

Опыт применения ибрутиниба у пациентов с ранними рецидивами и рефрактерным течением хронического лимфолейкоза

Стадник Е.А., Тимофеева Н.С., Стругов В.В., Миролюбова Ю.В., Никулина Т.С., Лазорко Н.С., Вирц Ю.С., Зарицкий А.Ю.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

ВВЕДЕНИЕ

Ранний рецидив (< 2лет) и делеция 17p (del17p) являются неблагоприятными прогностическими факторами для пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

Так же известно, что у пациентов, получивших ≥ 2 линий терапии стандартные иммунохимиотерапевтические возможности исчерпаны . Целью работы являлась оценка эффективности применения ибрутиниба у пациентов с ранними рецидивами по сравнению с больными, получившими 2 и более линии терапии, а также анализ частоты, глубины и продолжительности ответа на лечение у пациентов с del17p.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты терапии ибрутинибом 31 пациента (таб. 1). Медиана линий предшествующей терапии – 2 (1–10). У 9 из 27 (34%) обнаружена del17p (рис. 2).

Мутированный вариант IGVH-генов выявлен лишь у 1 из 12 пациентов (рис. 3).

У 15 пациентов ибрутиниб использовался в монотерапии, у 14 – в комбинации с ритуксимабом и у 2 с режимом R-BAC. Медиана продолжительности лечения составляет 18 месяцев (7–42+ месяцев).

В группу пациентов с ранним рецидивом входило 16 человек с медианой возраста 64 года (51–75 лет). В качестве первой линии 11 пациентов получили химиотерапию с бендамустином, 4 с флударабином и 1 – «хлорамбуцил+ обинтузумаб». У 7 (43%) обнаружена del17p.

15 человек получило ≥ 2 линий терапии. Медиана возраста – 59,5 лет (40–72 года). Медиана линий предшествующей терапии – 3. Del17p – у 2 (13%).

Рестадирование проводилось каждые 3 месяца, ответ оценивался в соответствии с критериями IWCLL (2008 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана времени наблюдения составила 18 мес. Общий ответ на терапию – 96%.

Через 6 месяцев от начала терапии преобладали частичные ответы – 68% (n = 23).

У 21 пациента период наблюдения составлял 12 месяцев. У 86% больных через год от начала терапии ибрутинибом сохранялся ответ, увеличивалось количество полных ответов – 47% (n = 10), остальную часть составляли 28% (n = 6) частичных ремиссий и 10% (n = 2) частичных ремиссий с лимфоцитозом. У 14% (n = 3) зарегистрирована прогрессия заболевания (рис. 6).

Медиана времени до достижения наилучшего ответа – 4 месяца (3–16 месяцев), до достижения полной ремиссии 9 месяцев (4–15 месяцев) (рис. 4).

Общая выживаемость (ОВ) – 87% , беспрогрессивная выживаемость (БПВ) – 77% (рис. 5).

У пациентов с del17p при медиане наблюдения 20,5 мес. (9–28+) зарегистрирована 1 прогрессия через 11 месяцев от начала приема ибрутиниба.

Через 1 год от начала терапии среднее значение МОБ составило 9,7% (0.015%–43,9%), ни одного МОБ-негативного ответа не достигнуто. Наименьший уровень МОБ наблюдался у 2 пациентов, получивших режим I-R-BAC (0,025% и 0,422%).

Пациенты с ранними рецидивами

Медиана наблюдения 21 мес. (7–28 мес.+). ОВ – 100%, БПВ – 94%.

К 12 месяцам – 55% полных ответов, 36% частичных ремиссий и 1 (9%) прогрессия (рис. 6).

У 7 пациентов (44 %) обнаружена del17p, в основном в сочетании с немутированным вариантом VH – генов, однако, общий ответ на терапию составил у них 100%. При медиане наблюдения в 21 месяц у пациентов с del17p из данной группы не было зарегистрировано на одной прогрессии заболевания.

Группу пациентов с рецидивами после 2 и более линий терапии составляют 15 человек.

ОВ достоверно ниже, чем в группе ранних рецидивов – 66% (p = 0,02), БПВ так же значительно ниже у более предлеченных больных (60%) (p = 0,034).

К 12 месяцам достигнуто 20% полных ответов (на 30% меньше, чем у группе ранних рецидивов), 40% частичных ремиссий и 20% частичных ремиссий с лимфоцитозом (рис. 6) 2 прогрессии (20%) ассоциированы с цитогенетическими поломками (del17p и del11q, del13q) в сочетании с немутированным вариантом VH-генов.

Отмечалась тенденция к более долгому достижению полной ремиссии по сравнению с первой группой: на момент 6 месяцев от начала терапии у пациентов с ранними рецидивами количество полных ремиссий составляло 19%, в то время, как у предлеченных больных всего лишь 7%.

