



Обзор таргетной терапии при лимфоме клеток мантии

¹ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Ю.В. Батухтина, к.м.н.^{1,2}, Р.А. Зуков, д.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Юлия Валерьевна Батухтина, y.batukhtina@mail.ru

Для цитирования: Батухтина Ю.В., Зуков Р.А. Обзор таргетной терапии при лимфоме клеток мантии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (36): 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-36-30-35

Лимфома клеток мантии (ЛКМ) – агрессивная лимфома, характеризующаяся гетерогенным течением, которая варьирует от вялотекущих случаев, не требующих терапии в течение многих лет, до высокоагрессивной ЛКМ с очень плохим прогнозом. Наиболее важными прогностическими маркерами, независимо от клинической картины, являются скорость пролиферации и экспрессия p53. Понимание биологических механизмов развития и прогрессирования заболевания, а также сложное взаимодействие компонентов, участвующих в передаче сигналов В-клеточного рецептора, приводят к обнаружению множества молекул в качестве потенциальных мишеней для терапии ЛКМ и внедрения таргетных препаратов. Путь тирозинкиназы Брутона (ВТК) важен для созревания В-клеток и правильного функционирования иммунной системы. ВТК-ингибиторы – ибрутиниб, занубрутиниб, акалабрутиниб одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у пациентов с ЛКМ. При анализе лечения акалабрутинибом у 124 пациентов медианы длительности ответа, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составляли 28,6, 22,0 и 59,2 месяца соответственно после медианы наблюдения 38,1 месяца, что дольше, чем сообщалось в объединенном анализе ибрутиниба. При анализе лечения 370 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ ибрутинибом медианы длительности ответа, ВБП и ОВ составили 21,8, 12,5 и 26,7 месяца соответственно после медианного периода наблюдения до 41,4 месяца. Аналогично в объединенном анализе лечения занубрутинибом у 112 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ медианы длительности ответа, ВБП и ОВ составляли 24,9, 25,8 и 38,2 месяца соответственно после медианы наблюдения 24,9 месяца. Причем доли пациентов с бластоидной и/или плеоморфной гистологией в анализах лечения ибрутинибом и занубрутинибом составили 12% (n = 44) и 13% (n = 140). Частота объективного ответа у пациентов с бластоидной/плеоморфной морфологией при применении акалабрутиниба была 80,8%, ибрутиниба – 50,0% и занубрутиниба – 66,7%. Таким образом, в совокупности эти результаты подтверждают долгосрочную эффективность и безопасность терапии ингибиторами ВТК при лечении рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ.

Ключевые слова: лимфома клеток мантии, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Введение

Лимфома клеток мантии (ЛКМ) – агрессивная лимфома, которая составляет примерно 7% всех случаев В-клеточной лимфомы. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г., ЛКМ подразделяется на два отдельных подтипа:

- 1) классический подтип ЛКМ обычно идентифицируется по наличию немутированных В-клеток гена варибельной области иммуноглобулина тяжелой цепи (IGHV) и экспрессии транскрипционного фактора SOX11. Этот тип ЛКМ обычно поражает лимфатические узлы и экстранодальные участки;
- 2) лейкозный неузловой подтип ЛКМ идентифицируется по наличию генов с мутацией иммуноглобулина тяжелой цепи без экспрессии SOX11. Этот тип обычно поражает костный мозг, периферическую кровь и селезенку и чаще всего имеет вялотекущее течение [1].

ЛКМ клинически характеризуется гетерогенным течением, варьирующим от вялотекущих случаев, не требующих терапии в течение многих лет, до высокоагрессивной ЛКМ с очень плохим прогнозом. Понимание сложной биологии ЛКМ уже привело к одобрению нескольких инновационных агентов, что расширяет спектр методов лечения ЛКМ и улучшает варианты лечения, особенно для рефрактерных/рецидивирующих заболеваний [2].

Одним из основных генетических признаков ЛКМ является хромосомная транслокация t(11;14)(q13;q32), которая проявляется в сверхэкспрессии циклина D1 (CCND1) [1].

