

Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом

Л.Г.Бабичева[✉], И.В.Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]lalibabicheva@mail.ru

Бендамустин – алкилирующий агент с уникальной структурой, у которого отсутствует перекрестная резистентность с другими представителями этой группы. На основании данных клинических рандомизированных исследований III фазы бендамустин в монорежиме и комбинации с ритуксимабом проявил себя в качестве перспективного звена для лечения больных индолентными неходжкинскими лимфомами и пожилых пациентов с лимфомой из клеток зоны мантии как в 1-й линии, так и в случае рецидивов и рефрактерного течения. Использование комбинаций с бендамустином продемонстрировало терапевтическое преимущество в сочетании с благоприятным профилем токсичности и лучшим качеством жизни больных по сравнению со стандартным лечением по схеме R-CHOP или R-CVP. В настоящее время изучаются комбинации бендамустина с новыми противоопухолевыми агентами, включая ибрутиниб или идедалисиб. Эта статья посвящена анализу имеющихся клинических данных, также представлены практические советы по использованию бендамустина в рутинной практике, в том числе рекомендации по дозировке, профилактике осложнений, инфузионных и кожных реакций, а также оппортунистических инфекций.

Ключевые слова: бендамустин, ритуксимаб, индолентные лимфомы, фолликулярная лимфома, рецидив, рефрактерное течение.

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом. Современная Онкология. 2018; 20 (4): 41–48. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.190177

Review

Bendamustine in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma

L.G.Babicheva[✉], I.V.Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]lalibabicheva@mail.ru

Abstract

Bendamustine is a uniquely structured alkylating agent that lacks cross-resistance with other alkylators. This agent has a high degree of activity against a variety of tumor cell lines. Based on clinical data from randomized phase III trials, bendamustine, with or without rituximab, has been shown to be an appropriate option for first-line treatment or treatment of relapsed/refractory patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma or elderly patients with mantle cell lymphoma. Bendamustine treatment is associated with a better therapeutic index and offers an improved overall quality of life compared to R-CHOP or R-CVP. It is now often used as a chemotherapy backbone for combination with novel drugs including ibrutinib or idelalisib. This article provides a comprehensive summary of the clinical data along with practical advice on how to optimally manage patients with bendamustine therapy, including dose recommendations, antiemetic prophylaxis, prevention of infusion and skin reactions, as well as prophylaxis of opportunistic infections. This information might be helpful for clinicians using bendamustine in their daily practice.

Key words: bendamustine, rituximab, indolent lymphoma, follicular lymphoma, relapse, refractory disease.

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Bendamustine in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (4): 41–48. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.190177

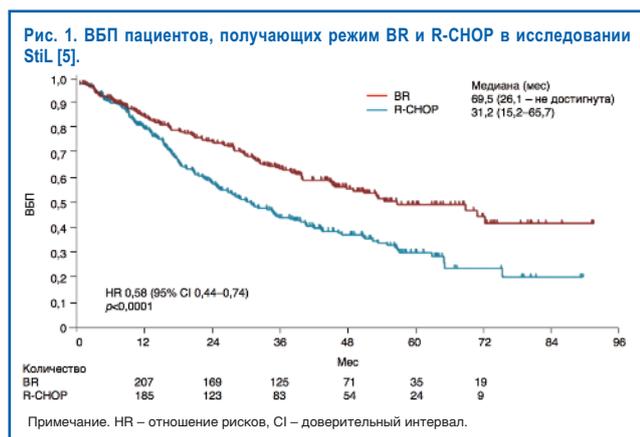
После многих лет клинических исследований все еще не определена стандартная терапия 1-й линии для индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ) [1]. Это понятие объединяет разнородную группу лимфоидных опухолей, сходных по клиническому течению (выживаемость измеряется годами, однако рецидивы неизбежны), и включает такие варианты, как фолликулярная лимфома – ФЛ (1–2-й цитологические типы), лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из малых лимфоцитов и макроглобулинемия Вальденстрема. Типичным представителем индолентной группы является ФЛ. Она занимает второе место среди всех НХЛ. По данным Российского лимфопролиферативного регистра, ее доля составляет 11% всех лимфопролиферативных заболеваний. Второй по частоте индолентной лимфомой принято считать лимфому маргинальной зоны, при которой преобладают экстранодальные ее варианты, чаще всего поражающие желудочно-кишечный тракт. Остальные формы иНХЛ встречаются значительно реже, но объединяет их одно: неизбежность рецидивирования при относительно благоприятном течении.

Основные решения, которые следует принять в дебюте заболевания, – это когда начинать терапию и какой режим выбрать. Стратегия зависит от цитологического типа (при ФЛ), опухолевой нагрузки и соответствия критериям GELF. В настоящее время существует несколько научно обоснованных вариантов лечения индолентных лимфом – от выжидательной тактики до агрессивной химиоиммунотерапии [2].

