

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ BENEFIT «ОЦЕНКА РУТИННОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БЕНДАМУСТИНОМ И РИТУКСИМАБОМ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ РИТУКСИМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫМИ ИНДОЛЕНТНЫМИ В-КЛЕТОЧНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ (ИНХЛ)»

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва, Россия)

² Медицинский центр «Медскан» (Москва, Россия)

³ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

⁴ Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия)

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

⁶ Тульская областная клиническая больница (Тула, Россия)

⁷ Иркутская областная клиническая больница (Иркутск, Россия)

⁸ Смоленская областная детская клиническая больница (Смоленск, Россия)

⁹ Окружная клиническая больница Ханты-Мансийска (Ханты-Мансийск, Россия)

¹⁰ Волгоградский государственный медицинский университет; Волгоградский медицинский научный центр (Волгоград, Россия)

¹¹ Оренбургская областная клиническая больница (Оренбург, Россия)

¹² Ростовский научно-исследовательский институт (Ростов-на-Дону, Россия)

И.В. Поддубная¹, Л.Г. Бабичева¹, В.Я. Мельниченко³, И.Л. Давыдкин⁴, Р.В. Орлова⁵, Д.Б. Олькин², Е.М. Володичева⁶, Т.С. Капорская⁷, О.И. Ковалев⁸, Е.Н. Бабич⁹, К.Д. Капланов¹⁰, Е.Е. Кузнецова¹¹, И.Б. Лысенко¹², Н.Е. Мочкин⁵

FINAL RESULTS OF A PROSPECTIVE MULTICENTER OBSERVATIONAL PROGRAM BENEFIT «EVALUATION OF BR COMBINED THERAPY ROUTINE USE FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY INHL»

И.В. Поддубная¹

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.
E-mail: pprmpo@mail.ru.

Л.Г. Бабичева¹

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии.
E-mail: lalibabicheva@mail.ru.

В.Я. Мельниченко³

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гематологии, заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Россия, 105043, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.
E-mail: melnich@mail.ru.

И.Л. Давыдкин⁴

Доктор медицинских наук, профессор, проректор по исследованиям и инновациям, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор НИИ гематологии СамГМУ, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89.
E-mail: dagi2006@rambler.ru.

Р.В. Орлова⁵

Доктор медицинских наук, профессор, кафедра онкологии Медицинского факультета СПбГУ; руководитель Специализированного Центра онкологии, Главный онколог КБ №122; научный консультант Городского онкологического диспансера (ГКОД); Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8А.
E-mail: orlova_rashida@mail.ru.

Д.Б. Олькин²

Медицинский центр «Медскан», 125195, Россия, Москва, Ленинградское ш., 47А.
E-mail: olkindmitry@yandex.ru.

Е.М. Володичева⁶

Кандидат медицинских наук, Тульская областная клиническая больница, 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, 1А.
E-mail: elenavolodicheva@inbox.ru.

Т.С. Капорская⁷

Кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением, Иркутская областная клиническая больница, 664079, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100.
E-mail: tsk2704@mail.ru.

О.И. Ковалев⁸

Кандидат медицинских наук, доцент, Смоленская областная детская клиническая больница, Россия, Смоленск, пр. Маршала Конева, 30В.
E-mail: kio_sok@list.ru.

Е.Н. Бабич⁹

Заведующая отделением
химиотерапии и онкогематологии,
Окружная клиническая больница г. Ханты-Мансийска.
Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40.
E-mail: el.babich@gmail.com.

К.Д. Капланов¹⁰

Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением гематологии,
сотрудник Волгоградского
медицинского научного центра;
Волгоградский областной клинический
онкологический диспансер;
Ассистент кафедры онкологии с курсом
онкологии и гематологии,
Волгоградский государственный
медицинский университет;
Волгоградский медицинский научный центр;
Россия, Волгоград, ул. Землячки, 78.
E-mail: kamilos@mail.ru.

Е.Е. Кузнецова¹¹

Заслуженный врач РФ,
гематологическое отделение,
Оренбургская областная клиническая больница,
Россия, Оренбург, ул. Аксакова, 23.
E-mail: Orenburg.elenak@mail.ru.

И.Б. Лысенко¹²

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением онкогематологии,
Ростовский научно-исследовательский институт
Министерства здравоохранения РФ,
Россия, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63.
E-mail: iralyss@rambler.ru.

Н.Е. Мочкин³

Доцент кафедры гематологии и клеточной терапии,
врач-гематолог отделения гематологии.
E-mail: nickmed@yandex.ru.

I.V. Poddubnaya¹

Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS,
Vice-rector for education work
and international cooperation,
Head of Oncology Department,
Russian Medical Academy for Postgraduate Education.
123995, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1.
E-mail: pprmapo@mail.ru.

L.G. Babicheva¹

Candidate of Medicine,
Docent of Clinical Oncology Chair.
E-mail: lalibabicheva@mail.ru.

V.Y. Melnichenko³

Doctor of Medicine,
Professor,
Head of the Hematology Department,
Pirogov National Medical Surgical Center,
105043, Russia, Moscow,
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70.
E-mail: melnich@mail.ru.

I.I. Davydkin⁴

Doctor of Medicine, Professor,
Vice-rector for Research and Innovation work,
Head of the Department and Clinics of Hospital Therapy
with the Course of Transfusiology,
Director of Scientific Research Institute of Hematology,
Samara State Medical University,
Russia, Samara, Chapaevskaya str., 89.
E-mail: dagi2006@rambler.ru.

R.V. Orlova⁵

Doctor of Medicine, Professor,
Oncology Department, School of Medicine,
Saint Petersburg State University;
Head of the Specialized Center of Oncology,
Chief oncologist of the Hospital №122;
Scientific consultant,
Saint Petersburg City Oncology clinic;
Russia, Saint-Petersburg,
21st Line Vasilyevsky ostrov, 8A.
E-mail: orlova_rashbida@mail.ru.

D.B. Olkin²

Medical Center Medskan,
125195, Russia, Moscow, Leningradskoye shosse, 47A.
E-mail: olkindmitry@yandex.ru.

E.M. Volodicheva⁶

Candidate of Medicine,
Tula regional clinical hospital,
300053, Russia, Tula, Yablochkova str., 1A.
E-mail: elenavolodicheva@inbox.ru.

