



## Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкогематологии. Успехи терапии Рибомустином (бендамустином) при хроническом лимфолейкозе и неходжкинских лимфомах» (февраль 2013 г., Москва)

*Краткое содержание докладов конференции, организованной фармацевтической компанией Astellas.*



### БЕНДАМУСТИН (РИБОМУСТИН) В ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИЙНОЙ ЗОНЫ

*В.И. Воробьев*

60–70 лет, постепенное увеличение заболеваемости происходит за счет лиц старше 70 лет (Y. Zhou, 2008). Медиана общей выживаемости составляет 3–5 лет.

Большинство исследователей склоняются к применению высоких доз цитарабина, ритуксимаба и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии. Однако такой подход возможен только у пациентов моложе 60–65 лет, т. е. в 40–50 % всех случаев ЛКМЗ. Исследование European MCL Network, выполненное в 2004–2010 гг., продемонстрировало лучшую бессобытийную выживаемость в группе больных старше 65 лет, получавших терапию по схеме R-CHOP-21, по сравнению с группой, получавшей терапию по схеме R-FC. Это связано в первую очередь с более высокой токсичностью схемы R-FC, несмотря на ее большую эффективность в достижении полных ремиссий.

В то же время M. Rummel и соавт. показали преимущество схемы R-B (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни) перед R-CHOP в первой линии терапии у пациентов старше 65 лет с индолентными лимфомами и ЛКМЗ. Была продемонстрирована не только лучшая бессобытийная выживаемость, но и менее выраженная токсичность, что способствует внедрению схемы R-B в первую линию терапии, когда осуществление интенсивной иммунополихимиотерапии невозможно. Приемлемая токсичность схемы R-B позволяет создавать комбинации с такими препаратами, как цитарабин и бортезомиб.

C. Visco и соавт. выявили усиление цитотоксического эффекта при совместном (последовательном) использовании бендамустина и цитарабина в клеточных линиях GRANTA-519 и Jeko-1. Была разработана и внедрена схема R-BAC: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бен-

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) — это В-клеточное лимфо-пролиферативное заболевание, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений, практически во всех случаях связанное с t(11;14)(q13;q32). Результатом данной транслокации становится гиперэкспрессия белка циклина D1 — регулятора клеточного цикла, что приводит, совместно с рядом других генетических нарушений, к бесконтрольной пролиферации опухолевых клеток. Медиана возраста больных колеблется в пределах

дамустин 70 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, цитарабин 500–800 мг/м<sup>2</sup> во 2–4-й день. Данная схема продемонстрировала высокую эффективность не только в первой линии терапии, но и при рецидивах и резистентных формах ЛКМЗ.

Сочетание бендамустина с ингибитором протеасомы 26S бортезомибом также позволяет усилить цитотоксический эффект как в лабораторных условиях (клеточные линии GRANTA-519 и NCEB), так и при терапии рецидивов и резистентных форм ЛКМЗ (J. Friedberg et al., 2011).

На конференции были представлены 4 клинических наблюдения по применению различных комбинаций на основе бендамустина в зависимости от статуса болезни (классический или бластоидный вариант, рецидив, резистентное течение).

В первом наблюдении пациентке, 71 год, с вновь установленным диагнозом ЛКМЗ классический вариант (Ki-67 2–3%) проведена терапия по схеме R-B (6 курсов) без осложнений. Достигнута полная ремиссия заболевания, период наблюдения составляет 2 года, бессобытийная выживаемость — 1,5 года. Во втором случае женщине, 71 год, был установлен диагноз бластоидного варианта ЛКМЗ (Ki-67 70%). Это

послужило поводом добавления к комбинации R-B цитарабина в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день. После 6 курсов R-BAC достигнута полная ремиссия, бессобытийная выживаемость к марту 2013 г. составила 1,5 года. Осложнений III–IV степени по шкале ВОЗ не было. Общим пациентам проводится поддерживающая терапия ритуксимабом.

В третьем случае был представлен пациент, 68 лет, с 4-м рецидивом ЛКМЗ после 6 курсов R-СНОР-21, монотерапии ритуксимабом и лучевой терапии. Применение схемы R-BAC (6 курсов) позволило достичь полную ремиссию.

