

Двухлетний опыт применения ибрутиниба при рецидивах и рефрактерном течении лимфомы из клеток мантии в реальной клинической практике

Воробьев В.И., Жеребцова В.А., Дубровин Е.И., Быченкова Л.А.,
Кочкарева Ю.Б., Муха Л.А., Иванова В.Л., Хуажева Н.К., Птушкин В.В.
ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) – редкий подтип В-клеточных лимфом, характеризующийся агрессивным течением с медианой общей выживаемости (ОВ) от 3 до 10 лет в зависимости от интенсивности индукционной терапии. У подавляющего большинства пациентов развивается рецидив заболевания, что соотносится с неблагоприятным прогнозом и медианой ОВ около 1 года.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности и токсичности монотерапии ибрутинибом у больных с рецидивами и резистентным течением (рец/реф) ЛКМ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Применение ибрутиниба у пациентов с рец/реф ЛКМ начато с апреля 2016 г. Тяжелый соматический статус, панцитопения, инфекционные осложнения, бластоидный вариант, значимое количество линий предшествующей терапии не являлись противопоказаниями для терапии ибрутинибом. Препарат назначали в дозе 560 мг 1 раз в день до прогрессии или достижения неприемлемой токсичности. Первичным критерием эффективности была длительность бессобытийной выживаемости (БСВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 20 апреля 2016 г. по 06 апреля 2018 г. терапия ибрутинибом начата у 42 пациентов. Медиана возраста составила 69 лет (диапазон 40–81); мужчины – 64%; ECOG > 2 – 14%; бластоидный вариант – 38%; медиана числа предшествующих линий терапии – 2 (диапазон 1–11). Частота ОО составила 85% (ПР 35%). Лечение ибрутинибом продолжается у 57% (24/42) с длительностью приема от 4 до 667 дней. Медиана БСВ – 365 дней (12 мес., 95% ДИ, 31-698). Медиана ОВ не достигнута. При бластоидном варианте медиана БСВ составила 3 мес. (92 дня), в альтернативной группе медиана не была достигнута и составила 76% на 12 месяцев (p < 0,001). Распространенные осложнения: миалгии и мышечные судороги – 57% случаев; диарея – 46%, (3 ст. в 5%); геморрагический синдром – 63% (все 1–2 ст.), инфекционные – 31%, нарушения сердечного ритма – 7%. В одном случае начало терапии ибрутинибом осложнилось нейтропенией 4 ст. Относительная интенсивность дозы составила более 98% (диапазон 91,6%–100%). Коррекция терапии из-за токсичности или планируемых оперативных вмешательств потребовалась 10 пациентам (24%), но никому не потребовалось полностью прекращать лечение из-за осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о применении ибрутиниба в реальной клинической практике сопоставимы с результатами международных многоцентровых исследований (PCYC-1104, SPARK и RAY). Благоприятный профиль токсичности и довольно высокая скорость ответа позволяют назначать данный препарат при тяжелом соматическом статусе, низком количестве форменных элементов крови и даже при наличии инфекционных осложнений.

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость 42 пациентов, принимающих ибрутиниб с рецидивом/резистентностью ЛКМ

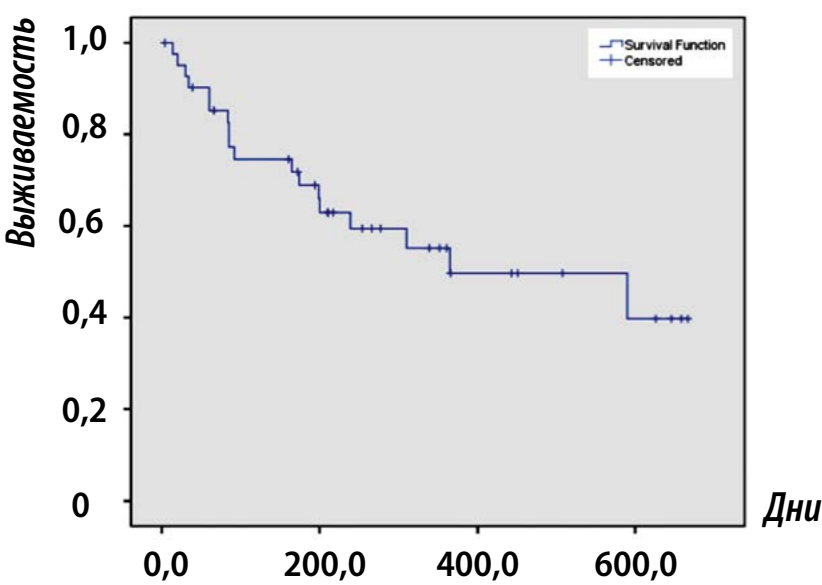


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от морфологического варианта ЛКМ

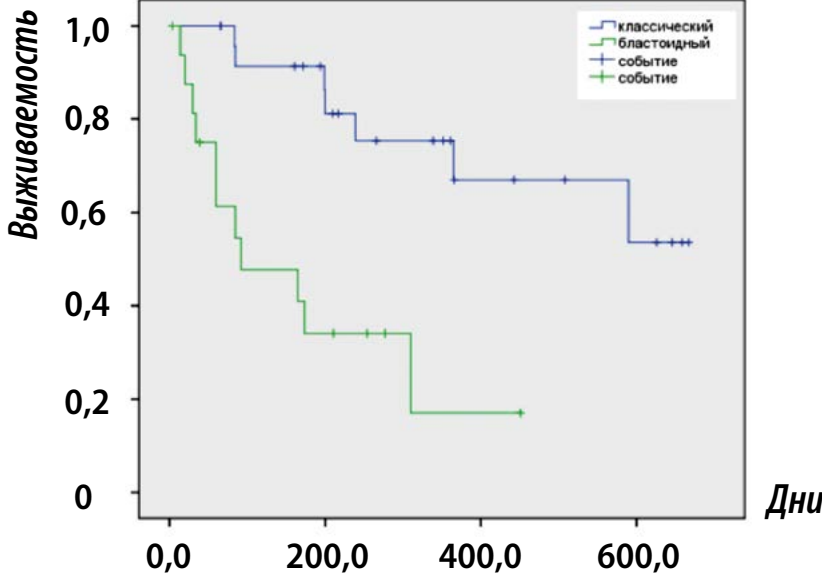


Рис. 3. Пример динамики ответа при терапии ибрутинибом. Терапия начата 05.05.2016 г.



Табл. 1. Характеристика 42 пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Процент (n = 42)
Мужчины	64%
Женщины	36%
Возраст на момент начала терапии:	
- моложе 65 лет	33%
- 65–74 года	43%
- 75 лет и старше	24%
Статус по шкале ECOG:	
- 0–2 балла	86%
- 3–4 балла	14%
Предшествующая терапия	
- 1 линия	38%
- 2–3 линии	45%
- 4 линии и более	17%
Морфологический вариант на момент начала терапии ибрутинибом:	
- классический	62%
- бластоидный	38%
Предшествующая терапия	
- ритуксимаб	100%
- СНОР-подобные схемы	79%
- бендамустин	62%
- цитарабин > 4 г/м² на курс	21%
- препараты на основе платины	14%
- бортезомиб	12%
- флударабин	12%
- гемцитабин	12%
- лучевая терапия	12%
- аутоТСКК	9,5%
Лейкоцитоз > 50 x 10⁹/л	7%
Bulky > 10 см	26%
Резистентность к последней линии терапии	43%

Табл. 2. Токсичность терапии ибрутинибом

Осложнение	Процент (количество)
Миалгии и мышечные судороги	
1–2 ст.	57%
3–4 ст.	0%
Диарея	
1–2 ст.	46%
3–4 ст.	5%
Тромбоцитопения 3–4 ст.	5%
Геморрагический синдром	
1–2 ст.	63%
3–4 ст.	0%
Нейтропения 3–4 ст	2,4%
Инфекционные осложнения	
1–2 ст.	21,5%
3–4 ст.	9,5%
Нарушения сердечного ритма	7%
«Перераспределительный лейкоцитоз» более 20 x 10⁹/л	7%
Перерыв в терапии ибрутинибом	
1–7 дней	9,5%
8–14 дней	2,4%
15 дней и более*	0%*
Снижение дозы ибрутиниба	
1–14 дней	14%
15 дней и более	2,4%
Развитие трещин кожи и ногтевых пластин	7%
«Перераспределительный лейкоцитоз» более 20 x 10⁹/л	21%
Артериальная гипертензия, коррекция терапии	21%

* без учета единственного случая самостоятельной отмены препарата не по медицинским показаниям

Рис. 4. Пример трещины кожи при терапии ибрутинибом

