

Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза

¹Дмитриева Е.А., ¹Никитин Е.А., ²Пантелеев М.А., ³Емелина Е.И., ¹Иванова В.Л., ¹Кочкарева Ю.Б., ¹Лазарев И.Е., ¹Маркова Е.Е., ¹Панкрашкина М.М., ¹Новицкая Н.Г., ¹Глазунова В.В., ¹Шубина А.В., ¹Черныш С.А., ¹Хуажева Н.К., ⁴Наумова Е.В., ⁴Луговская С.А., ⁴Почтарь М.Е., ⁵Обухова Т.Н., ¹Виноградова О.Ю., ³Гендлин Г.Е., ¹Птушкин В.В.

¹ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

²Лаборатория клеточного гемостаза и тромбоза ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

³Кафедра госпитальной терапии №2 Российского национального исследовательского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Кафедра клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

⁵Лаборатория кариологии ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, Москва, Россия

ЦЕЛЬ

В работе представлены результаты наблюдательного исследования ибрутиниба у больных ХЛЛ, проведенного на базе городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Основная цель исследования состояла в анализе осложнений ибрутиниба и идентификации факторов, влияющих на переносимость и режим приема препарата. Второстепенные цели – оценка общего эффекта, бессобытийной и общей выживаемости.

МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с ХЛЛ, имеющие показания к проведению терапии ибрутинибом. Пациенты получали ибрутиниб в дозе 420 мг в день, постоянно, ежедневно, до прогрессии или неприемлемой токсичности. Побочные явления оценивались с помощью общих терминологических критериев по нежелательным явлениям Национального института рака США (CTCAE, версия 4). Гематологические осложнения оценивались в соответствии с рекомендациями IWCLL 2008. Исследование проводилось в формате «по намерению лечить».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 153 пациента. Медиана возраста составила 65 (32–91), было включено 105 мужчин (70%) и 45 женщин (30%). Состояние 30 больных (20%) по шкале ECOG было оценено более, чем на 3 балла. У 51 больного (34%) выявлялась стадия С. Делеция 17p / мутации TP53 была выявлена у 42 из 124 пациентов, у которых она определялась (34%). У 90 пациентов был диагностирован рефрактерный хронический лимфолейкоз. Медиана числа линий в терапии в анамнезе равнялась 3 (1–9). Медиана срока приема ибрутиниба составила 12,6 месяцев.

Прием ибрутиниба ассоциировался с умеренной токсичностью, большинство осложнений имели 1 и 2 степень тяжести. Самым частым осложнением в нашей выборке больных была кровоточивость: по крайней мере одно геморрагическое проявление случилось у 54% больных. Из гематологических осложнений чаще всего отмечалась тромбоцитопения (35%). Нейтропения <1,0 x 10⁹/л отмечена у 6 больных (оценивалось только у больных с уровнем нейтрофилов > 1,5 x 10⁹/л до начала терапии). Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта выявлены у 76 пациентов (53%). Фибрилляция предсердий возникла на фоне исходно синусного ритма у 7 пациентов. Суммарно зарегистрировано 198 эпизодов инфекций у 96 больных (64%), при этом инфекции более III степени тяжести развились у 26%. У пациентов, получавших 2 и менее линии терапии частота тяжелых инфекций составила 2,5 на 100 пациенто-месяцев, в то время как у пациентов, получавших 3 и более линии терапии – 7 на 100 пациенто-месяцев (p = 0,01).