T.S. Kaporskaya⁷

Candidate of Medicine,
Head of the Hematology Department,
Irkutsk Regional Clinical Hospital,
664079, Russia, Irkutsk, Jubileinyi, 100.
E-mail: tsk2704@mail.ru.

O.I. Kovalev⁸

Candidate of Medicine, Docent,
Smolensk regional children's clinical hospital,
Russia, Smolensk, pr. Marshala Koneva, 30B.
E-mail: kio_sok@list.ru.

E.N. Babich⁹

Head of the Department of Chemotherapy
and Oncobematology,
District Clinical Hospital
of the city of Khanty-Mansiysk.
Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinina str., 40.
E-mail: el.babich@gmail.com.

K.D. Kaplanov¹⁰

Candidate of Medicine,
Head of Hematology Department,
Volograd medical research center,
Volograd Regional Clinical
Oncology Dispensary;
Assistant student,
Volograd State Medical University;
Russia, Volograd, Zemlyachki str., 78.
E-mail: kamilos@mail.ru.

E.E. Kuznetsova¹

Honored doctor of the Russian Federation,
Haematological department,
Orenburg Regional
Clinical Hospital,
Russia, Orenburg, Aksakova str., 23.
E-mail: Orenburg.elenak@mail.ru.

I.B. Lysenko²

Doctor of Medicine, Professor, Head of Department
of Hematology, Rostov Research Institute of Oncology,
Russia, Rostov-on-Don, 63, 14 Liniya.
E-mail: iralyss@rambler.ru.

N.E. Mochkin³

Hematologist, Docent of Hematology Department.
E-mail: nickmed@yandex.ru.

Режим бендамустин + ритуксимаб (BR), согласно большинству международных рекомендаций, является одним из основных вариантов лечения иНХЛ. Целью программы BENEFIT (BEN-RUS-0040) стала оценка эффективности и безопасности схемы BR с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными вариантами иНХЛ в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включались больные старше 18 лет с рецидивами и рефрактерными формами иНХЛ. Пациенты получали режим BR. Первая оценка эффекта проводилась после 3-х циклов; при достижении PR, ЧР и стабилизации лечение продолжалось до 6–8 циклов, после которых осуществлялась вторая оценка эффекта, далее – поддерживающая терапия Ритуксимабом в стандартном режиме.

Результаты. С июня 2012 года по октябрь 2015 года включено 102 пациента. В рамках исследования пациенты получили от 1 до 9 курсов химиотерапии по схеме BR (медиана – 6 курсов). Общий эффект достигнут у 58 (69,9%) больных: PR – 20 (24,1%), нПР – 15 (18,1%), ЧР – 23 (27,7%).

При медиане наблюдения 17 месяцев, медианы ОВ и ВБП не достигнуты; 2-летняя ОВ составила 88,9% (95% ДИ: 79,7–99,0%) и 2-летняя ВБП составляла 72,5% (95% ДИ: 61,6–85,3%).

Нежелательные явления были репортированы у 31 из 96 пациентов (32,3%), наиболее частыми НЯ были: нейтропения, лейкопения, инфекционные осложнения.

Выводы. Комбинация бендамустин и ритуксимаб, в целом, хорошо переносится и демонстрирует высокую клиническую эффективность у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами иНХЛ.

Ключевые слова: индолентная неходжкинская лимфома, фолликулярная лимфома, рецидив, бендамустин, ритуксимаб.

Aim. Objectives of this study were to evaluate the effectiveness, safety, and tolerability of bendamustine/rituximab combination followed by rituximab maintenance therapy for relapsed or refractory (R/R) iNHL patients in the Russian Federation.

Methods. Adult subjects (≥ 18 yr), diagnosed with R/R iNHL according to local diagnostic standards, were enrolled in this prospective observational study. Overall response rate (ORR) was assessed after 3 (Evaluation 1) and 6–8 (Evaluation 2) 28-day cycles.

These are the results of 102 subjects enrolled between June 2012 and October 2015. Most study subjects were heavily pretreated with a median number of 2 prior lines of therapy before entering the study (range: 1–6). At Evaluation 2, ORR was high ($n=58$; 69,9%) with 35 (42,2%) subjects achieving CR (confirmed, $n=20$ [24,1%]; unconfirmed, $n=15$ [18,1%]) and 23 (27,7%) achieving PR. At follow up (17 mo), neither median OS or PFS had been reached; 2-year OS was 88,9% (95% CI: 79,7–99,0%) and 2-year PFS was 72,5% (95% CI: 61,6–85,3%). 31 of 96 subjects (32,3%) reported ≥ 1 AE. Decreased neutrophil count, decreased white blood cell count, and infections were the most commonly reported AEs.

Conclusions. Bendamustine plus rituximab therapy followed by rituximab maintenance therapy was generally well tolerated and demonstrated clinical effectiveness in Russian R/R patients with iNHLs.

Keywords: indolent non-Hodgkin's lymphoma, follicular lymphoma, relapse, bendamustine, rituximab.

Введение

Понятие «индолентные лимфомы» объединяет разнородную группу лимфоидных опухолей, сходных по клиническому «доброкачественному» течению: выживаемость измеряется годами, однако рецидивы неизбежны [1, 2]. В это понятие включается несколько типов В-клеточных лимфом: фолликулярная, из клеток маргинальной зоны, из малых лимфоцитов и макроглобулинемия Вальденстрема [3, 4, 5]. Типичным представителем

индолентных лимфом является фолликулярная лимфома (ФЛ) [6, 7]. Она занимает второе место в мире по частоте, составляя в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [8]. По данным Российского лимфопролиферативного регистра ее доля составляет 11% всех ЛПЗ [9]. Второй по частоте индолентной лимфомой принято считать лимфому маргинальной зоны, при которой превалируют экстранодальные

ее варианты, чаще всего поражающие желудочно-кишечный тракт [10]. Остальные формы индолентных НХЛ встречаются значительно реже, но объединяет их одно: неизбежность рецидивирования при относительно благоприятном течении. Режим бендамустин + ритуксимаб, согласно большинству международных рекомендаций, является одним из основных вариантов лечения индолентных лимфом как в первой, так и в последующих линиях терапии [11, 12]. Однако в Российской Федерации этот высокоэффективный режим чаще всего используется именно при рецидивах или рефрактерных формах индолентных неходжкинских лимфом [13]. Отсутствие объективных данных по эффективности и токсичности комбинации бендамустин + ритуксимаб в рутинной клинической практике послужило основой для инициации многоцентровой наблюдательной программы BENEFIT (BEN-RUS-0040).