В эпоху «до ритуксимаба» ретроспективные и проспективные исследования демонстрировали, что спонтанные регрессии у пациентов с выжидательной тактикой могут наблюдаться приблизительно в 12% случаев, а 40% пожилых больных (старше 70 лет) в итоге никогда не нуждались в лечении и умерли от причин, не связанных с ФЛ [7]. Перспективной альтернативой тактике «наблюдай и жди» стало использование ритуксимаба в индукционном режиме (4 еженедельных введения) у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой, эффективность которого активно изучается в проспективных исследованиях последних лет: частота общего ответа достигает 70% и более с диапазоном полного

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований III фазы 1-й линии терапии иНХЛ и ЛКМ

	NHL 1–2003 [5]	NHL 1–2003 [5]	BRIGHT [6]	BRIGHT [6]
	BR	R-CHOP	BR	R-CHOP/R-CVP
Количество	261	253	224	223
Медиана возраста	64	63	60	58
Вариант НХЛ				
иНХЛ, %	82	81	84	83
ЛКМ, %	18	19	16	17
ПР, %	40	30	31	25
ВБП, мес	69,5	31,2	Нет данных	Нет данных
5-летняя ОВ, %	80,1	77,8	Нет данных	Нет данных



ответа от 26 до 36% [11, 13], а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигает 23,5 мес с тенденцией к дальнейшему увеличению при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом [14]. Одним из важных преимуществ применения ритуксимаба является снижение риска трансформации лимфомы как первого неблагоприятного события: на основе анализа данных 10 001 пациента из 11 центров Европы при медиане наблюдения 87 мес 10-летний риск трансформации ФЛ составил 7,7%: в группе пациентов, получивших ритуксимаб – 5,2% в сравнении с 8,7% в группе наблюдения ($p=0,004$) [47].

Для пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и распространенными стадиями ФЛ доступны различные терапевтические варианты. Оптимальный режим химиотерапии в комбинации с ритуксимабом остается предметом споров, однако возраст, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента должны играть важную роль в принятии решения. Ни одна из схем химиотерапии в исследовании FOLL05 не продемонстрировала превосходства в общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ФЛ; тем не менее режимы R-CHOP и R-FM показали лучшую частоту общего ответа – 91–93% против 88% при использовании режима R-CVP и лучшие показатели 3-летней ВБП – 68–63% против 52%. Однако более эффективное лечение было сопряжено с высокой непосредственной токсичностью, а использование пуриновых аналогов привело к 3-кратному увеличению частоты вторичных злокачественных новообразований [3].

Появление в арсенале гематологов бендамустина открыло новые возможности в лечении основной категории пациентов с генерализованными стадиями иНХЛ, равно как и их рецидивов.

В Европе с 1963 г. применяется бендамустин. При неходжкинских лимфомах препарат преимущественно использовался во 2-й и последующих линиях терапии. В последние годы клинические данные рандомизированных исследований позволяют предположить, что бендамустин плюс ритуксимаб (BR) является самым широко применяемым режимом в США и Европе в 1-й линии терапии иНХЛ [4]. Это наблюдение основано на публикации результатов 2 крупных рандомизированных исследований III фазы, целью которых было сравнение эффективности и безопасности режимов

R-CHOP (R-CVP) и BR в лечении пациентов с иНХЛ и пожилых больных с лимфомой из клеток зоны мантии (ЛКМ) [5, 6].

Исследовательская группа по изучению индолентных лимфом – StiL – включила 274 пациента в группу BR (оценен 261) и 275 пациентов – в группу R-CHOP (оценен 253). У больных, получивших режим BR, продемонстрирована значительно большая медиана ВБП – 69,5 мес по сравнению со стандартным режимом R-CHOP – 31,2 мес ($p<0,0001$); рис. 1, а также большее количество полных ответов: 40% по сравнению с 30% в группе R-CHOP ($p=0,021$). Анализ подгрупп в исследовании StiL позволил отметить, что медиана ВБП для ФЛ, ЛКМ и макроглобулинемии Вальденстрема была значительно выше в группе BR [5].

В фармакоэкономическом анализе данных исследования StiL Шеффилдской школы здравоохранения (ScHARR) оценивали режимы BR, R-CHOP, R-CVP в качестве 1-й линии лечения иНХЛ с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом. Комбинация BR оказалась самой дорогостоящей, однако благодаря лучшей ВБП были получены дополнительные коэффициенты экономической эффективности, составляющие 5249 фунтов за год жизни с поправкой на качество (QALY) по сравнению с 8092 фунтами при лечении по схемам R-CHOP и R-CVP соответственно [18].

Другое исследование BRIGHT включило 447 пациентов, из которых 224 были рандомизированы в группу лечения по схеме BR и 223 – в группу стандартной терапии (R-CHOP или R-CVP). Количество полных ремиссий (ПР) при терапии в режиме BR составило 31% в сравнении с 25% стандартного лечения ($p=0,0225$). Показатели ОВ значительно не различались между группами. При анализе подгрупп пациентов при ФЛ комбинация BR не продемонстрировала статистически значимого преимущества по частоте ПР по сравнению с R-CHOP/R-CVP ($p=0,057$), чего нельзя сказать о больных ЛКМ, где BR значимо превосходил R-CHOP/R-CVP ($p=0,018$) [6].