При медиане длительности приема ибрутиниба 12,6 месяцев лечение в монорежиме продолжают 119 больных (78%). 34 пациента прекратили лечение или к ибрутинибу был добавлен другой препарат в связи с прогрессией. Причины прекращения терапии представлены на рис. 1. Тяжелые инфекции, приведшие к перманентному прекращению приема препарата развились у 8 пациентов (5%). Вторые опухоли были выявлены у 7 больных (4,5%). Шесть пациентов прекратили лечение по другим причинам (кардиальные события – 4 случая, выраженный болевой синдром – 1 случай, реактивация HBV-инфекции – 1 случай). Двоим пациентам была проведена трансплантация аллогенных стволовых клеток. Назначение нового варианта терапии по поводу ХЛЛ и его осложнений потребовалось 8 больным (5%). Из них у 4 пациентов (2,5%) отмечена прогрессия ХЛЛ. У 4 пациентов на фоне лечения наблюдалось развитие аутоиммунных осложнений (2 случая АИГА и 2 случая ИТП). Этим пациентам к лечению был добавлен обинутузумаб или преднизолон на фоне продолжающейся терапии ибрутинибом. Синдром Рихтера был диагностирован у 3 больных. На рис. 2 представлена кумулятивная частота развития этих осложнений. Все случаи прогрессии ХЛЛ произошли после 1,5 лет приема препарата. Аутоиммунные осложнения de novo наблюдались в сроки 6, 15, 16 и 19 месяцев приема. Все случаи синдрома Рихтера констатированы на сроках до 6 месяцев приема препарата. Тяжелые и фатальные инфекции наблюдались преимущественно в первые месяцы приема. Частота других осложнений не имеет характерного распределения, плато не достигнуто.

Оценка ответа была возможна у 138 больных. Из них общий ответ составил 89%. Общая выживаемость к 10 месяцу наблюдения составила 90. Анализ предиктивных

