Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования

С.В. Сёмочкин[1, 2], Е.Г. Аршанская[2, 3], О.Д. Захаров[4], А.Н. Котельникова[2], С.С. Куликова[1, 2], Е.В. Ованесова[5], Ю.Б. Кочкарева[6], В.Л. Иванова[3]

[1]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
[2]ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
[3]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;
[4]ГБУЗ «Городская поликлиника № 11, филиал № 4», Москва; Россия, 119421, Москва, ул. Новаторов, 5;
[5]ГБУЗ «Городская поликлиника № 201, филиал № 1», Зеленоград; Россия, 103305, Зеленоград, корп. 225;
[6]ГБУЗ «Городская поликлиника № 68», Москва; Россия, 119180, Москва, ул. Малая Якиманка, 22, стр. 1

***Контакты:** Сергей Вячеславович Сёмочкин semochkin_sv@rsmu.ru*

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности комбинации бендамустина и ритуксимаба (схема BR) у пациентов с рецидивирующим и рефрактерным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). В период с 01.2012 по 04.2013 лечение было инициировано 43 пациентам (21 – рецидивы, чувствительные к последней линии терапии; 22 – рефрактерный ХЛЛ). Медиана возраста на момент начала исследуемой терапии составила 63,5 года, разброс от 43 до 81 года. Ответ в соответствии с критериями NCI-WG (1996) оценен у 40 больных. Полная ремиссия (ПР) документирована в 5 (12,5 %), частичная (ЧР) или нодулярная частичная ремиссия (нЧР) в 17 (42,5 %) случаях. МРБ-негативной ПР достиг 1 (20,0 %) из 5 пациентов с ПР. При медиане наблюдения за выжившими пациентами 23,5 мес 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 47,2 ± 8,5 % (медиана – 18,5 мес), общая выживаемость (ОВ) – 66,9 ± 7,9 % (медиана не достигнута). Гематологическая токсичность III–IV степени имела место в 15 (34,9 %), инфекционные осложнения той же степени – в 5 (11,6 %) случаях. Достоверно ухудшали 2-летнюю ОВ предлеченность от 3 и более линий (37,5 ± 16,1 % против 74,7 ± 8,3 %; p = 0,016), наличие "bulky disease" более 10 см (0,0 % против 75,4 ± 7,5 %; p < 0,001) и применение ритуксимаба в комбинации с химиопрепаратами в предшествующих линиях по сравнению с «наивными» случаями (44,1 ± 10,5 % против 92,9 ± 6,9 %; p = 0,009).

***Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, рецидив, рефрактерность, бендамустин, ритуксимаб*

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-16-23

Combination of bendamustine and rituximab in the management of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: the results of retrospective study

S.V. Semochkin[1, 2], E.G. Arshanskaya[2, 3], O.D. Zakharov[4], A.N. Kotelnikova[2], S.S. Kulikova[1, 2], E.V. Ovanesova[5], Yu.B. Kochkareva[6], V.L. Ivanova[3]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;
[2]Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;
[3]S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Pr-d., Moscow, 125284, Russia;
[4]Polyclinic № 11, Affiliate № 4, Moscow; 5 Novatorov St., Moscow, 119421, Russia;
[5]Polyclinic № 201, Affiliate № 1, Zelenograd; Bldg. 225 Zelenograd, 103305, Russia;
[6]Polyclinic № 68, Moscow; 22, Bldg. 1 Malaya Yakimanka, Moscow, 119180, Russia

Efficacy and safety results of rituximab and bendamustine combination (Scheme BR) in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) are presented. From 01.2012 to 04.2013, the treatment was initiated in 43 patients (21 with relapses are sensitive to the last line of therapy; 22 – with refractory CLL). Median age at start of therapy was 63.5 years (range from 43 to 81 years). In 40 patients response was evaluated according to NCI-WG criteria (1996). Complete remission (CR) is documented in 5 (12.5 %) cases, partial (PR) or nodular partial remission (nPR) in 17 (42.5 %) cases. MRD-negative CR was achieved in 1 (20.0 %) of 5 patients with CR. With 23.5 months of median follow-up for surviving patients 2-year progression-free survival (PFS) was 47.2 ± 8.5 % (median – 18.5 months), overall survival (OS) – 66.9 ± 7.9 % (median not achieved). Hematological toxicity Grade 3–4 occurred in 15 (34.9 %) cases, same degree infectious complications in 5 (11.6 %) cases. Patients received 3 or more therapy lines before this treatment (37.5 ± 16.1 % against 74.7 ± 8.3 %; p = 0.016), with «bulky disease» more than 10 cm (0.0 % vs. 75.4 ± 7.5 %; p < 0.001) and received rituximab in combination with chemotherapy in the previous lines, compared to the «naive» cases (44.1 ± 10.5 % against 92.9 ± 6.9 %; p = 0.009) have significantly worsened 2-year OS.

