Cellular Therapy and Transplantation (CTT). Vol. 6, No. 3 (20), 2017
Submitted: 29 August 2017, accepted: 29 September 2017

Case report: Ibrutinib as a bridge to allogeneic stem cells transplantation in a patient with Richter transformation

Luibov A. Tsvetkova, Natalya B. Mikhailova, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Elena I. Darskaya, Maria V. Barabanschikova, Vadim V. Baykov, Yuriy R. Zalialov, Boris V. Afanasyev
R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Luibov A. Tsvetkova
E-Mail: tsvetluibov@mail.ru

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (chronic lymphoid leukemia, CLL) is a monoclonal disorder characterized by a progressive accumulation of functionally incompetent lymphocytes. Richter syndrome (RS) is defined as the transformation of CLL into an aggressive lymphoma, most commonly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). RS occurs in approximately 2% to 10% of CLL patients and is associated with very rapid disease progression and generally bad prognosis and poor survival. The experience with intense combination chemotherapy-based regimens suggests that traditional chemotherapy (R-CHOP, R-DHAP, R-ICE) does not always allow to achieve adequate response sufficient to proceed for allogeneic stem cells transplantation (alloHSCT) in most patients. Ibrutinib is an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (BTK), is an effective drug for treatment of resistant CLL, including bridge therapy to alloSCT. The role of ibrutinib in RS therapy has not studied enough. The goal of present study was to analyze the case of ibrutinib as bridge-therapy to allogeneic stem cells transplantation in patient with Richter transformation.

Materials and methods

Retrospective analysis of medical documentation, results of instrumental (PET/CT) and laboratory tests.

Case description

A 35-year-old man was admitted to the clinic in September 2014. He presented with B symptoms and palpable peripheral lymph nodes enlargement. The CBC showed leukocytosis up to $70x10^9$/l, 94% lymphocytosis and thrombocytopenia below $52x10^9$/l. CT scanning showed enlargement of supraclavicular, mediastinal, axillary, retroperitoneal, mesenteric, pelvic, inguinal lymph nodes. The peripheral blood and bone marrow FACS analysis revealed a monoclonal B-cell population of lymphocytes with CD5, CD19, CD20 and CD23 co-expression. Based on this data, the patient was diagnosed with CLL, Binet stage C.

Over Sept 2014 to Jan 2016, the patient had received three lines of therapy: RB №6, FCR №4 and R-CHOP №3. Any of these therapies was not effective, and the disease was constantly progressing constantly. Further on, the patient received 2 cycles of monotherapy of Rituximab as a palliative treatment. In March 2016, the biopsy of neck lymph node was performed. The IHC investigation revealed the histological picture of DLBCL with retained CD5 and CD23 immunophenotype. The patient was diagnosed with Richter syndrome. FISH assay revealed ATM gene deletion in 90% cells in peripheral blood. In May 2016, Ibrutinib treatment was started at the dose 420 mg/day *per os*. In November 2016, PR was achieved, with B symptoms completely resolved, with reduced size of lymph nodes. Due to young age and poor prognosis in the patient, it was recommended to proceed with alloHSCT.

In February 2017, the patient continued to be in PR. CT scan demonstrated neck, supraclavicular, axillary, retroperitoneal, mesenteric, pelvic lymphadenopathy and hepatosplenomegaly with mildly FDG-avid foci (max. Deauville of 3). Bone marrow biopsy identified 25% lymphocytes, and FISH showed deletion of ATM gene in 15% cells of bone marrow. No leukocytosis was revealed by CBC. In March of 2017, a mismatched (9/10, locus A mismatch, O+ donor, A+ recipient) unrelated donor alloHSCT was performed with reduced-intensity conditioning (RIC) of FBR (fludarabine, bendamustine and rituximab). The acute graft-versus-host disease (aGVHD) prophylaxis consisted of posttransplant cyclophosphamide, tacrolimus and MMF. The stem cells source was PBSC. The patient was transfused with 4.0 x10*6 CD34+ cell per kg of body weight. During the posttransplant period, severe complications were observed such as sepsis, bilateral pneumonia, invasive aspergillosis, stage 3 aGVHD

of skin, reactivation of CMV. The engraftment was achieved on day +25 after alloHSCT. Ibrutinib was continued from day +30 after HSCT for the relapse prophylaxis,. The complete remission was confirmed of day +60 after alloHSCT, and the patient remained in CR at the time of last follow-up (05.08.2017). The Ibrutinib treatment is continued up to now.

Conclusion

In this case report, Ibrutinib has shown a remarkable efficacy in patient with Richter transformation with development of CR after chemoresistance of disease. Ibrutinib can be used as a bridge to allogeneic stem cells transplantation in patients with poor responses to standard treatment, dismal prognosis and Richter transformation.

Keywords

Chronic lymphocytic leukemia, Richter transformation, alloHSCT, Ibrutinib.