Исследование BRIGHT также включало оценку качества жизни. Эти результаты были опубликованы в отдельной статье J.Burke и соавт. Пациенты, лечившиеся по программе BR, сообщали о лучшем качестве жизни по некоторым параметрам (когнитивные, физические, эмоциональные и социальные функции) [38].

Основные результаты рандомизированных исследований III фазы по изучению режима BR в 1-й линии терапии представлены в табл. 1.

Следует обратить внимание, что в эти 2 исследования вошли пациенты с ЛКМ, которую нельзя относить к группе иНХЛ.

Большинство исследователей склоняются к применению высоких доз цитарабина, ритуксимаба с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в 1-й линии терапии при ЛКМ. Однако такой подход возможен только у пациентов моложе 60–65 лет, т.е. в 40–50% всех случаев ЛКМ. В то же время M.Rummel и соавт. показали преимущество схемы BR перед R-CHOP в 1-й линии терапии у пациентов старше 65 лет. Была продемонстрирована не только лучшая бессобытийная выживаемость, но и менее выраженная токсичность, что способствует внедрению схемы BR в 1-ю линию терапии ЛКМ, когда

осуществление интенсивной иммунополихимиотерапии невозможно.

Приемлемая токсичность схемы BR позволяет создавать комбинации с такими препаратами, как цитарабин и бортезомиб. С.Visco и соавт. выявили усиление цитотоксического эффекта при совместном (последовательном) использовании бендамустина и цитарабина [19]. Эта работа способствовала разработке и внедрению другого перспективного для этой категории пациентов режима R-BAC: ритуксимаб + бендамустин + цитарабин. Данная схема продемонстрировала высокую эффективность не только в 1-й линии терапии, но и при рецидивах и резистентных формах ЛКМ. Сочетание бендамустина с ингибитором протеасомы 26S бортезомибом также позволяет усилить цитотоксический эффект при терапии рецидивов и резистентных форм ЛКМ [8].

В 2018 г. R.Merguman и соавт. были представлены предварительные результаты исследования II фазы по использованию режима RB/RC: ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день + бендамустин – 90 мг/м²/ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день + цитарабин – 3 мг/м²; по 3 альтернирующих курса с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток у молодых больных ЛКМ. Общий эффект по окончании индукционного периода составил 98% (84/86), ПР – 92% [9].

При иНХЛ возможно сочетание бендамустина с моноклональными антителами III поколения. Исследование III фазы GALLIUM сравнило эффективность и безопасность комбинации моноклональных анти-CD20-антител III поколения обинтузумаба с различными режимами химиотерапии (CHOP, CVR или бендамустин) и дальнейшей поддерживающей терапией обинтузумабом или ритуксимабом у пациентов с генерализованными стадиями иНХЛ. Результаты показали, что лечение на основе обинтузумаба статистически значительно улучшило отдаленные результаты, а именно ВВП (3-летняя ВВП 78,9% при использовании ритуксимаба в сравнении с 83,4% в группе обинтузумаба), и эта закономерность была присуща всем вариантам выбора химиотерапевтического компонента, включая бендамустин (рис. 2) [16].

Несмотря на адекватный выбор терапии 1-й линии, у большинства пациентов с иНХЛ возникает рецидив заболевания в разные сроки.

Многочисленные исследования доказали тот факт, что каждая последующая ремиссия короче предыдущей. При этом рецидивы неизбежны в течение всей последующей жизни пациента.

Применение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией для лечения рецидива уместно, если противоопухолевый эффект сохранялся хотя бы 6 мес после завершения иммунохимиотерапии. Для этой популяции обнадеживающие результаты получены при использовании комбинации бендамустина с ритуксимабом, которая позволяет добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов лечения: общий эффект в нескольких независимых исследованиях составил от 83 до 92%, медиана ВВП – от 23 до 41 мес.

Под руководством И.В.Поддубной было проведено многоцентровое наблюдательное исследование BENEFIT (BEN-RUS-0040), которое продемонстрировало высокую непосредственную эффективность комбинированной терапии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными вариантами иНХЛ в Российской Федерации. Общий эффект оказался сопоставим с таковым в зарубежных исследованиях и составил 70,8%. Учитывая выраженную предлеченность пациентов, такие результаты можно охарактеризовать как весьма обнадеживающие. При медиане наблюдения 17 мес в рамках исследования медиана ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнуты; 2-летняя ОВ составила 88,9% и 2-летняя БРВ – 72,5% (рис. 3). Побочные явления были контролируемы и ни в одном случае не потребовали отмены лечения или модификации режима [10].

