

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ БЕНДАМУСТИН + РИТУКСИМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА, А ТАКЖЕ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup>-Зуховицкая Е., <sup>1</sup>-Фиясь А., <sup>2</sup>-Чайковская О.

<sup>1</sup>-УО «Гродненский государственный медицинский университет», гродно, Беларусь

<sup>2</sup>-УЗО «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

*Несмотря на значительные достижения в терапии хронического лимфолейкоза у молодых пациентов, лечение пожилых людей представляет большую проблему, прежде всего из-за неудовлетворительной переносимости режимов, содержащих пуриновые аналоги и наличия у них хронической почечной недостаточности. Новый препарат бендамустин сочетает в себе свойства алкилирующих соединений и аналогов пуринов. Большое преимущество бендамустина состоит в его низкой токсичности. В предлагаемой статье приведены данные по эффективности применения комбинированной химиотерапии бендамустином и ритуксимабом в первой и последующих линиях терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом. В данной статье представлены клинические случаи успешного применения этой комбинации.*

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, бендамустин, ритуксимаб, почечная недостаточность.

В последние два десятилетия отмечен значительный прогресс в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Современные флюдарабин-содержащие режимы иммунохимиотерапии ХЛЛ позволяют получить объективный ответ у 80-90% первичных пациентов, в т.ч. полные ремиссии (ПР) у 44-47% [1]. К сожалению, эти преимущества относятся не ко всем пациентам, поскольку ХЛЛ является болезнью пожилых с медианой возраста около 60 лет, и почти 75% пациентов заболевают в возрасте около 65 лет. Однако применение флюдарабин-содержащих режимов иммунохимиотерапии (протокол FCR: флюдарабин, циклофосфамид, ритуксимаб) отличается высокой токсичностью, особенно в группе пожилых пациентов. По данным Немецкого исследования CLL8, у 33% пациентов развивается нейтропения III-IV ст., а у 25% возникают инфекционные осложнения [7]. В исследовании CALGB9011 выявлена высокая токсичность режимов, основанных на флюдарабине, у пациентов с ХЛЛ пожилого возраста, в основном из-за нарушения функции почек. Анализ более 15000 пациентов с ХЛЛ в возрасте около 70 лет National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) выявил у 38% пациентов гломерулярную инфильтрацию <60 мл/мин [8]. В связи с этим остро стоит проблема поиска оптимального режима терапии для пожилых пациентов и пациентов, которым не показана терапия на основе флюдарабина (наличие сопутствующих заболеваний).

Относительно новой комбинацией, которая может быть использована у пациентов с ХЛЛ в первой и последующих линиях терапии, является сочетание бендамустина и ритуксимаба (режим BR). Изучение эффективности и безопасности бендамустина в комбинации с ритуксимабом ранее не леченных пациентов с ХЛЛ проведено К. Fischer и коллегами [3]. В исследовании принимали участие 117 пациентов в возрасте от 34 до 78 лет. Проводили терапию по схеме BR (бендамустин в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни курса и ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в 0 день во время 1-го курса ПХТ и в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> – последующие 5 курсов). Общий ответ (ОО) составил 88%, уровень ПР достиг 23,1%, а частичной ремиссии (ЧР) – 64,9%. При этом 90% пациентов с делецией 11q; 94,7% – с трисомией 12; 37,5% – с делецией 17p и 89,4% – с немутированнымIGHV-статусом ответили на лечение. Медиана наблюдения в исследовании составила 27,0 мес., медиана бессобытийной выжи-

ваемости – 33,9 мес., 90,5% пациентов были живы на момент окончания исследования. Тяжелые инфекционные осложнения III-IV степени зафиксированы в 7,7% случаев. Осложнения в виде нейтропении, тромбоцитопении, анемии отмечали у 19,7; 22,2 и 19,7% пациентов, соответственно. Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что применение бендамустина в комбинации с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту ремиссий в первой линии терапии (88,0%), что сопоставимо с эффективностью FCR при меньшем количестве нежелательных явлений и оптимальном профиле безопасности [3, 4]. Особенностью данного препарата является то, что только незначительная часть препарата экскретируется через почки, благодаря чему он не оказывает отрицательного влияния на их функцию. Результаты исследований применения бендамустина у пациентов с различными нарушениями почечной функции демонстрируют его безопасность в этом отношении. Результаты немецкого исследования (Knauf [et al]) позволяют утверждать, что бендамустин следует рассматривать как более предпочтительный препарат по сравнению с хлорамбуцилом для терапии первой линии у пожилых пациентов с ХЛЛ, которым не показано лечение по схеме FCR [2]. В исследовании REACH, где сравнивались две комбинации BR и FCR, общий ответ составил >70% в двух группах, частота ПР была несколько выше в группе FCR (14,5% против 25%) [4]. В группе пациентов с рефрактерностью к флюдарабину режим BR работал значительно лучше. Нерандомизированные данные 1-2 фазы изучения эффективности протокола бендамустин+ритуксимаб показали наличие общего ответа в 60% и 45% случаев при рецидиве и у рефрактерных к флюдарабину пациентов, соответственно, с бессобытийной выживаемостью 14,7 месяца; при этом положительный эффект выявлен только у 2 из 14 пациентов с делецией 17p [6].

