

Жизнь после ибрутиниба: успешное лечение 2 больных лимфомой из клеток зоны мантии с рецидивом после терапии ибрутинибом

Вабищевич Р.И., Стадник Е.А., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Кузин С.О., Басек И.В., Рыжкова Д.В., Тимофеева Н.С., Зарицкий А.Ю

ФГБУ «СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Ингибитор тирозинкиназы Брутона – ибрутиниб – является эффективным препаратом для лечения лимфомы из клеток зоны мантии. Несмотря на хорошие показатели ответа на терапию, у части пациентов может наступать рецидив заболевания. Существует представление, что терапия ибрутинибом у больных ХЛЛ и ЛЗМ может приводить к развитию резистентности к последующим линиям терапии (Mitchel R. Smith. Blood. 2016 и Jain P, Keating M, Wierda W, et al.. Blood. 2015).

Мы описываем 2 клинических случая успешного достижения полной ПЭТ-негативной клинико – гематологической ремиссии после проведения режима R-BAC и последующей ВДТ/аутоТГСК у пациентов с рецидивом лимфомы из клеток зоны мантии, получавших ранее терапию ибрутинибом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2 пациента с рецидивной/резистентной лимфомой зоны мантии IV стадии . Оба пациента были предлечены 3 линиями химиотерапии, в том числе высокодозной. В качестве 4 линии терапии один пациент длительно принимал ибрутиниб в монорежиме в течение 34 месяцев с достижением полной ремиссии, после которой развился рецидив (появление новых лимфоузлов в брюшной полости, поражение ЖКТ); у второго пациента была отмечена резистентность к ибрутинибу, клиника бурной прогрессии после 1 курса. Далее обоим пациентам проведены курсы полихимиотерапии в режиме R-BAC с последующей ВДТ/аутоТГСК.

Оценка ответа осуществлялась стандартными методами обследования с включением гистологии костного мозга и ПЭТ-КТ.

Пациентам выполнено рестадирование заболевания после проведения ВДТ/аутоТГСК.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

1) Пациент с лимфомой зоны мантии с 4 предшествовавшими линиями терапии (включая R-DHAP) с достижением ПЭТ негативной стойкой ремиссией после R-BAC и выполнения аутологичной трансплантации.

Пациент А.А.Д. 11.03.1968 г.р. (47 лет). 22.08.2011 в возрасте 43 лет был установлен диагноз лимфомы из клеток зоны мантии, верифицированным на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата миндалины. Иммунофенотип опухоли: CD43(+), CD79a(+), CD5(+), CD20 (++) cyclin D1(+), CD10(-) CD23(-), CD200(-) Ki67- 70%.

Стадия заболевания IIA (поражение левой небной миндалины, поднижнечелюстных лимфоузлов, шейных слева, надключичных слева, лимфоузлов верхнего средостения)

По месту жительства проведено 4 линии терапии:

1 линия с 08.2011–30.08.12 г.: 6 курсов СНОЕР, ДЛТ на левую небную миндалину и нижнечелюстные л/у слева СОД30 Гр , поддерживающая терапия ритуксимабом – 4 введения 1 раз в 2 месяца).

Ответ на терапию – достижение частичной ремиссии, которая сохранялась 1 год.

Прогрессия заболевания от 11.2012 в виде увеличения шейно-надключичных лимфоузлов, лимфоузлов в проекции щитовидной железы.

2 линия – режим R-DHAP 30.12.12–02.01.2013:

Во время стандартного перерыва, 16.01.13 – развитие клиники бурной прогрессии заболевания – увеличение среднешейного лимфоузла слева более чем в 2 раза (42х22 мм, протяженностью 82 мм), вновь появилось образование в области щитовидной железы. Появились симптомы сдавления органов шеи.

3 линия терапии «бортезомиб+ ритуксимаб». 1 курс с 18.01.13. 2 курс с 08.02.13

На фоне 2 курса терапии с 11.02.13 – клиника прогрессии заболевания в виде значимого нарастания объема опухоли в шейно-надключичной области.

С 26.02.12 г. 4 линия терапии ибрутиниб 560 мг/сут (1 курс = 21 день).