Наиболее важными прогностическими маркерами, независимо от клинической картины, являются скорость пролиферации и экспрессия p53. По данным M. Dreyling и соавт., высокие уровни p53 и Ki-67 > 30% вместе с бластоидным вариантом ЛКМ являются факторами высокого риска со значительно более короткой безрецидивной и общей выживаемостью [3].

Аберрации TP53 (опухольный белок 53) при ЛКМ тесно связаны с резистентностью к терапии, агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом. Эти аберрации включают делецию 17p. Ki-67 – это ядерный белок, связанный с клеточной пролиферацией; является независимым прогностическим фактором у пациентов с ЛКМ. Риск классифицируется как низкий (< 30%), умеренный (от 30 до 50%) и высокий (≥ 50%) [4].

Лучшее понимание биологических механизмов развития и прогрессирования заболевания, а также сложное взаимодействие компонентов, участвующих в передаче сигналов В-клеточного рецептора, приводят к обнаружению множества молекул в качестве потенциальных мишеней для терапии ЛКМ и внедрения таргетных препаратов, таких как темсиролимус, ибрутиниб, леналидомид и бортезомиб.

В данном обзоре мы рассмотрим сигнальный путь тирозинкиназы Брутона (ВТК) при ЛКМ и основные таргетные препараты.

Сигнальный путь тирозинкиназы Брутона

ВТК принадлежит к семейству киназ ТЕС. В отличие от киназ ТЕС, которые контролируют функцию Т-хелперных клеток, ВТК в первую очередь обнаруживается в В-клетках и необходима для созревания В-клеток. Структура ВТК, расположенной на цитоплазматической стороне В-клетки, содержит пять доменов, включая домен гомологии плекстрина (PH) и киназный домен с ферментативной активностью. Как только антиген связывается с рецептором В-клеток, В-клеточный рецептор и домен PH ВТК взаимодействуют с фосфатидилинозитолтрифосфатом (PIP3), нижестоящим активатором передачи сигнала, который генерируется фосфоинозитид-3-киназой (PI3K). После связывания с PIP3 ВТК фосфорилируется тирозинкиназой селезенки (SYK) в пределах киназного домена, также известного как домен Src гомологичного типа 1 (SH1), Y551. Затем ВТК аутофосфорилируется в домене SH3 по Y223, обеспечивая полную активацию ВТК. В свою очередь, активация инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG) запускает процессы, регулирующие клеточный гомеостаз.

ВТК считается нерцепторной тирозинкиназой и не получает прямой стимуляции от антигена, поэтому ВТК может активироваться множеством различных антигенов. Короткий цитоплазматический домен В-клеточного рецептора связывается с дисульфидно связанными гетеродимерами CD79a/CD79b. Эти гетеродимеры содержат иммунорецепторы на основе тирозина (ITAMS), которые фосфорилируются при связывании антигена с образованием сайтов стыковки для SYK, вышестоящего активатора ВТК, что в конечном итоге приводит к активации сигнального каскада ВТК. В отсутствие стимуляции В-клеточного рецептора и, следовательно, передачи сигналов ВТК В-клетки подвергаются апоптозу высокой скорости из-за снижения экспрессии антиапоптотического белка Bcl-xL. Однако стимуляция ВТК посредством связывания антигена В-клеточного рецептора в конечном итоге приводит к активации пути АКТ, впоследствии включая факторы транскрипции, способствующие выживанию, в том числе forkheadbox O (FOXO) и NF-κB.

Активация ВТК имеет решающее значение для функции CXCR4 и CXCR5, рецепторов, связанных с G-белком, обнаруженных в В-клетках, которые играют важную роль в проникновении В-клеток в лимфатические узлы. Связывание хемокина с рецептором CXCR4 или CXCR5 индуцирует активацию ВТК, что в конечном итоге приводит к появлению факторов, которые способствуют

возвращению В-клеток в окружающие лимфоидные органы. Хотя эти пути плохо определены, у мышей с дефицитом ВТК наблюдались значительные нарушения адгезии и миграционной реакции, что позволяет предположить: передача сигналов ВТК имеет решающее значение для правильной миграции В-клеток и адгезии интегрин.

