Клиническая онкогематология. 2017;10(3):282–6

Clinical oncohematology. 2017;10(3):282–6

ИНТЕРВЬЮ

INTERVIEW

Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза

Интервью с Е.А. Никитиным[1]

[1] Д-р мед. наук, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Интервью проводил д-р мед. наук, профессор Е.А. Османов

Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia

Interview with E.A. Nikitin[1]

[1] MD, DSci, Head of Day Patient Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy, SP Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow

Interviewer: Prof. E.A. Osmanov, DSci

1. Роль и место режима FCR в современной терапии хронического лимфолейкоза. Если «да», то «кому»?

В соответствии с последними рекомендациями наших экспертов по лечению хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) FCR показан всем пациентам, которые могут этот режим перенести, кроме больных с нарушениями гена *TP53*. Речь идет о пациентах без значимых сопутствующих заболеваний, с адекватной почечной функцией и с хорошим функциональным статусом, без гериатрических синдромов. До последнего времени FCR оставалась наиболее эффективной схемой в лечении ХЛЛ. К сожалению, этот режим небезопасен, в особенности у пожилых пациентов. Так, если у молодых пациентов глубокая нейтропения развивается в

© 2017 практическая медицина

34 % случаев, а частота тяжелых инфекций составляет 25 %, то у пожилых и нейтропения, и инфекции развиваются чаще, что неоднократно показано. Сегодня у этой категории пациентов мы не вправе так рисковать. Почему? Раньше у нас не было альтернативы. Однако сейчас выбор терапии у больных ХЛЛ существенно расширился. В такой ситуации FCR находит все меньшее и меньшее применение у пожилых пациентов.

Здесь возникает другой важный вопрос: как отличать пожилых и молодых пациентов? Что значит быть старым или молодым с точки зрения специалиста по химиотерапии опухолей? Дело в том, что уже несколько десятилетий формировалась и постепенно созрела концепция о том, что хронологический возраст не может быть критерием, который разграничивает пациентов на группы. Можно быть молодым человеком, но иметь множество значимых сопутствующих заболеваний. И наоборот, немало примеров, когда 80-летний пациент находится в великолепной форме. Эта проблема общая для онкологии, ХЛЛ — лишь частный случай. Еще в середине 2000-х годов было показано, что сопутствующие заболевания оказывают бóльшее влияние на выживаемость больных ХЛЛ, чем возраст. В последние годы были получены новые данные о том, что столь же важное значение имеет и функциональный статус, оцениваемый различными тестами. Именно поэтому в последних рекомендациях Международного общества по гериатрической онкологии, созданных при участии российских авторов, пациентов с ХЛЛ предложено распределять на группы с использованием трех параметров:

1) сопутствующие заболевания. Существует несколько шкал для оценки сопутствующих заболеваний. Наиболее широко используется гериатрический вариант кумулятивного индекса коморбидности;
2) адекватная почечная функция, т. е. нормальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Конкретные значения могут различаться в разных исследованиях, но обычно СКФ > 60 мл/мин допустима для проведения FCR. Установление более высокой границы будет приводить к значительной селекции;
3) функциональный статус и гериатрические синдромы. Функциональный статус предполагает оценку совокупности показателей, включая подвижность, способность выполнять повседневную работу, справляться с бытовыми приборами, степень использования пациентом телефона, краткая оценка психического статуса, статус по шкале депрессии, по шкале питания, полипрагмазию, социальный статус и др. Как ни странно, все эти показатели, казалось бы второстепенные, однако определяют переносимость и успех химиотерапии. Функциональный статус не менее важен, чем сопутствующие заболевания! Гериатрические синдромы, такие как деменция, депрессия, падения, неряшливость, спонтанные переломы, тоже характеризуют «пожилого» пациента. Иными словами, гериатрическая оценка — это набор шкал, представленный в виде опросников и различных тестов, которые позволяют приблизиться к объективизации понятия «старость».