В завершение был обсужден больной, 51 года, с рефрактерным течением бластоидного варианта ЛКМЗ и анамнезом заболевания более 16 лет. В дебюте, в 1997 г., была достигнута полная ремиссия заболевания после терапии по схеме СНОР-21 (8 курсов) и выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Длительность полной ремиссии составила 5 лет. В дальнейшем течение заболевания характеризовалось короткими по продолжительности частичными ремиссиями, несмотря на использование схем, содержащих флударабин, 4 сеансов лучевой

терапии (суммарная доза — 40 Гр), комбинаций бортезомиба с высокими дозами дексаметазона и ритуксимабом, курсов R-B, гемцитабин/оксалиплатин-содержащих режимов, талидомида, темсиролимуса и малых доз цитарабина. Принимая во внимание усиление цитотоксического эффекта бендамустина цитарабином и бортезомибом пациенту назначено 4 курса по схеме R-DBVA: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й день, бендамустин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни, цитарабин 750 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день, цикл — 21 день. Проведено 4 курса терапии. Несмотря на использование всех этих препаратов на более ранних этапах лечения, их совместное применение позволило достичь не только стабилизацию заболевания, но и значительное (> 90%) уменьшение размера опухоли. Получено время для поиска неродственного донора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Данные клинические наблюдения продемонстрировали не только высокую эффективность, но и приемлемую токсичность курсов, содержащих бендамустин как в первой линии терапии, так и при рецидивах и резистентных формах ЛКМЗ.



## БЕНДАМУСТИН (РИБОМУСТИН) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Канд. мед. наук Н.А. Фалалеева

В последние годы продолжительность жизни больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) увеличилась благодаря использованию эффективных препаратов — аналогов пуринов и моноклональных антител. Режим FC-R является «золотым стандартом» лечения (M.J. Keating et al., 2005). Однако это в большей мере относится к пациентам в возрасте до 60 лет. Иначе обстоит ситуация у больных пожилого и старческого возраста. Назначение режима FC-R больным ХЛЛ старше 60 лет как

в первой линии терапии, так и при рецидивах сопряжено с развитием серьезных, подчас фатальных, гематологических и негематологических осложнений. Данное обстоятельство ограничивает использование режима FC-R у пожилых больных ХЛЛ.

В 2009 г. опубликованы результаты европейского многоцентрового исследования, в котором сравнивали эффективность и безопасность бендамустина и хлорамбуцила у первичных больных ХЛЛ с распространенными стадиями заболевания.

Пациентам первой группы ( $n = 157$ ) проводилось лечение хлорамбуцилом в дозе 0,8 мг/кг с 1-го по 15-й день. Во второй группе ( $n = 162$ ) назначался бендамустин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней. Результаты лечения оказались значимо лучше во второй группе: общий ответ составил 31 и 68 %, полные ремиссии достигнуты у 2 и 31 % больных соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 21,6 мес. в группе бендамустина и лишь 8,3 мес. в группе хлорамбуцила, время до смены лечения — 31,7 и 10,1 мес. соответственно (W.U. Knauf et al., 2009).

В сентябре 2012 г. опубликованы результаты другого многоцентрового исследования, проведенного германской группой по изучению ХЛЛ, в котором оценивалась эффективность бендамустина в комбинации с ритуксимабом у первичных больных ХЛЛ ( $n = 117$ ). Более  $1/4$  больных были старше 70 лет. Медиана времени наблюдения составила 27 мес. Комбинация оказалась успешной у 88 % больных (получено 23 % полных и 65 % частичных ремиссий), в т. ч. в группах неблагоприятного прогноза. Медиана бессобытийной выживаемости составила 33,9 мес., медиана общей выживаемости не достигнута (K. Fischer et al., 2012).

Другое исследование, проведенное германской группой, посвящено изучению эффективности и безопасности комбинации ритуксимаба и бендамустина при рецидивах и рефрактерных формах ХЛЛ. В исследование включено 78 больных ХЛЛ, которым ранее проводилось две линии терапии и более. У 63 (81 %) больных был использован флударабин, из них 22 пациента были признаны резистентными к препарату. Медиана возраста составила 66,5 года, 29 (37 %) больных были старше 70 лет. У 33 (42 %) пациентов отмечено снижение уровня креатинина. Медиана времени наблюдения составила 24 мес. Противоопухольевый эффект достигнут у 59 % пациентов, а в группе резистентных к флударабину — у 46 %. Полные ремиссии констатированы в 9 % случаев. Медиана бессобытийной выживаемости составила 14,7 мес., времени до прогрессирования — 15,2 мес., общей выживаемости — 33,9 мес. (K. Fischer et al., 2011).