Toll-подобные рецепторы (TLR) обнаруживаются не только в В-клетках, но и в миелоидных клетках, включая макрофаги, тучные клетки и т.д., и также могут активировать сигнальный путь ВТК. Эти рецепторы распознают липополисахариды (ЛПС) бактериального и вирусного происхождения. При связывании TLR с антигеном адаптерный белок, такой как первичный ответ миелоидной дифференцировки (MYD88), взаимодействует с ВТК, в конечном итоге активируя факторы транскрипции, необходимые для секреции антител и переключения классов иммуноглобулинов, что является критическим компонентом для поддержания здоровой иммунной системы.

Таким образом, путь ВТК важен для созревания В-клеток и для правильного функционирования иммунной системы [5].

Таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона

Ибрутиниб

Ибрутиниб (PCI-32765) – это пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона, представляет собой высокоэффективный и необратимый ингибитор ВТК первого поколения для перорального применения, разработанный *Aberway/Janssen*. В 2013 г. он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения хронического лимфобластного лейкоза или ЛКМ. В качестве основы ибрутиниба используется 4'-аминопиразол[3,4-d]пиримидиновое ядро. В основу этой структуры был введен α,β -ненасыщенный альдегид с образованием электрофильной группы акриламида в качестве акцептора Михаэля для ковалентного связывания с остатками цистеина (Cys481) вблизи каталитического центра АТФ ВТК, что приводит к необратимому ингибированию активности ВТК, прерыванию сигнального пути В-клеток, нарушая адгезию и миграцию и вызывая гибель В-клеток [7]. Ибрутиниб также необратимо связывается с другими киназами (например, с рецептором эпидермального фактора роста [EGFR], тирозинкиназой, экспрессируемой при гепатоцеллюлярной карциноме [TEC], индуцируемой интерлейкином-2 Т-клеточной киназой [ITK] и киназой X-хромосомы Т-клеток [TXK]), что, в свою очередь, приводит к риску появления кровотечений, диареи, сыпи и мерцательной аритмии. Поскольку цистеин

в положении 481-го белка ВТК мутирует в серин, лекарственная устойчивость и целенаправленное ингибирование ибрутиниба по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей решения [6].

В 2022 г. были представлены обновленные результаты эффективности и безопасности объединенного анализа трех исследований с периодом наблюдения до 6,5 года (фаза 2 PCYC1104 [NCT01236391] и SPARK [NCT01599949], фаза 3 RAY [NCT01646021]) у 370 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ, получавших ибрутиниб. Продолжительность терапии ибрутинибом составила 7,8 (диапазон 7,1–9,7) года. Из 370 пациентов 115 (31,1%) получали ибрутиниб ≥ 2 лет и 45 (12,2%) – ≥ 5 лет. Наиболее частыми причинами прекращения приема ибрутиниба были прогрессирование заболевания (61,9%) и нежелательные явления (НЯ) (12,2%).

Лучшие результаты лечения ибрутинибом были отмечены у пациентов, у которых была одна предшествующая линия терапии с наличием полного ответа. У пациентов, получавших ибрутиниб, после одной предшествующей линии терапии (n = 99) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 25,4 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – 61,6 месяца, частота объективного ответа (ЧОО) – 77,8%, при этом показатель полного ответа – 37,4% и медиана продолжительности ответа – 35,6 месяца. У пациентов, которые достигли полного ответа (n = 102), медианы ВБП и длительности ответа были 68,5 и 66,4 месяца соответственно, а медиана ОВ не была достигнута. У пациентов с поздними рецидивами после терапии первой линии (то есть $POD24 \geq 24$; n = 56) медиана ВБП при приеме ибрутиниба (57,5 месяца) была примерно на 15 месяцев дольше, чем предполагаемая медиана ВБП (42,2 месяца). У пациентов с ранним рецидивом после терапии первой линии (то есть $POD24$; n = 43) медиана ВБП во второй линии терапии ибрутинибом была сопоставима с расчетной средней ВБП (13,8 против 14,0 месяца). Медиана длительности ответа во второй линии терапии ибрутинибом составила 22,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 10,6–35,6) у пациентов с $POD < 24$ и не достигнута (95% ДИ 33,1 – не достигнута (NR)) у пациентов с $POD24 \geq 24$. Во время лечения ибрутинибом не наблюдалось поздней токсичности. Частота возникновения НЯ ≥ 3 -й степени тяжести во время лечения была самой высокой в течение первого года лечения и обычно снижалась со временем. При сроке наблюдения до 9,7 года наиболее частыми НЯ ≥ 3 -й степени (у $\geq 5\%$ пациентов) были нейтропения (17,0%), пневмония (13,5%), тромбоцитопения (12,4%), анемия (10,5%), фибрилляция предсердий (6,8%) и гипертензия (5,1%). Наблюдение, продолжавшееся почти 10 лет, показывает стойкий контроль заболевания более пяти лет [7].