Вот эти три показателя — сопутствующие заболевания, скорость клубочковой фильтрации и гериатрическая оценка — позволяют распределить пациентов на три группы. На FCR идут пациенты с минимальными сопутствующими заболеваниями, с адекватной функцией почек и без гериатрических проблем. Цель в том, чтобы достичь полной ремиссии, поскольку чем качественнее ответ, тем он дольше.

Вторую группу составляют пациенты со сниженной функцией почек, значимыми сопутствующими заболеваниями и гериатрическими нарушениями.

У многих из них (но не у всех) не удастся провести полноразмерный FCR. Можно рассчитывать на достижение частичной ремиссии. Такого же результата можно добиться менее токсичными средствами. Кроме того, риск развития угрожающих жизни осложнений неприемлемо высок. У этих пациентов используются альтернативные варианты терапии.

Наконец, у пациентов с органной недостаточностью, выраженными гериатрическими синдромами используется паллиативное лечение. Эту последнюю группу определить труднее всего как с этической, так и с медицинской точки зрения. Ориентиром должна служить невысокая ожидаемая продолжительность жизни по совокупности причин, не связанных с ХЛЛ.

Возвращаясь к FCR, в самом начале я упомянул: «кроме больных с нарушениями *TP53*». Сегодня мы уже не можем работать без генетических данных. К настоящему времени накоплен большой опыт применения FCR, и мы знаем, что если у пациента выявляются нарушения гена *TP53*, будь то мутации или делеции, то ответ на FCR будет очень плохой. Либо у пациента будет прогрессирование на фоне лечения, либо — ранний рецидив. Из этого правила есть, конечно, исключения, но у большинства пациентов с утратой *TP53* это так. В связи с этим FCR не следует назначать пациентам, у которых есть делеция короткого плеча хромосомы 17 или мутации TP53. Сегодня единственным выбором у таких пациентов является ибрутиниб.

Второе, и это нам сейчас все более и более понятно, что FCR неоптимален у пациентов, у которых VH-гены не содержат мутации. Мутационный статус VH-генов показывает уровень созревания В-лимфоцитов, из которых возник ХЛЛ у данного пациента. И вот когда VH-гены не содержат мутации, это значит, что клетки ХЛЛ произошли из ранних В-лимфоцитов, не контактировавших с антигеном. У таких пациентов длительность ремиссии после FCR значительно меньше, чем у больных, у которых VH-гены содержат мутации, и составляет 3–4 года.

Если же VH-гены содержат мутации, то ХЛЛ возник из клеток памяти, которые проходили этап герминативного центра. В 2016 г. сразу две группы исследователей опубликовали результаты 10-летнего наблюдения за пациентами, получавшими FCR. Примерно у 10–15 % больных до сих пор сохраняется ремиссия, хотя со времени проведения FCR прошло 7–10 лет. И все эти пациенты имеют мутации VH-генов! Отсутствие рецидива в течение 10 лет поднимает вопрос: а не излечены ли они вообще? То есть вполне может быть, что FCR оказывается курабельным лечением у небольшой группы пациентов с мутациями VH-генов. Возможно, срок наблюдения все еще невелик и у всех у них когда-нибудь наступит рецидив. Но человеческая жизнь

тоже небесконечна, и достижение столь длительной ремиссии может быть приравнено к излечению.

В связи с этим назначение FCR зависит от состояния пациента и молекулярных маркеров прогноза.

2. Если режим FCR неоптимален для пациентов без мутаций VH-генов, то какое лечение признается оптимальным для них? И насколько доступны тесты, о которых вы говорите, в нашей стране?

Этим пациентам может быть предложен ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с другими препаратами. Мутационный статус не имеет значения при терапии ибрутинибом: пациенты с мутациями или без мутаций отвечают одинаково хорошо. И это говорит просто о том, что в клетках того и другого вариантов ХЛЛ сигнальный путь В-клеточного рецептора, который блокируется ибрутинибом, активен. Это же подтверждается данными рандомизированных исследований: более всего от назначения ибрутиниба выигрывают пациенты с ХЛЛ без мутаций VH-генов в сравнении с альтернативными вариантами лечения.