К группе наихудшего прогноза можно отнести пациентов с рефрактерностью к 1-й линии терапии с включением

Рис. 2. ВБП в зависимости от используемого режима химиотерапии в группах обинутузума и ритуксимаба [W.Hiddemann и соавт., ICML 2017 (Abstract 107)].

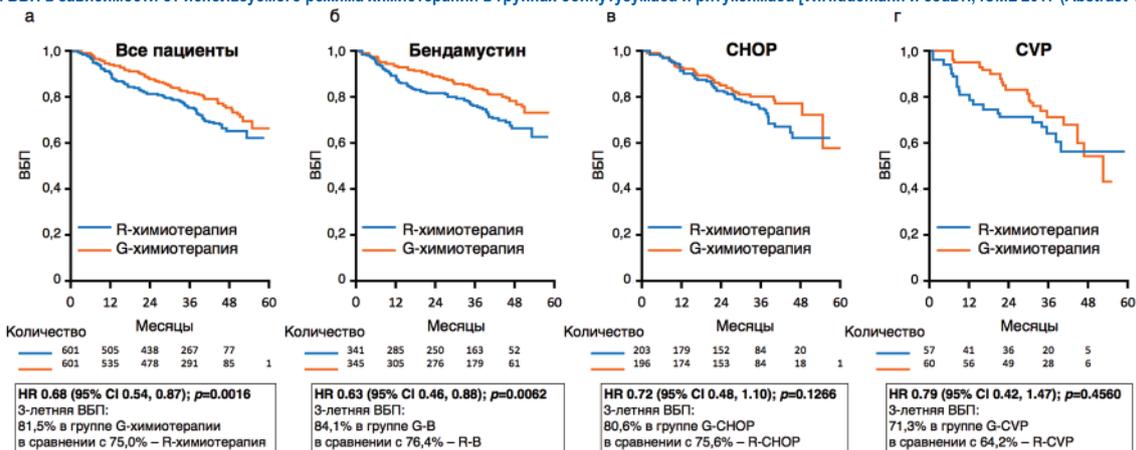
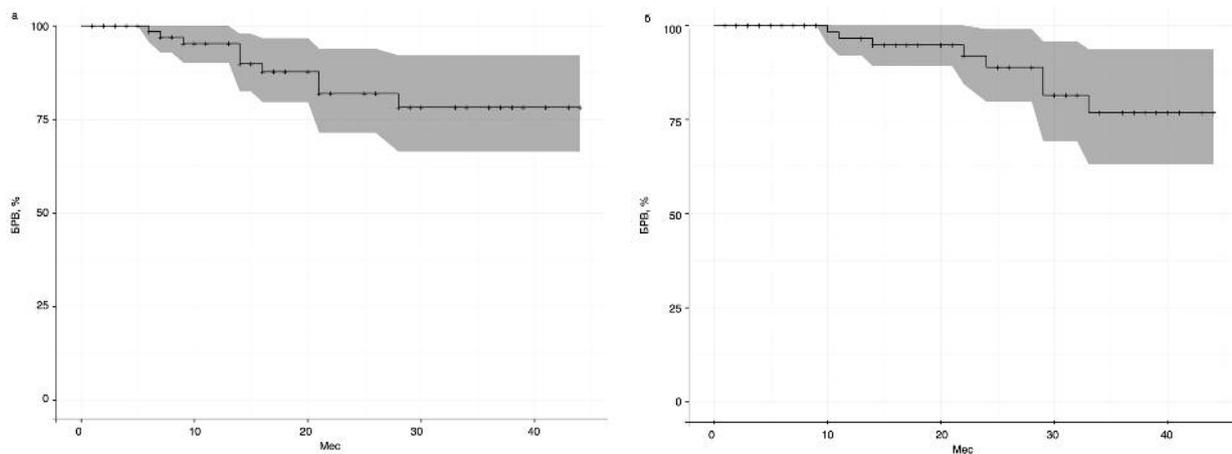


Рис. 3: а – БРП пациентов (BEN-RUS-0040); б – ОБ (BEN-RUS-0040) [10].



ритуксимаба, а также больных с ранними рецидивами, которые возникли в процессе или в первые 6 мес после поддерживающей терапии ритуксимабом.

К сожалению, для представленной выше группы пациентов, рефрактерных к 1 или 2-й линии терапии, терапевтические опции весьма ограничены.

Для этой популяции обнадеживающие результаты были получены при использовании бендамустина. Так, в исследовании V.Kahl и соавт. при медиане наблюдения 24 мес общая частота ответа при монотерапии бендамустином у больных с рефрактерностью была высока и составила 75%, однако медиана ВБП составила всего 9,3 мес [17].

Результаты основных исследований по изучению бендамустина в монорежиме и комбинации бендамустина и ритуксимаба при рецидивах и рефрактерных вариантах иНХЛ и ЛКМ представлены в табл. 2.