***Key words:** chronic lymphocytic leukemia, relapse, refractory, bendamustine, rituximab*

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вариант лейкоза у взрослых в России и странах Евросоюза. Каждый год в нашей стране диагностируется порядка 3,8 тыс. новых случаев заболевания [1]. Заболевание чрезвычайно гетерогенное в прогностическом отношении. Выживаемость отдельных пациентов может варьировать от нескольких месяцев до десятилетий. Выбор метода терапии зависит от целого ряда факторов, включая возраст и физическое состояние пациента, клиническую стадию, генетические и молекулярные характеристики болезни [2]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным методом, обладающим курабельным потенциалом при ХЛЛ. С помощью аллогенной ТГСК можно вылечить до половины всех пациентов, однако пожилой возраст и высокая смертность, связанная с этой процедурой, не позволяют рекомендовать ее для широкого применения [3]. Наилучшим методом первой линии лекарственной терапии ХЛЛ на сегодняшний день является комбинация флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба (FCR) [4, 5]. Несмотря на то что частота всех ответов на данной терапии превышает 90 %, рано или поздно все эти пациенты рецидивируют. В целом ХЛЛ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Для лечения рефрактерного ХЛЛ предложен ряд оригинальных опций, включая алемтузумаб, леналидомид, новые моноклональные анти-CD20-антитела (офатумумаб, обинутузумаб) и ингибитор тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб). К сожалению, большинство этих препаратов не зарегистрировано в России, либо недоступно для практических целей.

Бендамустин – цитостатик из группы алкилирующих агентов, обладающий высокой активностью при лимфопролиферативных заболеваниях, в том числе при ХЛЛ [6]. Препарат продемонстрировал несомненное преимущество по сравнению с флударабином у пациентов с неудачами на терапии хлорамбуцилом [7]. Благоприятный профиль токсических осложнений, представленный в основном умеренной миелосупрессией, тошнотой и нетяжелыми инфекциями, делает его идеальным агентом для включения в комбинации с другими препаратами. В исследовании Германской группы по изучению ХЛЛ (GCLLSG) комбинация бендамустина с ритуксимабом (схема BR) продемонстрировала при рецидивирующем и рефрактерном ХЛЛ возможность достижения ответа у 59 % пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) 15,2 мес, что представляет несомненный интерес [8].

Исходя из сказанного, **целью настоящего исследования** явился анализ клинической эффективности комбинации и профиля токсичности схемы BR на собственной популяции пациентов с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ.

Пациенты и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ данных пациентов, пролеченных в условиях муниципальных амбулаторных подразделений гематологии г. Москвы с помощью комбинации BR по поводу рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ. Полнота выборки обеспечена единой базой больных, получавших льготное обеспечение препаратом бендамустин за счет бюджета Департамента здравоохранения г. Москвы. Включены все пациенты, которым лечение было инициировано в период с 01.2012 по 04.2013. Первичной целью была оценка частоты и качества ответа на терапию, вторичными – сбор данных по нежелательным явлениям (НЯ), анализ общей выживаемости (ОВ) и ВБП. Расчет показателей выживаемости выполнен по состоянию на 01.11.2014.

Диагностика отдельных событий и оценка ответа на терапию проводились в соответствии с критериями Рабочей группы Национального онкологического института США (NCI-WG, 1996) [9]. Под рефрактерностью понимали отсутствие полной (ПР), частичной (ЧР) или нодулярной частичной ремиссии (нЧР) после завершения программы терапии или прогрессирование в пределах 6 мес от ее окончания.

Общий дизайн исследования представлен на рис. 1. Пациенты получали бендамустин внутривенно (в/в)