Однако для этого необходимо выполнять молекулярное тестирование. Вы правильно ставите вопрос! К сожалению, эти тесты пока недоступны повсеместно. Определение делеции 17p доступно в крупных городах, а мутационный статус VH-генов — пока только в Москве и Санкт-Петербурге. Как же быть? Пока в нашей стране ибрутиниб не стал широко доступен, FCR должен назначаться всем больным, независимо от мутационного статуса VH-генов. Когда ибрутиниб станет более доступным, думаю, надо будет ставить вопрос о пересмотре рекомендаций нашими экспертами и о широком внедрении молекулярных методов обследования.

3. Что лучше: монотерапия ибрутинибом или комбинация. Если комбинация, то с чем?

Пока у нас данных по комбинированной терапии немного. Имеется опубликованное исследование Helios, в котором сравнивались режимы BR (бендамустин и ритуксимаб) и iBR (то же + ибрутиниб). Выиграла с серьезным преимуществом схема iBR. О конкретных комбинациях говорить пока рано. Нет результатов рандомизации ибрутиниба и ибрутиниба в сочетании с ритуксимабом (такое исследование уже завершено, но не опубликовано).

Я лично думаю, что выбор между монотерапией и комбинацией зависит от контекста. Если речь идет о пациентах с делецией 17p и рефрактерном ХЛЛ, то предпочтительна монотерапия. Если в таком контексте и думать о комбинации, то только с моноклональным антителом. Почему? Во-первых, в отсутствие p53, так называемого стража генома, не надо подвергать клетку генотоксическим стрессам с помощью цитостатических препаратов. В таких клетках не запускаются системы репарации, они не подвержены апоптозу по p53-зависимым механизмам. Цитостатический агент выступает в качестве селекционного фактора, и это — селекция клонов с поврежденной ДНК, которые оказываются наиболее автономными и абсолютно рефрактерными ко всем видам лечения. Во-вторых, это и с клинической точки зрения бывает непросто сделать: пациенты с рефрактерным ХЛЛ часто имеют цитопении, рецидивирующие тяжелые инфекции. Усугубление цитопений затрудняет их лечение. Поэтому здесь подойдет только ибрутиниб или его комбинация с моноклональным антителом.

И совсем другой вопрос: применение ибрутиниба в первой линии или при первом позднем рецидиве. Ибрутиниб в монорежиме назначается до прогрессирования или непереносимой токсичности. Представьте себе пациента, которому, скажем, 45 лет. Вы хотите назначить ему ибрутиниб в монорежиме. На какой срок? На 10, 15, 20 лет? Оставим в стороне финансовую сторону и обсудим только медицинскую составляющую вопроса. У этого пациента может развиться рецидив, и сегодня пока никто не знает, какое лечение может быть предложено в этом случае. Рецидивам на фоне ибрутиниба посвящено уже немало публикаций, но речь идет о больных, которые получали ибрутиниб по поводу рецидива и при рефрактерности. Данных по первичным пациентам практически нет. Никто пока не знает и отдаленных последствий (> 10 лет) применения ибрутиниба. Поэтому у молодого человека хочется, чтобы лечение было конечным. Вообще, мне кажется, что в онкологии должна применяться комбинированная терапия, в особенности в первой линии. Просто потому, что воздействие на опухолевые клетки сразу по нескольким разным механизмам оставляет меньше шансов для появления устойчивых клонов.

В связи с этим у молодых пациентов предпочтительнее комбинированная терапия, включающая ибрутиниб, с целью достичь как можно более глубокой ремиссии так, чтобы минимальная остаточная болезнь (МОБ) не определялась при использовании высокочувствительных методов и чтобы это состояние было четко зафиксировано. Комбинация может быть с цитостатическими агентами, возможно, с другими таргетными препаратами. Дальше можно обсуждать: если пациент достиг ремиссии, он может быть снят с лечения сразу или через некоторое время после неоднократной констатации отсутствия МОБ. Например, мы продолжаем лечение ибрутинибом 1,5–2 года и видим, что трехкратно с интервалом 6 мес. МОБ не определяется. А если достигнута только частичная ремиссия или если определяется МОБ, то можно оставить поддерживающую терапию ибрутинибом или моноклональным антителом. Собственно говоря, именно такими вопросами задаются в целом ряде современных исследований.