Не вызывает сомнений тот факт, что у этой категории больных лечебные подходы должны содержать новые противоопухолевые агенты, наиболее эффективным из которых является обинутузумаб. Прорывом в лечении ритуксимаб-рефрактерных пациентов с иНХЛ можно считать исследование III фазы GADOLIN по оценке применения комбинации препаратов бендамустин и обинутузумаб в сравнении с монотерапией бендамустином [20]. Результаты не показали статистически значимых различий в частоте общего ответа, однако в группе обинутузумаба значительно чаще достигались МОБ-негативные ремиссии (82% против 43%; $p < 0,0001$), что, в свою очередь, весьма позитивно отразилось на ВБП и при обновлении данных статистически значимо улучшило ОБ (рис. 4).

В настоящее время инициированы еще несколько исследований III фазы по изучению комбинаций на основе бен-

дамустина в сочетании с другими агентами, включая ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб (GA101) и иделалисиб у пациентов с рецидивами/рефрактерными вариантами иНХЛ и ЛКМ.

В России в сентябре 2018 г. зарегистрирован отечественный биоаналог препарата бендамустин – Розустин, производимый АО «Рафарма».

Режим применения бендамустина и коррекция дозы при развитии токсичности

Дозировка и режим применения бендамустина зависят от заболевания и комбинации используемых препаратов (табл. 3).

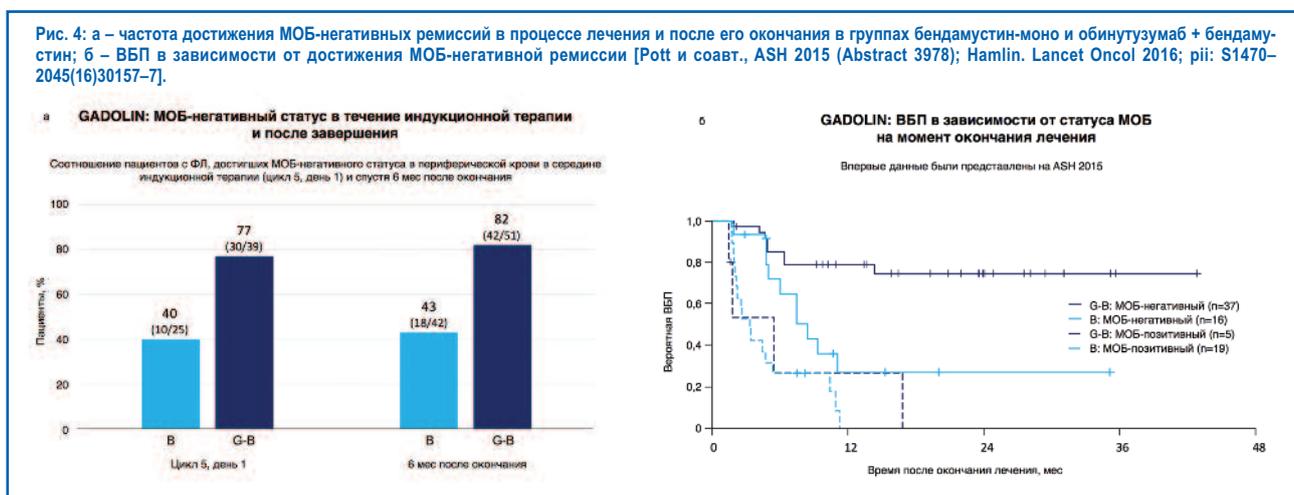
Для пациентов с иНХЛ в 1-й линии терапии рекомендуемая доза бендамустина составляет 90 мг/м² в 1 и 2-й дни 28-дневного цикла в сочетании с ритуксимабом (схема BR). Основанием для такого режима введения послужили результаты исследования II фазы у пациентов с рецидивирующими иНХЛ [24]. В связи с возможностью развития длительной гематологической токсичности при использовании BR в качестве терапии 1-й линии примерно в 30% случаев возникает необходимость увеличения интервала между циклами и в 20% – снижения дозы бендамустина. В таких случаях рекомендуется снижение дозы препарата до 70 мг/м² в 1 и 2-й дни.

Для терапии ритуксимаб-рефрактерных иНХЛ бендамустин может использоваться в монорежиме в дозе 120 мг/м² в 1 и 2-й дни, каждые 3 нед, до 8 циклов. Однако при такой кратности введенный увеличение интервалов между курсами требуется примерно у 60% предлеченных пациентов в связи с развитием нейтропении и/или тромбоцитопении. Этот

Таблица 2. Результаты основных исследований по изучению бендамустина в монорежиме и комбинации бендамустина и ритуксимаба при рецидивах и рефрактерных вариантах иНХЛ и ЛКМ