Во всех исследованиях оценивалась токсичность бендамустина. Наи-

более часто отмечено развитие гематологической токсичности: нейтропения — 28 %, тромбоцитопения — 23 %, анемия — 19 %. Гематологическая токсичность обычно наблюдалась на протяжении первых 2 курсов лечения. У 19 % больных наблюдалось развитие инфузионных реакций (озноб, зуд, лихорадка, кожная сыпь).

Наше внимание привлекло следующее клиническое наблюдение. Больная Г., 70 лет, из анамнеза известно, что страдает ХЛЛ с 2002 г. В период с 2002 по 2012 г. по месту жительства проводилось лечение хлорамбуцилом по 2 курса ежегодно. Продолжительность каждого курса 1 мес. С февраля 2011 г. больная наблюдается в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН. В марте 2011 г. перенесла двустороннюю пневмонию. В апреле 2011 г. в условиях нашей клиники проведено лечение, включавшее ритуксимаб + хлорамбуцил + преднизолон; противоопухольевого эффекта не отмечено. В мае 2011 г. получила 1 курс полихимиотерапии в режиме FC с редукцией дозы флударабина до 12,5 мг/м<sup>2</sup>. Далее диагностирован острый вирусный гепатит В, пациентка направлена в инфекционное отделение. В декабре 2011 г. больная перенесла двустороннюю пневмонию, лечение проводилось в стационаре по месту жительства.

Повторно больная обратилась в мае 2012 г. с жалобами на слабость, проливные ночные поты, наличие объемного образования в левой половине живота, петехии и синяки на коже верхних и нижних конечностей. При осмотре состояние больной средней тяжести. При росте 166 см масса тела 55 кг. Кожные покровы бледные, влажные, тургор снижен. Геморрагическая сыпь на коже верхних и нижних конечностей, спины. При пальпации определялись увеличенные до 5 см в диаметре периферические лимфоузлы. Всю левую половину брюшной полости занимала плотная бугристая селезенка. В гемограмме: лейкоциты —  $203,39 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы — 2 %, лимфоциты — 98 %, эритроциты —  $3,13 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 94 г/л, тромбоциты —  $40 \times 10^9$ /л. В костномозговом пунктате: миелокарициты — 194 000/мкл, клетки лимфоцитарного ряда — 97,2 %, мегакарициты в препарате — еди-

ничные. Выполнено цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом FISH: в 82 % ядер выявлена трисомия 12 хромосомы. Делеции 13q14, 17p13/p53 и 11q23/ATM не выявлены. При проточной цитофлюориметрии (костномозговой пунктат) иммунофенотип В-клеточного ХЛЛ: CD19 — 90 %, CD20 — 70,9 %, CD22 — 32,2 %, HLA-DR — 90,6 %, CD7 — 3,8 %, CD5 — 6,4 %, CD3 — 3,5 %, CD4 — 2,2 %, CD8 — 1,7 %. В пределах В-клеток (CD19+): CD23 — 97,3 %, CD5 — 91,7 %, CD38 — 9,6 %.

При УЗИ определялись множественные периферические лимфоузлы в шейно-надключичных (справа  $3,2 \times 1,7$  см, слева до  $2,8 \times 3,6$  см), подключичных (справа до  $4,3 \times 2,0$  см, слева до  $3,4 \times 2,8$  см), подмышечных (справа до  $4,2 \times 3,3$  и  $4,5 \times 2,5$  см, слева до  $3,9 \times 3,0$  см) и паховых областях (справа до  $2,5 \times 1,7$  см, слева до  $2,3 \times 1,8$  см). Селезенка увеличена ( $20,0 \times 15,1$  см), контуры ровные, структура неоднородная со множественными гипозоногенными включениями; у верхнего полюса узлы до  $2,0 \times 1,7$  см. В брюшной полости и забрюшинном пространстве определялись множественные лимфоузлы размером до  $4,3 \times 2,2$  см. В области ворот печени определялся конгломерат лимфоузлов, распространяющийся на нижнюю полую вену, размером  $7,9 \times 4,3 \times 12,3$  см.