Мне можно возразить: повторное назначение ибрутиниба при рецидивах может оказаться безуспешным. Ну, этого точно никто не знает сегодня. Все то же самое говорили в отношении ритуксимаба в начале 2000-х годов. Потом оказалось, что повторное назначение ритуксимаба эффективно.

4. Как часто вы используете при хроническом лимфолейкозе программу BR?

Мы используем программу BR часто. Мы не так часто применяем ее в первой линии, т. к. если пациенту

терапия показана и он может перенести FCR, то лучше ему проводить лечение по этой схеме. Режим FCR более эффективен, чем BR. Более токсичен, но и более эффективен. Кроме того, такие клише, как «FCR более токсичен, чем BR», имеют не очень большое практическое значение. Когда вы лечите человека в реальной клинической практике, вне клинического исследования, вы можете изменять дозы. В клиническом исследовании вы двигаетесь в рамках определенных границ, вам не позволительно нарушать правила. Если правилами предусмотрена невозможность перерыва в лечении больше 4 нед., то вы должны исключать больного из протокола. И это учитывается в токсичности. Но в реальной клинической практике вас никто не заставляет так поступать. Вы провели курс, пациенту нужно чуть больше времени, чтобы восстановиться, в этом ничего страшного нет. Это не лимфома Ходжкина, не агрессивные лимфомы, не острые лейкозы. Это другая болезнь. Мы предпочитаем FCR в первой линии. Если речь идет о пожилых пациентах, которым полнодозный режим FCR очевидно не подходит, то здесь у нас выбор сейчас расширился. В этой группе может применяться хлорамбуцил и обинутузумаб, а также BR. Наконец, режим FCR-Lite никуда не исчез, если нет бендамустина в большой доступности. Мы также используем BR в первой линии, когда видим какие-то проблемы, например положительную пробу Кумбса или клинически манифестную аутоиммунную гемолитическую анемию.

Самой популярной точкой применения BR является рецидив, т. к. 2 раза назначать пациенту флударабин — это не очень хорошо. Это можно, конечно, делать, но далеко не каждый пациент перенесет флударабин. Когда мы выбираем лечение рецидива, мы оцениваем биологические факторы прогноза: это опять же утрата *TP53*, срок наступления рецидива — ранний (< 2 лет) или поздний (> 2 лет) — после достижения ремиссии, а также то, как пациент переносил раньше FCR. Если на каждом цикле наблюдались глубокие цитопении и инфекции, то повторное назначение флударабина добра не принесет. Вы будете иметь одну проблему за другой, и в конце концов ничего не получится, т. к. вы «завязнете» на третьем цикле после очередной пневмонии, она затянется на 3 мес. и вы закончите тем, что вышло, т. е. едва ли частичной ремиссией. Таким образом, BR при рецидиве — хорошая альтернатива, это менее токсичный курс.

5. Сколько пациентов в первой линии терапии хронического лимфолейкоза получают лечение ибрутинибом?

Мало. У нас ибрутиниб в первой линии сейчас получают только пациенты с делецией или мутациями *TP53*. В группе первичных больных, имеющих показания к назначению терапии, таких пациентов 5–7 %. Ибрутиниб в России зарегистрирован по показанию «для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом». То есть его можно применять в первой линии, при рецидиве — в любой ситуации. Ограничения в применении этого препарата связаны только с его доступностью. Многим хотелось бы назначить его в первой линии, но пока это невозможно.

6. Каковы максимальные сроки приема ибрутиниба?

