 54 мес составила 68 % в группе пациентов, получавших ибрутиниб в комбинации с ритуксимабом.

При использовании ибрутиниба в терапии пациентов с РРМВ отмечена высокая эффективность. В исследовании S.P. Treon и соавт. [26] были включены 63 пациента с РРМВ, которые в дебюте заболевания получали лечение противоопухолевыми лекарственными препаратами различных классов (моноклональные антитела, ингибиторы протеасом, алкилирующие агенты, аналоги нуклеозидов, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы). У 25 пациентов отмечена рефрактерность к проводимой терапии. Все пациенты получали ибрутиниб в монорежиме в дозе 420 мг внутрь ежедневно. Частота достижения общего ответа составила 90,5 %, основного – 73 % (включая ЧР у 36 (57,1 %) пациентов, а ОХЧР – у 10 (15,9 %) пациентов) с медианой времени до получения минимального и частичного ответа 4 и 8 нед соответственно. При этом общий и основной ответы были лучше у больных с наличием мутации MYD88L265P по сравнению с пациентами,

у которых эта мутация не выявлялась, – 100 и 91,2 % против 71,4 и 28,6 %. Из 63 больных более чем у половины наблюдалась лимфаденопатия. На фоне терапии ибрутинибом в 68 % случаев отмечено значительное уменьшение лимфатических узлов или полная редукция, а в 24 % наблюдений размеры лимфатических узлов на фоне терапии оставались стабильными. У 4 из 7 пациентов с увеличенной до начала терапии ибрутинибом селезенкой отмечено уменьшение ее размеров. Двухлетняя ОВ составила 95,2 %, а ВВП – 69,1 %. Ибрутиниб показал благоприятный профиль токсичности. Лишь у 9 (14 %) из 63 пациентов развилась нейтропения III–IV степени, при этом 7 пациентов ранее получали 3 и более режима противоопухолевой лекарственной терапии. Тромбоцитопения отмечалась в 13 % наблюдений, преимущественно у больных, ранее получивших 3 и более режима лечения. Инфекционные осложнения (в основном II степени) отмечались нечасто, проявлялись пневмониями, вовлечением кожи и мягких тканей и наблюдались преимущественно у больных с гипогаммаглобулинемией (IgG и IgA). У 4 из 63 пациентов были диагностированы кардиальные осложнения (фибрилляция предсердий и синусовая тахикардия).

При последующем длительном наблюдении [27] 5-летняя ВВП составила 54 % с улучшением ответа на терапию в течение всего периода наблюдения. Частота достижения ОХЧР увеличилась с 15,9 до 30,2 %.

В исследовании Е. Сепцини и соавт. [28] также была проведена оценка эффективности и переносимости ибрутиниба у пациентов с РРМВ. В группе из 49 больных, получивших ранее от 1 до 5 различных режимов лекарственной противоопухолевой терапии, общий и основной ответы составили 91,8 и 87,7 % (ЧР – 59,2 %, ОХЧР – 26,5 %, ПР – 2 %) соответственно. Двухлетняя ВВП и ОВ составили 76,7 и 84,1 % соответственно. Из наиболее частых нежелательных явлений отмечались мерцательная аритмия и трепетание предсердий (12,2 %), кровотечение (12,2 %), артралгия или миалгия (10,2 %). Гематологическая токсичность (нейтропения) III–IV степени была диагностирована лишь у 1 (2 %) из 49 пациентов, инфекционные осложнения III–IV степени – также у 1 (2 %) пациента.

На основании результатов проведенных исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность применения лекарственного препарата, в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» была инициирована терапия ибрутинибом в монорежиме. Представлено клиническое наблюдение пациента с МВ и минимальным ответом на фоне предшествующей терапии, оценены противоопухолевый эффект таргетного агента и его переносимость.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент П., 54 лет, обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в феврале 2021 г. Из анамнеза известно, что с 2010 г. пациент отмечал увеличение шейных лимфатических узлов, в связи с чем была выполнена биопсия и установлен диагноз реактивного лимфаденита. С 2017 г. в связи с выявленными изменениями в гемограмме (ускорение скорости оседания эритроцитов) выполнено иммунохимическое исследование, по результатам которого в сыворотке крови обнаружены увеличение количества IgM до 1455 МЕ/мл, секреция pIgM λ-типа – 8,3 г/л и pIgM κ-типа – 6 г/л (с тенденцией к увеличению к декабрю 2020 г.).