С учетом тяжелого соматического состояния больной, наличия инфекционных осложнений в анамнезе, пожилого возраста, большого объема опухоли в качестве противоопухольевого воздействия выбран режим R-V. С июня по ноябрь 2012 г. проведено 6 курсов R-V: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, каждые 28 дней.

При обследовании в декабре 2012 г. состояние больной рассматривалось как относительно удовлетворительное, масса тела — 64 кг (+9 кг). Кожные покровы розовые, чистые. Периферические лимфоузлы, селезенка перестали пальпироваться. УЗИ: селезенка увеличена, размером  $14 \times 7$  см, контуры ровные, структура однородная. В брюшной полости и забрюшинном пространстве увеличенные лимфоузлы не определялись.

В гемограмме: лейкоциты —  $3,68 \times 10^9$ /л, палочкоядерные ней-

трофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 62 %, лимфоциты — 25 %, моноциты — 9 %, эритроциты —  $4,16 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 114 г/л, тромбоциты —  $122 \times 10^9/л$ . В миелограмме: миелокарициты — 68 000/мкл, клетки лимфоцитарного ряда — 12,2 %, мегакарициты — в достаточном количестве.

Особенность данного клинического наблюдения заключалась в том, что противоопухолевый эффект нарастал постепенно, субъективный

ответ (самочувствие больной) опережал объективный. Первым объективным симптомом эффективности лечения было уменьшение селезенки, а отчетливый объективный ответ (частичная ремиссия) установлен только после 4-го курса R-B. Лечение проводилось на фоне приема ламивудина, триметоприма/сульфаметоксазола (Бисептол), ацикловира в профилактических дозах. Первые 3 курса R-B выполнялись в условиях нейтропении и тромбоцитопении

IV степени. При этом каких-либо инфекционных, геморрагических осложнений не отмечено. Биохимические показатели оставались в пределах нормальных значений на всем протяжении лечения.

Таким образом, бендамустин может использоваться для лечения пожилых, соматически ослабленных больных ХЛЛ, в т. ч. при рецидивах и рефрактерных формах болезни с большим объемом опухолевой массы.



## БЕНДАМУСТИН (РИБОМУСТИН) ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ

Канд. мед. наук Е.С. Нестерова

Фолликулярная лимфома (ФЛ) встречается часто и составляет 20–30 % всех случаев неходжкинских лимфом в США и Западной Европе (L.M. Morton et al., 2006) и 70 % случаев всех зрелоклеточных лимфом в Европе и Северной Америке (The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997). По данным ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (2009), ФЛ составляет около 22 % всех неходжкинских лимфом в России.

Заболевание характеризуется гетерогенностью не только в клиническом плане, но и по характеру пролиферации опухолевой ткани, кариотипу и общей выживаемости пациентов. В качестве первой линии терапии применяются курсы по программе R-СНОР (R. Forstpointner, 2004; J. Hainsworth, 2005; G. Sidhartha, 2009). При их недостаточной эффективности или при рецидивах ФЛ используют флударабинсодержащие курсы — R-FMC (M. Czuc-

zman, 2005; J. Tomas, 2011). Подобная тактика терапии нашла свое отражение в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Учитывая высокий риск угнетения кроветворения после флударабинсодержащих курсов и рецидивирующее течение ФЛ, применение данной терапии в первой линии признано нецелесообразным (E. Guan, 2009).

Особого внимания заслуживает группа пожилых пациентов с наличием сопутствующей патологии (сердечно-сосудистая, тромбофилия, сахарный диабет в стадии декомпенсации и др.). Это ограничивает применение режимов, содержащих антрациклины (R-СНОР). В данной группе больных назначение курсов СНОР и FMC невозможно. В такой ситуации возникает необходимость поиска эффективных, но умеренно токсичных комбинаций препаратов.

Одним из таких вариантов представляется схема ритуксимаб + бендамустин (R-B). В Европе бендамустин применяется с 1963 г. Препарат преимущественно используется во второй и последующих линиях терапии при неходжкинских лимфомах. Наиболее крупное исследование проведено M. Rummel и соавт. (2010), в котором показана большая эффективность R-B в сравнении с R-СНОР как у первичных больных ФЛ, так и при резистентном

и рецидивирующем течении болезни (M. Rummel et al., 2005).