Обнадеживающие результаты по применению схемы BR были получены и в ряде других исследований у пациентов с ХЛЛ, рефрактерных к FCR, что представляет большой клинический интерес. Результаты использования этой схемы привели к пересмотру стандартов первой и последующих линий терапии ХЛЛ.

В то же время опыт применения бендамустин-содержащих режимов в Беларуси еще недостаточно обширный. Мы хотели бы представить 2 случая пациентов с ХЛЛ, получавших терапию в режиме BR с хорошим эффектом.

**Случай-1**

Пациент К., мужского пола, 52 года, с жалобами на слабость, потливость, коморбидностью (ECOG>2, CIRS-6). В дебюте ХЛЛ: лейкоцитоз  $110 \times 10^9/\text{л}$  с абсолютным лимфоцитозом 87%, Hb-118 г/л, Тг-156х10<sup>9</sup>/л, в миелограмме-82,4% лимфоцитов; иммунофенотипирование: CD5+,CD19+,CD23+,CD20+; биохимический анализ крови: мочевины 8,7 мкмоль/л, креатинин 240 мкмоль/л, СКФ-40 мл/мин. По данным МСКТ: множественные увеличенные подмышечные лимфоузлы (справа до 39х29 мм, слева до 48х24 мм), гепатоспленомегалия (печень: КВР=216 мм, селезенка 150х67х147 мм), умеренное увеличение внутригрудных лимфоузлов (до 24 мм), значительное увеличение внутрибрюшных лимфоузлов (парааортальные – до 63х36 мм, лимфоузлы ворот печени до 62х43 мм, мезентериальные лимфоузлы – с формированием конгломератов до 69х46 мм, подвздошные лимфоузлы – до 37х19 мм). Диагноз: ХЛЛ, Vinet B, bulky. Принято решение о проведении специфической терапии. Учитывая тяжесть состояния и значительный коморбидный статус (в т.ч. наличие хронической почечной недостаточности), пациенту проведено 2 курса иммунохимиотерапии в режиме BR (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> Д-1, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> Д 2-3). Эффект после 2-х курсов: снижение лейкоцитоза до  $6,4 \times 10^9/\text{л}$ , редукция размеров периферических лимфоузлов на 80%, абдоминальных лимфоузлов, включая bulky, на 50% по данным УЗИ. Нежелательных эффектов (в т.ч. гематологической и негематологической токсичности, синдром лизиса опухоли) не зафиксировано. В настоящее время планируется проведение 3-го курса терапии по протоколу BR. На специфической терапии отмечено улучшение функции почек, уровень креатинина 118 мкмоль/л, СКФ возросла более 60 мл/мин.

**Случай-2**

Пациентка В., женского пола, 62 года, соматически сохранная (ECOG 0, CIRS-3). Дебют ХЛЛ с 2009 г. – снижение веса, увеличение размеров периферических лимфоузлов до 2-3 см, абсолютный лимфоцитоз в гемограмме, преобладание лимфоцитов (75%) в миелограмме. Первая линия терапии – по протоколу COP (циклофосфан, винкристин, преднизолон). Было проведено 4 курса химиотерапии, достигнута стабилизация заболевания. В дальнейшем пациентка нерегулярно получала непротокольную терапию. В 2013-14 гг. были проведены 2 курса FC и достигнута частичная ремиссия, которая сохранялась 8 месяцев. В июне 2014 г. зарегистрированы активная прогрессия заболевания, нарастание лимфоцитоза до  $75 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение периферических лимфоузлов до 3-4 см, спленомегалия, появление