Спектр нежелательных явлений на терапии ибрутинибом

Гематологическая токсичность была 1–2 ст, только у 2 (6%) пациентов отмечалась фебрильная нейтропения 3–4 ст.

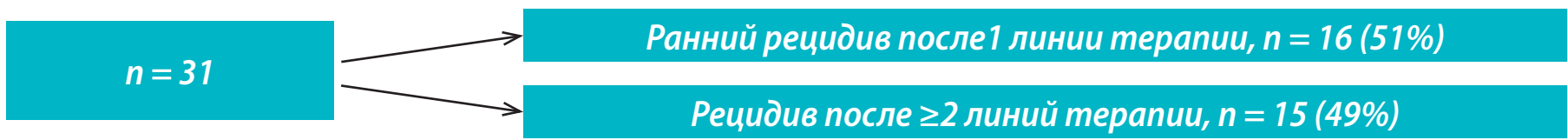
Геморрагический диатез 1–2 ст (петехальная сыпь и носовые кровотечения) – у 30% (n = 10). 10% (n = 3) – эпизоды диареи 1–2 ст. У 10% (n = 3) – артериальная гипертензия (на фоне длительного анамнеза гипертонической болезни). Пароксизмы фибрилляции предсердий у 10% (n = 3) также возникли лишь у пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе и были гемодинамически не значимы) (рис. 7).

Серьезные инфекционные осложнения зарегистрированы у 6% (n = 3) пациентов: пневмония у 6% (n = 2), сепсис у 6% (n = 2), фебрильная нейтропения у 6 % (n = 2).

Средний возраст пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями и нарушениями ритма 68 лет (62–75 лет).

Табл. 1. Характеристика пациентов (n = 31)			
Пол		FISH	
Мужчины	23 (74%)	Del17p	9 (29%)
Женщины	8 (26%)	Del11q	8 (25%)
		Tri12	3 (9%)
		Del13q	2 (7%)
		Нормальный кариотип	10 (32%)
Возраст		Bulky	
Медиана возраста	59 лет (42–75)	n	11 (35%)
Стадия		Предшествующая терапия	
A	5 (16%)	Флударабин-содержащие режимы	11 (35%)
B	15 (49%)	Бендамустин-содержащие режимы	22 (70%)
C	11 (35%)	Хлорамбуцил (+/- обинтузумаб)	3 (9%)

Рис. 1. Показания к началу терапии ибрутинибом



Отмечались единичные случаи токсико-аллергического дерматита (1) степени, артралгий и дебют аутоиммунной гемолитической анемии.

У одного пациента на фоне терапии ибрутинибом выявлена мукокутанная EBV-ассоциированная язва пищевода, однако, связь с принимаемым препаратом сомнительна.

Всего 5 летальных исходов: 2 – от прогрессии ХЛЛ, 1 – рак поджелудочной железы и 1-прогрессия печеночной недостаточности на фоне активного гепатита С и один случай синдрома Рихтера в варианте лимфомы Ходжкина.

ВЫВОДЫ

Ибрутиниб эффективен у пациентов с ранними рецидивами ХЛЛ и у больных с 2 и более линиями терапии в анамнезе.

В раннем рецидиве показатели ОВ и БПВ достоверно выше по сравнению с назначением после 2 и более линий предшествующей иммунохимиотерапии (ОВ 100% vs 66%, БПВ – 94% vs 60%).

У больных с del17p при медиане наблюдения 20,5 мес. (9–28+) зарегистрирована только 1 прогрессия заболевания.

Отмечается снижение количества опухолевых клеток в костном мозге, но к 1 году терапии не достигнуто ни одной МОБ-негативной ремиссии. Более глубокая элиминация клона произошла у пациентов, получивших ибрутиниб в комбинации с режимом R-BAC.

Отмечалась хорошая переносимость и низкая токсичность препарата, не было ни одного летального исхода от инфекционных осложнений.

Рис. 2. Цитогенетика

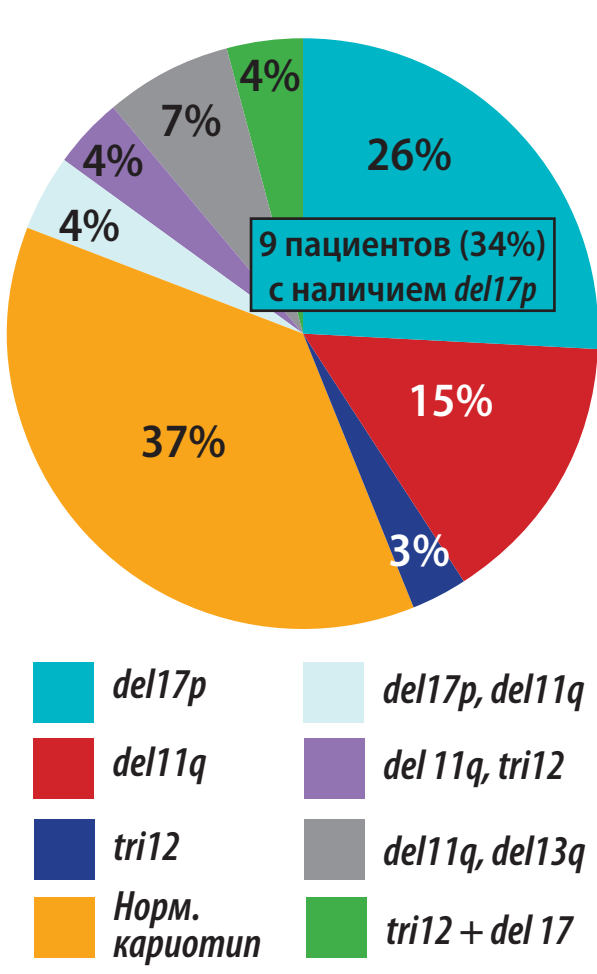


Рис. 3. Мутационный статус IGVH-генов

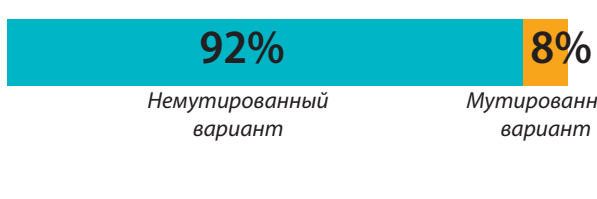


Рис. 5. Динамика глубины ответа на терапии ибрутинибом

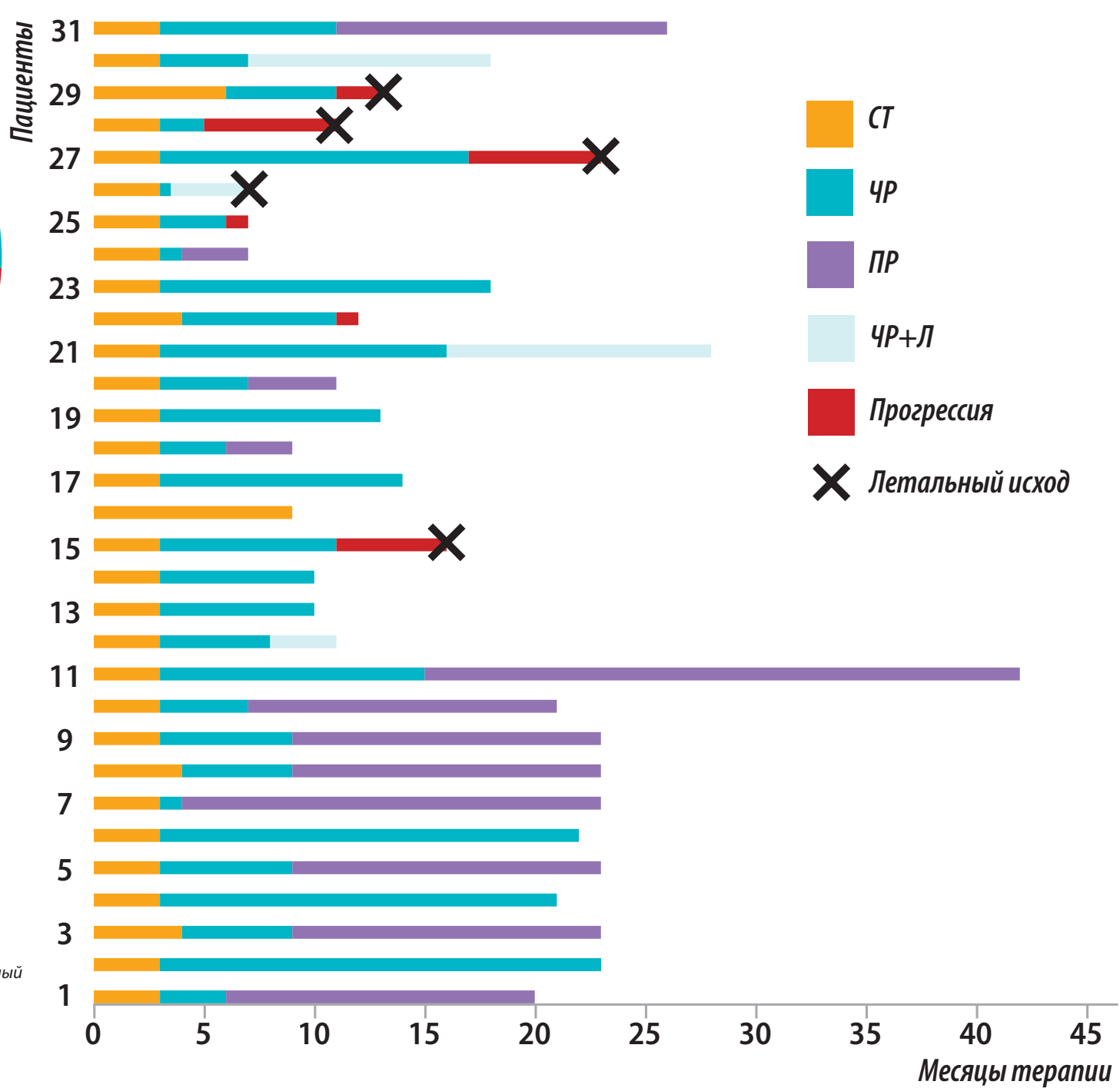
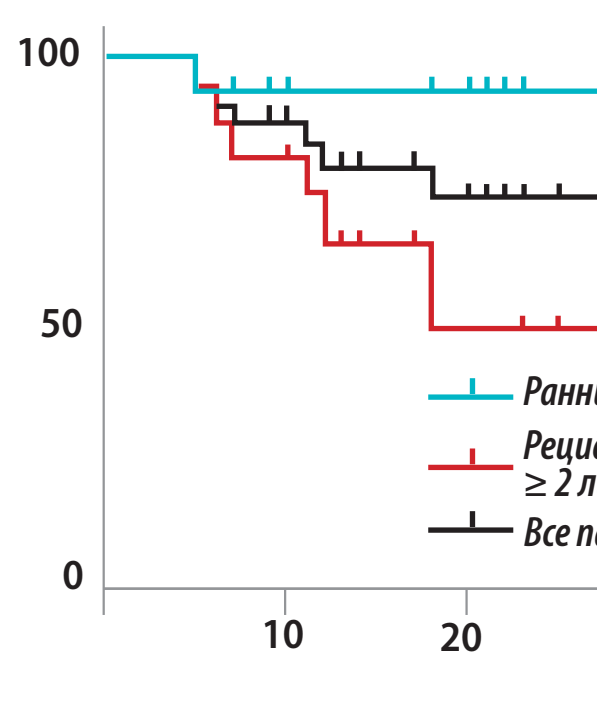