Опыт применения бендамустина в качестве терапии первой линии у пациентов, страдающих ФЛ, в России сравнительно невелик. Принимая во внимание литературные данные об эффективности режима R-B, а также отсутствие данных о его кардиотоксичности, в отделении химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии (ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ) эта программа была выбрана в качестве терапии первой линии у больных ФЛ, имеющих ограничения к проведению терапии по программе R-СНОР.

На конференции были представлены результаты терапии 10 пациентов: 7 женщин и 3 мужчин в возрасте 44–77 лет (медиана 63 года). У 7 пациентов показанием к проведению курсов R-B служило в первую очередь наличие кардиальной патологии (инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения ритма сердца, пороки сердца). В 1 случае причиной был сахарный диабет 2-го типа в стадии декомпенсации, в 2 случаях отмечалось наличие массивных выпотов в плевральных полостях (до 2 л) с выраженной дыхательной недостаточностью II–III степени. По классификации Анн-Арбор пациенты распределились следующим образом: I–II стадия — 3 человека,



III стадия — 2, IV стадия — 5. У 4 больных отмечались массивные опухолевые конгломераты размером более 5 см внутрибрюшной или забрюшинной локализации. В половине случаев ( $n = 5$ ) встречались экстра-нодальные поражения (мягкие ткани орбиты, позвонки, тонкая кишка, легкие, а также массивная спленомегалия). По критериям FLIPI-1 к III–IV группе риска отнесено 6 пациентов (I группа риска — 2, II группа — 4). Активность лактатдегидрогеназы была повышена в 3 наблюдениях (508–705 ед./л). Повышение концентрации сывороточного  $\beta 2$ -микроглобулина более 2,4 мг/л было у 4 пациентов, В-симптомы — у 5. У 6 больных выявлено поражение костного мозга. В 6 случаях был 1–2-й цитологический тип ФЛ, в 4 — тип 3А. Преимущественно наблюдался нодулярно-диффузный ( $n = 7$ ) характер лимфоидной пролиферации в биоптате лимфоузла (нодулярный —

3). Средний индекс пролиферативной активности по Ki-67 составил 37% (диапазон 4–70%).

Результаты терапии (6 курсов по программе R-B: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 0-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, интервал между курсами 28 дней) следующие: частичная ремиссия достигнута у 6 пациентов (опухоль сократилась на 50–95%), полная ремиссия — у 2 (подтверждена результатами позитронно-эмиссионной томографии). Медиана наблюдения составила 9 мес. В 1 случае на фоне практически полной регрессии ФЛ после 4-го курса диагностирована вторая опухоль — диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением большого сальника; в 2 случаях наблюдалось прогрессирование ФЛ (новые очаги с поражением тонкой кишки, подвздошной кости справа).

Преимущество препарата в его сравнительно хорошей переносимости. В 1 случае развился острый

тромбоз вен предплечья после 1 курса R-B, несмотря на терапию надропаринном кальция (Фраксипарин) в дозе 2850 МЕ. У 1 больного наблюдалась выраженная тошнота и рвота в течение 2 дней введения бендамустина (ондансетрон оказался неэффективным, симптомы купированы апропитантом [Эменд]).

На основании данного опыта можно заключить следующее: схема R-B обладает удовлетворительной переносимостью, лечение возможно в амбулаторном режиме. В исследуемой группе пациентов отмечено отсутствие инфекционных осложнений в межкурсовой период. Режим R-B вызывает отчетливый противоопухолевый эффект как в случаях минимального объема поражения, так и в группе пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (цитологический тип 3А, наличие массивных опухолевых конгломератов, плеврит).



## БЕНДАМУСТИН (РИБОМУСТИН) ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

*Канд. мед. наук С.С. Шкляев*

ческая проблема. Особые трудности для онкогематологов представляют случаи, когда возврат заболевания происходит после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). С целью оценить эффективность достижения противоопухолевого ответа у больных с повторными неудачами лечения, в т. ч. включая и неудачи после проведения ВДХТ + аутоТГСК, применялся бендамустин — бифункциональный цитостатический препарат с алкилирующей активностью, дополнительными антиметаболическими свойствами и эффектом пуринового аналога. Данный химиопрепарат вводился в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, дексаметазон 20 мг в/в капельно в 1–4-й день курса,

каждые 21 день (хотя в ряде случаев имели место задержки в проведении очередного курса из-за глубоких тромбоцитопений и/или нейтропений). Исследование было начато в клинике МРНЦ в апреле 2011 г. С тех пор лечение бендамустином получило 14 пациентов с рефрактерным и многократно рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина, включая 2 больных с рецидивами после ВДХТ + аутоТГСК. Полный ответ был достигнут у 4 (29%) пациентов (включая 1 пациента с рецидивом после ВДХТ + аутоТГСК), частичный ответ — у 3 (21%), стабилизация заболевания — у 4 (29%) и прогрессирование болезни — у 3 (21%). Более детально результаты данного исследования будут представлены в отдельной статье.