Акалабрутиниб

Акалабрутиниб (АСР-196) представляет собой селективный необратимый ингибитор ВТК второго поколения с улучшенными фармакологическими свойствами, включая быструю пероральную абсорбцию, короткий период полувыведения и отсутствие необратимого воздействия на альтернативные киназы, такие как EGFR, ТЕС и ИТК [8]. В однокрупновое многоцентровое открытое исследование фазы 2 АСЕ-LY-004 были включены пациенты с подтвержденным диагнозом рецидивирующей/рефрактерной лимфомы клеток мантии с транслокацией t(11;14)(q13;q32), сверхэкспрессией циклина D1, а также с измеряемыми очагами заболевания (один или несколько очагов размером ≥ 20 мм в наибольшем диаметре), ранее получавшие терапию. Первичной конечной точкой был общий ответ, определяемый как доля пациентов, достигших либо частичного, либо полного ответа. Вторичные конечные точки включали продолжительность ответа, ВВП, ОВ, безопасность, фармакокинетику и фармакодинамику [9].

Всего было включено 124 пациента, средний возраст составил 68 лет. Большинство пациентов имели распространенное заболевание: 37,1% пациентов были с увеличенными лимфатическими узлами размером ≥ 50 мм, 71,8% пациентов – с экстранодальным поражением. Другими ключевыми факторами риска, указывающими на плохой прогноз, были бластоидная/плеоморфная морфология у 26 (21,0%) пациентов, индекс МIP1 высокого риска у 21 (16,9%) пациента и индекс Ki-67 $\geq 50\%$ у 32 (25,5%) пациентов. Около четверти (26,6%) пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, в том числе фибрилляцию предсердий (6,5%). Почти половина (45,2%) имели в анамнезе гипертензию. Среднее количество предшествующих курсов терапии составляло два (диапазон 1–5); 59 (47,6%) пациентов ранее проходили одну терапию, а 65 (52,4%) пациентов ранее проходили две терапии или более.

В течение > 24 месяцев 54 (43,5%) пациента получали акалабрутиниб, в том числе 14 (11,3%) пациентов получали лечение в течение > 60 месяцев, 18 (14,5%) пациентов остались на лечении. В январе 2024 г. были опубликованы окончательные результаты эффективности. Медиана наблюдения в 38,1 месяца была одинаковой на период 24 февраля 2020 г. и 4 декабря 2020 г. (даты окончания сбора данных), поскольку у пациентов, оставшихся в исследовании, время на исследование превышало медиану; медиана наблюдения за пациентами ($n = 65$), жившими на момент анализа, составила 54,7 месяца.

В общей популяции показатели ЧОО и полного ответа составили 81,5% (95% ДИ 73,5–87,9) и 47,6% (95% ДИ 38,5–56,7) соответственно. При медиане наблюдения 38,1 месяца медиана длительности

ответа и медиана ВВП составили 28,6 месяца (95% ДИ 17,5–39,1) и 22,0 месяца (95% ДИ 16,6–33,3) соответственно. Расчетная медиана ОВ составила 59,2 месяца (95% ДИ 36,5 – не поддается оценке (NE)), а расчетная пятилетняя выживаемость составила 49,5% (95% ДИ 40,1–58,2). В подгрупповом анализе в подгруппе из 26 пациентов с бластоидной/плеоморфной ЛКМ медианы ВВП и ОВ составляли 15,2 месяца (95% ДИ 3,7–30,4) и 36,3 месяца (95% ДИ 12,4 – NE) с ЧОО 80,8% (95% ДИ 60,6–93,4), что соответствует общей популяции.