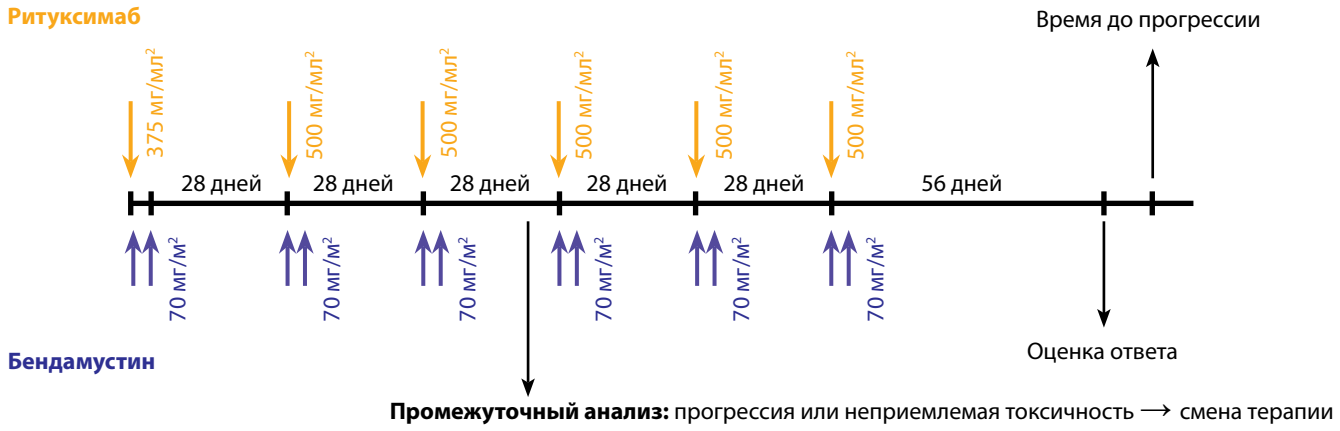

Рис. 1. *Общий вид дизайна исследования*

в дозе 70 мг/м^2 в дни 1–2 каждого цикла и ритуксимаб в виде длительной в/в инфузии в дозе 375 мг/м^2 в день 0 цикла 1 и 500 мг/м^2 в день 1 циклов 2–6. По решению лечащего врача допускалось повышение дозы бендамустина до 90 мг/м^2 сохранным пациентам с достаточными ресурсами кроветворения. В случае известной истории вирусного гепатита В или непереносимости ритуксимаба лечение проводилось только бендамустином в дозе 100 мг/м^2 в дни 1 и 2 каждого цикла. Курсы повторяли каждые 28 дней. Предполагалось максимум 6 циклов в зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости.

Промежуточный анализ эффективности терапии проводился после окончания первых 3 циклов. Пациенты, у которых проявились признаки прогрессирования болезни (ПБ) или неприемлемой токсичности, выводились из исследования. Больным, достигшим лишь стабилизации болезни (СБ), допускалось продолжать лечение по исходной программе. Данные по токсичности фиксировались в первичной медицинской документации перед началом каждого очередного цикла терапии. Тяжесть НЯ оценивали с помощью критериев NCI-CTCAE (версия 4.0) [10]. Оценку ответа на терапию в объеме общего анализа крови, физикального, рентгеновского и ультразвукового исследования зон исходного поражения лимфатических узлов, определение размеров печени и селезенки проводили через 1 мес после завершения последнего цикла BR. Больным, достигшим объективного ответа, требовалось подтвердить его через 2 мес. Исследование костного мозга проводилось в момент окончательного подтверждения ответа больным с предполагаемой ПР. Исследование минимальной резидуальной болезни (МРБ) пациентам с подтвержденной ПР проводилось с помощью проточной цитофлуориметрии по периферической крови.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием компьютерной программы SPSS 20.0. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера [11]. Анализировались временные параметры всех больных, включенных в исследование, а под точкой отсчета понимали начало исследуемой терапии. При расчете ВБП под событием понимали рецидив/прогрессирование или смерть вследствие любой причины, ОВ – только смерть больного. Потерянными из-под наблюдения считались пациенты, по которым не было сведений более 12 мес. Значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью теста log-rank [12]. Значимость различий между группами по частоте достижения ответа выполнена с помощью теста χ^2. Относительный риск (hazard ratio, HR) и его 95 % доверительный интервал рассчитаны с помощью метода мультивариантной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования

Инициальные характеристики больных

В период с 01.2012 по 04.2013 лечение по программе BR было инициировано 43 пациентам (мужчины – 28, женщины – 15) в одном из 4 муниципальных учреждений г. Москвы (гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина, городские поликлиники № 11, 68 и 201). Медиана возраста на момент начала исследуемой терапии составила 63,5 года, разброс от 43 до 81 года. Демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Инициальные биологические и клинические характеристики больных ХЛЛ*