На протяжении всего периода наблюдения данных, указывающих на иммунодефицит, получено не было (уровни IgA, IgG оставались в пределах нормальных значений).

В настоящее время пациента беспокоит прогрессирующее увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, в связи с чем выполнено комплексное обследование.

В клиническом анализе крови выявлены нормохромная нормоцитарная анемия (уровень гемоглобина 114 г/л) и увеличение скорости оседания эритроцитов до 84 мм/ч, в биохимическом – увеличение количества общего белка до 100 г/л.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечено увеличение множественных лимфатических узлов в периферических областях с обеих сторон, размерами от 15 × 15 до 45 × 35 мм. Селезенка имеет однородную структуру, без очаговых образований, размерами 126 × 57 мм.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови выявлена секреция pIgM λ-типа – 9,1 г/л и pIgM κ-типа – 34,9 г/л, значительное увеличение количества IgM – до 9881 МЕ/мл, небольшое уменьшение количества IgG – 93 МЕ/мл, уровень IgA – в пределах нормальных значений (128 МЕ/мл). Кримоглобулины не обнаружены.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой выявлено увеличение периферических, внутрибрюшных, забрюшинных, внутригрудных лимфатических узлов – размерами от 10 до 21 мм. Селезенка не увеличена, структура не изменена. Остеобластических, остеолитических изменений в костных структурах не отмечено.

Больному были выполнены эксцизионная биопсия подмышечного лимфатического узла, а также пункция и трепанобиопсия костного мозга из подвздошной кости.

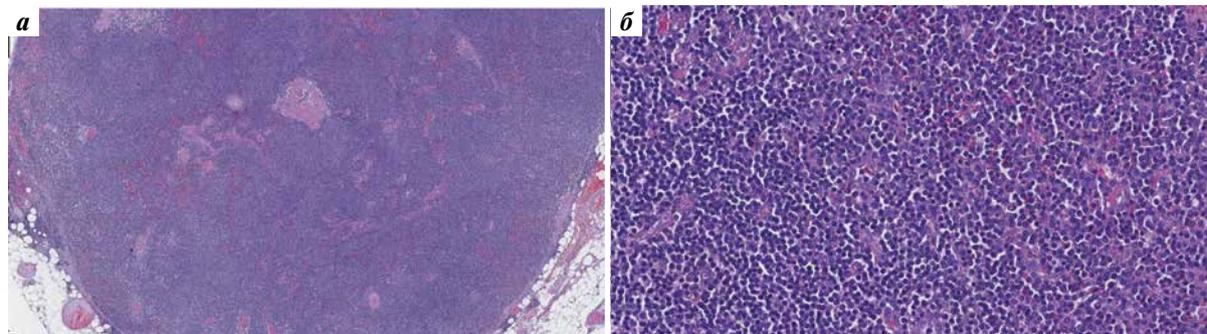


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а – диффузно-нодулярный пролиферат малых лимфоцитов ($\times 50$); б – преобладание в инфильтрате малых лимфоцитов с примесью не-многочисленных плазмоцитоидных клеток ($\times 200$)

Fig. 2. Histological examination of lymph node biopsy (hematoxylin and eosin staining): a – diffuse nodular proliferate of small lymphocytes ($\times 50$); б – predominance of small lymphocytes with a small number of plasmacytoid cells in the infiltrate ($\times 200$)

При гистологическом исследовании лимфатического узла (рис. 2) выявлен нодулярно-диффузный пролиферат из лимфоидных клеток небольших размеров с угловатыми ядрами, умеренно конденсированным хроматином и едва заметными ядрышками, а также плазмоцитоидных лимфоцитов и плазмоцитов, которые в значительном количестве обнаруживаются также в синусах лимфоузлов. Местами прослеживается расположение опухолевого пролиферата вокруг резидуальных светлых центров вторичных лимфоидных фолликулов.

С целью уточнения диагноза было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (рис. 3). Окрашивание в контрольных тканях – соответствующее. Клетки лимфоидного пролиферата экспрессируют CD20 (мембранное окрашивание), BCL2 (цитоплазматическое окрашивание); плазмоциты экспрессируют CD138, κ -IgL >> λ -IgL и IgM. В опухолевых клетках отсутствует экспрессия CD3, CD5, BCL6, CD23, Cyclin D1, CD10; индекс пролиферативной активности (Ki-67) составляет около 5–10 %. При ИГХ-исследовании с CD23 визуализируется дезорганизованная и расширенная сеть фолликулярных дендритных клеток с признаками колонизации опухолевыми клетками светлых центров лимфоидных фолликулов. Колонизация светлых центров лимфоидных фолликулов также подчеркнута при ИГХ-исследовании с BCL6 и CD10, которые экспрессируются в центроцитах и центробластах резидуальных светлых центров вторичных лимфоидных фолликулов.