6 лет. Опубликованы обновленные результаты самого первого исследования ибрутиниба, в котором пациенты принимали препарат уже 6 лет. Я бы выделил несколько важных моментов. Во-первых, никакой новой токсичности не появилось. Во-вторых, делеция 17p, несмотря на то что ибрутиниб демонстрирует наивысшую эффективность в этой группе пациентов, все-таки сохраняет свое неблагоприятное значение. У этих больных рецидивы наступают раньше, и поэтому им необходимо предлагать аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Наконец, в-третьих, у пациентов, которым ибрутиниб был назначен в первой линии (их всего 31 человек), событий практически не было: 29 из них остаются в ремиссии, без рецидива вот уже более 4 лет. Это впечатляющий результат.

7. Каковы непосредственные и отдаленные осложнения ибрутиниба?

Ибрутиниб вызывает немало осложнений, но подавляющее большинство из них малозначительно. Наибольшими проблемами при применении ибрутиниба являются кровоточивость, риск мерцательной аритмии и инфекции. Кровоточивость наблюдается у половины пациентов. Это в основном минимальные проявления, но проблема в том, что пациент имеет риск развития угрожающих кровотечений и кровоизлияний. Вот тут надо смотреть. Все стараются понять, что надо делать, чтобы таких осложнений не случалось. Одно мы хорошо понимаем сейчас: ибрутиниб не следует сочетать с ингибиторами P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел), поскольку риск тяжелых геморрагических осложнений существенно возрастает. Небезопасно и сочетание ибрутиниба с антикоагулянтами и антитромбоцитарным препаратом одновременно.

Прием ибрутиниба чаще, чем можно было ожидать при случайном распределении, связан с фибрилляцией предсердий. По нашим данным, это часто происходит в контексте инфекций. Конкретных рекомендаций по ведению фибрилляции предсердий нет. Что касается мер профилактики, желательно устранить все факторы, которые могут приводить к мерцательной аритмии: например, решить проблемы с щитовидной железой, если они есть, бросить курить, снизить массу тела, избегать тяжелых физических нагрузок, избегать инфекций и электролитных нарушений.

Наконец, инфекции. Различия в частоте инфекций у первичных больных, а также при рецидивах и убывание их частоты во времени свидетельствуют о том, что основной причиной инфекций является ХЛЛ, а не ибрутиниб. Особую опасность представляют тяжелые инфекции, развивающиеся в первые месяцы приема препарата. Действие ибрутиниба реализуется в полной мере через несколько месяцев, поэтому надо дать пациенту время на эффект. Так что в первые месяцы приема оперативное ведение инфекционных осложнений имеет особое значение.

Что касается отдаленных осложнений, у нас масштабное применение ибрутиниба началось с февраля 2016 г., т. е. наши пациенты сейчас подойдут к году применения препарата. Если говорить о долгосрочных осложнениях, то публикация, детализирующая токсичность, собственно, одна. Это как раз первое исследование, которое было представлено S. O'Brien в 2016 г. Никакой новой токсичности не появилось.

8. Пациенты с делецией 17p, получающие ибрутиниб: нужна ли им аллогенная трансплантация, как определяются оптимальные сроки ее выполнения?