Ибрутиниб в качестве bridge-терапии перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Рихтера

Любовь А. Цветкова, Наталья Б. Михайлова, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Елена И. Дарская, Мария В. Барабанщикова, Вадим В. Байков, Юрий Р. Залялов, Борис В. Афанасьев
Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-положительных В-лимфоцитов. Синдром Рихтера (СР) определяется как трансформация ХЛЛ в агрессивную лимфому, чаще всего диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДБККЛ). СР встречается приблизительно у 2% – 10% пациентов с ХЛЛ и ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания, плохим прогнозом и низкой выживаемостью. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) обладает потенциалом к излечению РС. Опыт применения интенсивной полихимиотерапии показывает, что у большинства пациентов с СР традиционные схемы химиотерапии (R-CHOP, R-DHAP, R-ICE) не всегда позволяют достичь адекватного ответа, достаточного для успешного применения аллоТГСК. В связи с этим необходимо внедрение новых терапевтических стратегий. Ибрутиниб – ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK), демонстрирует высокую эффективность при лечении ХЛЛ, в том числе и в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК. Роль ибрутиниба в терапии СР не достаточно ясна и изучается в настоящее время. Целью данного исследования стал анализ применения ибрутиниба в качестве способа достижения максимального ответа перед аллоТГСК у пациента с СР.

Материалы и методы

Проводился ретроспективный анализ данных медицинской документации, инструментальных (КТ/ПЭТ-КТ) и лабораторных методов исследования.

Описание случая

Больной М, мужчина 35 лет впервые обратился в клинику в сентябре 2014 года. Отмечались В-симптомы, пальпируемое увеличение периферических лимфоузлов. У пациента выявлялся лейкоцитоз 70x10^9/л, лимфоцитоз 94%, тромбоцитопения 52x10^9/л. По данным проточной цитофлуорометрии выявлена моноклональная В-клеточная популяция лимфоцитов с коэкспрессией CD5, CD20, CD19 и CD23. По данным КТ определялось увеличение надключичных, медиастинальных, подмышечных, забрюшинных, брыжеечных, тазовых, паховых лимфатических узлов, печени и селезенки. На основании обследования выставлен диагноз ХЛЛ С стадии по Binet.

В период с сентября 2014 по январь 2016 пациенту проведено 3 линии терапии: RB №6, FCR №4, R-CHOP №3. На фоне терапии отмечалась прогрессия заболевания в виде дальнейшего увеличения лимфоузлов. Далее пациент получил 2 курса паллиативной монотерапии ритуксимабом.

В марте 2016 выполнена биопсия шейного лимфоузла. По данным гистологического исследования картина ДБ-ККЛ с сохранением иммунофенотипических признаков ХЛЛ. Таким образом у пациента был констатирован диагноз синдром Рихтера. По данным FISH исследования выявлена делеция гена ATM в 90% клеток периферической крови.

С мая 2016 года начат ибрутиниб в дозе 420 мг. На фоне терапии достигнут частичный ответ с сокращением размеров периферических лимфоузлов, купированием В симптомов. С учетом молодого возраста больного, неблагоприятного прогноза пациенту было рекомендовано проведение аллоТГСК.

В феврале 2017 по данным предтрансплантационного рестадирования сохранялся ЧО с признаками шейной, надключичной, подмышечной, брюшной, забрюшинной, малого таза лимфаденопатии с низкой метаболической активностью 1-3 по Deauville. В 15% клеток костного мозга выявлена делеция ATM гена. В миелограмме найдено 25% лимфоцитов, лейкоцитоз в крови отсутствовал.

В марте 2017 выполнена аллоТГСК от частично совместимого неродственного донора (степень совместимости 9/10, mismatch в локусе A, группа крови донора O+, реципиента A+) с режимом кондиционирования сниженной интенсивности FBR (флударабин, бендамустин, ритуксимаб). Профилактика РТПХ проведена с использованием посттрансплантационного циклофосфамида, такролимуса, MMF. Источник трансплантата: PBSC. Перелито 4,0 x10*6 CD34+ положительных клеток на кг веса пациента. Течение посттрансплантационного периода сопровождалось развитием тяжелых осложнений: сепсиса, двусторонней пневмонии, инвазивного аспергиллеза, острой РТПХ кожи 3 степени, реактивации ЦМВ. Приживление трансплантата зафиксировано на Д+25 после ТГСК.

С целью профилактики рецидива после аллоТГСК ибрутиниб был продолжен с Д+30 после трансплантации. После установления полного донорского химеризма,

08.05.2017 (Д+60) констатирована полная ремиссия заболевания, которая сохраняется по данным последнего рестадирования (05.08.2017). В настоящий момент пациент продолжает терапию ибрутинибом.

Выводы

В представленном случае ибрутиниб продемонстрировал высокую эффективность при лечении пациента с химиорезистентным течением СР. Ибрутиниб может быть использован в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК у пациентов с СР.

Ключевые слова

Хронический лимфолейкоз, синдром Рихтера, аллоТГСК, ибрутиниб.