Заключение: обнаруженные иммуноморфологические изменения в исследованном лимфатическом узле характерны для неходжкинской мелкоклеточной В-клеточной лимфомы с плазмоцитарной дифференцировкой. В качестве основных нозологических единиц в дифференциально-диагностическом ряду были рассмотрены нодальная лимфома маргинальной зоны и лимфоплазмоцитарная лимфома. С учетом клини-

ческих данных (высокий уровень IgM в крови, наличие секреции rIgM) диагностирована лимфоплазмоцитарная лимфома с MB.

По данным цитологического и иммунологического исследований костного мозга: костный мозг клеточный. Число бластов в норме (0,6 %). Гранулоцитарный росток сужен до 40,6 %, эритроидный сохранен. Число лимфоцитов увеличено до 35,8 %. Мегакарициты единичные. Иммунофенотип: количество В-клеток увеличено до 60 %, они не имеют признаков аберрантности (CD5-CD10-) и поликлональны по экспрессии легких цепей Ig. Заключение: сделать однозначный вывод о характере лимфоцитоза затруднительно.

При стандартном цитогенетическом исследовании костного мозга проанализировано 20 метафаз, хромосомные аберрации не обнаружены.

Выполнен анализ костного мозга методом полимеразной цепной реакции: выявлены клетки с мутацией L265P гена MYD88, аллельная нагрузка составила 2,3 %.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга (рис. 4) выявлено: костные балки обычного гистологического строения, местами истончены, костномозговые ячейки широкие. Клеточность костного мозга около 40 % (нормоклеточный относительно возрастной нормы). Лейко-эритробластическое соотношение $\approx 2:1$. Гранулоцитарный росток представлен клеточными элементами на всех этапах созревания с преобладанием промежуточных форм (сдвиг «влево»). Эритроидный росток представлен островковыми скоплениями нормобластов на различных стадиях созревания и единичными мегалобластоидными клетками. Количество мегакарицитов достаточное, они умеренно полиморфные с преобладанием клеток средних размеров с нормо- и гипобулярными нормохромными ядрами, располагаются разрозненно без заметной тропности к поверхности костных балок. Интерстициально рассеяны немногочисленные

