

## Опыт применения бендамустина в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивом хронического лимфолейкоза

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра проктологии и гематологии

### Резюме

Описан опыт применения режима бендамустин, ритуксимаб у больных с рецидивом хронического лимфолейкоза во второй линии терапии в амбулаторных условиях. Доза бендамустина составила 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 2 дни 28 дневного цикла. Ритуксимаб применялся в дозировке 375 мг/м<sup>2</sup> в 1й день 1 цикла, затем 500 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого следующего цикла. все пациенты достигли полной ремиссии заболевания. Длительность наблюдения за пациентами после достижения ремиссии составила 4 месяца.

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

### Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – является одним из самых распространенных заболеваний в области онкогематологии. Ежегодно в мире регистрируется 11,5 % заболевших ХЛЛ от общего числа заболевших гемобластозами [1]. Это наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится около 30 % от всех лейкозов. [2]. Пятилетняя выживаемость составляет примерно 70% [1]. Ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3–3,5 на 100 000 тысяч населения, увеличиваясь до 20 на 100 000 для лиц старше 65 и до 50 на 100 000 после 70 лет. Благодаря современной терапии, продолжительность жизни больных ХЛЛ неуклонно растет и в настоящее время часто достигает 20–25 лет [1].

ХЛЛ – в основном болезнь людей пожилого возраста. Более 70 % заболевают в возрасте старше 60 лет, средний возраст заболевших составляет 65–69 лет. Менее 10 % заболевают в возрасте до 40 лет. [1].

#### Клиническая картина и диагностика

Клиника и течение заболевания очень разнообразны. У части пациентов наблюдается тлеющий процесс развития заболевания и данная группа не нуждается в терапии десятилетиями. Другая часть, напротив, требует незамедлительного начала лечения [3].

Диагностика ХЛЛ детально описана Международной группой по изучению ХЛЛ [4]. Для постановки диагноза ХЛЛ необходимо выполнить анализ крови и иммунофенотипическое исследование. Наличие не менее 5000/мкл В-лимфоцитов в периферической крови с характерным иммунофенотипом, из которых наиболее прогностически важными являются экспрессия антигена CD 5 (клетки ХЛЛ) и В-клеточные маркеры CD 19, CD 20, CD 5, CD 23 позволяет установить диагноз ХЛЛ. [5]. При использовании метода флуоресцентной гибридизации у данной группы пациентов выявляется хотя бы одна хромосомная аномалия, в том числе делеция 17p (8%) и 11q (15 %) [1], что является неблагоприятным фактором прогноза.

#### Классификация

Для определения стадии заболевания во всем мире используется классификация K.R. Rai и соавт. (1975), отражающая течение ХЛЛ и делящая его на стадии в зависимости от клинических проявлений. Другая классификация ХЛЛ, опубликованная в 1981 году J.L. Binet et al., основана на показателях уровня гемоглобина и тромбоцитов в периферической крови сочетании с количеством пораженных лимфатических областей [5].

**Таблица 1. Классификация ХЛЛ по А.И. Воробьеву (2007 г.)**

Стадии хронического лимфолейкоза по Rai (1975)		Стадии хронического лимфолейкоза по Binet (1981)	
Стадия 0	Только лимфоцитоз в крови более 15,0•10 <sup>9</sup> /л, в костном мозге – более 40 %; прогноз – хороший, продолжительность жизни соответствует популяционной	Стадия А	Содержание гемоглобина более 100 г/л, тромбоцитов более 100•10 <sup>9</sup> /л, увеличение лимфатических узлов в 1–2 областях; медиана выживаемости – как в популяции.
Стадия I	Лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфоузлов; прогноз – промежуточный, медиана выживаемости – 9 лет	Стадия В	Содержание гемоглобинов и тромбоцитов выше тех же показателей, но лимфоузлы увеличены в 3 и более областях; медиана выживаемости – 7 лет.
Стадия II	Лимфоцитоз + спленомегалия и (или) увеличение печени, независимо от размеров лимфоузлов; прогноз – промежуточный, медиана выживаемости – 6 лет	–	–
Стадия III	Лимфоцитоз и снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л, независимо от увеличения лимфоузлов, селезенки, печени; прогноз – плохой, медиана выживаемости – менее 3 лет	Стадия С	Содержание гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов – менее 100•10 <sup>9</sup> /л при любом количестве зон с увеличенными узлами и независимо от увеличения селезенки и печени; медиана выживаемости – 2 года.
Стадия IV	Лимфоцитоз плюс тромбоцитопения ниже 100•10 <sup>9</sup> /л, независимо от анемии и размеров лимфоузлов, селезенки и печени; прогноз – плохой, медиана выживаемости – 1,5 года	–	–

### Лечение ХЛЛ

Группа пациентов, имеющая в дебюте заболевания стадию А по J.L. Binet не нуждаются в терапии долгие годы, предпочтительна тактика наблюдения до появления признаков показания к началу терапии.