На 2 курсе – вновь клиника бурной прогрессии в виде значимого нарастания лимфоузлов шеи (83х62 мм, протяженностью до 118 мм), отека мягких тканей шеи.

5 линия терапии: «R-BAC» 1 курс с 27.03.2013.

Осложнения: анемия 2 ст., тромбоцитопения 4 ст., фебрильная нейтропения 3–4 ст.

Восстановление гемопоэза к Д14

Эффект на 1 курсе химиотерапии: редукция размеров лимфоузлов более чем на 80%, нормализация соматического статуса.

Выполнена стимуляция Г-КСФ с целью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. (забрано достаточное количество – 7,56х10*6/кг).

«R-BAC» №2 с 25.04.2013.

Осложнения: нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 4 ст., анемия 2 ст., острый бронхит 2 ст., стоматит 2.

Эффект – дальнейший регресс опухолевой массы (более 90%), критерияльно – частичная ремиссия.

Выполнена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, режим кондиционирования BeEAM с 24.05.13г

31.05.13 г. – реинфузия гемопоэтических стволовых клеток крови в количестве 7,56х10*6/кг.

23.07.2013 по результатам ПЭТ зарегистрирована полная ПЭТ (-) ремиссия заболевания, сохраняющаяся до настоящего времени (35 месяцев)

До июля 2015 г. продолжалась поддерживающая терапия ритуксимабом.

2) Пациент с лимфомой зоны мантии с 4 предшествовавшими линиями терапии (4-я линия терапии ибрутинибом) с достижением ПЭТ негативной ремиссии после 5 линии.

Пациент К. 61 года с диагнозом лимфомы из клеток зоны мантии, верифицированным 22.06.2010 в возрасте 55 лет на основании данных гистологического, морфологического и иммуногистохимического исследований биоптатов ЖКТ.

Иммунофенотип опухолевых клеток: CD5(+), CD20(+), cyclin D1(+), CD3(-) CD23(-), CD10(-).

Стадия заболевания IVA (поражение миндалин, шейных, подчелюстного, внутригрудных, аксиллярных, паховых, абдоминальных л/у, ЖКТ, костного мозга)

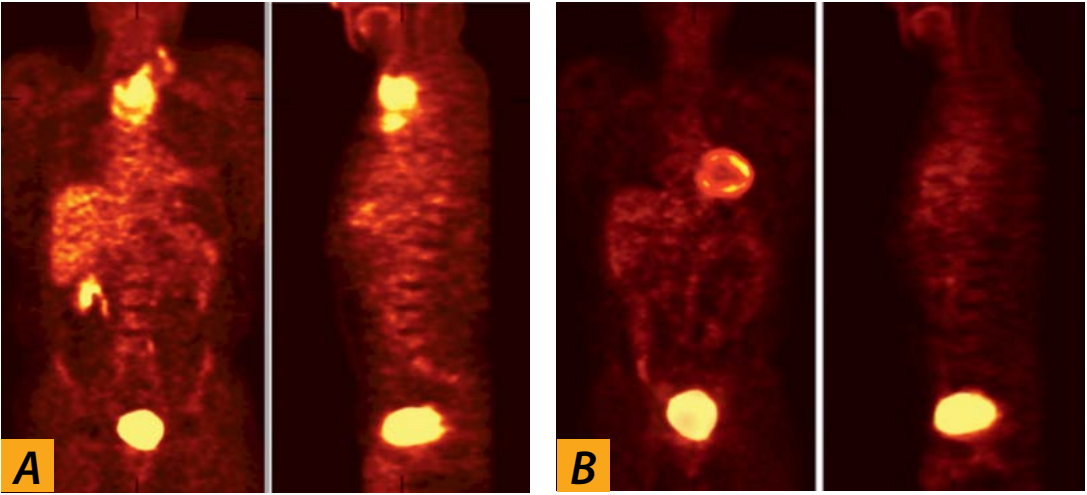


Рис. 1.