Параметры	Пациенты (n = 43)	
	Абс.	%
Возраст, лет		
медиана (разброс)	63,5 (43–81)	
≥ 65	18	41,8
Текущий статус ХЛЛ		
рецидивирующий (R)	21	48,8
рецидивирующий/рефрактерный (R/R)	22	51,2
Клиническая стадия по Binet		
B	25	58,1
C	18	41,9
Длительность предшествующего анамнеза ХЛЛ, годы		
медиана (разброс)	5,1 (1,1–12,3)	
Количество линий предшествующей терапии		
медиана (разброс)	2 (1–6)	
≥ 3	14	32,6
B-симптомы		
есть	12	27,9
Спленомегалия		
есть	26	60,5
“Bulky disease” > 10 см		
есть	5	11,6
Гемоглобин, г/л		
медиана (разброс)	121 (61–159)	
< 100	7	16,3
Лейкоциты, × 10^9/л		
медиана (разброс)	16,8 (1,2–98,2)	
> 50,0	10	23,3
Лимфоциты, %		
медиана (разброс)	75 (12–94)	
Тромбоциты, × 10^9/л		
медиана (разброс)	135 (11–480)	
< 100,0	15	34,9
CD38$^+$, % (n = 11)		
> 30	8	72,7
Хромосомные аберрации (FISH, n = 12)		
del (11q)	4	33,3
del (13q)	6	50,0
del (17p)	2	16,7
Мутационный статус IGVH (n = 6)		
немутированный	4	66,7

Медиана количества циклов предшествующей терапии составила 2 (разброс – 1–6), в том числе 3 и более линий – 14 (32,6 %) пациентов. В 32 (74,4 %) случаях хотя бы в одной линии проводилась терапия флударабином, в 28 (65,1 %) – ритуксимабом в комбинации с различными схемами химиотерапии (ХТ) и в 16 (37,2 %) – ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии. Двадцать один (48,8 %) пациент был с рецидивом, чувствительным к терапии, 14 (32,6 %) – прогрессировали непосредственно на последней линии терапии и 8 (18,6 %) – рецидивировали в пределах 6 мес после окончания лечения. Рефрактерными к флударабину были 16 (50,0 %) из 32 и к ритуксимабу – 16 (57,1 %) из 28 пациентов (табл. 2).

Молекулярные исследования были выполнены у 12 больных. Неблагоприятные хромосомные аберрации выявлены у половины пациентов, которым было выполнено FISH-исследование: в 4 (33,3 %) из 12 случаев была обнаружена del(11q) и в 2 (16,7 %) – del(17p).

Эффективность терапии

Терапию с помощью комбинации BR получили 36 (83,7 %) пациентов, 7 (16,3 %) – монотерапию бендамустином. Доза препарата 70 мг/м^2 в комбинации BR применялась у 19 (52,8 %) пациентов, 90 мг/м^2 – у 17 (47,2 %). Медиана количества проведенных циклов терапии составила 5, разброс – от 2 до 7. Ответ на терапию в соответствии с критериями NCI-WG (1996) оценен у 40 (93,0 %) больных (рис. 2).

У 22 (55,0 %) из 40 пациентов получен ответ на терапию, в том числе ПР была документирована у 5 (12,5 %) и ЧР или нЧР – у 17 (42,5 %). МРБ-негативной ПР достиг 1 (20,0 %) из 5 пациентов с ПР. Для 11 (27,5 %) больных в качестве наилучшего ответа констатирована лишь СБ, 7 (17,5 %) прогрессировали непосредственно на терапии. Ответ на текущую salvage-терапию очевидным образом уступал наилучшему ответу, полученному на предшествующих линиях: ПР – 11 (25,6 %) случаев из 43; ЧР/нЧР – 16 (37,2 %); СБ – 9 (20,9 %) и ПБ – 7 (16,3 %).

Таблица 2. *Предшествующая терапия ХЛЛ*

Предшествующая терапия	Пациенты	Рефрактерные к данному виду терапии пациенты	
		Абс.	%
Флударабин-содержащие циклы ХТ	32	16	50,0
Ритуксимаб-основанная иммуноХТ	28	16	57,1
Монотерапия ритуксимабом (поддерживающее лечение)	16	10	62,5
Локальная лучевая терапия	1	1	100,0