В настоящее время первичное лечение пациентов с лимфомой Ходжкина позволяет достичь впечатляющих результатов 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости. Однако лечение больных с рефрактерным и многократно рецидивирующим течением — серьезная научно-клини-



## БЕНДАМУСТИН (РИБОМУСТИН) — ЧТО МЫ ЗНАЕМ?

Д-р мед. наук Г.С. Тумян

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) занимают 5-е место по частоте среди всех опухолевых заболеваний в США. Продолжительность жизни населения в развитых странах продолжает увеличиваться. Одновременно увеличивается заболеваемость НХЛ. Так, у людей в возрасте 80–84 лет частота НХЛ составляет примерно 112 случаев на 100 000 населения. В этой связи изучение новых эффективных и менее токсичных программ химиотерапии, безусловно, является приоритетным направлением современной онкогематологии. Именно таким характеристикам отвечает «новый старый» бифункциональный противоопухолевый препарат бендамустин. К настоящему времени в литературе опубликовано огромное число научных исследований, посвященных изучению эффективности бендамустина в монорежиме и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами у первичных больных и при рецидивах различных вариантов НХЛ. Чаше

всего используется комбинация R-B (ритуксимаб + бендамустин). Общая частота ответа при рецидивах индолентных лимфом составляет примерно 90 %, медиана длительности ответа в разных исследованиях колеблется от 23 до 30 мес. (K. Robinson, 2008; M. Rummel, 2010).

Впечатляющие результаты лечения больных с рецидивами индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ) послужили основанием для проведения крупного сравнительного исследования эффективности и токсичности программ R-B ( $n = 274$ ) и R-CHOP ( $n = 275$ ) в когорте первичных больных иНХЛ и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Окончательные результаты протокола были опубликованы в феврале 2013 г. в журнале «Lancet» (M. Rummel): медиана выживаемости без прогрессирования значимо выше (69,5 мес.) в группе R-B по сравнению с R-CHOP (31,2 мес.) ( $p < 0,0001$ ). Авторы делают вывод, что R-B является наиболее оптимальной по эффективности и низкой по токсичности схемой лечения у первичных больных иНХЛ. Эти данные подтверждают немецкие ученые (W. Knäuf, 2012), которые подвели итоги лечения 2579 больных НХЛ из 106 центров Германии за 2009–2012 гг. Вывод их анализа по сути полностью отражен в названии реферата: «Bendamustine-Rituximab Replaces R-CHOP as “Standard of Care” in the Treatment of Indolent Non-Hodgkin Lymphoma

in German Hematology Outpatient Centres» (R-B заменил R-CHOP как «стандарт» амбулаторного лечения больных иНХЛ в Германии).

Бендамустин демонстрирует высокую эффективность в лечении пожилых больных МКЛ. Так, согласно представленным данным (I.W. Flinn, 2012), частота полных ремиссий составляет 51 % при лечении по схеме R-B по сравнению с 24 % при использовании схемы R-CHOP у первичных больных МКЛ.

Благоприятный профиль токсичности препарата делает его крайне привлекательным для использования у пожилых больных. Так, K. Weidmann и соавт. (2011) опубликовали результаты применения R-B у 14 первичных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с медианой возраста 82 года. Общая эффективность лечения составила 69 %, медиана общей выживаемости — 7,7 мес. В литературе представлены также удовлетворительные результаты лечения бендамустином больных с рецидивами агрессивных лимфом.

Другое направление исследования бендамустина — изучить его эффективность при множественной миеломе (ММ) и лимфоме Ходжкина (ЛХ). При ЛХ препарат используется только при рецидивах заболевания, при ММ особенно интересными представляются комбинации бендамустина с другими лекарственными средствами, в частности с дексаметазоном, бортезомибом, леналидомидом.