Целью программы стала оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными вариантами индолентных лимфом в Российской Федерации.

Критериями включения в исследование были подписанная участником исследования форма информированного согласия на использование персональных данных, одобренная независимым этическим комитетом; возраст старше 18 лет; рецидив или рефрак-

терное течение В-клеточной CD20+ неходжкинской лимфомы (лимфоцитарной, лимфоплазмоцитарной, фолликулярной, маргинальной зоны), подтвержденное инструментальными методами обследования, после как минимум, одной линии терапии иНХЛ.

Материалы и методы: с июня 2012 года по октябрь 2015 года в исследование включено 102 пациента с индолентными неходжкинскими лимфомами из 35 исследовательских центров России.

Все пациенты получали режим BR: бендамустин – 90 мг/м² в/в в 1,2 дни + ритуксимаб – 375 мг/м² в/в в 1 день, рецикл на 28 день. Первая оценка эффекта проводилась после завершения 3-х циклов химиотерапии; при достижении полной ремиссии (ПР), частичной ремиссии (ЧР) и стабилизации лечение продолжалось до 6–8 циклов, после которых проводилась вторая оценка эффекта; далее начиналась 2-летняя поддерживающая терапия Ритуксимабом по 375 мг/м² внутривенно 1 раз в 2 месяца (рис. 1).

В полном объеме данные были проанализированы для FAS-популяции, в которой все пациенты получили ≥ 1 дозы бендамустина и имели хотя бы одну оценку эффекта (в FAS популяции выделена PP-подгруппа, всем пациентам которой проведены обе оценки эффекта). Переносимость комбинации BR оценивалась в SAF-популяции (пациенты, получившие хотя бы одну дозу бендамустина) по частоте выявления нежелательных явлений (АЕ) и являлась вторичной конечной точкой исследования (табл. 1).

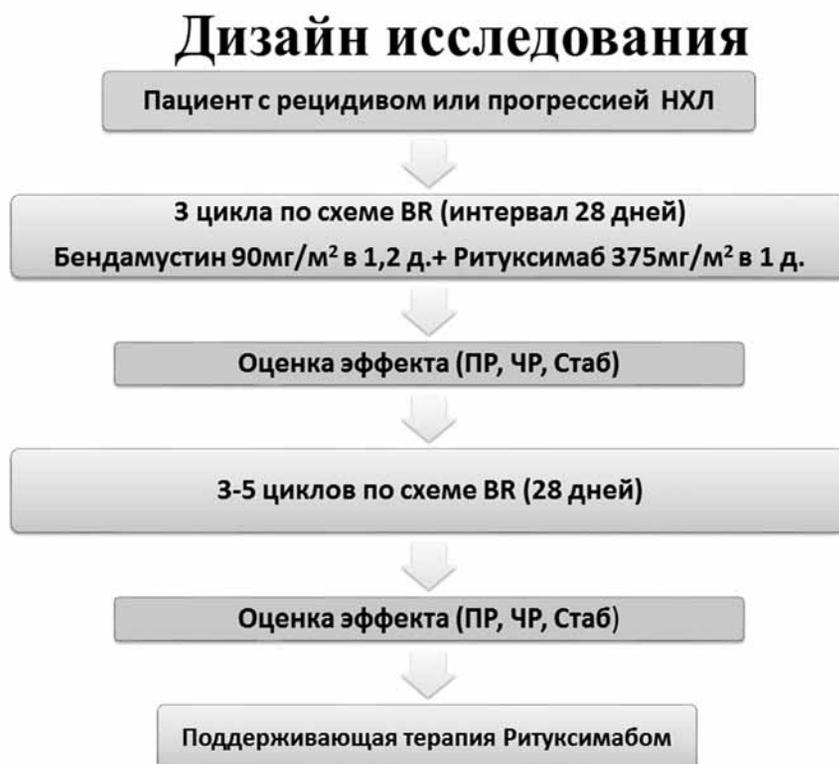


Рис. 1. Дизайн исследования BENEFIT (BEN-RUS-0040)

Таблица 1.

Анализируемые популяции пациентов

Всего пациентов в 102 исследовании	
SAF-популяция	96 (причины исключения: отсутствует дата подписания информированного согласия, не было получено ни одной дозы препаратов исследования)
FAS-популяция	83 (причины исключения: нет ни одной оценки эффективности)
PP-популяция	72 (причины исключения: нарушены критерии участия в исследовании)

Для обработки данных использовались следующие статистические методы: описательная статистика (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах (первый и третий квартили), минимальное и максимальное значения для непрерывных переменных и абсолютная и относительная частоты для категориальных переменных), анализ времени до наступления события (метод Каплана-Мейера, регрессия Кокса), метод LOCF для замещения пропущенных данных в ответе на терапию и точный тест Фишера.

Характеристика больных

Медиана возраста пациентов составила 59 лет (от 27 до 84 лет), 31 женщина – 37,35% и 52 мужчины – 62,65%. Частота выявления различных морфоиммунологических вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) в FAS-популяции была следующей: фолликулярная лимфома [30 случаев], лимфоцитарная лимфома [25 случаев], лимфома маргинальной зоны [9 случаев], болезнь Вальденстрема [8 случаев], лимфома из клеток зоны мантии [4 случая], вариант не уточнен [4 случая], диффузная В-крупноклеточная лимфома [2 случая], и трансформация ФЛ [1 случай]. Больные мантийноклеточной лимфомой, ДВККЛ и трансформацией ФЛ были исключены из подгруппы PP из-за отклонений от критериев включения. Подгруппа PP, в которую включены больные только индолентными

вариантами НХЛ, представляет особый интерес и насчитывает 72 пациента (табл. 2).

Определение распространенности заболевания осуществлялось в соответствии с клинической классификацией злокачественных лимфом, предложенной в Анн-Арбор, согласно которой подавляющее большинство пациентов (80%) из 79 репортированных случаев отнесены к генерализованным III-IV стадиям (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение больных по стадиям (Ann Arbor)

Стадия	Количество	%
I	4	5,06%
II	12	15,19%
III	16	20,25%
IV	47	59,49%
ВСЕГО	79	100%

Оценка общего состояния по шкале ECOG была определена у 63 пациентов. Согласно полученным данным 83% пациентов на момент включения в программу были в удовлетворительном и относительно удовлетворительном состоянии (0–1 степень по ECOG) (табл. 4).