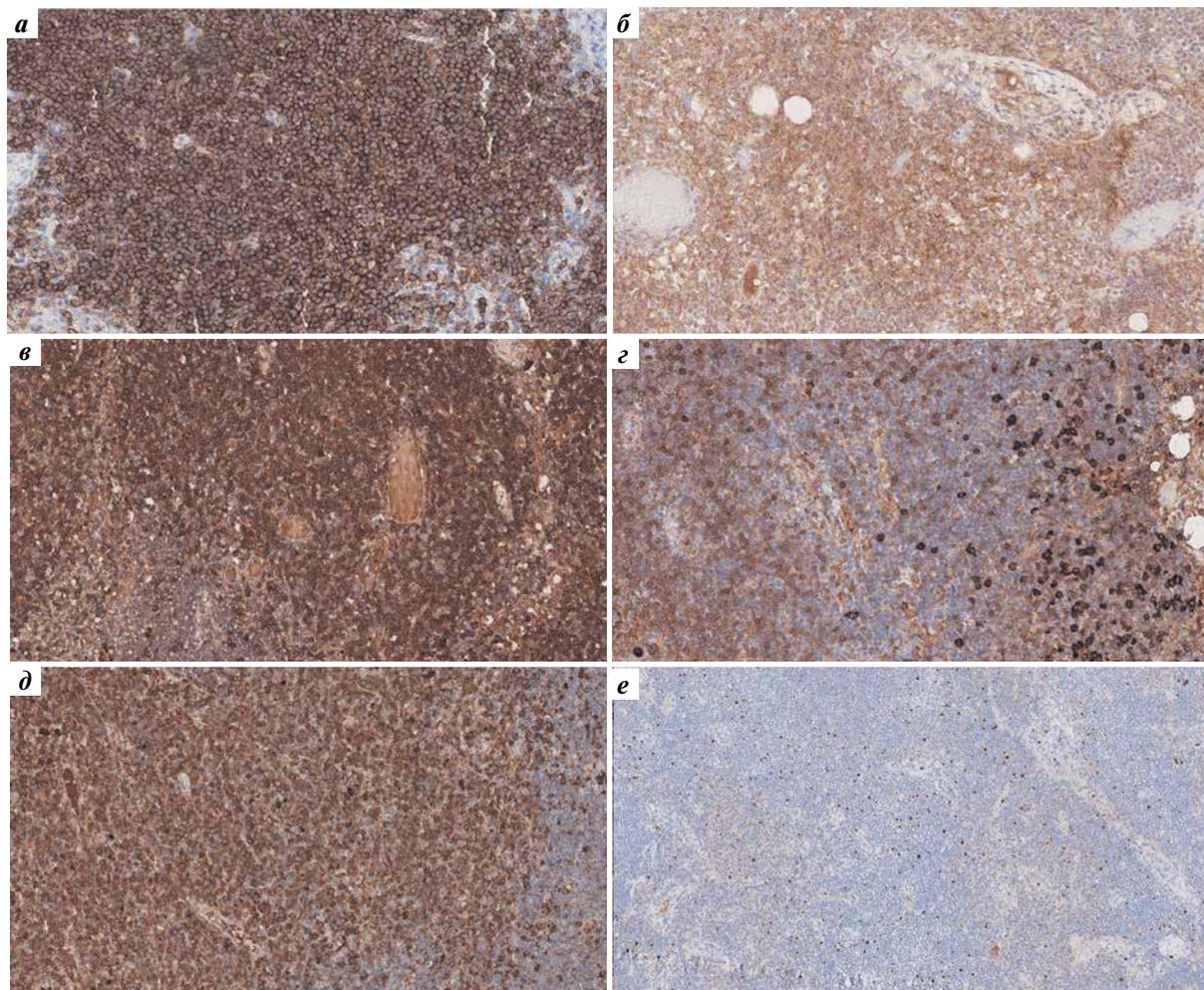


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование: а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20 ($\times 200$); б – очаговая слабовыраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD138 в плазмоцитоидных зонах ($\times 200$); в – рестрикция κ -цепи иммуноглобулинов ($\times 200$); г – слабовыраженная экспрессия λ -цепи иммуноглобулинов в соответствующих зонах. Внутренний позитивный контроль в правой части препарата ($\times 200$); д – экспрессия IgM ($\times 200$); е – очень низкая пролиферативная активность: уровень Ki-67 около 5 % ($\times 100$)

Fig. 3. Immunohistochemical examination: а – strong diffuse membrane CD20 expression ($\times 200$); б – weak focal membrane and cytoplasmic CD138 expression in the plasmacytoid zones ($\times 200$); в – restriction of immunoglobulin kappa chain ($\times 200$); г – weak expression of immunoglobulin lambda chain in the corresponding zones. Internal positive control in the right part of the sample ($\times 200$); д – IgM expression ($\times 200$); е – very low proliferative activity, Ki-67 level about 5 % ($\times 100$)

малые лимфоциты, имеется одно небольшое интерстициальное скопление из них. Встречаются небольшие группы зрелых плазмоцитов.

Выполнено ИГХ-исследование трепанобиоптата костного мозга (рис. 5). Окрашивание в контрольных тканях было соответствующим. Помимо 1 интерстициального скопления малых лимфоидных клеток, обнаруженного при рутинном исследовании, в изготовленном препарате для проведения иммунофенотипирования выявлены еще 3 скопления аналогичного клеточного состава, представленные CD20⁺-В-лимфоцитами, среди которых рассеяны немногочисленные CD3⁺-Т-лимфоциты. Как в пределах лимфоидных скоплений, так и вне их выявлены группы CD138⁺-плазмоцитов, в которых

экспрессирован IgM и отмечена рестрикция экспрессии легких κ -цепей иммуноглобулинов (κ -IgL \gg λ -IgL). В плазмocyтах отсутствует экспрессия CD56.

Заключение: иммуноморфологическая картина изменений в костном мозге с учетом клинических данных (высокий уровень IgM в крови, наличие секретируемого rIgM, мутации L265P в гене MYD88) соответствует лимфоплазмocyтарной лимфоме с MB.

Таким образом, на основании результатов проведенного всестороннего обследования пациенту был установлен диагноз: MB с секрецией rIgM λ -типа и rIgM κ -типа, с вовлечением периферических лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, внутрибрюшных, забрюшинных, внутригрудных лимфатических узлов.