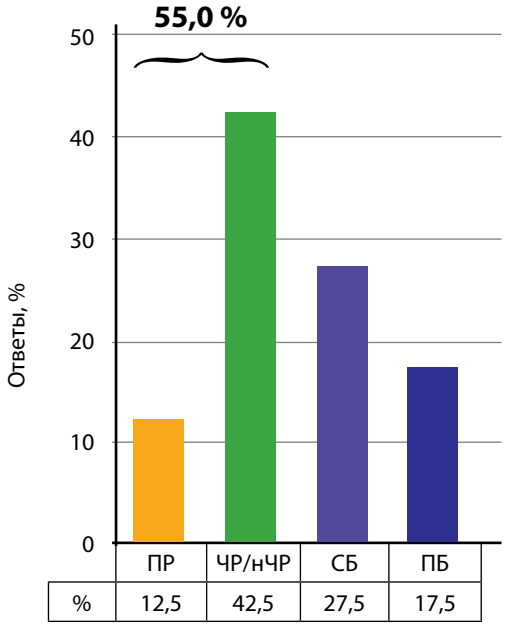

Рис. 2. *Ответ на терапию*

При медиане наблюдения за выжившими пациентами 23,5 мес 2-летняя ВБП составила 47,2 ± 8,5 % (медиана – 18,5 мес) (рис. 3) и ОВ – 66,9 ± 7,9 % (медиана не достигнута) (рис. 4). Потеряны для наблюдения 3 (7,0 %) пациента.

Анализ нежелательных явлений, связанных с терапией

Анализ НЯ представлен в табл. 3. Самым частым НЯ, документированным в нашем исследовании, была гематологическая токсичность, те или иные проявления которой имели место у 28 (65,1 %) пациентов. Клинически значимая гематологическая токсичность имела место в 15 (34,9 %) случаях, включая нейтропению у 7 (16,3 %), анемию у 3 (7,0 %) и тромбоцитопению у 5 (11,6 %) больных. Тяжелые инфекционные осложнения III–IV степени имели место у 5 (11,6 %) пациентов. Тошнота и рвота были в пределах I–II степени в 10 (23,2 %) случаях. Ни одного случая смерти больных, связанного с проводимым лечением, не было.

Анализ прогностических факторов

Анализ предикторного значения отдельных биологических и клинических показателей представлен в табл. 4. Вероятность достижения объективного ответа на терапию была ниже у пациентов с рефрактерным ХЛЛ, чем при рецидиве, чувствительном к последней линии терапии (40,9 % против 72,2 %, $p = 0,048$; HR 0,27 (0,07–1,01), $p = 0,052$), и в случае тяжелой предлеченности, в виде 3 и более линий (41,2 % против 60,7 %, $p = 0,058$; HR 0,46 (0,12–1,83), $p = 0,016$). Не влияли на вероятность достижения ответа возраст, пол, клиническая стадия, наличие опухолевых масс более 10 см, характер предшествующей терапии и доза бендамустина в циклах BR (70 мг/м^2 против 90 мг/м^2).

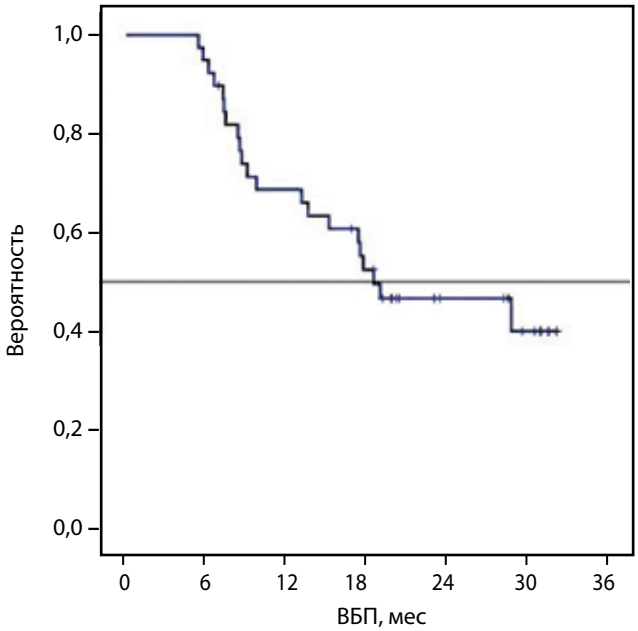

Рис. 3. *ВБП пациентов с рецидивирующим и/или рефрактерным ХЛЛ на протоколе B/BR: 2-летняя ВБП – 46,6 ± 8,2 % (n = 43, событий – 20, потеряны – 4), медиана ВБП – 18,5 мес*

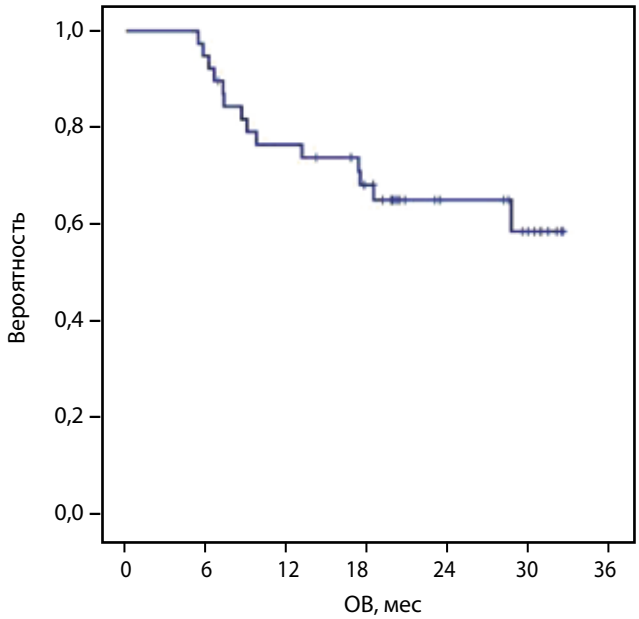

Рис. 4. *ОВ пациентов с рецидивирующим и/или рефрактерным ХЛЛ на протоколе B/BR: 2-летняя ОВ – 65,1 ± 7,9 % (n = 43, умерли – 13, потеряны – 4), медиана ОВ не достигнута*

Делеция 17p статистически не ухудшала прогноз, но из 2 пациентов, у которых она была обнаружена, один достиг лишь стабилизации, а 2-й умер от прогрессирования. Достоверно уменьшали 2-летнюю ОВ предлеченность от 3 и более линий (37,5 ± 16,1 % против 74,7 ± 8,3 %; $p = 0{,}016$), наличие “bulky disease” более 10 см (0,0 % против 75,4 ± 7,5 %; $p < 0{,}001$) и применение ритуксимаба в комбинации с химиопрепаратами в предшествующих линиях по сравнению с «наивными» случаями (44,1 ± 10,5 % против 92,9 ± 6,9 %; $p = 0{,}009$).

Таблица 3. *НЯ, ассоциируемые с терапией*

Токсичность	Все степени		III–IV степени	
	абс.	%	абс.	%
Гематологическая токсичность	28	65,1	15	34,9
• лейкопения	10	23,2	5	11,6
• нейтропения	10	23,2	7	16,3
• тромбоцитопения	13	30,2	5	11,6
• анемия	7	16,3	3	7,0
Инфекции	13	30,2	5	11,6
Гемолиз	7	16,3	0	0,0
Аллергические реакции	5	11,6	2	4,7
Кардиоваскулярные осложнения	3	7,0	2	4,7
Тошнота, рвота	10	23,2	0	0,0
Другая негематологическая токсичность	11	25,6	2	4,7

Обсуждение полученных результатов

Лечение рецидивирующего и/или рефрактерного ХЛЛ по-прежнему представляет существенные трудности, а его эффективность уступает таковой для первичных больных [13]. Комбинация бендамустина с терапевтическими анти-CD20 моноклональными антителами представляет несомненный практический интерес. Между тем данные по применению ее при рецидивирующем и рефрактерном ХЛЛ получены на ограниченных когортах больных и теоретически воспроизводимость результатов может отличаться в разных популяциях.

В наиболее раннее исследование был включен 21 пациент с рефрактерным к стандартной терапии ХЛЛ. Бендамустин назначался в дозе 100 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней. В целом, ответ на терапию был документирован у 14 (67 %) пациентов, включая ПР в 6 (29 %) случаях [14]. В сравнительное рандомизированное исследование бендамустина против флударабина было включено 89 пациентов с рецидивами ХЛЛ. Сорок шесть пациентов получили бендамустин в дозе 100 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней, а 43 – флударабин в дозе 25 мг/м^2 в 1–5-й дни каждые 28 дней. Терапию планировали в объеме 8 циклов терапии. Общая частота всех ответов была существенно лучше в группе бендамустина (78 % против 65 %), как и вероятность достижения ПР (29 % против 10 %). Достоверного преимущества в отношении ОВ не было, поскольку при прогрессировании больным сразу начинали лечение по другим схемам. Исследование преследовало цель продемонстрировать преимущество в качестве ответа [15].

В одногрупповое исследование GCLLG, опубликованное K. Fischer et al., вошли 78 пациентов, включая 22 (28 %) больных с известной рефрактерностью

Таблица 4. *Прогностическая значимость отдельных биологических и клинических показателей*