Таблица 2.

Морфологические варианты НХЛ

Диагноз	FAS-популяция		PP-популяция	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Вариант не уточнён	4	4,82%	–	–
ДВККЛ	2	2,41%	–	–
Лимфома из клеток зоны мантии	4	4,82%	–	–
Лимфома маргинальной зоны	9	10,84%	9	12,5%
Лимфоцитарная лимфома	25	30,12%	25	34,72%
Макроглобулинемия Вальденстрема	8	9,64%	8	11,11%
Трансформация фолликулярной лимфомы	1	1,2%	–	–
Фолликулярная лимфома	30	36,14%	30	41,67%
ВСЕГО	83	100%	72	100%

Таблица 4.

Распределение по шкале оценки общего состояния пациента (ECOG)

Значение	Кол-во	%
0 – Нормальная активность	9	14,29%
1 – Неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую и сидячую работу	43	68,25%
2 – Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа	10	15,87%
3 – Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	1	1,59%
ВСЕГО	63	100%

Таблица 5.

Распределение пациентов по группам прогноза согласно Международным прогностическим индексам IPI и FLIPI

Прогностическая группа риска раннего прогрессирования	Кол-во (%)	
	IPI	FLIPI
(0-1) Низкий	22 (26,51%)	7 (23,33%)
(2) Промежуточный/низкий	27 (32,53%)	9 (30%)
(3) Промежуточный/высокий	12 (14,46%)	4 (13,33%)
(4-5) Высокий	4 (4,82%)	2 (6,67%)
Нет данных	18 (21,69%)	8 (26,67%)
ВСЕГО	83 (100%)	30 (100%)

Экстранодальные проявления лимфомы были выявлены в половине случаев – у 35 (53%), причем более одной экстранодальной зоны изначально обнаружено у 11 (16,7%) пациентов.

Необходимо отметить такой показатель, как общее количество зон поражения: у 37 (61%) пациентов к моменту постановки диагноза было выявлено менее 4 зон поражения, в 24 (39%) случаях их было от 4 до 11. Поражение костного мозга установлено у 22 (49%) из 45 репортированных по этому показателю больных.

В настоящее время массивным поражением («bulky») принято считать опухолевые образования диаметром более 10 см. В нашем исследовании к моменту включения в исследование первичная опухоль достигала больших размеров в 19 (22,9%) случаях.

Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 450 Ед/л на момент включения в исследование отмечалось у 16 (19,8%) пациентов. Уровень гемоглобина < 120 г/л зарегистрирован у 15 (18%) из 82 пациентов; тромбоцитов < 150 тыс. отмечен в 20 (24%) случаях; лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9$ /л определен у 16 (19,8%) больных.

Согласно международному прогностическому индексу в FAS-популяции 16 (19,3%) больных были отнесены в группу пациентов с неблагоприятным прогнозом по IPI. В соответствии с прогностическим индексом FLIPI среди 30 пациентов с фолликулярной лимфомой 6 (20%) были отнесены в группу с неблагоприятным прогнозом (табл. 5).

Сопутствующие заболевания диагностированы в 59 случаях: по 1 сопутствующему заболеванию выявлено у 26 больных, 2 заболевания отмечены в 12 случаях и более 3 одновременно сопутствующих заболеваний (максимально до 8) диагностировано у 21 пациента (табл. 6). Наиболее частыми были заболевания сердечно-сосудистой системы (37 случаев), сахарный диабет – у 8 больных и гепатит – у 7 пациентов (в 2 случаях – гепатит В, в 5 случаях – гепатит С).

Таблица 6.

Количество сопутствующих заболеваний у пациентов

Количество сопутствующих заболеваний	Количество пациентов	%
1	26	31,33%
2	12	14,46%
3	8	9,64%
4	6	7,23%
5	3	3,61%
6	1	1,2%
7	1	1,2%
8	2	2,41%
Нет данных	24	28,92%
ВСЕГО	83	100%

Медиана времени от постановки диагноза до начала лечения по схеме бендамустин + ритуксимаб (BR) в рамках исследования составила 31,5 мес. (1–214). Медиана количества линий химиотерапии в анамнезе составила 2 (1–6). Три и более линий предшествующей терапии получил 21 (25,3%) пациент. Более чем половине пациентов (n=49; 59%) в анамнезе проведено лечение по схемам R-СНОР либо R-СОР. Флударабинсодержащие режимы получали 27 (33%) больных, такому же количеству пациентов (n=27; 33%) в анамнезе проводилась поддерживающая терапия Ритуксимабом.

Таким образом, группа пациентов, включенных в исследование, отнесена к крайне предлеченной, что определяет ее неблагоприятный прогноз.

Результаты

Медиана наблюдения в рамках исследования составила 17 мес. Согласно протоколу пациенты получили от 1 до 9 курсов химиотерапии по схеме BR (медиана – 6 курсов). Поддерживающая терапия ритуксимабом проведена у 28 (33,7%) больных.

Особый интерес представляет оценка эффекта в РР-подгруппе, из которой исключены пациенты с агрессивными вариантами лимфом, хотя этот факт лишь незначительно повлиял на общую эффективность лечения: общая эффективность в FAS-популяции составила 69,9% в сравнении с 70,8% в РР-подгруппе (табл. 7).

Изучена группа пациентов с прогрессированием заболевания, насчитывающая 10 человек. У большинства этих больных (6 из 10) была диагностирована фолликулярная лимфома; остальные морфоиммунологические варианты иНХЛ представлены лимфоцитарной лимфомой у 2 пациентов, и по 1 случаю лимфомы маргинальной зоны макроглобулинемии Вальденстрема. У 8 из 10-ти пациентов были генерализованные стадии, общее состояние у 3 из 10 пациентов расценивалось как соответствующее 2 по шкале ECOG, костный мозг был поражен у 4 из 10 пациентов и более 3 линий терапии в анамнезе было проведено

у 4 больных. Это были предлеченные пациенты с неблагоприятным прогнозом.