Рис. 6.

Беспрогрессивная выживаемость, %



Общая выживаемость, %

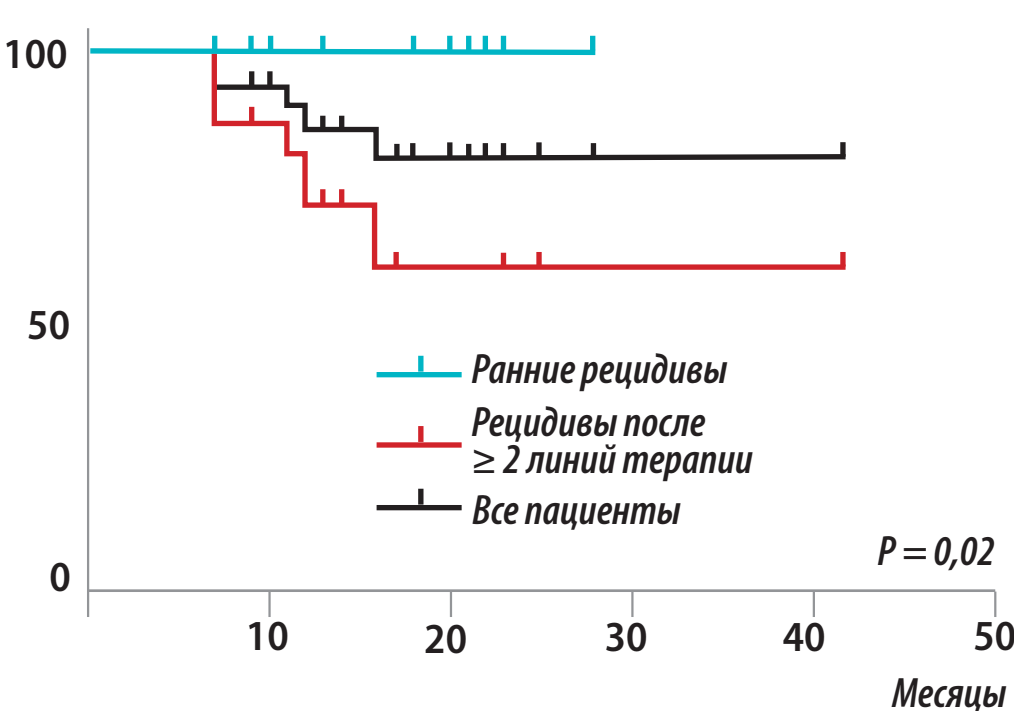


Рис. 7. Динамика ответа на терапию ибрутинибом через 3, 6 и 12 месяцев

