

Ибрутиниб в качестве префазы перед «терапией спасения»

Вабищевич Р.И., Стадник Е.А., Алексеева Ю.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

У пациентов, страдающих лимфомой зоны мантии, стандартной терапией, позволяющей достичь лучших результатов выживаемости, является высокодозная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией ГСК. Проведение подобной терапии не является опцией у пожилых больных и пациентов с тяжелым коморбидным статусом, возможно применение только сдерживающей терапии. Перспективным представляется использование ибрутиниба у подобного контингента больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Представляется клинический случай больного рецидивом с лимфомой зоны мантии IVB, bulky, с плохим соматическим статусом (ECOG 4) и рефрактерным течением к предыдущим 4 линиям терапии (СНОЕР, монотерапия ритуксимабом, R-CVP, FCR), у которого проведение короткого курса лечения ибрутинибом в монорежиме (560 мг/сутки) в течение 2 недель привела к достижению частичной ремиссии, улучшению соматического статуса. Это позволило провести интенсификацию лечения (R-BAC №2) с последующей ВДТ(BeEAM)/аутоТГСК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 44 лет с исходным диагнозом (от 2010 г). лимфоплазмочитарная лимфома, IVB ст. с существенной предлеченностью в виде **33 курсов химиотерапии в режиме “СНОЕР”, (суммарная доза антрациклинов ~ 2900 мг), 4 введенных ритуксимаба, 1 курса в режиме “R-CVP”, 1 курса “FCR”,** госпитализирован 05.02.2016 в отделение гематологии №2 ФГБУ СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова с прогрессией опухоли.

По результатам обследования пациенту установлен диагноз: Лимфома зоны мантии, IVB ст., с поражением шейных, надключичных, подмышечных, паховых лимфоузлов с обеих сторон, лимфоузлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, орбиты, печени, селезенки, почек, желудка, 12-ти перстной кишки, дистального отдела тонкой кишки, костного мозга, нейролейкоз.

Иммунофенотип опухолевых клеток: CD19+CD5+CD23-CD79b+CD20bright+CD-22dim+CD200-CD38+CD43- IgM+IgD+/- Кappa+Lambda-. ИГХ биоптата л/у и слизистой желудка: CD20 (+), CD79a(+), CD5 (+), CyclinD1 (+), Ki67<10 %.

Состояние пациента было тяжелым нестабильным. Тяжесть состояния была обусловлена выраженным синдромом интоксикации на фоне большого объема опухоли (генерализованная массивная лимфоаденопатия (bulky), поражение ЖКТ (стенка желудка – 4 см), анемическим синдромом, фебрильной нейтропенией, массивной ТЭЛА, инфаркт-пневмонией, наличием флотирующего тромба в левой почечной вене, признаками инфекции в области ротоглоточного кольца Вальдейра-Пирогова (двусторонняя тонзилэктомия 13.01.2016), ассоциированным с Ps. aeruginosae, белково-энергетической недостаточностью III ст. на фоне катаболического синдрома и интоксикации, ограничением питания ввиду болевого синдрома в глотке и дисфагии (после перенесенной тонзилэктомии), асцитом, двусторонним гидротораксом. ECOG 4.

Пациент наблюдался в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Учитывая плохой соматический статус, тяжесть состояния, пациент не являлся кандидатом для проведения режима R-HyperCVAD.

Для уменьшения объема опухолевой массы принято решение начать специфическую терапию с приема ибрутиниба с монорежиме. С 06.02.2016 – **ибрутиниб** 560 мг\сут.

В связи с нейролейкозом, интратекально вводились метотрексат 15 мг, цитозар 40 мг, дексаметазон 4 мг. Переносимость терапии удовлетворительная. По данным МСКТ от 16.02.16 – достигнут положительный ответ в виде уменьшения объема лимфоаденопатии

на 54% через 2 недели лечения, уменьшения проявлений интоксикации, улучшения соматического статуса.

25.02.2016 г. **“R-BAC”№1** Пациент перенес удовлетворительно. Осложнения: анемия 3 ст., тромбоцитопения 4 ст., нейтропения 4 ст. Восстановление гемопоэза на Д19. После 1 курса значительное сокращение объема опухолевой массы, полный регресс симптомов интоксикации.