Параметры	*n*	Все ответы (ПР + ЧР + нЧР)				2-летняя ОВ		
		%	P^1	HR (95 % ДИ)	P^2	Умерли	В ± ст. ош.	P^3
Возраст, лет								
< 65	25	56,5				9	57,2 ± 10,9	
≥ 65	18	52,9	0,538	0,86 (0,25–3,05)	0,808	4	75,5 ± 10,7	0,408
Статус ХЛЛ								
R	21	72,2				4	79,3 ± 9,2	
R/R	22	40,9	0,048	0,27 (0,07–1,01)	0,052	9	50,8 ± 11,8	0,084
Стадия по Binet								
B	25	65,2				7	68,3 ± 9,9	
C	18	41,2	0,117	0,37 (0,10–1,36)	0,096	6	60,2 ± 12,9	0,604
Количество линий предшествующей терапии								
1–2	29	60,7				7	74,7 ± 8,3	
≥ 3	14	41,7	0,058	0,46 (0,12–1,83)	0,016	6	37,5 ± 16,1	0,016
“Bulky disease” > 10 см								
нет	38	55,6				8	75,4 ± 7,6	
да	5	50,0	0,617	0,80 (0,10–6,23)	0,832	5	0,0 ± 0,0	< 0,001
Доза бендамустина в циклах BR, мг/м²								
70	19	61,1				7	58,7 ± 12,1	
90	17	56,2	0,524	0,82 (0,21–3,22)	0,655	4	74,5 ± 11,0	0,535
B против BR								
B	7	33,6				2	60,0 ± 21,9	
BR	36	58,8	0,238	2,86 (0,46–17,81)	0,261	11	66,6 ± 8,4	0,657
Флударабин в предшествующих линиях терапии								
нет	10	55,6				1	88,9 ± 10,5	
да	33	54,8	0,636	0,97 (0,22–4,32)	0,591	12	57,2 ± 9,4	0,230
Ритуксимаб в комбинации с химиопрепаратами в предшествующей терапии								
нет	15	64,3				1	92,9 ± 6,9	
да	28	50,0	0,298	0,56 (0,15–2,11)	0,389	13	44,1 ± 10,5	0,009
Поддерживающая терапия ритуксимабом в предшествующих линиях								
нет	26	50,0				9	63,3 ± 9,8	
да	17	62,5	0,326	1,67 (0,46–6,06)	0,438	4	68,4 ± 13,1	0,572

Примечание. *P^1 рассчитано с помощью теста хи-квадрат; HR (95 % ДИ) – hazard ratio (95 % доверительный интервал) – рассчитан с помощью метода мультивариантной логистической регрессии; P^2 рассчитано для HR; В ± ст. ош. – выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана–Майера, ± стандартная ошибка; P^3 получено в log-rank тесте; R – рецидивирующий; R/R – рецидивирующий/рефрактерный ХЛЛ.*

к флударабину. Все пациенты получили лечение по схеме BR: бендамустин 70 мг/м² в дни 1 и 2 и ритуксимаб 375 мг/м² в день 0 цикла 1 и 500 мг/м² в последующие циклы 2–6. Терапию повторяли каждые 28 дней, планировалось 6 циклов. Общая частота всех ответов достигла 59 %, ПР – 9 %. При медиане наблюдения 24,0 мес медиана ВБП составила 14,7 мес, а медиана ОВ – 33,9 мес. Ухудшали прогноз в данном исследовании del(17p) и отсутствие мутаций в генах вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (*IGVH*).

Наиболее частыми проявлениями токсичности III–IV степени были инфекции (12,8 %), нейтропения (23,1 %), анемия (16,6 %) и тромбоцитопения (28,2 % пациентов) [8].

Представленное нами исследование, по сути, является повторением последней приведенной работы, выполненной на собственной когорте из 43 пациентов. Терапевтическим отличием послужило увеличение суммарных доз бендамустина с 70 мг/м^2 на 1 введение до 90 мг/м^2 для части наиболее сохранных больных. Общая частота всех ответов в нашей работе составила 55,0 %, а ПР достигли 12,5 % пациентов. При сходной с исследованием GCLLG медиане наблюдения за выжившими пациентами 23,5 мес медиана ВБП была получена в близкой точке – 18,5 мес, а медиана ОВ формально еще не была достигнута. Кроме того, обращает на себя внимание меньшая частота гематологической токсичности III–IV степени в нашей работе (нейтропения – 16,3 %, анемия – 7,0 %, тромбоцитопения – 11,6 %), что при сходной частоте тяжелых инфекционных осложнений (11,6 % пациентов) может указывать лишь на ограниченность мониторинга в условиях неконтролируемого исследования. В ситуации, когда частота выполнения тестов крови строго не регламентируется, транзиторные изменения могут быть не замечены. Уменьшали вероятность ответа на терапию BR значительная предлеченность в виде 3 и более линий терапии ($p = 0{,}016$) и рефрактерность к последней линии терапии ($p = 0{,}048$).