Непосредственная эффективность режима BR у 72 пациентов РР-популяции оценена и проанализирована в зависимости от морфоиммунологического варианта иНХЛ (табл. 8). Наибольшая общая эффективность (ПР + ПРн + ЧР) продемонстрирована при фолликулярной лимфоме – 73,3%; одинаковая эффективность отмечена при лимфоцитарной лимфоме и лимфоме маргинальной зоны, 68% и 66,7% соответственно.

Проведение сравнительного анализа непосредственной эффективности терапии в зависимости от группы риска раннего прогрессирования, согласно Международному прогностическому индексу (PI), позволило установить, что общая эффективность оказалась наибольшей в группе промежуточного/высокого риска – 80%; практически одинаковая эффективность отмечена в группах промежуточного/низкого, низкого и высокого рисков раннего прогрессирования, в которых общий эффект составил 72%, 68,4% и 66,7%, соответственно (табл. 9).

С целью установления сроков реализации результатов терапии нами проведен сравнительный анализ данных первой оценки эффективности (после 3 курсов) и второй оценки эффективности (после завершения всей программы индукционного лечения – 6–8 курсов BR). Статистически значимых отличий не отмечено, однако обращает на себя внимание значительно большее число полных и неподтвержденных полных ремиссий в конце индукционного лечения (42,2% в сравнении с 28,9% при промежуточной оценке) за счет уменьшения количества частичных ремиссий и стабилизаций, зарегистрированных при первой оценке эффективности (60,24% при промежуточной оценке и 39,76% – в конце индукционного лечения) (табл. 10). На основании этих данных следует делать вывод о том, что для достижения максимального эффекта необходимо выполнение всей запланированной программы терапии.

Таблица 7.

Общая эффективность: FAS-популяция и РР-подгруппа

Эффект	FAS	РР
Общий эффект (ОЭ)	58 (69,9%)	51 (70,8%)
Полная ремиссия (ПР)	20 (24,1%)	19 (26,39%)
Полная ремиссия/неподтвержденная (ПРн)	15 (18,07%)	14 (19,44%)
Частичная ремиссия (ЧР)	23 (27,71%)	18 (25%)
Стабилизация (СТАБ)	10 (12,05%)	7 (9,72%)
Прогрессирование (ПРОГ)	10 (12,05%)	9 (12,5%)
Нет данных	5 (6,02%)	5 (6,94%)
ВСЕГО	83 (100%)	72 (100%)

Таблица 8.

**Непосредственная эффективность
в зависимости от морфоиммунологического варианта иНХЛ**

Вариант НХЛ	Эффект	Кол-во	% в группе	% общий
Лимфома маргинальной зоны	CR (ПР)	2	22,22%	2,78%
	CRu (ПРн)	3	33,33%	4,17%
	PR (ЧР)	1	11,11%	1,39%
	PD (ПРОГ)	1	11,11%	1,39%
	Нет данных	2	22,22%	2,78%
	ВСЕГО	9	100%	12,5%
Лимфоцитарная лимфома	CR (ПР)	9	36%	12,5%
	CRu (ПРн)	6	24%	8,33%
	PR (ЧР)	2	8%	2,78%
	PD (ПРОГ)	2	8%	2,78%
	SD (СТАБ)	6	24%	8,33%
	ВСЕГО	25	100%	34,72%
Макроглобулинемия Вальденстрема	CR (ПР)	1	12,5%	1,39%
	CRu (ПРн)	1	12,5%	1,39%
	PR (ЧР)	4	50%	5,56%
	SD (СТАБ)	1	12,5%	1,39%
	Нет данных	1	12,5%	1,39%
	ВСЕГО	8	100%	11,11%
Фолликулярная лимфома	CR (ПР)	7	23,33%	9,72%
	CRu (ПРн)	4	13,33%	5,56%
	PR (ЧР)	11	36,67%	15,28%
	PD (ПРОГ)	6	20%	8,33%
	Нет данных	2	6,67%	2,78%
	ВСЕГО	30	100%	41,67%
ВСЕГО		72		100%

Таблица 9.

**Непосредственная эффективность в зависимости от группы риска раннего прогрессирования,
согласно Международному прогностическому индексу IPI**

Группа риска IPI	Эффект	Кол-во	% по группе	% общий
1	2	3	4	5
Низкий	CR (ПР)	4	21,05%	6,9%
	CRu (ПРн)	4	21,05%	6,9%
	PR (ЧР)	5	26,32%	8,62%
	PD (ПРОГ)	1	5,26%	1,72%
	SD (СТАБ)	3	15,79%	5,17%
	Нет данных	2	10,53%	3,45%
	ВСЕГО	19	100%	32,76%

1	2	3	4	5
Промежуточный/ низкий	CR (ПР)	7	26,92%	12,07%
	CRu (ПРн)	4	15,38%	6,9%
	PR (ЧР)	8	30,77%	13,79%
	PD (ПРОГ)	3	11,54%	5,17%
	SD (СТАБ)	3	11,54%	5,17%
	Нет данных	1	3,85%	1,72%
	ВСЕГО	26	100%	44,83%
Промежуточный/ высокий	CR (ПР)	4	40%	6,9%
	CRu (ПРн)	1	10%	1,72%
	PR (ЧР)	3	30%	5,17%
	PD (ПРОГ)	1	10%	1,72%
	Нет данных	1	10%	1,72%
	ВСЕГО	10	100%	17,24%
Высокий	CRu (ПРн)	1	33,33%	1,72%
	PR (ЧР)	1	33,33%	1,72%
	PD (ПРОГ)	1	33,33%	1,72%
	ВСЕГО	3	100%	5,17%
ВСЕГО		58		100%

Таблица 10.

Ответ на терапию (визит оценки 1 – визит оценки 2)

Ответ	Визит оценки 1	Визит оценки 2	OR (95% ДИ)	p
CR (ПР)	10 (12,05%)	20 (24,10%)	0,43 (0,17–1,06)	0,0683
CRu (ПРн)	14 (16,87%)	15 (18,07%)	0,92 (0,38–2,22)	1,0000
PD (ПРОГ)	3 (3,61%)	10 (12,05%)	0,28 (0,05–1,13)	0,0796
PR (ЧР)	32 (38,55%)	23 (27,71%)	1,63 (0,81–3,32)	0,1869
SD (СТАБ)	18 (21,69%)	10 (12,05%)	2,01 (0,81–5,26)	0,1459

Отдаленные результаты лечения

Анализ отдаленных результатов лечения по схеме BR интенсивно предлеченных больных с рецидивами и рефрактерными вариантами иНХЛ демонстрирует, что медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) не достигнуты; 2-летняя ОВ составила 88,9% (95% ДИ: 79,7–99,0%) и 2-летняя ВБП составляла 72,5% (95% ДИ: 61,6–85,3%) (рис. 2).

