

Результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы BEN-RUS-0040 «Оценка рутинного применения комбинированной терапии бендамустином и ритукс имабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидивами или рефрактерными индолентными В-клеточными неходжкинскими лимфомами (иНХЛ)»

Поддубная И.В., Бабичева Л.Г., Мельниченко В.Я. и др.

ГБОУ ДПО РМАПО, г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

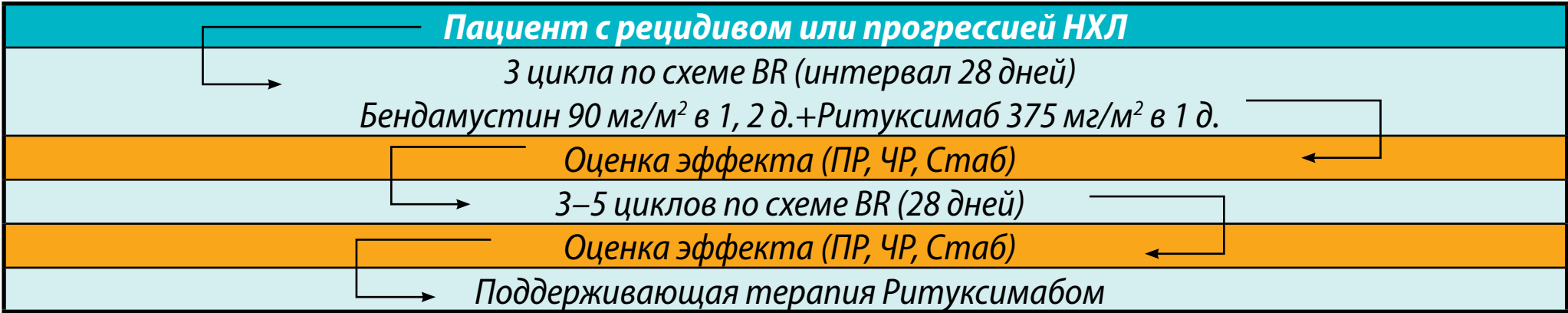
Режим бендамустин/ритуксимаб, согласно большинству международных рекомендаций, является одним из основных подходов в лечении индолентных лимфом. Однако количество исследований по использованию этой комбинации при рецидивах или рефрактерных формах ограничено. Цель исследования: оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у пациентов с рецидива-ми или рефрактерными вариантами индолентных лимфом в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июня 2012 по октябрь 2015 в исследование включено 102 пациента с индолентными неходжкин-скими лимфомами из 35 исследовательских центров России.

Пациенты получали режим BR: бендамустин – 90 мг/м² в/в в 1,2 дни, ритуксимаб – 375 мг/м² в/в в 1 день, интервал 28 дней. Первая оценка эффекта – после завершения 3-х циклов; при достижении ПР, ЧР и стабилизации лечение продолжалось до 6–8 циклов, после которых проводилась вторая оценка эффекта, далее – поддерживающая терапия Ритуксимабом (рис. 1).

Рис. 1. Дизайн исследования.



В полном объеме данные были проанализированы для FAS-популяции, в которой все субъекты получили ≥ 1 дозу бендамустина и которым была проведена хотя бы одна оценка 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 неблагоприятных событий (АЕ) и являлась вторичной конечной точкой (табл. 1).

Табл. 1

Всего пациентов в исследовании	102
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)

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Медиана возраста – 59 лет (27–84), женщин – 37,35%, мужчин – 62,65%. Пациенты FAS-популяции распределились по вариантам НХЛ следующим образом: фолликулярная лимфома [30], лимфо-цитарная лимфома [25], лимфома маргинальной зоны [9], болезнь Вальденстрема [8], лимфома из клеток зоны мантии [4], вариант не уточнен [4], диффузная В-крупноклеточная лимфома [2], и трансформация ФЛ [1]) (табл 2). Больные мантийноклеточной лимфомой, ДВККЛ и трансформа-цией ФЛ были исключены из подгруппы PP из-за отклонений от критериев включения. Эта подгруп-па индолентных лимфом представляет особый интерес и насчитывает 72 пациента.

Табл. 2. Морфологические варианты НХЛ.

Диагноз	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%
Лимфоцитарная лимфома	25	30,12%
Макроглобулинемия Вальденстрема	8	9,64%
Трансформация фолликулярной лимфомы	1	1,2%
Фолликулярная лимфома	30	36,14%
Всего	83	100%

У подавляющего большинства больных (80%) были III–IVстадии заболевания.

Согласно международному прогностическому индексу в FAS-популяции (83 б-х) 20% пациентов были отнесены в неблагоприятную прогностическую группу по IPI. В соответствии с прогностическим индексом FLIPI в группе ФЛ (30 б-х) 20% пациентов были отнесены к неблагоприятной прогности-ческой группе (табл. 3).

Табл. 3.