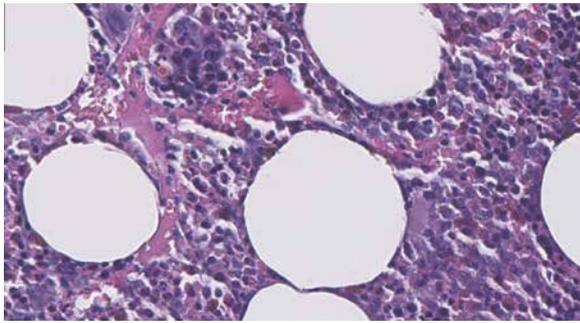


Рис. 4. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга; очаговые скопления малых лимфоцитов и плазмоцитоподобных клеток в костном мозге (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 4. Histological examination of bone marrow trepan biopsy: focal clusters of small lymphocytes and plasmacytoid cells in the bone marrow (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

Согласно принятым в настоящее время рекомендациям по лечению МВ пациенту в отделении онкогематологии с апреля по сентябрь 2021 г. было проведено 6 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-V (ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно в 1-й день цикла, бендамустин 90 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни цикла; лечение возобновляется на 29-й день) с последующей оценкой достигнутого противоопухолевого эффекта.

Выполнены повторная пункция и трепанобиопсия костного мозга из подвздошной кости. В миелограмме: костный мозг клеточный. Число лимфоцитов в норме (10,4 %). Гранулоцитарный росток сужен до 47,6 %, снижено число зрелых форм нейтрофилов. Эритроидный росток несколько расширен. Мегакариоциты в достаточном количестве.

По данным гистологического исследования трепанобиоптата (рис. 6): костные балки истончены, костномозговые ячейки широкие. Клеточность костного мозга около 25 % (гипоклеточный относительно возрастной нормы). Лейко-эритробластическое соотношение $\approx 1,5:1$. Гранулоцитарный росток представлен клеточными элементами на всех этапах созревания с преобладанием промежуточных форм (сдвиг «влево»). Эритроидный росток представлен островковыми скоплениями нормобластов на различных стадиях созревания и единичными мегалобластоидными клетками. Количество мегакариоцитов достаточное, они умеренно полиморфные с преобладанием клеток средних размеров с нормо- и гипобулярными нормохромными ядрами, располагаются разрозненно без заметной тропности к поверхности костных балок. Плазматические клетки не обнаруживаются.

Заключение: убедительные гистологические признаки поражения костного мозга лимфомой в объеме исследованного трепанобиоптата не обнаружены.