За время исследования зарегистрировано 12 летальных исходов: лишь в 5 случаях причиной стало прогрессирование заболевания, у 5 пациентов летальный исход не был связан с НХЛ (3 пациента развили вторую опухоль: рак желудка – 1 пациент, рак кожи – 1 пациент, нет информации по локализации – 1 па-

циент), у 2 пациентов причина смерти неизвестна. Таким образом, прогрессирование иНХЛ не являлось основной причиной летальности пациентов, получающих лечение по схеме BR.

Нам удалось осуществить анализ влияния различных клинических характеристик опухоли на общую выживаемость у 49 больных FAS-популяции. Результаты логрангового теста позволили выявить статистически значимое влияние международного прогностического индекса (IPI) на ОВ ($p < 0,0001$) (табл. 11). Этот факт наглядно продемонстрирован построением кривых общей выживаемости с использованием метода Каплана-Мейера (рис. 3).

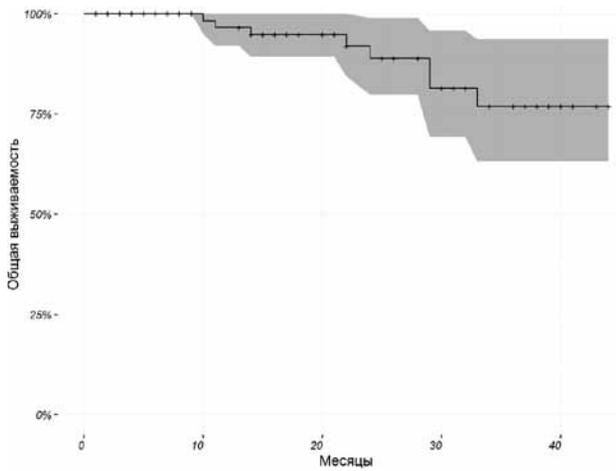


Рис. 2. Общая выживаемость (кривая Каплана-Мейера) (серым фоном обозначен 95% ДИ кривой, метками – цензурированные пациенты)

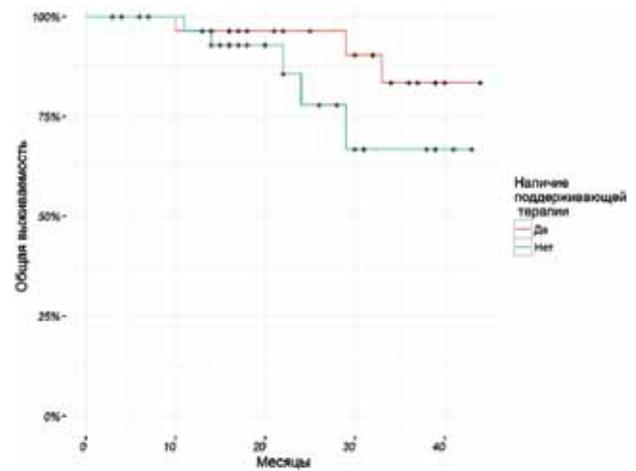


Рис. 5. Влияние поддерживающей терапии Ритуксимабом на общую выживаемость

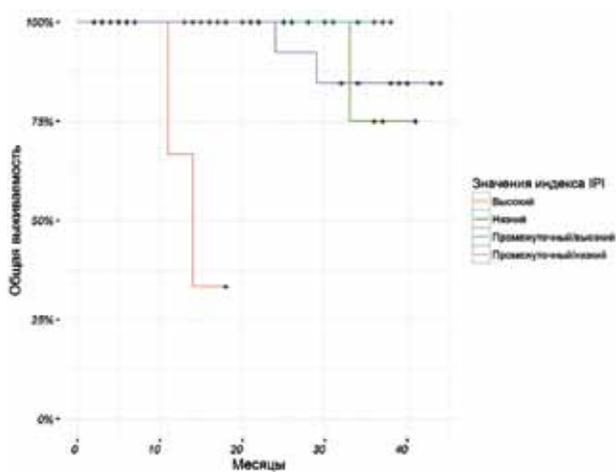


Рис. 3. Влияние индекса IPI на общую выживаемость

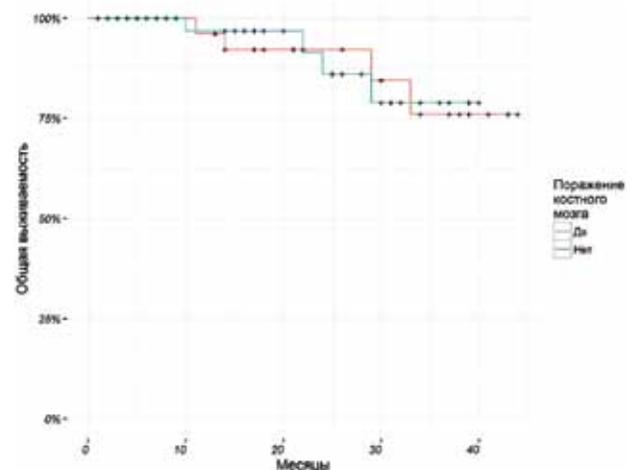


Рис. 6. Влияние поражения костного мозга на общую выживаемость

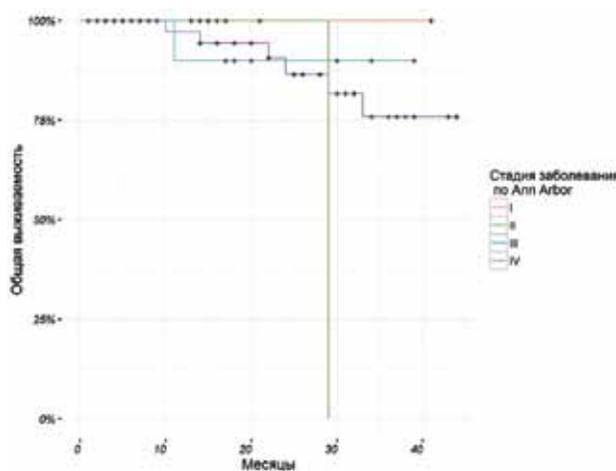


Рис. 4. Влияние стадии заболевания на общую выживаемость

Таблица 11.