Ограниченная продолжительность ответа (медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, – 14,7–18,5 мес) на современных схемах salvage-терапии диктует поиск оптимальной поддерживающей терапии. В ряде исследований показано, что последовательное использование при ХЛЛ консолидации и/или поддерживающей терапии улучшает качество ответа, получаемого с помощью индукции [16, 17]. Поддерживающая терапия эффективна для лечения пациентов с рядом вариантов индолентных неходжкинских лимфом и Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом. В отношении ХЛЛ она является новой концепцией. Основываясь на ограниченном количестве доступных данных можно предположить, что поддерживающая терапия может улучшить качество ремиссии и пролонгировать ВБП [17]. Классическая ХТ обычно не рассматривается для поддерживающего лечения, так как ее токсичность препятствует долгосрочному применению. Использование заниженных доз химиопрепаратов может стимулировать возникновение резистентных клонов [18]. Наилучшие результаты были получены для моноклональных антител (алемтузумаба и ритуксимаба), однако чрезмерная токсичность алемтузумаба препятствует его широкому использованию [19]. По данным нашего исследования, поддерживающая терапия ритуксимабом назначалась в рамках рутинной практики части пациентов (37,2 %), но оценить эффект от ее применения не представляется возможным. Иммуномодулирующий агент леналидомид тестируется в качестве возможной опции для поддерживающего лечения ХЛЛ, однако окончательные результаты пока не доступны [20].

Таким образом, комбинация BR является эффективной технологией лечения рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ. Частота ответа, показатели ВБП и ОВ, а также профиль НЯ соответствуют данным литературы. По результатам представленной работы нами инициировано следующее проспективное исследование, преследующее целью поиск режима поддерживающей терапии для пациентов, достигших объективного ответа после индукционного лечения по программе BR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. M.: "P.A. Gertsen MROI", 2014. 250 pp. (In Russ.)].
2. Никитин Е.А., Судариков А.Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. Клиническая онкогематология 2013;6(1):59–67. [Nikitin E.A., Sudarikov A.B. High-risk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. Klinicheskaya Onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2013;6(1):59–67. (In Russ.)].
3. Dreger P. The evolving role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27(2):355–69.
4. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376(9747):1164–74.
5. Eichhorst B., Fink A., Busch R. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). ASH Annual Meeting Abstracts 2013:526.
6. Стругов В.В., Стадник Е.А., Зарицкий А.Ю. Механизм действия и клиническая эффективность нового алкилирующего препарата бендамустин при хроническом лимфолейкозе. Клиническая онкогематология 2011;4(3):217–27. [Strugov V.V., Stadnik E.A., Zaritskiy A.Yu. The mechanism of action and clinical efficacy of new alkylating agents bendamustine in chronic lymphocytic leukemia. Klinicheskaya onkohematologiya = Clinical Oncohematology 2011;4(3):217–27 (In Russ.)].

7. Cheson B.D. Bendamustine in CLL: How quickly will today's consensus become tomorrow's memory? Leuk Res 2014;38(11):1267–8.
8. Fischer K., Cramer P., Busch R. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29(26):3559–66.
9. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87(12):4990–7.
10. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published May 28, 2009.
11. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Statis Assn 1958;53(282):457–81.
12. Berty H.P., Shi H., Lyons-Weiler J. Determining the statistical significance of survivorship prediction models. J Eval Clin Pract 2010;16(1):155–65.
13. Загоскина Т.П., Ткаченко С.Б., Голубева М.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности флударабин-содержащих режимов и иммунохимиотерапии при хроническом лимфолейкозе. Терапевтический архив 2010;82(1):35–9. [Zagoskina T.P., Tkachenko S.B., Golubeva M.E. et al. Comparative efficacy of fludarabine-containing regimens and immunochemotherapy in chronic lymphocytic leukemia. Terapevticheskiy archive = Therapeutic Archives 2010;82 (1):35–9. (In Russ.)].
14. Aivado M., Schulte K., Henze L. et al. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. Semin Oncol 2002; 29(4 Suppl. 13):19–22.
15. Niederle N., Megdenberg D., Balleisen L. et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. Ann Hematol 2013;92(5):653–60.
16. Montillo M., Tedeschi A., Miqueleiz S. et al. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006;24(15):2337–42.
17. O'Brien S.M., Kantarjian H.M., Thomas D.A. et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Am Canc Soc 2003;98(12):2657–63.
18. Hainsworth J.D. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. Semin Oncol 2004:31(1 Suppl. 2):17–21.
19. O'Brien S.M., Kay N.E. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2011;9(1):22–31.
20. Spina F., Rezzonico F., Farina L., Corradini P. Long-term molecular remission with lenalidomide treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol 2013;90(4):340–4.