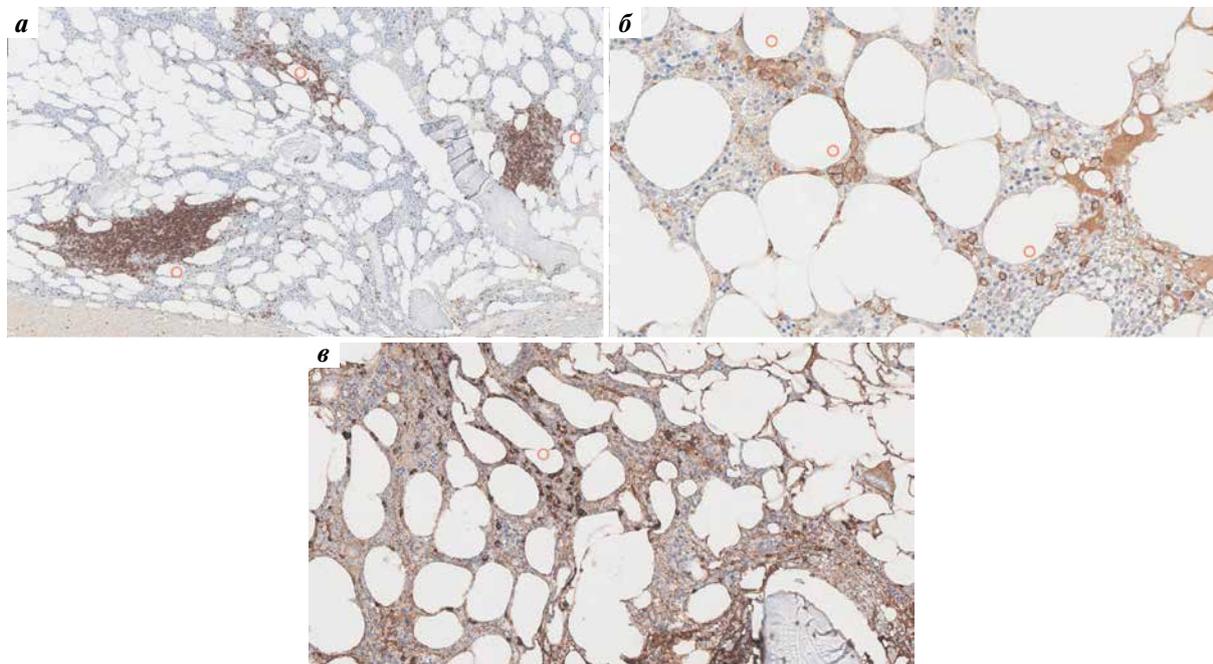


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга: а – очаговые скопления CD20-положительных лимфоцитов в костном мозге ($\times 100$); б – немногочисленные плазматические CD138-положительные клетки ($\times 400$); в – экспрессия IgM в плазмоцитах ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical examination of bone marrow trepan biopsy: а – focal clusters of CD20-positive lymphocytes in the bone marrow ($\times 100$); б – few CD138-positive plasma cells ($\times 400$); в – IgM expression in plasmacytes ($\times 200$)

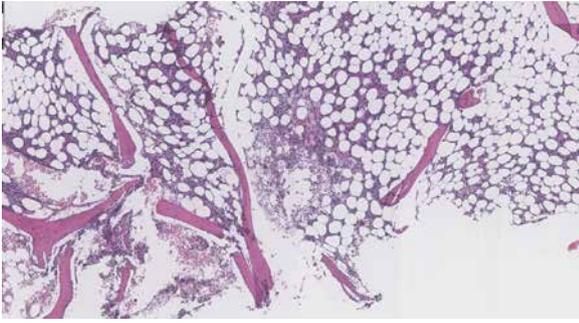


Рис. 6. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: гипоклеточный клеточный костный мозг (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 6. Histological examination of bone marrow trepan biopsy: hypocellular hematopoietic bone marrow (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

Гистологическая картина соответствует реактивным изменениям миелоидной ткани.

Выполнено повторное УЗИ, по результатам которого отмечено уменьшение большинства периферических лимфатических узлов. Максимальные размеры составили 30×15 мм.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови отмечено уменьшение количества IgM с 9881 до 3914 МЕ/мл, секреции pIgM λ -типа – с 9,1 до 2,9 г/л и pIgM κ -типа – с 34,9 до 23,4 г/л. Количество IgG уменьшилось с 93 до 37 МЕ/мл, а IgA – с 128 до 68 МЕ/мл.

На основании результатов проведенного обследования, несмотря на отсутствие опухолевой инфильтрации костного мозга и уменьшение большинства лимфатических узлов, в связи с сохраняющейся секрецией pIgM эффект проведенной терапии был расценен как недостаточный (минимальный) согласно международным критериям, предложенным на 6-м Международном рабочем совещании по MB [29].

В соответствии с клиническими рекомендациями пациенту с сентября 2022 г. была начата терапия ибрутинибом в дозе 420 мг внутрь ежедневно. Через 6 мес лечения по данным иммунохимического исследования в сыворотке крови отмечено дальнейшее уменьшение количества IgM с 3914 до 2941 МЕ/мл, секреции pIgM λ -типа – с 2,9 до 2,7 г/л и pIgM κ -типа – с 23,4 до 17,3 г/л. Количество IgG увеличилось с 37 до 63 МЕ/мл, а IgA – с 68 до 78 МЕ/мл. По данным УЗИ зафиксировано дальнейшее уменьшение лимфатических узлов, максимальные размеры которых составили 20×10 мм.

Пациент отмечает удовлетворительную переносимость лечения, удобство применения препарата, а также отсутствие значимых побочных эффектов, ограничивающих его использование. Терапия ибрутинибом продолжена, планируется повторная оценка противоопухолевого эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

С появлением и внедрением в клиническую практику таргетных препаратов достигнуты значительные успехи в терапии В-клеточных лимфолифферативных заболеваний. Благодаря своему механизму действия, направленному на подавление сигнального пути В-клеточного рецептора, а также результатам проведенных исследований, ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб был зарегистрирован для применения при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), MB, мантийноклеточной лимфоме и лимфоме маргинальной зоны.

В представленном наблюдении MB была диагностирована у пациента на фоне длительно существующей IgM-MGUS. После выполнения 6 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-B было отмечено отсутствие опухолевой инфильтрации костного мозга наряду с уменьшением лимфатических узлов (менее 50 %). Однако уровень pIgM в сыворотке крови оставался стабильно высоким, что в совокупности было расценено нами как недостаточный (минимальный) противоопухолевый эффект. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую обстановку в связи с новой коронавирусной инфекцией, риск длительной индуцированной нейтропении при применении ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом, а также принимая во внимание отсутствие в крови пациента антител к SARS-CoV-2, была инициирована терапия ибрутинибом в монорежиме.

На фоне лечения ибрутинибом отмечено дальнейшее уменьшение лимфатических узлов и секреции pIgM. Полученные нами предварительные результаты об эффективности ибрутиниба полностью согласуются с данными других авторов.

По нашему мнению, интересным представляется влияние ибрутиниба на гуморальный иммунитет у больных с MB. В отечественной и зарубежной литературе освещены преимущественно вопросы влияния этого таргетного препарата на иммунитет пациентов с ХЛЛ.

В исследовании С. Sun и соавт. [30] к 24-му месяцу терапии ибрутинибом в сыворотке крови пациентов с ХЛЛ было отмечено повышение секреции IgA, который затем оставался выше исходного уровня у большинства пациентов. Наряду с этим было зафиксировано снижение количества инфекционных эпизодов. У больных с секрецией парапротеина κ -типа в процессе терапии ибрутинибом отмечалось увеличение неклональных свободных легких цепей, а по данным проточной цитофлуориметрии было выявлено увеличение популяции неклональных В-клеток, что было расценено как восстановление В-клеточного иммунитета. Уровень IgG при продолжительном при-

еме ибрутиниба снижался. У пациентов с секрецией rIgM в процессе терапии ибрутинибом уровень IgM снижался (что соответствовало противоопухолевому эффекту), в то время как у больных с отсутствием секреции rIgM уровень IgM временно повышался.

В другом исследовании J.C. Vurd и соавт. [31] показали, что в процессе терапии ибрутинибом на фоне повышения уровня IgA количество IgG и IgM не изменялось.

В литературе представлены единичные данные, посвященные влиянию ибрутиниба на гуморальный иммунитет у пациентов с МВ. В частности, M.J. Stone и соавт. [8] у пациентов с МВ наблюдали снижение уровней IgA и IgG, а S.P. Treon и соавт. [26] показали, что на фоне терапии ибрутинибом у пациентов с РР-МВ и исходной гипогаммаглобулинемией развилось несколько инфекционных эпизодов, однако при последующем наблюдении количество IgA и IgG в сыворотке крови оставалось стабильным.

В нашем исследовании на фоне терапии ибрутинибом отмечены аналогичные полученным у больных ХЛЛ результатам данные: снижение концентрации IgM, повышение IgA. При этом выявлено повышение IgG. В течение всего периода наблюдения за пациентом было зафиксировано 4 инфекционных эпизода (ОРВИ): 3 эпизода – в первые 2 мес терапии и 1 эпизод – через 5 мес приема препарата. Можно предположить, что такая небольшая частота эпизодов инфекции и ее уменьшение к 5-му месяцу терапии связаны с положительным влиянием ибрутиниба на гуморальный иммунитет, и в дальнейшем в процессе лечения можно будет наблюдать восстановление уровней иммуноглобулинов.

Гематологическая токсичность I–II степени (нейтропения) была зафиксирована в начале терапии и в последующем не наблюдалась. Гематологическая токсичность III–IV степени, так же как и другие нежелательные явления (в частности, кардиальные осложнения, повы-

шенная кровотоочивость), в нашем исследовании не отмечались.

Полученные нами результаты оценки динамики концентрации иммуноглобулинов наряду с дальнейшим постепенным уменьшением лимфатических узлов и секреции патологического IgM, по нашему мнению, следует расценивать как положительный противоопухолевый эффект применения ибрутиниба. Учитывая небольшой период наблюдения за пациентом (6 мес), окончательное суждение об эффективности и безопасности ибрутиниба целесообразно делать позже.

Однако наши предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности ибрутиниба наряду с благоприятным профилем токсичности и удобством применения у пациента с МВ.

По данным С. Buske и соавт. [32], в настоящее время проводятся клинические исследования II фазы по эффективности и переносимости ибрутиниба в сочетании с венетоклаком, бортезомибом, иксазомибом, карфилзомибом, даратумумабом.

Несмотря на применение ибрутиниба в амбулаторном режиме, основной проблемой для многих пациентов может явиться необходимость длительного лечения (до прогрессирования или развития неприемлимой токсичности). В связи с этим разработка новых подходов к терапии МВ, включая комбинации ибрутиниба с противоопухолевыми агентами различных классов, обеспечивающих достижение глубоких ответов при фиксированной продолжительности лечения, представляется в настоящее время актуальной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая эффективность ибрутиниба наряду с управляемым профилем токсичности позволяет успешно применять этот таргетный препарат в терапии пациентов с МВ, обеспечивая при длительном контроле заболевания улучшение качества жизни и приверженность больных к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с.
Hematology: National guidelines. Ed. by O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 784 p.
2. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(2):258–69. DOI: 10.1002/ajh.26082
3. Stone M.J. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):97–9. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.026
4. Baehring J.M., Hochberg E.P., Raje N. et al. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(10): 547–56. DOI: 10.1038/ncpneuro0917
5. Ghobrial I.M., Uslan D.Z., Call T.G. et al. Initial increase in the cryoglobulin level after rituximab therapy for type II cryoglobulinemia secondary to Waldenström macroglobulinemia does not indicate failure of response. *Am J Hematol* 2004;77(4):329–30. DOI: 10.1002/ajh.20207
6. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):110–2. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.030
7. Walsh S.H., Laurell A., Sundström G. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia derives from an extensively hypermutated B cell that lacks on going somatic hypermutation. *Leuk Res* 2005;29(7):729–34. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.12.008
8. Stone M.J., Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95(3):359–64. DOI: 10.3324/haematol.2009.017251

9. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710
10. Treon S.P., Xu L., Guerrero M.L. et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1198–208. DOI: 10.1200/JCO.19.02314
11. Yang G., Zhou Y., Liu X. et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2013;122(7):1222–32. DOI: 10.1182/blood-2012-12-475111
12. Advani P., Paulus A., Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019;12(4):179–88. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.05.002
13. Varettoni M., Zibellini S., Arcaini L. et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2013;122(13):2284–5. DOI: 10.1182/blood-2013-07-513366
14. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003;102(10):3759–64. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0801
15. Sun H., Fang T., Wang T. et al. Single-cell profiles reveal tumor cell heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in Waldenström macroglobulinemia. *J Transl Med* 2022;20(1):576. DOI: 10.1186/s12967-022-03798-6
16. Клинические рекомендации. Макроглобулинемия Вальденстрема. Ассоциация онкологов России, 2020. 41 с. Clinical recommendations. Waldenström's macroglobulinemia. Association of Oncologists of Russia, 2020. 41 p.
17. NCCN Guidelines. Version 1.2023. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma.
18. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
19. Rummel M., Lerchenmüller C., Hensel M. et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* 2019;134(Supplement_1):343. DOI: 10.1182/blood-2019-121909
20. Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3830–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4677
21. Tedeschi A., Benevolo G., Varettoni M. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118(2):434–43. DOI: 10.1002/cncr.26303
22. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Owen R.G. et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014;124(9):1404–11. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565135
23. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P. et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31(1):88–94. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7906
24. Castillo J.J., Meid K., Gustine J.N. et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia* 2022;36(2):532–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01417-9
25. Dimopoulos M.A., Tedeschi A., Trotman J. et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378(25):2399–410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917
26. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548
27. Treon S.P., Meid K., Gustine J. et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021;39(6):565–75. DOI: 10.1200/JCO.20.00555
28. Cencini E., Romano I., Ghio F. et al. Ibrutinib in relapsed/refractory patients with Waldenström macroglobulinemia: areal-life, retrospective study on behalf of the "RTL" (regional Tuscan lymphoma network). *Ann Hematol* 2023;102(4):841–9. DOI: 10.1007/s00277-023-05113-9
29. Owen R.G., Kyle R.A., Stone M.J. et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160(2):171–6. DOI: 10.1111/bjh.12102
30. Sun C., Tian X., Lee Y.S. et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood* 2015;126(19):2213–9. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639203
31. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(1):32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
32. Buske C., Jurczak W., Salem J.E., Dimopoulos M.A. Managing Waldenström's macroglobulinemia with BTK inhibitors. *Leukemia* 2023;37(1):35–46. DOI: 10.1038/s41375-022-01732-9

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение за пациентом, написание текста статьи;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;
 О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, наблюдение за пациентом;
 Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование;
 А.Г. Жуков, В.В. Федотов: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: research design development, performing diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article, patient observation, article writing;
 P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;
 O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, patient observation;
 T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting;
 A.G. Zhukov, V.V. Fedotov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

В.В. Федотов / V.V. Fedotov: <https://orcid.org/0000-0002-9447-3292>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.