Результаты логрангового теста (оценка влияния различных факторов на общую выживаемость)

Фактор	χ^2	p
Стадия по Ann Arbor	0,94	0,8160
Прогностический индекс IPI	36,30	<0,0001
Поддерживающая терапия	1,83	0,1760
Поражение костного мозга	0,02	0,8780

Анализ влияния распространенности заболевания на общую выживаемости логранговым тестом не позволил установить статистически значимых различий ($p=0,8160$) (табл. 11, рис. 4).

В процессе проведения исследования нами отмечено важное значение проведения поддерживающей терапии ритуксимабом, однако, малая выборка пациентов не позволила выявить статистически значимого

влияния на общую выживаемость логранговым тестом ($p=0,1760$) (табл. 11, рис. 5).

В исследуемой группе пациентов с иНХЛ поражение костного мозга также не оказывает прогностического влияния на их судьбу, проведенные методы статистического анализа не выявили значимых различий в группах больных с поражением костного мозга и без такового ($p=0,8780$), что, возможно, может быть связано с малой выборкой (табл. 11, рис. 6).

Бессобытийная выживаемость

При медиане наблюдения 17 месяцев две трети пациентов (61,3%) оставались в ремиссии (95% ДИ: 47,7–78,7%). Таким образом, событие произошло менее, чем у 39% пациентов, поэтому расчёт медианы и ее 95% ДИ, а также и первого квартиля оказался невозможен. Третий квартиль составил 21 месяц (рис. 7).

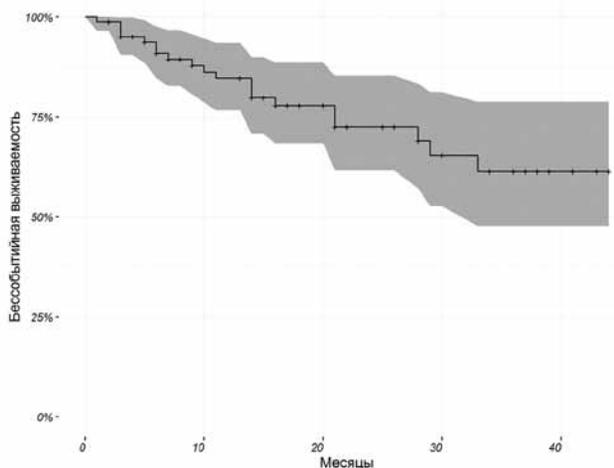


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость (кривая Каплана-Мейера) (серым фоном обозначен 95% ДИ кривой, метками – цензурированные пациенты)

Проведенный детальный анализ влияния различных клиничко-лабораторных факторов (стадия, прогностический индекс, поражение костного мозга, поддерживающая терапия ритуксимабом и поражение костного мозга) методом логрангового теста не позволил выявить показатели, статистически значимо влияющие на бессобытийную выживаемость у этой категории больных (табл. 12).

Таблица 12.

Результаты логрангового теста (оценка влияния различных факторов на бессобытийную выживаемость)

Фактор	χ^2	p
Стадия по Ann Arbor	0,62	0,8920
Прогностический индекс IPI	5,83	0,1200
Прогностический индекс FLIPI	0,65	0,8850
Поддерживающая терапия	1,37	0,2420
Поражение костного мозга	1,24	0,2650

Безрецидивная выживаемость

За весь период наблюдения зарегистрировано всего 4 рецидива в РР-популяции: по одному случаю при фолликулярной лимфоме и лимфоме маргинальной зоны и у 2 пациентов с лимфоцитарной лимфомой.

Таким образом, за весь период наблюдения у 78,2% пациентов сохранялась ремиссия (95% ДИ: 66,4–92,2%). Рецидив зарегистрирован менее чем у 35% пациентов, поэтому расчёт медианы и ее 95% ДИ, а также первого и третьего квартиля невозможен (рис. 8).

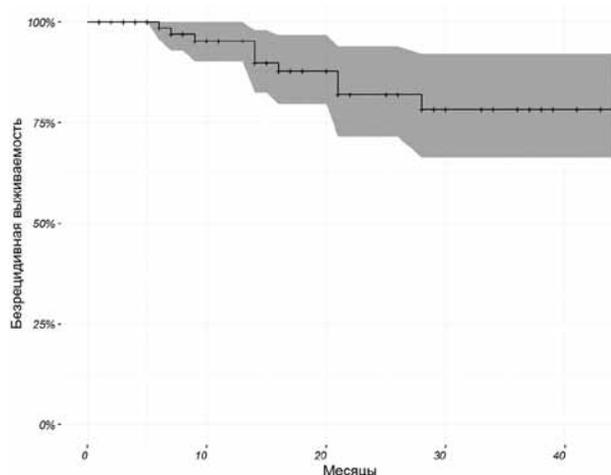


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость (кривая Каплана-Мейера) (серым фоном обозначен 95% ДИ кривой, метками – цензурированные пациенты)

Переносимость комбинации BR оценивалась в SAF-популяции (пациенты, получившие хотя бы одну дозу бендамустина). Нежелательные явления (НЯ) были репортированы у 32,3% пациентов и ни в одном случае не потребовали отмены лечения. Гематологическая токсичность зафиксирована более чем у половины репортируемых эпизодов (56,41%), большую часть которых составили нейтропения и лейкопения. Инфекционные осложнения и гриппоподобный синдром были зарегистрированы в 38,46% случаев. Остальные виды токсичности развивались крайне редко (табл. 13).

Заключение

Многочетровая наблюдательная программа BENEFIT (BEN-RUS-0040) продемонстрировала высокую непосредственную эффективность комбинированной терапии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными вариантами индолентных лимфом в Российской Федерации. Общий эффект оказался сопоставим с таковым в зарубежных исследованиях, составляет

Таблица 13.