Рис. 1. Причины прекращения терапии ибрутинибом

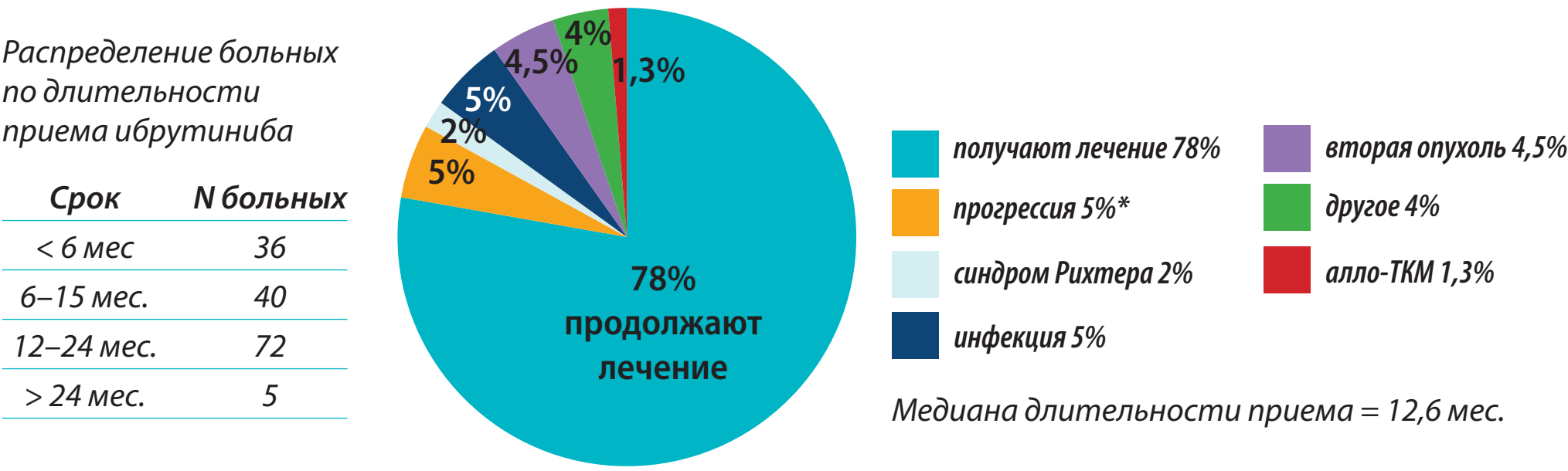


Рис. 2. Кумулятивная частота случаев прекращения терапии

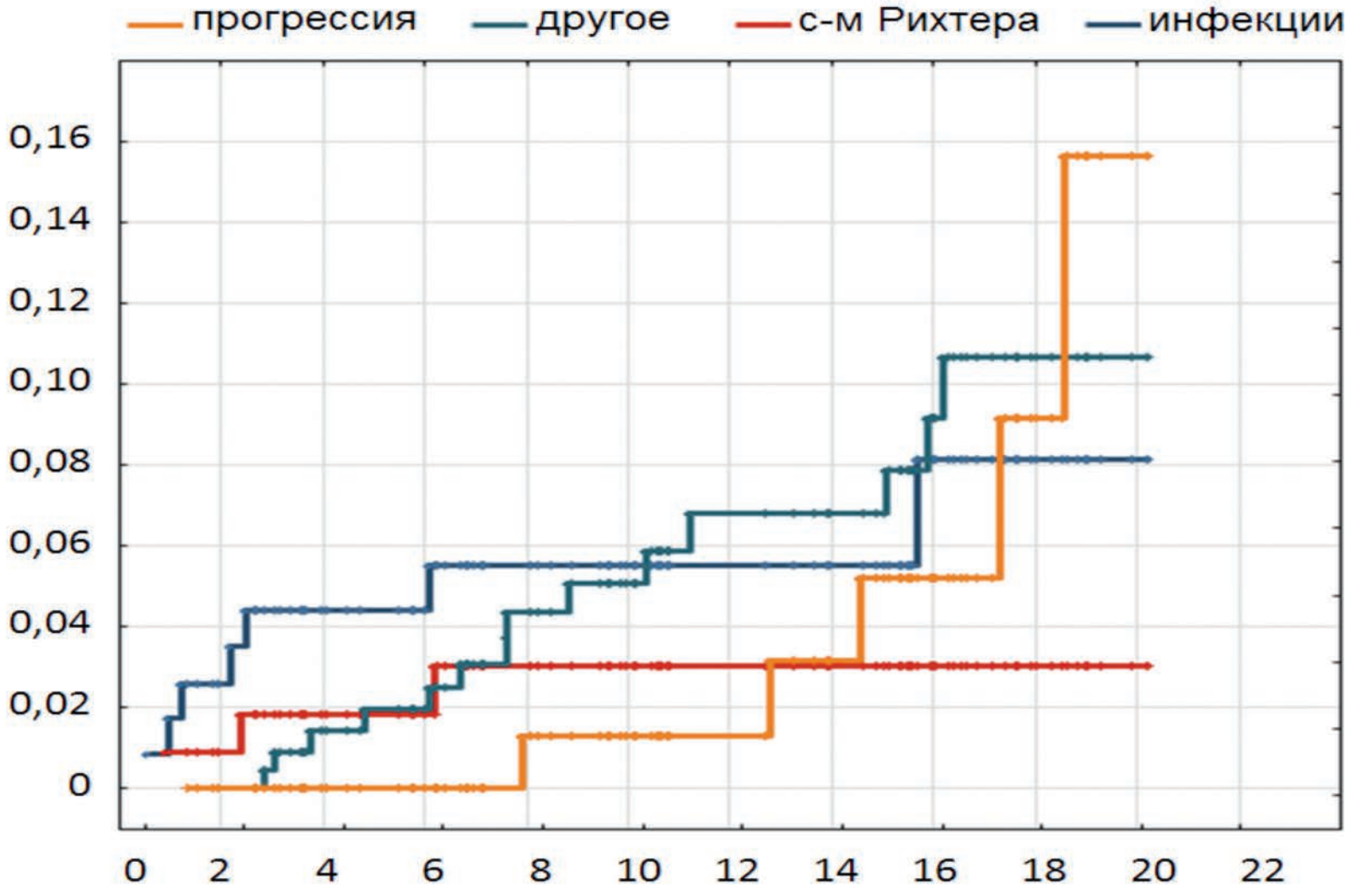
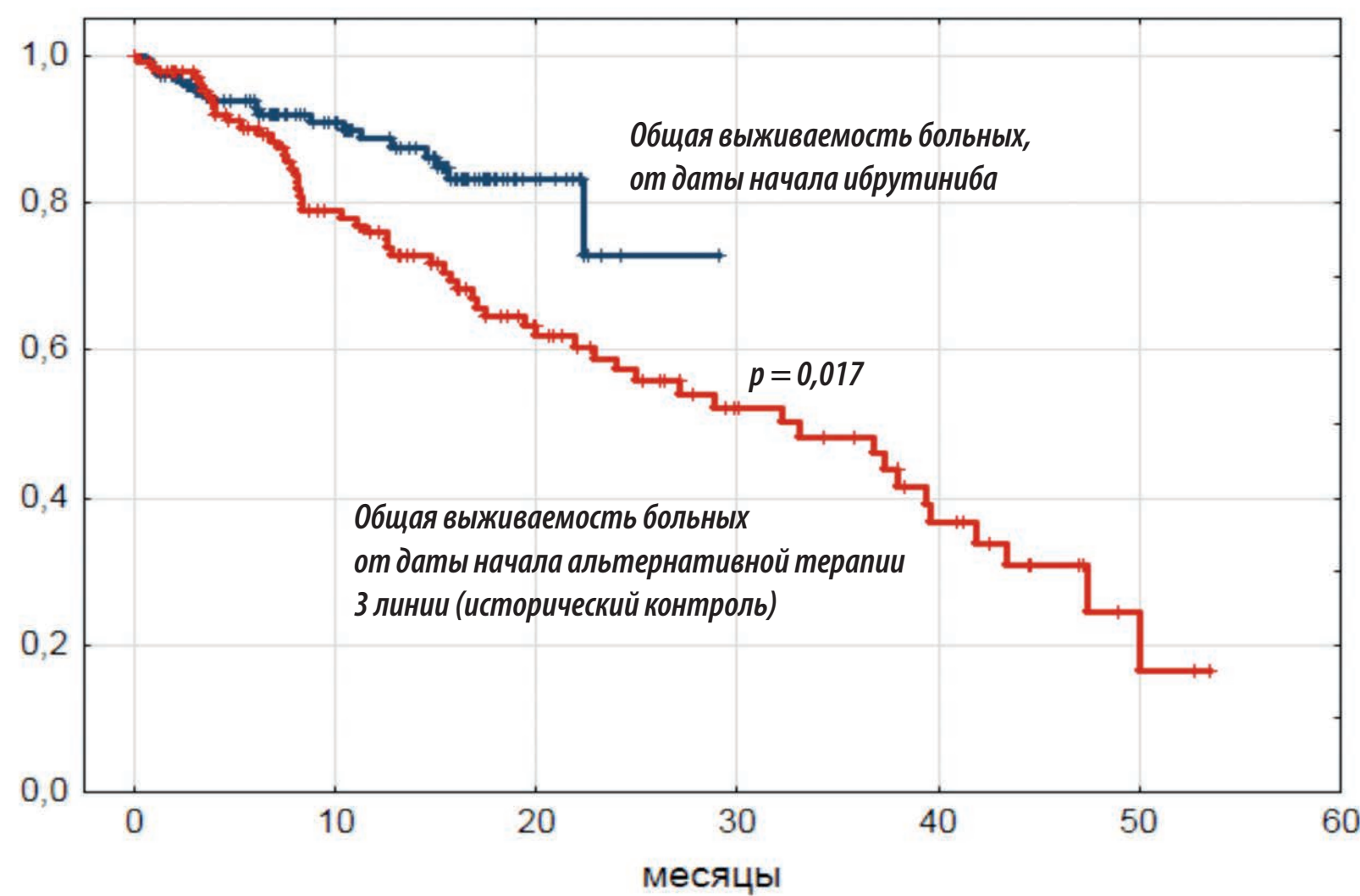


Рис. 3. Сравнение общей выживаемости больных, получающих ибрутиниб и группы пациентов, получавших альтернативную терапию 3 линии



факторов при сроке наблюдения 12 мес позволил выявить значение ECOG и числа линий терапии. (данные не показаны). Сравнение с историческим контролем показывает, что общая выживаемость больных на ибрутинибе достоверно превосходит выживаемость пациентов, получавших терапию 3 линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ибрутиниб обладает высокой эффективностью в лечении рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ. Терапия ибрутинибом приводит к достоверному увеличению общей выживаемости больных. Эффективность ибрутиниба зависит от числа линий терапии в анамнезе. При медиане срока наблюдения 12 мес., лечение продолжают 78% больных. Характер его токсичности отличается от химиотерапии. Ведущими причинами преждевременного прекращения терапии являются инфекции и кардиальные осложнения. Мы не наблюдали случаев первичной рефрактерности к ибрутинибу, несмотря на значительную предлеченность нашей выборки больных. Прогрессия ХЛЛ наблюдалась всего у 2,5% больных и во всех случаях произошла после 1,5 лет приема препарата. Довольно высокая частота вторых опухолей, возникших de novo (4,5%) требует дальнейшего анализа.