Прогностическая группа	Кол-во (%) IPI	Кол-во (%) 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%)

Медиана продолжительности заболевания до включения в исследование составила 31,5 мес (1–214). Медиана количества линий химиотерапии в анамнезе составила 2. Более трех линий пред-шествующей терапии получили 25% пациентов. У подавляющего числа больных (80%) в пред-шествующем лечении был использован ритуксимаб.

Таким образом, группа пациентов, включенных в исследование, отнесена к неблагоприятному прогнозу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования пациенты получили от 1 до 9 курсов химиоиммунотерапии по схеме BR (медиана – 6 курсов).

Особый интерес представляет оценка эффекта в PP-подгруппе, из которой исключены пациенты с агрессивными вариантами лимфом, хотя этот факт лишь незначительно повлиял на общую эффективность лечения: общая эффективность в PP-подгруппе составила 71% против 70% в FAS-популяции (табл. 4, рис. 2).

Табл. 4. Эффективность FAS-популяция и PP-подгруппа.

Эффект	FAS	PP
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%)

Рис. 2.

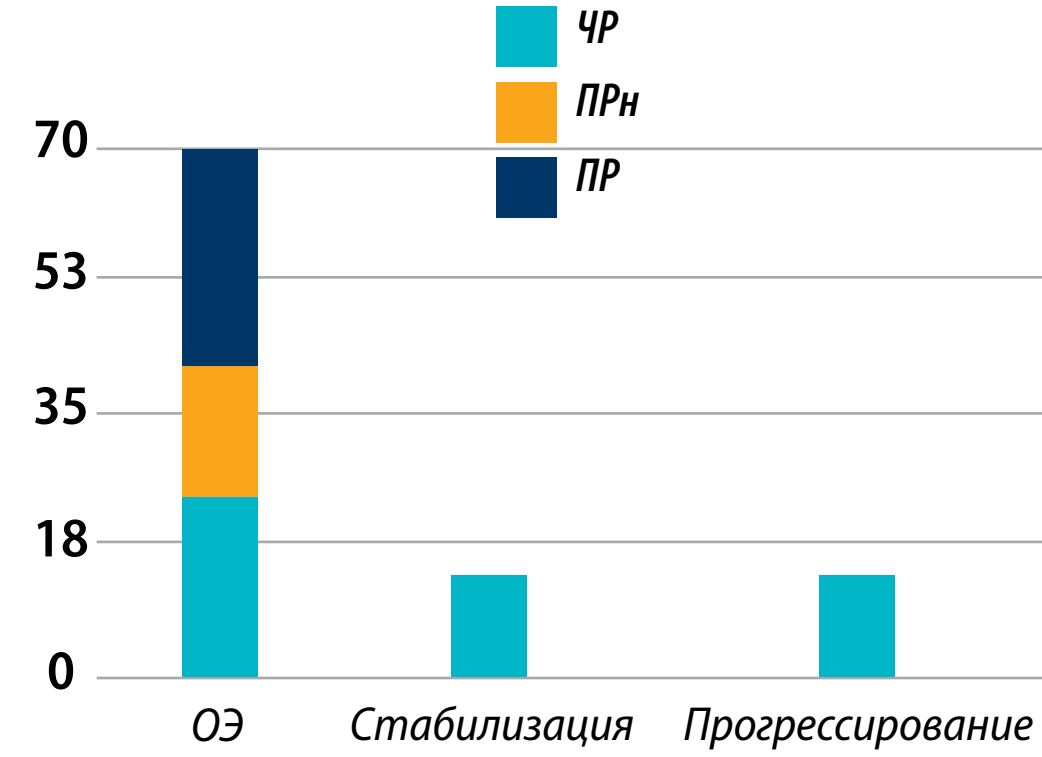
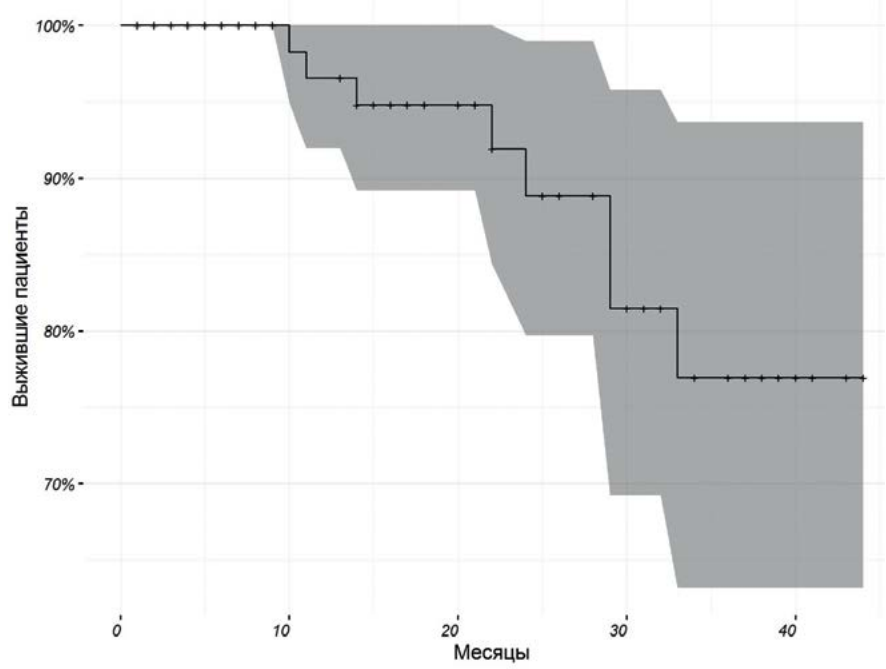