НЯ ≥ 3 -й степени были зарегистрированы у 82 (66,1%) пациентов. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 62 (50,0%) пациентов, наиболее распространенной из которых была пневмония (8 (6,5%)). Тяжелые НЯ ≥ 3 -й степени наблюдались у 61 (49,2%) пациента. Самая высокая частота НЯ ≥ 3 -й степени и серьезных НЯ любой степени наблюдалась в первый год терапии акалабрутинибом. Пациенты прекратили прием акалабрутиниба в основном из-за прогрессирования заболевания (62,1%) или НЯ (12,1%) [10].

Занубрутиниб

Над появлением занубрутиниба, нового ингибитора ВТК в BeiGene (Сан-Матео, США; Шанхай, Китай), в 2012 г. работала междисциплинарная команда, которая своей целью поставила повышение специфичности ВТК, минимизацию нецелевого связывания и снижение токсичности. Занубрутиниб показал большую селективность по сравнению с другими киназами при оценке профиля из 370 киназ, а также мощную ингибирующую активность в отношении ВТК.

В ноябре 2019 г. FDA дало одобрение на применение занубрутиниба в лечении пациентов с ЛКМ, которые получали как минимум одну предшествующую линию терапии, основываясь на результатах клинических исследований BGB-3111-AU-003 (NCT02343120) и BGB-3111-206 (NCT03206970) [11].

В однокрупновом открытом исследовании второй фазы (ClinicalTrials.gov:NCT03206970) занубрутиниб назначался перорально в дозе 160 мг два раза в день до прогрессирования заболевания либо неприемлемой токсичности при рецидивирующей/рефрактерной ЛКМ.

Первичной конечной точкой была ЧОО (частичный и полный ответы) с использованием позитронно-эмиссионной томографии.

Оценку ответа проводили каждые 12 недель в течение 96 недель и каждые 24 недели в дальнейшем до прогрессирования. Вторичные конечные точки включали ЧОО, продолжительность ответа, время до ответа, ВВП и безопасность. ОВ была исследовательской конечной точкой.

По оценке исследователя, при медиане наблюдения в 35,3 месяца ЧОО – 83,7% (при полном ответе 77,9% ЧОО – 83,7%). При медиане наблюдения в 30,6 месяца с момента первоначального

ответа медиана продолжительности ответа не была достигнута (95% ДИ 24,9 – NE). Медиана ВВП составила 33,0 месяца (95% ДИ 19,4 – NE), а медиана ОВ не была достигнута. Медиана ВВП не была достигнута у пациентов, достигших полного ответа (95% ДИ 27,8 – NE), тогда как у пациентов, не ответивших на лечение (стабилизация/прогрессирование), медиана ВВП составила 16,6 месяца (95% ДИ 5,3 – NE) и 2,6 месяца (95% ДИ 0,8–2,9) соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и для ОВ. **Подгрупповой анализ** показал, что в показателях ответа не было очевидных различий между анализируемыми подгруппами, включая подгруппы с плохим прогнозом. Длительность ответа и ВВП были сходными у пациентов с бластоидной гистологией или без нее, объемным заболеванием или рефрактерным течением. Однако длительные ответ и ВВП наблюдались у пациентов с более низким индексом Ki-67 (< 30%), меньшим количеством предшествующих линий терапии и TP53 дикого типа (WT). Из 54 пациентов с известным статусом мутации TP53 у 15 (27,8%) была мутация TP53. У пациентов с мутацией TP53 и WT соответственно медиана ВВП составила 14,7 месяца (95% ДИ 2,9 – NE) и не достигнута (95% ДИ 19,4 – NE), медиана ОВ составила 37,1 месяца (95% ДИ 4,9 – NE) и не достигнута (95% ДИ NE – NE), а общий ответ был аналогичным (80,0% (95% ДИ 51,9–95,7%) и 89,7% (95% ДИ 75,8–97,1%)).

Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей (38,4%), пневмонии (16,3%) и инфекции мочевыводящих путей (11,6%). Инфекции ≥ 3-й степени зарегистрированы у 16 (18,6%) пациентов. Случаи кровотечений зарегистрированы у 36,0% пациентов. Большинство из них представляли собой кровотечения 1-й или 2-й степени с поражением слизистых оболочек и кожи. Нейтропения любой степени тяжести наблюдалась у 50% пациентов, нейтропения ≥ 3-й степени наблюдалась у 19,8%. Нейтропения всех степеней и степени ≥ 3-й со временем уменьшалась, при этом нейтропения ≥ 3-й степени не наблюдалась после 18 месяцев лечения. На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одного случая фибрилляции/трепетания предсердий [12].

Обсуждение

ВТК-ингибиторы ибрутиниб, занубрутиниб, акалабрутиниб одобрены FDA для применения у пациентов с ЛКМ. В разработке ингибиторов ВТК основными направлениями являются повышение их селективности, лекарственной устойчивости и снижение лекарственной токсичности. Занубрутиниб продемонстрировал более чем 50%-е ингибирование в семи киназах, тогда как ибрутиниб продемонстрировал более 50%-е ингибирование 17 киназ, кроме ВТК, что может способствовать нецелевой токсичности.

При этом занубрутиниб подвергается обширному метаболизму (в первую очередь через цитохром P450, семейство 3, подсемейство CYP3A – опосредованный путь), активных метаболитов не обнаружено. Исследования лекарственного взаимодействия показали, что занубрутиниб, в отличие от ибрутиниба, может быть назначен вместе с ингибиторами CYP3A. Именно улучшение фармакокинетических свойств позволяет использовать занубрутиниб у пациентов, которые получают терапию при сопутствующих заболеваниях (например, при одновременном приеме с ингибиторами протонной помпы, прямыми пероральными антикоагулянтами, варфарином). При анализе лечения акалабрутинибом у 124 пациентов медианы длительности ответа, ВВП и ОВ составляли 28,6, 22,0 и 59,2 месяца соответственно после медианы наблюдения 38,1 месяца, что дольше, чем сообщалось в объединенном анализе ибрутиниба. При анализе лечения ибрутинибом 370 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ медианы длительности ответа, ВВП и ОВ составили 21,8, 12,5 и 26,7 месяца соответственно после медианного периода наблюдения до 41,4 месяца. Аналогично в объединенном анализе лечения занубрутинибом у 112 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ медианы длительности ответа, ВВП и ОВ составляли 24,9, 25,8 и 38,2 месяца соответственно после медианы наблюдения в 24,9 месяца.

Отдельно хочется обратить внимание, что в анализах лечения ибрутинибом и занубрутинибом доля пациентов с бластоидной и/или плеоморфной гистологией составила 12% (n = 44) и 13% (n = 140). У пациентов с бластоидной/плеоморфной морфологией ЧОО была 80,8% (на акалабрутинибе), 50,0% (на ибрутинибе) и 66,7% (на занубрутинибе). Таким образом, в совокупности эти результаты подтверждают долгосрочную эффективность и безопасность терапии ингибиторами ВТК при лечении рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ.

Заключение

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) не только показали свою эффективность и безопасность у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ в клинических исследованиях, но и заняли достойное место в реальной клинической практике онколога и гематолога. Ингибиторам ВТК в каждом новом поколении повышают селективность, чтобы снизить нецелевое воздействие на другие киназы, что позволяет минимизировать количество НЯ. Благодаря полученным результатам лечения ингибиторами ВТК у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛКМ идут дальнейшие исследования данного класса препаратов в первой линии терапии ЛКМ, что дает надежду на эффективное лечение этого агрессивного заболевания. ☺

Литература

1. Kersy O., Salmon-Divon M., Shpilberg O., et al. Non-coding RNAs in normal B-cell development and in mantle cell lymphoma: from molecular mechanism to biomarker and therapeutic agent potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (17): 9490.
2. Silkenstedt E., Linton K., Dreyling M. Mantle cell lymphoma – advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br. J. Haematol.* 2021; 195 (2): 162–173.
3. Dreyling M., Hoster E., Unterhalt M., et al. Clinical outcome of mantle cell lymphoma patients with high risk biology (high Ki-67, blastic MCL, or high p53 expression). *Blood.* 2019; 134 (Suppl 1): 3996.
4. Toby A.E., Cheah C.Y., Wang M.L. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood.* 2022; 139 (5): 666–677.
5. Messex J.K., Liou G.-Y. Targeting BTK signaling in the microenvironment of solid tumors as a feasible cancer therapy option. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (9): 2198.
6. Byrd J.C., Harrington B., O'Brien S., et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 323–332.
7. Dreyling M., Goy A., Hess G., et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. *Hemasphere.* 2022; 6 (5): e712.
8. Liu X.J., Xu-Liu, Pang X.-J., et al. Progress in the development of small molecular inhibitors of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) as a promising cancer therapy. *Bioorg. Med. Chem.* 2021; 47: 116358.
9. Wang M., Rule S., Zinzani P.L., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 391 (10121): 659–667.
10. Le Gouill S. et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica.* 2024. Jan, 1; 109(1): 343–350.
11. Tam C.S., Muñoz J.L., Seymour J.F., et al. Zanubrutinib: past, present, and future. *Blood Cancer J.* 2023; 13 (1): 141.
12. 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.* 2022. 139 (21): 3148–3158.

Review of Targeted Therapy for Mantle Cell Lymphoma

Yu.V. Batukhtina, PhD^{1,2}, R.A. Zukov, PhD^{1,2}

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Yulia V. Batukhtina, y.batukhtina@mail.ru

Mantle cell lymphoma (MCL) is a type of aggressive lymphoma that can vary in its course, ranging from slow-growing cases that may not require treatment for many years, to highly aggressive cases with a poor prognosis. Two important prognostic factors, regardless of the specific clinical presentation, are the rate of cell proliferation and the expression of the p53 protein.

Understanding the biological processes that lead to the development and progression of MCL, as well as the intricate interactions between different components involved in B-cell signaling, has led to the identification of several potential therapeutic targets for MCL. These include molecules that regulate the Bruton's tyrosine kinase (BTK) signaling pathway, which plays a crucial role in B-cell maturation and immune function.

The FDA has approved several BTK inhibitors, such as Ibrutinib and Zanubrutinib, for use in treating MCL patients. These drugs work by blocking the activity of BTK, which can help slow down the growth and spread of MCL cells.

Acalabrutinib is another BTK inhibitor that is currently under investigation for the treatment of MCL. In the analysis of Acalabrutinib treatment for 124 patients, the median durations of response, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) were 28.6, 22, and 59.2 months, respectively. This was after a median follow-up of 38.1 months. These results are longer than those reported in the combined analysis of Ibrutinib.

When analyzing the treatment with Ibrutinib for 370 patients with relapsed or refractory MCL, the median durations were 21.8, 12.5, and 26.7 months for response, PFS, and OS, respectively. The median follow-up time was up to 41.4 months.

Similarly, in a combined analysis of Zanubrutinib treatment for relapsed or refractory MCL in 112 patients, the medians were 24.9, 25.8, and 38.2 months for response, PFS, and OS. The median follow-up was 24.9 months.

We would like to emphasize that the proportion of patients with blastoid or pleomorphic histology was 12% (44 patients) in the Ibrutinib group and 13% (140 patients) in the Zanubrutinib group. ORR (80.8%) was observed in patients with blastoid/pleomorphic morphology who were treated with Acalabrutinib, Ibrutinib, and Zanubrutinib. These results confirm the long-term efficacy and safety of BTK inhibitor therapy in the treatment of relapsed/refractory MCL.

Keywords: mantle cell lymphoma, targeted therapy, Bruton tyrosine kinase inhibitors