конституциональных симптомов (лихорадка, потливость, снижение аппетита, резкая общая слабость). Учитывая, что в предыдущих линиях терапии пациентка не получала ритуксимаб, было принято решение провести следующую линию терапии по схеме FCR-lite (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> Д-1, флударабин 20 мг/м<sup>2</sup> Д 1,2,3, циклофосфан 150 мг/м<sup>2</sup> Д 1,2,3). Через 3 недели после проведения курса лечения диагностирована тяжелая флударабин-ассоциированная аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) со снижением уровня гемоглобина до 65г/л (ретикулоциты 82%, непрямая гипербилирубинемия, уровень ЛДГ 784 ЕД/л); кроме того, наблюдалась лейкопения до  $2,4 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитопения до  $68 \times 10^9/\text{л}$ , что обусловлено выраженной миелотоксичностью флударабина. Пациентка получала терапию преднизолоном, но без достаточного эффекта, и далее – 1 курс лечения в режиме RCD (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> Д-1, циклофосфан 750 мг/м<sup>2</sup> Д-1, дексаметазон 12 мг/м<sup>2</sup> Д1-7), далее ритуксимаб+преднизолон. На фоне данной терапии активность АИГА купирована, затем проведена терапия ритуксимабом в монорежиме (4 еженедельных введения) со сдерживающим эффектом. С учетом клинической ситуации было принято решение в качестве следующей линии терапии использовать режим BR с модификацией доз (учитывая предлеченность пациентки) и добавлением глюкокортикоидов. Проведено 2 таких курса иммунохимиотерапии (доза бендамустина, соответственно, 100 мг/100мг\*2 дня, осложненные нейтропенией 3 ст. без инфекционных осложнений, и доза ритуксимаба 700 мг/700 мг\*1 день, доза дексаметазона 16 мг\*5 дней. На данный момент у пациентки документирована частичная ремиссия. Уровень гемоглобина на момент окончания 2-го курса 128 г/л. В дальнейшем планируется проведение следующего курса в режиме BR.

**Заключение**

1. Режим BR высокоэффективен в первой линии терапии ХЛЛ. Режим BR обладает выраженной противоопухолевой активностью у предлеченных пациентов с ХЛЛ, резистентных к предшествующему лечению.
2. Этот режим может применяться в случае развития флударабин-ассоциированной гемолитической анемии.
3. Программа BR может быть применена в качестве альтернативного лечения ХЛЛ, осложненного поражением почек и хронической почечной недостаточностью.
4. Наибольший потенциал бендамустина заключается в его благоприятном профиле безопасности.

**Литература**

1. Загоскина, Т. П. Эффективность комбинации ритуксимаба, флударабина и циклофосфана при лечении хронического лимфолейкоза / Т. П. Загоскина // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – Т. 51. – №6. – С. 12-18.
2. Bendamustine vs. fludarabine as second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukaemia – first interim results of a randomised study / Niederle N. [et al] // Abstract book of the 10th International Conference on Malignant Lymphomas. Lugano. – Switzerland, 2008. – P. 379.
3. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) / K. Fisher [et al] // Blood. - 2009. – Vol. 114 (205).

**Literatura**

1. Zagoskina, T. P. Effektivnost kombinacii rituksimaba, fludarabina i ciklofosfana pri lechenii khronicheskogo limfolejkoza / T. P. Zagoskina // Gematol. i transfuziol. – 2006. – Т. 51. – №6. – С. 12-18.
2. Bendamustine vs. fludarabine as second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukaemia – first interim results of a randomised study / Niederle N. [et al] // Abstract book of the 10th International Conference on Malignant Lymphomas. Lugano. – Switzerland, 2008. – R. 379.
3. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) / K. Fisher [et al] // Blood. - 2009. – Vol. 114 (205).

4. Bendamustine in Combination with Rituximab for Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group / K.Fisher [et al] // J.Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30 (26). – P.3209-3216.

5. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia / D. Oscier [et al] // Brit. J. of Haematol. – 2012. – Vol. 159. – P. 541-564.

6. Reeder, C.B. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations / C.B. Reeder, S.M. Ansell // Blood. – 2011. – Vol. 117(5). – P. 1453-1462.

8. Shanafelt, T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukaemia: key questions and current answers / T. Shanafelt // Hematology (ASH). – 2013. – P. 158-166.

4. Bendamustine in Combination with Rituximab for Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group / K.Fisher [et al] // J.Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30 (26). – P.3209-3216.

5. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia / D. Oscier [et al] // Brit. J. of Haematol. – 2012. – Vol. 159. – P. 541-564.

6. Reeder, C.B. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations / C.B. Reeder, S.M. Ansell // Blood. – 2011. – Vol. 117(5). – P. 1453-1462.

8. Shanafelt, T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukaemia: key questions and current answers / T. Shanafelt // Hematology (ASH). – 2013. – P. 158-166.

## CLINICAL EFFICIENCY OF COMBINATION OF BENDAMUSTINE + RITUXIMAB IN FIRST LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND PATIENTS WITH RECURRENT DISEASE

<sup>1</sup>Zukhovitskaya E., <sup>1</sup>Fiyas A., <sup>2</sup>Chaykovskaya O.

<sup>1</sup>Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Health Care Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

---

*Despite significant advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia in younger patients, treatment of elderly patients is a great concern, primarily due to poor portability regimes containing purine analogues and presence of chronic renal failure. New preparation of bendamustine combines the properties of alkylating compounds and analogues of purines. Great advantage of bendamustine is low toxicity. The article presents data on the effectiveness of combination chemotherapy with bendamustine and rituximab in the first and subsequent lines of therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia. This article presents clinical cases of successful application of this combination.*

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, bendamustine, rituximab, renal failure.

---

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7cm@yandex.by

Поступила 28.10.2014