Рис. 3. Общая выживаемость (кривая Каплана-Мейера)



При медиане наблюдения в рамках исследования 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 87,9% (95% ДИ: 80,7–95,7%) (рис 3).

За время исследования репортированы 12 случаев смерти: в 5 случаях причиной явилось прогрес-сирование заболевания, у 5 пациентов летальный исход не был связан с НХЛ, у 1 пациента причина смерти неизвестна, и в 1 случае летальный исход связан с осложнениями терапии.

Влияние прогностических факторов на общую выживаемость оценена у 49 больных FAS-популяции. Статистически значимое влияние на ОВ оказывает международный прогностический индекс IPI, а также отмечено важное значение проведения поддерживающей терапии ритуксимабом (малая выборка не позволила выявить статистически значимые различия) (табл 5., рис. 4, рис. 5).

Табл. 5. Результаты логрангового теста (оценка влияния различных факторов на общую выживаемость).

Фактор	χ²	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

Статистически значимого влияния различных клинико-лабораторных факторов (стадия, прогностический ин-декс, поражение костного мозга, поддерживающая терапия ритуксимабом и т.д.) на безрецидивную выжи-ваемость не отмечено, вероятнее всего в связи с малым количеством рецидивов (4 за анализируемый период). Переносимость комбинации BR оценивалась в SAF-популяции (пациенты, получившие хотя бы одну дозу бендамустина). Нежелательные явления были репор-тированы у 31 из 96 пациентов (32,3%) , наиболее часты-ми 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 рефрактер-ными формами индолентных НХЛ.

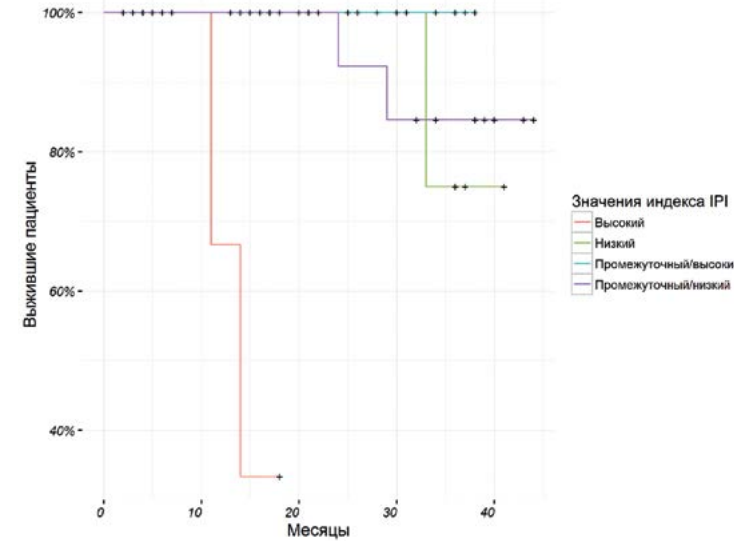


Рис. 4. Влияние индекса IPI на Общую выживаемость.

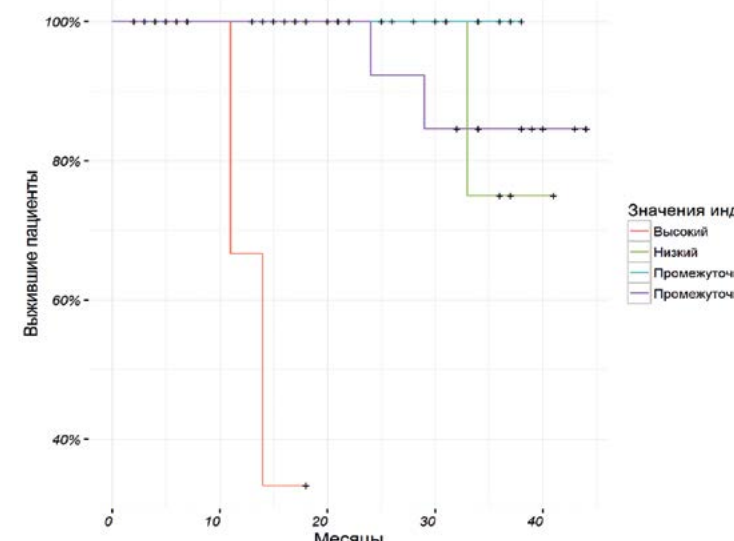


Рис. 5. Влияние поддерживающей терапии на Общую выживаемость.