Исследование	Режим	Фаза	Число	Общий эффект, %	ПР	ВБП, мес
иНХЛ						
M.Rummel и соавт., JCO 2005	BR	II	63	90	Нет данных	24
Robinson и соавт., JCO 2008	BR	II	66	92	55	32
M.Rummel и соавт., ASH 2010	BR (FR)	III	219	82	39	30
B.Kahl и соавт.	B	II	100	75	17	9
J.Friedberg и соавт., JCO 2008	B	II	74	77	34	8,3
ЛКМ						
M.Rummel и соавт., JCO 2005	BR	II	16	75	50	18
Robinson и соавт., JCO 2008	BR	II	12	92	59	19
M.Rummel и соавт., ASH 2010	BR (FR)	III	43	Нет данных	Нет данных	18
J.Friedberg и соавт. Blood2011	BR+bortezomib	II	Нет данных	71	Нет данных	Нет данных
C.Visco и соавт. JCO 2013	R-BAC	II	20	80	70	24 (70%)

Рис. 4: а – частота достижения МОБ-негативных ремиссий в процессе лечения и после его окончания в группах бендамустин-моно и обинутузумаб + бендамустин; б – ВБП в зависимости от достижения МОБ-негативной ремиссии [Pott и соавт., ASH 2015 (Abstract 3978); Hamlin. Lancet Oncol 2016; pii: S1470-2045(16)30157-7].



факт стал основанием для решения увеличить рекомендуемый интервал между курсами до 4 нед в клинической практике [25]. Таким образом, в настоящее время 3-недельные циклы с использованием бендамустина практически не применяются (за исключением пациентов с множественной миеломой).

При развитии гематологической токсичности 3–4-й степени рекомендуется снижение дозы бендамустина до 70 мг/м² (разовые дозы ниже 50 мг/м² считаются субтерапевтическими и не рекомендуются).

Фармакокинетические исследования, направленные на определение дозировки для лиц пожилого возраста, включали пациентов до 84 лет. Результаты не выявили влияния возраста на фармакокинетику бендамустина [26]. Это позволило сделать вывод о том, что коррекция дозы для пожилых больных не требуется, что было подтверждено данными исследования StiL NHL-1 2003: категория пожилых пациентов не потребовала более частого увеличения интервала между курсами и снижения дозы.

Бендамустин в основном метаболизируется в печени, поэтому для большинства пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозировки также не является необходимой. Для больных с тяжелой почечной недостаточностью и/или пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, необходим тщательный лабораторный мониторинг [27]. Поскольку бендамустин обладает мягким мочегонным действием, его не следует назначать пациентам при гипокалиемии. При снижении уровня калия менее 3,5 ммоль/л рекомендуется назначение препаратов калия.

В исследовании H.Alamdari и соавт. отмечено негативное взаимодействие бендамустина с аллопуринолом, проявляющееся увеличением риска развития кожной токсичности [28].

Несмотря на то что бендамустин в основном метаболизируется в печени, при легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Однако данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют, поэтому тяжелая печеночная недостаточность и желтуха (билирубин выше 3 мг/дл), не связанные с основным заболеванием, остаются единственным абсолютным клиническим противопоказанием к назначению бендамустина [29]. Другие противопоказания являются относительными и касаются в основном реакций гиперчувствительности к бендамустину, несмотря на премедикацию стероидами, и выраженного подавления костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения).

Сопутствующие заболевания и профилактика осложнений

Противопоказаний к терапии бендамустином у пациентов с сердечно-сосудистой патологией нет. Тем не менее во время лечения бендамустином следует тщательно контролировать концентрацию калия в крови и проводить своевременную коррекцию гипокалиемии.

Бендамустин обладает умеренной эметогенностью, что требует профилактики тошноты и рвоты с использованием 5-НТ₃-антагонистов.

В большинстве клинических исследований дополнительного применения стероидов перед введением бендамустина не проводилось. Тем не менее некоторые рекомендации включают разовую дозу 8 мг дексаметазона в виде короткой внутривенной инфузии (в сочетании с антагонистом 5-НТ₃) за 30 мин до каждого введения бендамустина. К тому же стероиды улучшают противорвотный эффект и снижают риск инфузионной кожной реакции.

В недавно опубликованных данных исследования III фазы BRIGTH, посвященного сравнению BR с R-CHOP или R-CVP,

Таблица 3. Утвержденные дозы и режимы применения бендамустина

Показание	Рекомендуемые дозы и режимы введения
1-я линия лечения иНХЛ	<p>BR</p> <ul style="list-style-type: none"> Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла) в 1-й день Бендамустин 90 мг/м² в 1 и 2-й дни Каждые 28 дней <p>R-BAC (преимущественно для пациентов с ЛКМ старше 65 лет)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла), в 1-й день Бендамустин 70 мг/м² в/в, дни 1, 2 Цитарабин 500 мг/м² в/в, дни 1, 2, 3 Каждые 28 дней <p>Ri-BVD</p> <ul style="list-style-type: none"> Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (или 1400 мг п/к начиная со 2-го цикла), в 1-й день Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1–2 Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11 Дексаметазон 40 мг в/в, день 2 Каждые 28 дней <p>GB</p> <ul style="list-style-type: none"> Обинутузумаб: цикл 1: 100 мг в/в капельно, день 1; 900 мг в/в капельно, день 2; 1000 мг в/в капельно, дни 8 и 15. Циклы 2–6: 1000 мг в/в капельно в 1-й день Бендамустин 90 мг/м² в/в капельно в 1 и 2-й дни
	Рецидив/рефрактерный вариант иНХЛ
Примечание: в/в – внутривенно, п/к – подкожно.	