а) Результаты ПЭТ до проведения «R-BAC»

б) Результаты ПЭТ после АутоТГСКК



Рис. 2. Ответ на терапию

В анамнезе 5 линий терапии:

1 линия с 16.07.2010–6.11.2010: 6 курсов R-CHOP. Высокодозная химиотерапия не применялась в виду тяжелого соматического статуса пациента, большого объема опухоли в ЖКТ, крайне высокого риска перфоративных осложнений.

Ответ на терапию – полная ремиссия заболевания, которая длилась 7 месяцев.

Рецидив от 11.2011 по данным МСКТ в виде увеличения парааортальных (до 1,6 см) лимфоузлов и появления множества брыжеечных лимфоузлов (до 1,75 см).

2 линия терапии с 13.04.12–04.06.12 лениалидомидом (2 курса). Без ответа, с бурной прогрессией в виде нарастания лимфоаденопатии, увеличения объема опухоли в области миндалин до 3 степени. Из-за высокого риска обтурации верхних дыхательных путей пациенту назначена ПХТ в режиме RVD.

3 линия 08.06.12–11.10.12.12.12: 6 курсов RVD.

Переносимость удовлетворительная, без осложнений. Эффект – частичная ремиссия, длительностью 7 месяцев.

В феврале 2013 по данным КТ и ФГДС – прогрессия заболевания в виде нарастания объема опухолевой массы и появления новых лимфоузлов в органах брюшной полости, инфильтрация параорбитальной клетчатки, эндоскопически – картина поражения желудка (ранее определялась, гистологически подтверждено).

С 04.04.2013 4 линия ибрутинибом 560 мг/сут. 05.06.13 достигнута частичная ремиссия заболевания, которая углубилась до полной (Cheson) к 11.10.13 г., а 14.05 2015 г. Была доказана ПЭТ-негативность. Всего ремиссия сохранялась 20 месяцев.

12.01.2016г – признаки рецидива лимфомы в виде увеличения ранее определяемых лимфоузлов в брюшной полости, появления новых.

5 линия терапии – R-BAC №1 с 01.02.2016. Переносимость удовлетворительная. Осложнения: анемия 2 ст., тромбоцитопения 2 ст., фебрильная нейтропения 4 ст. Ответ – уменьшение проявлений интоксикационного синдрома, регресс диспепсических симптомов, уменьшения объема пальпируемых лимфоузлов.

С 01.03.16 – R-BAC №2. Переносимость удовлетворительная. Из осложнений: развитие анемии 2 ст., тромбоцитопении 3 ст., нейтропии 4 ст.

Достигнута полная ремиссия (по Cheson) от 02.04.16.

С 30.03.2016 г. – R-BAC №3. Перенес удовлетворительно. Гематологическая токсичность: анемия 2 ст., тромбоцитопения 3 ст., нейтропения 4 ст.

Выполнена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, режим кондиционирования “LEAM” с 26.04.2016 г.

Инфузия ауто-ГСК 04.05.2016 г.

Восстановление гранулопоэза на Д11. Восстановление тромбоцитопоэза на Д31.

30.05.2016 по данным ПЭТ КТ всего тела зарегистрирована полная ПЭТ (-) ремиссия заболевания.

Трепанбиопсия костного мозга 23.06.16 № 2880-89/2016: нормоцеллюлярный костный мозг без признаков ранее верифицированный неходжжкинской лимфомы.

Выписан на амбулаторный этап для продолжения специфической терапии ритуксимабом в режиме поддержки в течении 2 лет.

По настоящее время сохраняется полная ремиссия заболевания (4 месяца).