Существует следующие четкие показания к началу терапии:

1. признаки интоксикации (потеря массы тела 10 % за 6 мес., ночные поты, субфебрильная лихорадка без признаков инфекции)
2. нарастающая анемия или тромбоцитопения
3. спленомегалия (> 6 см ниже края реберной дуги)
4. массивная лимфоаденопатия
5. прирост лимфоцитоза > чем в 2 раза за 2 мес.

Стандартом терапии 1 линии у сохраненных пациентов является режим FCR (флюдарабин, циклофосфамид, ритуксимаб), при наличии противопоказаний к терапии флюдарабином оптимальным является режим BR (бендамустин, ритуксимаб) [5].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний терапия 2 линии предполагает режимы FCR, R-HDMP, BR, FCR-lite. Выбор режима основывается на используемой терапии 1 линии, времени наступления рецидива, клинической картине. Выбор 3-й и последующих линий не регламентируется данными рекомендациями.

### Материал и методы

Учитывая вышесказанное, а также данные литературы нами было выявлено и пролечено 5 пациентов с рецидивом ХЛЛ.

Возраст пациентов колебался от 45 до 67 лет, средний возраст 59±2 года. В среднем пациенты находились в полной ремиссии 2,5 года. Каждый из них получил в качестве 1 линии терапии флюдарабинсодержащие режимы.

До начала лечения всем пациентам проведены стандартные методы диагностики рецидива ХЛЛ: общий анализ крови, иммунофенотипирование лимфоцитов костного мозга – выявлена высокая экспрессия CD 19, CD 20, CD 5, CD 23. Также проведены дополнительные методы обследования: КТ шеи, органов грудной, брюшной полости, малого таза, по результатам которой у всех пациентов отмечалась выраженная лимфоденопатия, гепато- и спленомегалия. Биохимический анализ сыворотки крови, эхокардиография. Выраженной патологии органов и систем выявлено не было. У 2 пациентов отмечалась анемия (80 и 95 г/л)

В качестве режима полихимиотерапии второй линии пациентам проведено 6 курсов BR (бендамустин, ритуксимаб) амбулаторно. Доза бендамустина составила 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 2 дни 28 дневного цикла. Ритуксимаб применялся в дозировке 375 мг/м<sup>2</sup> в 1й день 1 цикла, затем 500 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого следующего цикла. Введение бендамустина сопровождалось инфузионной терапией в объеме 1500 мл, ритуксимаба 1000 мл.

В качестве премедикации за 30 минут до начала введения бендамустина использовались антиэметогенные препараты, глюкокортикостероиды. В сопроводительной терапии назначались препараты, влияющие на синдром лизиса опухоли, гепатопротекторы.

Продолжительность инфузии бендамустина составила 1 час, ритуксимаба в среднем 4 часа. Нежелательных реакций во время введения не было выявлено. Доза препаратов не редуцировалась.

### Результаты

После 3 курса терапии пациентам вновь проведена КТ шеи, органов грудной, брюшной полости, малого таза, по результатам которой у всех пациентов отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухолевой массы, более чем на 50% (у 4 пациентов) и отсутствие новых таргетных лимфатических узлов, что позволило нам констатировать частичный ответ на терапию у 4 пациентов. У 1 пациента отмечалась стабилизация процесса.

При анализе лабораторных данных у 2 пациентов после 2 курса терапии усугубились показатели крови, нарастала анемия (до 50 г/л) и тромбоцитопения (4 млн), в связи с чем проведена заместительная терапия компонентами крови. У 3 пациентов после 4 курсов отмечалась выраженная лейкоцитопения (до 3,5 тыс.), которая потребовала введение колонестимулирующего фактора. На фоне агранулоцитоза у 1 пациента развилась полисегментарная пневмония, которую удалось купировать при помощи антибиотиков широкого спектра действия в условиях стационара.

После окончания 6 курсов терапии и оценке ответа на терапию у всех пациентов отмечалась клинико-гематологическая ремиссия. Длительность наблюдения безрецидивной выживаемости на настоящий момент составила в среднем 4 месяца.

### Выводы

1. После проведения анализа полученных данных можно сделать вывод о возможности проведения курса BR в амбулаторных условиях, что ведет к снижению внутрибольничных осложнений и позволяет уменьшить затраты на пребывание больного в стационаре.
2. Достигнутая в 100% ремиссия демонстрирует эффективность применения данного режима в количестве 6 курсов терапии в предложенных дозировках препаратов.
3. Необходимо дальнейшее наблюдение за длительностью безрецидивной и общей выживаемости пациентов с целью оценки эффективности терапии.

### Литература

1. Хронический лимфолейкоз: современные концепции этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения (обзор)/ Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В.- Саратовский научно-медицинский журнал.- 2011.- Т. 7, № 2.- С. 377-385.

2. Руководство по гематологии под редакцией академика А.И. Воробьева 4 издание.- М. Ньюдиамед 2007.-С. 127
3. GriddenJG. How I treat CLL upfront. Blood 2010; 115:187-97.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovski D et al Guidelines and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the international Workshop Chronic Lymphocytik leukemia updating the National Cancer Institute -Working Gmup ^ 1996 quidelines. Blood 2008; 111:5446-56.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. Современная онкология. – 2013 С. 53-54