26.03.2016 г. **R-BAC №2** Переносимость относительно удовлетворительная. Осложнения: нейтропения 4 ст., анемия 3 ст., тромбоцитопения 4 ст. Эффект – нормализовались размеры лимфоузлов, печени, селезенки.

Проведен аферез ГПСКК 11.04.2016 г.

Выполнена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови: режим кондиционирования BeEAM с 25.04.2016 г.

Инфузия аутоГСК проведена 04.05.2016.

Восстановление гранулопоэза на Д+11 на фоне стимуляции Г-КСФ. Восстановление тромбоцитопоэза к Д+32.

02.06.2016 выполнена ПЭТ-КТ всего тела, по результатам которой зарегистрирована полная ПЭТ-негативная ремиссия.

Трепанбиопсия костного мозга № 2890-99/1016 10.06.16: гипоцеллюлярный костный мозг без признаков ранее верифицированный неходжжкинской лимфомы.

Длительность ремиссии на настоящий момент составляет 3 месяца.

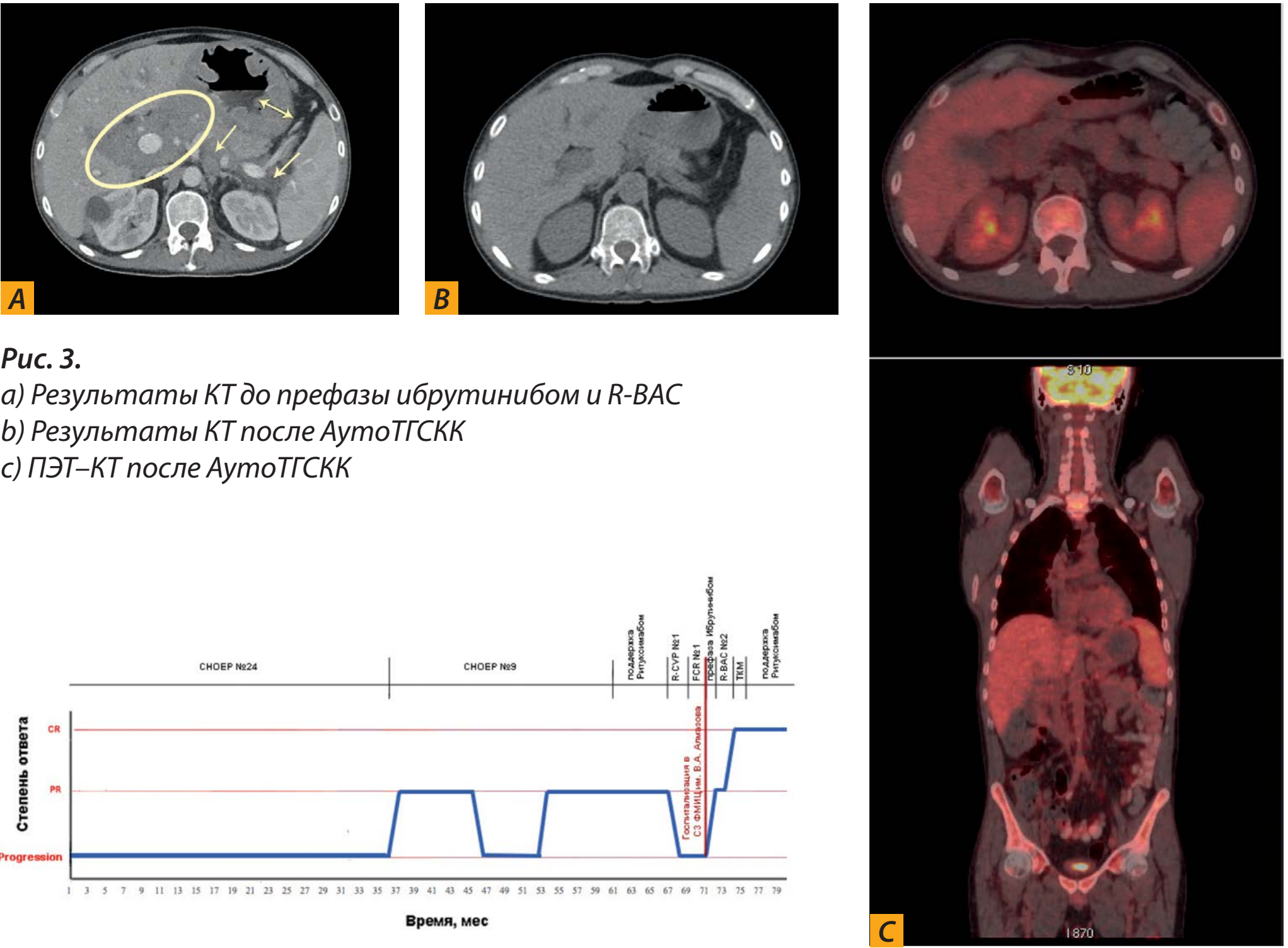


Рис. 3. а) Результаты КТ до префазы ибрутиниба и R-BAC б) Результаты КТ после АутоТГСКК в) ПЭТ-КТ после АутоТГСКК

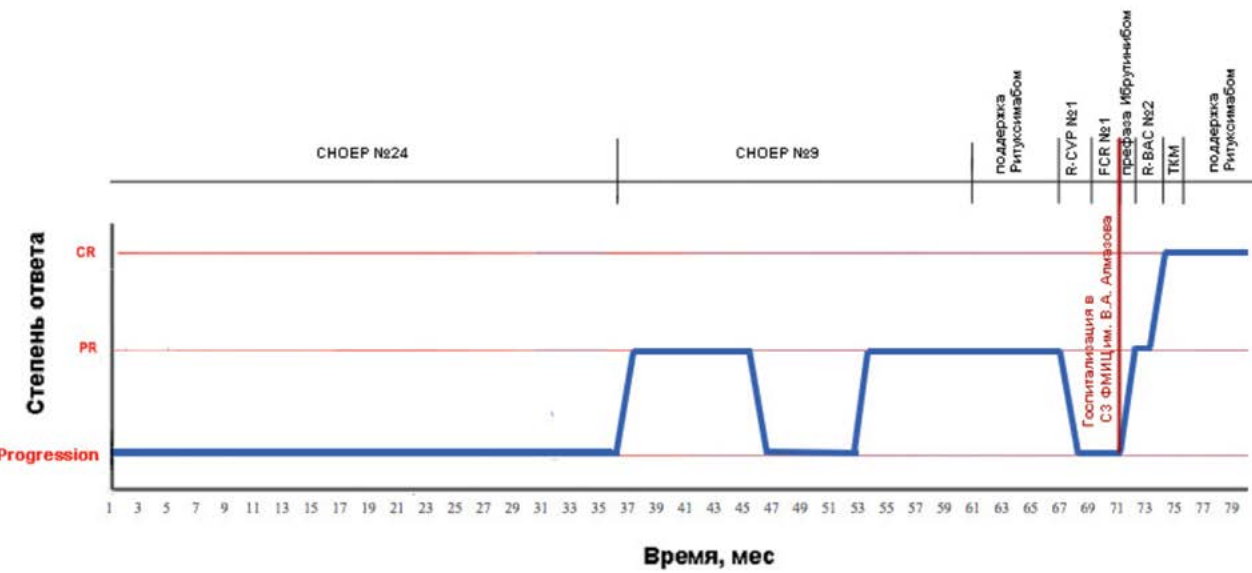


Рис. 4. Ответ на терапию

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ПЭТ-КТ достигнута ПЭТ-негативная ремиссия 3+ мес.

ВЫВОДЫ

Данный клинический случай демонстрирует возможность достижения быстрого циторедуктивного эффекта у пациента с рефрактерным течением лимфомы зоны мантии, с плохим соматическим статусом при применении ибрутиниба в качестве префазы, без развития значимой токсичности. Улучшение клинического состояния пациента позволило интенсифицировать терапию, перейти в принципиально другую категорию больных-кандидатов для ВДТ/ТКМ и достичь полной ремиссии заболевания.