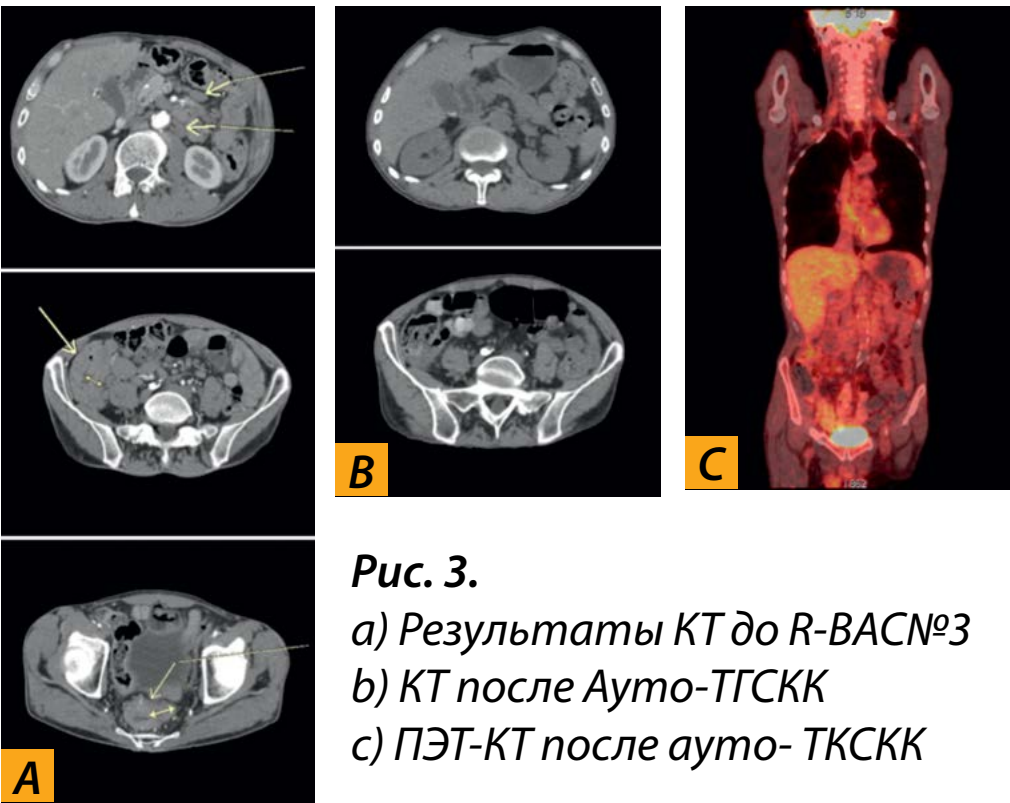


Рис. 3.

а) Результаты КТ до R-BAC№3

б) КТ после Ауто-ТГСКК

в) ПЭТ-КТ после ауто- ТГСКК

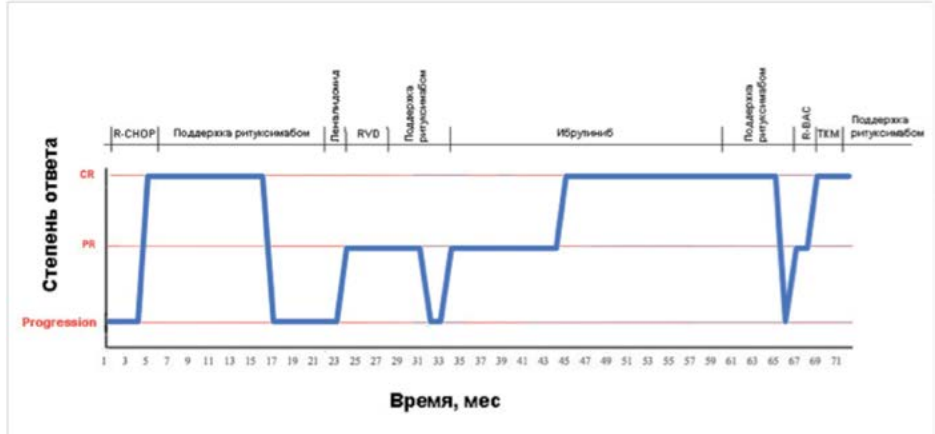


Рис. 4. Ответ на терапию

РЕЗУЛЬТАТЫ

У обоих достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия заболевания 34+ и 3+ мес.

ВЫВОДЫ

Предлеченность ибрутинибом не приводит к развитию резистентности к последующим линиям терапии. Режим R-BAC с последующей ВДТ/аутоТГСК позволяет достигнуть длительной и глубокой ремиссии у тяжело предлеченных (включая ибрутиниб) резистентных/рецидивных пациентов.