Да. Нужна. Результаты наблюдения за пациентами в течение 5–6 лет, о которых я говорил, показывают следующее. Прогноз у больных с делецией 17p хуже, чем у пациентов без этой хромосомной аберрации. В отношении сроков — международных рекомендаций нет. Я думаю таким образом. Во-первых, если рецидив на фоне применения ибрутиниба развивается рано, в течение первого года, может быть, даже первых 2 лет, это означает неблагоприятный прогноз (уже опубликованные данные). В таких ситуациях необходимо искать альтернативу, вероятно, венетоклакс. Для аллоТГСК необходимо иметь стабильный период, хотя бы месяцев 6. С этой позиции аллоТГСК необходимо планировать не ранее чем через год, при условии стабильно положительного эффекта от ибрутиниба. Во-вторых, максимальный эффект развивается не ранее чем через год, а по данным J. Byrd — к 18–20 мес. приема ибрутиниба. После этого срока кривая улучшающегося ответа выходит на плато. Наконец, мы видим, что если ибрутиниб помогает, то частота инфекций падает драматически. По данным C. Sun, в течение первых 6 мес. частота инфекций составляет 16,3 случая на 100 пациентов в месяц, а после 6 мес. приема — 6,9 на 100 пациентов в месяц. То есть частота снижается более чем в 2 раза. Наш опыт свидетельствует о том же. Следовательно, лучше готовить пациента к трансплантации с менее выраженным иммунодефицитом. Надо дать время на восстановление иммунной системы. Это как раз происходит к году приема ибрутиниба. По совокупности этих причин (исключение первичной рефрактерности, достижение максимального эффекта, снижение риска инфекций) желательное время проведения аллоТГСК — на 2-м году приема препарата. Почему не позже? К сожалению, чудес не бывает. Если посмотреть на кривую выживаемости без прогрессирования у больных с делецией 17p в исследовании (которое я упоминаю уже третий раз) с самым длительным сроком наблюдения за больными, она составляет 26 мес. На третьем году будет поздно.

Делеция 17p даже в эру ибрутиниба остается фактором неблагоприятного прогноза. И этому есть вполне понятное объяснение. Даже если мы не оказываем никакого цитостатического воздействия и не вызываем повреждение ДНК, то все равно утрата механизма контроля за стабильностью генома приводит к тому, что возникают мутации и различные повреждения ДНК, которые влекут за собой в первую очередь потерю зависимости от различных мембранных рецепторов, в частности зависимости клетки от сигнального пути В-клеточного рецептора.

После трансплантации пациент должен продолжать прием ибрутиниба. Он может быть отменен на короткое время трансплантации в период тяжелой цитопении, но должен быть как можно скорее возобновлен. Это важно как с точки зрения предотвращения рецидива ХЛЛ, так и с точки зрения профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Показано, что ибрутиниб эффективен в лечении и профилактике РТПХ.

9. Монотерапия ибрутинибом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности? А если пациенту приходится снижать дозу или отменять препарат, как это сказывается на эффективности?

Это важный вопрос. Видите ли, анализа зависимости между нарушением графика приема препарата и эффективностью у первичных больных не опубликовано. Все, что у нас есть, — это только данные по пациентам с рецидивами. Результаты говорят о том, что отмена препарата нежелательна. Даже срок подсчитан: если ибрутиниб не применяется 8 дней подряд, иными словами, если пропуск приема ибрутиниба составляет подряд 8 дней, это сказывается на результатах лечения. В связи с этим полная отмена нежелательна. Предпочтительно снизить дозу, но не отменять препарат, когда это возможно. Это все, что можно сказать.

10. Каковы перспективы реализации идеи подхода к лечению хронического лимфолейкоза без химиотерапии?

Я думаю, они вполне реалистичны. У нас есть великолепное сравнение трех групп пациентов из разных клинических исследований: ибрутиниба в монорежиме, ибрутиниба в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (iBR), режима BR и офатумумаба. Кривые выживаемости у пациентов, получавших ибрутиниб и iBR, не просто близки — они совпадают. И это может говорить нам о том, что химиотерапия не нужна (эффект одинаков). Большой праздник у тех наших коллег, которые говорят, что химиотерапия больше не нужна. Но я считаю, что комбинированная терапия эффективнее, чем монотерапия, т. к. мы имеем дело с высоко изменчивой новой структурой — опухолью. Поэтому мне представляется перспективной комбинация ибрутиниба с другими таргетными препаратами. В ближайшей перспективе новых таргетных препаратов в широкой доступности у нас в стране не будет. Что касается ибрутиниба, то он уже доступен и, надеюсь, будет все более доступен. Думаю, скоро будут опубликованы исследования, которые послужат доказательной базой, позволяющей нам сочетать ибрутиниб с другими препаратами в первой линии. От этого выиграют пациенты с ХЛЛ без мутаций VH-генов. Для пациентов с рецидивами отказ от химиотерапии в пользу ибрутиниба — это выбор.