Частота клинически значимых НЯ

Значимое с медицинской точки зрения событие	Гематологическая токсичность	Нейтропения	12	30,77%
		Анемия	1	2,56%
		Лейкопения	9	23,08%
		ВСЕГО	22	56,41%
	Гастроинтестинальная токсичность	Стоматит	1	2,56%
		ВСЕГО	1	2,56%
	Инфекция	Бронхит	1	2,56%
		Герпес (опоясывающий)	1	2,56%
		Инфекция верхних дыхательных путей	1	2,56%
		Герпес (простой)	1	2,56%
		Гриппоподобный синдром	Повышение температуры тела	11
	ВСЕГО		15	38,46%
	Неврологическая	Бессонница	1	2,56%
		ВСЕГО	1	2,56%
	ВСЕГО эпизодов			39

70,8%, причем доля полных и неподтвержденных полных ремиссий – 45,83%. Учитывая выраженную предлеченность пациентов, такие результаты можно охарактеризовать как весьма обнадеживающие. При медиане наблюдения 17 месяцев в рамках исследования медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) не достигнуты; 2-летняя ОВ составила 88,9% и 2-летняя ВБП – 72,5%.

Побочные явления были контролируемыми и ни в одном случае не потребовали отмены лечения или модификации режима.

Таким образом, комбинация бендамустина и ритуксимаба хорошо переносится и демонстрирует высокую клиническую эффективность у предлеченных пациентов с рецидивами и рефрактерными формами индолентных НХЛ.

Список литературы

1. *Lunning M., Vose J.* Management of Indolent lymphoma: where are we now and where are we going // *Blood Rev.* – 2012. – Vol. 26, №6. – P. 279–288.
2. *Pavanello F., Steffanoni S., Ghielmini M., Zucca E.* Systemic front line therapy of follicular lymphoma: when, to whom and how // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2016. – Vol. 8, №1. – e2016062.
3. *Swerdlow S., Campo T., Pileri S., Harris N., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G., Zelenetz A., Jaffe E.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, №20. – P. 2375–2390.
4. *Lynch R., Gratzinger D., Advani R.* Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification // *Curr Treat Options in Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №45. – P. 1–25.
5. *Sriskandarajah P., Dearden C.* Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas // *Best Practice & Research Clinical Haematology.* – 2017. – Vol. 30, №1–2. – P. 84–91.
6. *Kahl B., Yang D.* Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, №17. – P. 2055–2063.
7. *Поддубная И.В.* Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения // *Современная онкология.* – 2011. – Т. 13, №1. – С. 10–16.
8. *Савченко В.Г., Поддубная И.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н., Звонков Е.Е., Тумян Г.С., Зарицкий А.Ю., Поселова Т.И., Османов Е.А., Стадник Е.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Бялик Т.Е., Кравченко С.К., Меликян А.Л., Самойлова О.С.* Резолюция экспертного совета по вопросам лечения рефрактерных форм фолликулярной лимфомы // *Клиническая онкогематология.* – 2016. – Т. 9, №2. – С. 231–232.

9. Лимфома.ру. – [Электронный ресурс] – URL: http://lymphoma.ru/fileadmin/user_upload/content_file/recommendations/experts/8.pdf 3.11.2017.
10. *Thieblemont C., Cascione L., Conconi A., Kiesewetter B., Raderer M., Gaidano G., Martelli M., Laszlo D., Coiffier B., Lopes Guillermo A., Torri V., Cavalli F., Johnson P., Zucca E.* A MALT lymphoma prognostic index // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, №12. – P. 1409–1417.
11. National Comprehensive Cancer Network – [Электронный ресурс] – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf 3.11.2017.
12. *Dreyling M., Ghielmini M., Rule S., Salles G., Vitolo U., Ladetto M.* Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. – 2016. – Vol. 27 (suppl 5). – P. 83–90.
13. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ под редакцией И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – Москва: ООО «Буки Веди». – 2016. – С. 36–41.

References

1. *Lunning M.A., Vose J.M.* Management of Indolent lymphoma: where are we now and where are we going. *Blood Rev*. 2012 Nov; 26(6): 279-88. doi: 10.1016/j.blre.2012.09.004. PMID: 23063143.
2. *Pavanello F., Steffanoni S., Ghielmini M., Zucca E.* Systemic front line therapy of follicular lymphoma: when, to whom and how. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016 Nov 7; 8(1): e2016062. doi:10.4084/mjhid.2016.062. PMID: 27872742.
3. *Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19; 127(20): 2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. PMID: 26980727.
4. *Lynch R.C., Gratzinger D., Advani R.H.* Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Jul; 18 (7): 45. doi:10.1007/s11864-017-0483-z. PMID: 28670664.
5. *Skiskandarajah P., Dearden C.E.* Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017 Mar-Jun; 30(1-2): 84-91. doi:10.1016/j.beha.2016.07.002. PMID: 28288721.
6. *Kahl B.S., Yang D.T.* Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2016 Apr 28; 127(17): 2055-63. doi: 10.1182/blood-2015-11-624288. PMID: 26989204.
7. *Poddubnaya I.V.* Recurrent follicular lymphoma: problems and ways of solution. *Journal of modern oncology*. 2011; 01: 10-15. (in Russ).
8. *Savchenko V.G., Poddubnaya I.V., Mendeleeva L.P., Parovichnikova E.N., Zvonkov E.E., Tumyan G.S., Zaritskiyi A.Yu., Pospelova T.I., Osmanov E.A., Stadnik E.A., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Byalik T.E., Kravchenko S.K., Melikyan A.L., Samoilova O.S.* Resolution of the expert council on the treatment of refractory forms of follicular lymphoma. *Clinical oncohematology*. 2016; 9(2): 231-232. (in Russ).
9. Лимфома.ру. Available at: http://lymphoma.ru/fileadmin/user_upload/content_file/recommendations/experts/8.pdf.
10. *Thieblemont C., Cascione L., Conconi A., Kiesewetter B., Raderer M., Gaidano G., Martelli M., Laszlo D., Coiffier B., Lopez Guillermo A., Torri V., Cavalli F., Johnson P.W., Zucca E.* A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017 Sep 21; 130(12): 1409-1417. doi: 10.1182/blood-2017-03-771915. PMID: 28720586.
11. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
12. *Dreyling M., Ghielmini M., Rule S., Salles G., Vitolo U., Ladetto M.* Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27 (suppl 5): v83-v90. doi: 10.1093/annonc/mdw400. PMID: 27664263.
13. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Follicular lymphoma. edited by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, Buki Vedi. 2016; 36-41. (in Russ).