авторы сообщили о большей частоте возникновения тошноты и рвоты в группе BR (63/29% соответственно) по сравнению с R-CHOP (58/13% соответственно) [6].

Инфузионные реакции, включающие лихорадку, озноб, зуд, крапивницу и пр., связаны, как правило, с введением ри-

туксимаба, так как эти препараты в большинстве своем применяются в комбинации [31]. Основным способом профилактики и коррекции этих осложнений является стандартное применение кортикостероидов перед введением или при развитии инфузионной реакции.

Используя такой подход, удастся минимизировать количество анафилактических реакций, тошноты и рвоты.

В рутинной практике профилактическое применение антибактериальных препаратов на фоне лечения бендамустином не рекомендуется, за исключением развития тяжелых оппортунистических инфекций, включая реактивацию цитомегаловируса и вируса гепатита В [32–34]. В исследовании I фазы у пациентов при солидных опухолях было изучено влияние бендамустина на различные популяции специфических лимфоцитов [35]. Еженедельное введение препарата индуцировало умеренную лейкопению и выраженную лимфопению с преобладанием эффекта В-клеточной цитотоксичности. Популяции NK-, Т-клеток пострадали меньше. Отношение CD4/8 оставалось без изменений.

В рамках исследования NHL-1 2003 уровень CD4 Т-клеток определялся только по усмотрению исследователей, поэтому отсутствуют данные по общей популяции. Тем не менее, поскольку бендамустин стал причиной лимфопении у 74% пациентов, авторы рекомендовали контроль уровня CD4 Т-хелперов и начало профилактики пневмоцистной пневмонии при снижении показателя до уровня менее 200/mL. В рамках продолжающегося исследования StiLNHL 7-2008 анализ субпопуляций лимфоцитов будет выполняться во всех центрах.

В клинических исследованиях, в которых бендамустин использовался в монорежиме у ритуксимаб-рефрактерных больных иНХЛ [12, 36], наличие предшествующего лечения пуриновым аналогом в анамнезе обеспечивало повышенный риск развития тяжелой нейтропении, бактериальных инфекций и реактивации опоясывающего герпеса. В этих работах не было случаев реактивации опоясывающего герпеса у пациентов, получающих профилактическую противовирусную терапию, в то же время реактивация констатирована у 11% пациентов, не получающих профилактическую терапию [29, 37]. Таким образом, больные с рецидивирующими инфекциями и/или получающие одновременно иммуносупрессивную терапию по поводу других заболеваний, требуют рассмотрения вопроса о необходимости антибактериальной или противовирусной профилактики [25].

Заключение

Таким образом, как показал ряд многоцентровых рандомизированных клинических исследований, бендамустин, как правило, хорошо переносится и проявляет выраженную эффективность при НХЛ как одиночный агент, так и в комбинации с ритуксимабом и другими препаратами. Увеличение интервалов между курсами и коррекция дозы требуются лишь в небольшой популяции предлеченных пациентов.

Наиболее часто и успешно применяемым режимом терапии иНХЛ является комбинация бендамустин + ритуксимаб. К настоящему времени мы располагаем результатами изучения комбинаций бендамустина как со старыми, давно используемыми препаратами (цитарабин, бортезомиб), так и с новыми агентами направленного действия (ингибитор тирозинкиназы Брутона – ибрутиниб или PI3K-ингибитор – иделагисиб) [19, 21–23, 43], что делает его очень привлекательным перспективным партнером при лечении НХЛ в будущем.

Литература/References

1. Press OW. Selection of first-line therapy for advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1496–8.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines lymphoma, version 1.2013. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nbl.pdf
3. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national Lympho Care study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1202–8.
4. Morschhauser F, Seymour JF, Feugier P et al. Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): 89.

5. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–10.
6. Flinn IW, van der Jagt RH, Kabl BS et al. An open-label, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): The Bright study. Paper presented at: ASH 2012; Atlanta, GA.
7. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (6): 1103–8.
8. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2807–12.
9. Merryman R, Edwin N, Redd R et al. Rituximab/Bendamustine and Rituximab/Cytarabine (RB/RC) induction chemotherapy for transplant-eligible patients with mantle-cell lymphoma: A pooled analysis of two phase 2 clinical trials and off-trial experience. *American Society of Hematology Annual Conference* 2018.
10. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. и др. 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 лимфомами (иНХЛ). *Практическая онкология*. 2017; 18 (14): 376–88. / Poddubnaia I.V., Babicheva L.G. i dr. Rezul'taty prospektivnoi mnogotsentrovoi nabludatel'noi programmy BENEFIT: otsenka rutinnogo primeneniia kombinirovannoi terapii bendamustinom i rituksimabom s posleduiushei podderzhivaiushei terapii rituksimabom u patsientov s retsidivami ili refrakternymi indolentnymi V-kletocnymi limfomami (iNkHL). *Prakticheskaia onkologiya*. 2017; 18 (14): 376–88. [in Russian]
11. Colombat P, Salles G, Brousse N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97 (1): 101–6.
12. Kabl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results from a multicenter study. *Cancer* 2010; 116: 106–14.
13. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28 (29): 4480–4.
14. Taverna C, Martinelli G, Hitz F et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016; 34 (5): 495–500.
15. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4378–84.
16. Marcus RE, Davies AJ, Ando K et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomised Phase III GALLIUM study. Abstract 6. 58th Annual American Society of Hematology Meeting, 3–6 December, 2016.
17. Kabl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010; 116 (1): 106–14.
18. Dewilde S, Woods B et al. Bendamustine-rituximab: a cost-utility analysis in first-line treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma in England and Wales. *J Med Economics* 2014; 17 (2): 111–24, 1941–837X.
19. Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma in eligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1442–9.
20. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): 1081–93.
21. Fowler N, Kabl BS, Lee P et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: The phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3389–95.
22. Fowler N, DeVos S, Schreeder M. Combinations of the phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3K δ) inhibitor GS1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in previously treated, indolent Non-Hodgkin lymphoma: Results from a phase I study. Paper presented at: ASH 2012; December 10, 2012; Atlanta, GA.
23. Blum KA, Christian B, Flynn JM et al. A phase I trial of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), in combination with rituximab (R) and bendamustine in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Paper presented at: ASH 2012; December 8, 2012; Atlanta, GA.
24. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3383–9.
25. Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: Treatment recommendations from an international consensus panel. *Review Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 21–7.
26. Caimi PF, Barr PM, Berger NA et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging* 2010; 27: 211–38.
27. Preiss R, Teichert J, Poenisch W et al. Pharmacokinetic and toxicity profile of bendamustine in myeloma patients with end-stage renal disease. *Hematol J* 2003; 4 (Suppl. 1): abstract 394.
28. Alamdari HS, Pinter-Brown L, Cassarino DS et al. Severe cutaneous interface drug eruption associated with bendamustine. *Dermatol Online J* 2010; 16: 1.
29. Cephalon. Treanda: Highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022303lbl
30. Glance LE, Cumpston A, Kanate A et al. Bendamustine-associated hemolytic anemia. *Ann Pharmacother* 2009; 11: 1903–6.
31. Tombleson RL, Ho V, Sokol L et al. Optimizing premedications in the prevention of bendamustine in fusion-related reactions. *Cancer Control* 2012; 3: 245–7.
32. Carter SJ, Bernstein SH, Friedberg JW et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia as a complication of bendamustine in a patient receiving bendamustine plus rituximab for marginal zone lymphoma. *Leuk Res* 2011; 35: e223–224.
33. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyasita N et al. HBV reactivation in malignant lymphoma patient treated with rituximab and bendamustine. *Int J Hematol* 2012; 95: 588–91.
34. Lim SH, Pathapati S, Langevin J et al. Severe CMV reactivation and gastritis during treatment of follicular lymphoma with bendamustine. *Ann Hematol* 2011; 91: 643–4.
35. Schöffski P, Seeland G, Engel H et al. Weekly administration of bendamustine: A phase I study in patients with advanced progressive solid tumours. *Ann Oncol* 2000; 11: 729–34.
36. Friedberg JW, Cohen P, Chen L et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single agent study. *J Clin Oncol* 2008; 10: 26: 204–10.
37. Cheson BD, Friedberg JW, Kabl BS et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10: 452–7.
38. Burke JM, van der Jagt RHC et al. Differences in Quality of Life between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukaemia* 2016; 16 (4): 182–90.
39. Owen JS, Melhem M, Passarell JA et al. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 1039–49.

40. Weide R, Feiten S, Friesenbahr V et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphoma achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2012 [Epub ahead of print].
41. Burchardt CA, Brugger W, Maschmeyer G et al. Peripheral blood stem cell mobilization after bendamustine containing chemotherapy in indolent lymphomas is possible. Results from the phase III study of B-R Vs. CHOP-R (NHL 1-2003 trial) of the StiL (Study group indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114: abstract 2679. Presented at ASH annual meeting, 2009.
42. Rummel MJ, Lerchenmueller C, Greil R et al. Bendamustine-rituximab induction followed by observation or rituximab maintenance for newly diagnosed patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: Results from a prospective, randomized, multicenter study (StiL NHL 7-2008 – MAINTAIN; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00877214. Paper presented at: ASH 2012; December 9, 2012; Atlanta, GA.
43. Visani G, Malerba L, Stefani PM et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118: 3419–25.
44. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3209–16.
45. 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: 3559–66.
46. Federico M, Caballero B, Marcheselli L et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol* 2018; 5 (8): e359–e367. DOI: 10.1016/S2352-3026 (18)30090-5

Сведения об авторах

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru
 Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО