https://doi.org/10.17116/terarkh201789757-64

© Коллектив авторов, 2017

Эффективность комбинации бендамустина и ритуксимаба в первой линии терапии ХЛЛ: результаты исследования BEN-001

Е.А. СТАДНИК, В.В. СТРУГОВ, Т.О. АНДРЕЕВА, Ю.В. ВИРЦ, А.М. РУМЯНЦЕВ, Ю.В. МИРОЛЮБОВА, П.А. БУТЫЛИН, А.Ю. ЗАРИЦКИЙ

Институт гематологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности режима BR, содержащего бендамустин, у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), ранее не получавших специфическую терапию.

Материалы и методы. Проанализированы результаты российского проспективного наблюдательного многоцентрового исследования BEN-001 (2012—2015 гг.), в котором приняли участие 196 больных ХЛЛ из 34 центров Российской Федерации. Диагноз подтверждали результатами иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови. Анализ мутационного статуса генов *IGHV*, FISH-исследование и оценку минимальной остаточной болезни проводили централизовано по стандартизированным методикам. Показатели качества жизни (КЖ) оценивали с помощью опросников EQ-5D и FACT-Leu. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Майера.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 61 год. У 41% больных наблюдалось снижение расчетного клиренса креатинина менее 70 мл/мин/1,73 м^2. Комбинация бендамустина и ритуксимаба позволила достичь общий ответ у 83,2% пациентов, в том числе полную ремиссию у 59,7%. Эрадикация минимальной остаточной болезни достигнута у 23 (27,4%) из 84 больных. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 85,9%. На фоне лечения отмечалось улучшение показателей КЖ.

Заключение. Результаты исследования показывают хорошую переносимость бендамустина при его использовании в клинической практике. В связи с высокой стоимостью новых препаратов (ибрутиниб, обинутузумаб, офатумумаб и др.) и токсичностью режима FCR комбинации с включением бендамустина могут быть оптимальным вариантом терапии первой линии для всех больных ХЛЛ, вне зависимости от возраста и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, BR, бендамустин.

Efficacy of a bendamustine and rituximab combination in first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: Results of the BEN-001 study

E.A. STADNIK, V.V. STRUGOV, T.O. ANDREEVA, YU.V. VIRTS, A.M. RUMYANTSEV, YU.V. MIROLYUBOVA, P.A. BUTYLIN, A.YU. ZARITSKY

Institute of Hematology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the BR regimen containing bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have not previously received specific therapy.

Subjects and methods. The results of the Russian prospective observational multicenter study BEN-001 (2012—2015) covering 196 CLL patients from 34 centers of the Russian Federation were analyzed. The diagnosis was confirmed by the results of peripheral blood lymphocyte immunophenotyping. A centralized approach was employed to make *IGHV* gene mutational status analysis, FISH examination, and minimal residual disease according to standardized methods. Quality-of-life (QOL) indicators were estimated using the EQ-5D and FACT-Leu questionnaires. Survival rates were calculated applying by the Kaplan-Meier method.

Results. The patients' median age was 61 years. 41% of patients had a decline in estimated creatinine clearance less than 70 ml/min/1.73 m^2. The combination of bendamustine and rituximab could achieve a common response in 83.2% of the patients, including complete remission in 59.7%. Eradication of minimal residual disease was achieved in 23 (27.4%) of 84 patients. Two-year progression-free survival rates were 85.9%. The QOL indicators were noted to be improved during the treatment.

Conclusion. The investigation shows the good tolerability of bendamustine when it is used in clinical practice. Due to the high cost of new drugs (ibrutinib, obinutuzumab, ofatumumab, etc.) and toxicity of the FCR regimen, the combination including bendamustine can be the best first-line therapy option for all CLL patients, regardless of their age and comorbidity.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, BR, bendamustine.

БСВ — выживаемость без неблагоприятных исходов («бессобытийная»)
ВБП — выживаемость без прогрессирования
КЖ — качество жизни
МОБ — минимальная остаточная болезнь
НЯ — нежелательные явления
РСФ — режим, содержащий флударабин
РСБ — режим, содержащий бендамустин
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХЛЛ — хронический лимфолейкоз
BR — комбинация бендамустина и ритуксимаба
CLL-IPI — международный прогностический индекс для хронического лимфолейкоза
ECOG — Восточная кооперативная онкологическая группа
FCR — комбинация флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба
FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ*

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ, С91.1) — наиболее частый вариант лейкоза у взрослых. Надежные статистические данные по распространенности и заболеваемости ХЛЛ в Российской Федерации отсутствуют. В странах с наиболее развитыми онкологическими регистрами официальная заболеваемость колеблется от 3 до 4,6 случая на 100 тыс. человек в год. Распространенность ХЛЛ в США достигает 1 на 2600 человек [1]. Экстраполяция этих данных позволяет приблизительно оценить число больных в Российской Федерации в 56 тыс. человек. В связи со старением населения, улучшением диагностики и повышением эффективности терапии общее число пациентов с диагнозом ХЛЛ в мире увеличивается.

Больные ХЛЛ — в основном пожилые люди с соответствующим возрасту сочетанием нескольких заболеваний, в том числе нарушением функции почек, которое может быть вызвано гипертонической болезнью, сахарным диабетом и рядом других. По данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), у 38% лиц старше 70 лет расчетный клиренс креатинина (формула MDRD) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 [2]. Нарушение функции почек является одним из факторов, которые затрудняют использование режимов, содержащих флударабин (РСБ), при ХЛЛ. В частности, более высокая токсичность флударабина у пациентов со снижением клиренса креатинина показана в исследовании CALGB 9011 [3], а также в ряде ретроспективных наблюдений [4, 5]. Пожилые больные хуже переносят режим FCR. Современные рекомендации предлагают использовать эту схему только у относительно молодых соматически сохранных пациентов [6].

Альтернативой РСФ являются комбинации с включением бендамустина (рибомустин «Astellas»). С 2010 г. этот препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ХЛЛ и индолентных неходжкинских лимфом (регистрационное удостоверение №ЛСР-006546/10 от 08 июля 2010 г.). По механизму действия бендамустин является алкилатором с набором уникальных характеристик [7]. Эффективность сочетания бендамустина с ритуксимабом (BR) продемонстрирована в ряде исследований немецкой группы по изучению ХЛЛ, в том числе в крупном международном протоколе CLL10 [8]. В группе пациентов старше 65 лет токсичность схемы BR значительно меньше режима FCR при абсолютно одинаковой эффективности комбинаций.

По различным оценкам, в настоящее время РСБ находятся на одном из первых мест по частоте использования при ХЛЛ в США и странах Европы. В то же время проспективных многоцентровых исследований эффективности и безопасности препарата в клинической практике (без формального отбора пациентов) в научной литературе нет. Исследования такого типа важны для понимания возможностей препарата и перспектив его применения в нашей стране.

Материалы и методы

Структура исследования. Проспективное многоцентровое наблюдательное (IV фазы) исследование BEN-001 проводилось в период с июня 2012 г. по август 2015 г. на базе 34 центров в Российской Федерации. Главной задачей исследования являлась оценка эффективности терапии первой линии ХЛЛ с включением бендамустина на территории Российской Федерации. Основным критерием оценки выбран уровень общего ответа на терапию и число полных и частичных ремиссий в соответствии с критериями IWCLL [9]. В исследование включали пациентов старше 18 лет с диагнозом ХЛЛ, которым планировалась или ранее назначена терапия первой линии с включением бендамустина при условии подписания информированного согласия, отсутствия предшествующей химио-, иммуно- и лучевой терапии, а также противопоказаний к назначению бендамустина, перечисленных в инструкции к препарату. С учетом неинтервенционного характера исследования определение показаний к началу терапии и выбор схемы лечения в каждом конкретном случае осуществляли в соответствии с обычной клинической практикой, а также инструкцией по применению бендамустина. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены независимым этическим комитетом (протокол №7 от 14.12.2011 и №14 от 23.05.2012). Информация об исследовании доступна на портале clinicaltrials.gov (идентификационный номер NCT02110394).

Сбор данных и лабораторные исследования. В ходе исследования осуществляли сбор информации об эффективности и переносимости РСБ. Соответствие диагноза ХЛЛ критериям IWCLL подтверждали результатами иммунофенотипирования образцов периферической крови. При необходимости этот анализ выполняли в ЦКДЛ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова или лаборатории биологии ТГСК ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Помимо демографических и общеклинических характеристик собирали информацию о биологических особенностях опухоли в каждом конкретном случае (в том числе мутационный статус генов *IGHV*, наличие типичных хромосомных поломок по результатам FISH-исследования, уровень экспрессии CD38 и т.д.). При наличии сведений об ответе на терапию дополнительно запрашивали данные об уровне минимальной остаточной болезни в костном мозге или периферической крови. В отсутствие возможности выполнения этих анализов в исследовательском центре биообразцы пересылали в центральную лабораторию. Информация из первичной медицинской документации переносилась исследователями в единую электронную базу данных (Viedoc, PCG Solutions) по мере прохождения пациентом основных этапов лечения (визиты 1—8).

Оценка качества жизни (КЖ). Для оценки фармакоэкономических показателей и КЖ пациентов на фоне терапии использовали стандартизованные инструменты

Сведения об авторах:

Стадник Елена Александровна — с.н.с. НИЛ онкогематологии

Андреева Татьяна Олеговна — врач-гематолог

Вирц Юлия Викторовна — врач-гематолог

Румянцев Андрей Михайлович — н.с. группы межклеточных взаимодействий и регенерации

Миролюбова Юлия Владимировна — врач лабораторной диагностики

Бутылин Павел Андреевич — с.н.с. НИЛ онкогематологии

Зарицкий Андрей Юрьевич — директор института гематологии

Контактная информация:

Стругов Владимир Владимирович — н.с. НИЛ онкогематологии; 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; e-mail: strugov@almazovcentre.ru

FACT-LEU [10] (версия 4 от 09.02.07) и EQ-5D [11] (версия 2 от 2010 г.), которые заполнялись пациентами перед каждым курсом терапии, а также на визитах промежуточной и итоговой оценки достигнутого эффекта. Интерпретацию результатов анкетирования проводили в соответствии с общепринятой методологией.

Статистический анализ. Количественные и качественные переменные сравнивали с помощью непараметрических критериев (критерий *U* Манна—Уитни, критерий χ^2 Пирсона). Анализ выживаемости производили по методу кривых Каплана—Майера. Выживаемость без неблагоприятных исходов («бессобытийная» выживаемость — БСВ) определяли с момента включения пациента в исследование до развития рецидива или прогрессирования заболевания либо смерти больного, в зависимости от того, что наступало раньше. Общую выживаемость (ОВ) определяли с момента начала терапии до даты смерти пациента от любой причины. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Статистический анализ производили в программе SPSS, версия 16.

Результаты

Характеристика пациентов. В анализе использованы данные 149 из 196 пациентов, представленных в электронной картотеке исследования по состоянию на 5 февраля 2016 г. Исключены из анализа 42 пациента в связи с отсутствием данных об эффективности терапии, не вошли в анализ в связи с отсутствием сведений о дате подписания информированного согласия 5 пациентов.

Характеристики пациентов суммированы в **табл. 1**. Медиана возраста всех больных на момент включения в исследование составила 61 год. Самому молодому пациенту было 35 лет, самому пожилому — 84 года. В возрасте 65 лет и старше были 53 участника — больше $^1/_3$ всех больных. В выборке наблюдалось характерное для ХЛЛ преобладание мужчин (89 человек, 59,7%, здесь и далее — доля от больных с известными данными), соотношение мужчины/женщины составило приблизительно 3 : 2. В исследование не включены пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG более 3 баллов. Сопутствующие заболевания документированы у 120 (80%) из 149 больных. Наиболее частым вариантом сочетанной патологии являлись заболевания сердечно-сосудистой системы; из препаратов сопроводительной терапии 20 пациентов принимали эналаприл. У 61 (41%) участника расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Гоулта снизился до менее 70 мл/мин/1,73 м^2. Еще у 52 (35%) этот показатель находился в интервале от 70 до 90 мл/мин/1,73 м^2. Медиана клиренса для всей выборки составила 75,9 мл/мин/1,73 м^2 (интервал 25,3—177,2 мл/мин/1,73 м^2).

Большинство больных включены в исследование на стадии заболевания A и B по Binet. Стадия C документирована примерно у 23% участников. Медиана абсолютного числа лейкоцитов в периферической крови составила $37,5\cdot10^9$/л (интервал $11—759\cdot10^9$/л). Увеличение периферических лимфатических узлов имелось у 132 (88,6%) из 149 больных, гепатомегалия — у 38 (25,5%), спленомегалия — у 58 (38,9%). Положительный прямой тест Кумбса определен у 13 (13,1%) из 99 пациентов. По оценке исследователей, у 29 больных имелась клинически значимая анемия, у 26 — клинически значимая тромбоцитопения.

Таблица 1. **Характеристики 149 пациентов**

Показатель	Значение	Число пациентов
Возраст, годы	61 (35—84)	149
Число больных в возрасте 65 лет и старше	53 (35,6)	149
Пол		
мужской	89 (59,7)	149
женский	60 (40,3)	
Статус по ECOG		
0	32 (21,5)	149
1	82 (55)	
2	29 (19,5)	
3	6 (4)	
СКФ по формуле Кокрофта—Гоулта, мл/мин/1,73 м^2	75,9 (25,3—177,2)	149
<70 мл/мин/1,73 м^2	61 (40,9)	
> 70—90 мл/мин/1,73 м^2	52 (34,9)	
>90 мл/мин/1,73 м^2	36 (24,2)	
Стадия по Binet		
A+B	115 (77,2)	149
C	34 (22,8)	
Положительный прямой тест Кумбса	13 (13,1)	99
Результат FISH-анализа		
del17p	9 (6,2)	144
del11q	27 (18,8)	
del13q	21 (14,6)	
трисомия 12	9 (6,2)	
нет поломок	78 (54,2)	
Немутированный вариант генов *IGHV*	89 (59,7)	149
Экспрессия CD38 ⩾30%	36 (31)	116
Уровень β_2-микроглобулина	2,41 (0—93,3)	93
Группа риска CLL-IPI		
низкий	27 (31)	87
промежуточный	33 (38)	
высокий	19 (21,8)	
очень высокий	8 (9,2)	
Количество лейкоцитов, $\cdot10^9$/л	37,5 (11—759)	149
Время от установления диагноза, мес	7 (0—178)	145

Примечание. Данные представлены в виде медианы (интервал) или абсолютного числа больных (%).

Прогностически неблагоприятные хромосомные поломки обнаружены у 36 из 144 участников: del17p у 9 (6,2%), del11q — у 27 (18,8%). Преобладающим оказался немутированный вариант строения генов *IGHV*, генотипированный у 89 из (59,7%) 149 больных. Не у всех пациентов с немутированными генами *IGHV* наблюдалось повышение экспрессии CD38 более 30%. Ретроспективная стратификация пациентов по прогностическому индексу CLL-IPI позволила отнести 27 (31%) из 87 больных к группам высокого и очень высокого риска. Медиана времени от момента установления диагноза до даты включения в исследование составила 7 мес (интервал 0—178 мес).

Лечение и результаты. Всем 149 пациентам бендамустин назначали в комбинации с ритуксимабом (режим BR). Использованные схемы в целом соответствовали

оригинальному протоколу немецкой группы DCLLSG [12]. Медиана числа курсов составила 6 (интервал 1—8). Медиана назначенной дозы бендамустина на каждом из введений достигала 90 мг/м². Ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м² (курс №1) и 500 мг/м² (курсы №2—6). Компьютерная томография выполнена 105 (70,5%) больным из 149. Методология оценки ответа на терапию в целом соответствовала рекомендациям IWCLL.

На визите итоговой оценки эффективности, который проводился минимум через 2 мес после завершения лечения, у 124 (83,2%) больных документирован объективный ответ на терапию, содержащую бендамустин. Из них у 89 (59,7%) наблюдалась полная ремиссия и у 35 (23,5%) — частичная **(рис. 1)**. По сравнению с остальными больными полной ремиссии реже достигали пациенты со стадией заболевания С по Binet (47,06% против 63,48%; $p>0,05$) и IGHV-мутированным вариантом лейкоза (56,18% против 68,52%; $p>0,05$). У пациентов из группы очень высокого риска по шкале CLL-IPI полная ремиссия наблюдалась реже, чем у пациентов из группы низкого риска (66,67% против 73,33%; $p>0,05$). Указанные различия статистически незначимы и могут объясняться небольшим размером выборки.

При исследовании минимальной остаточной болезни в костном мозге (у 81 больного) и периферической крови (у 3) методом проточной цитометрии наиболее глубокий ответ (эрадикация минимальной остаточной болезни — МОБ, определяемая как количество опухолевых клеток $<10^{-4}$) зарегистрирован у 23 (27,4%) из 84 больных. Статистически значимой корреляции между стадией заболевания по Binet, уровнем экспрессии CD38, наличием хромосомных аберраций по данным FISH-исследования, мутационным статусом генов *IGHV* и достижением негативности по МОБ не получено. Однако достижение по МОБ негативного статуса после 3 курсов терапии коррелировало с негативностью по МОБ на этапе итоговой оценки ответа ($p=0,0011$, метод логистической регрессии). Аналогичная корреляция наблюдалась у пациентов с уровнем МОБ $<10^{-2}$ после 3 курсов терапии ($p=0,014$). Соответственно, уровень МОБ-3 более 10^{-2} являлся предиктором отсутствия оптимального ответа на терапию.

При анализе БСВ по Каплану—Майеру при максимальном сроке наблюдения в 36 мес у 85,9% (при 95% доверительном интервале от 74,4 до 99,2%) больных не документировано ни одного из неблагоприятных исходов **(рис. 2)**. Таким образом, медиана БСВ на 05 февраля 2016 г. не достигнута. Двулетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 85,9%. На момент анализа в исследовании зарегистрировано 2 летальных исхода, однако эти пациенты не попали в анализируемую когорту 149 больных. В связи с этим на основании присланных данных ОВ формально составляет 100%.

Результаты оценки КЖ. Обработка данных опросника EQ-5D показала более низкие показатели КЖ у больных ХЛЛ по сравнению с российскими популяционными данными [13]. При этом пациенты с более развернутой стадией заболевания по Binet чаще испытывали трудности с уходом за собой, мобильностью и привычной повседневной деятельностью, а также боль и дискомфорт **(рис. 3)**.

В результате лечения отмечалось улучшение показателей КЖ пациентов во всех 5 категориях инструмента EQ-5D. Особенно выраженные изменения наблюдались в категориях «привычная повседневная деятельность», «тревога/депрессия» и «боль/дискомфорт» **(рис. 4)**. Число пациентов с отсутствием проблем в соответствующих категориях увеличивалось в динамике с визита начала терапии к визитам промежуточной и итоговой оценке эффекта **(рис. 5)**.

Анализ результатов анкетирования по опроснику FACT-LEU выявил тенденцию к увеличению показателей эмоционального, социального, физического и функцио-



Рис. 1. **Результаты оценки ответа на терапию у 149 больных.**

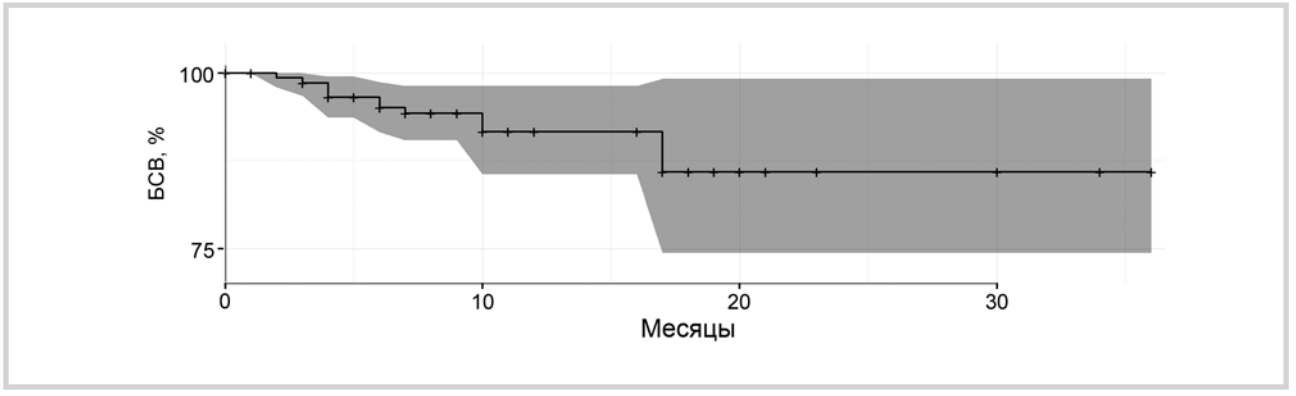


Рис. 2. **БСВ у 149 больных.**

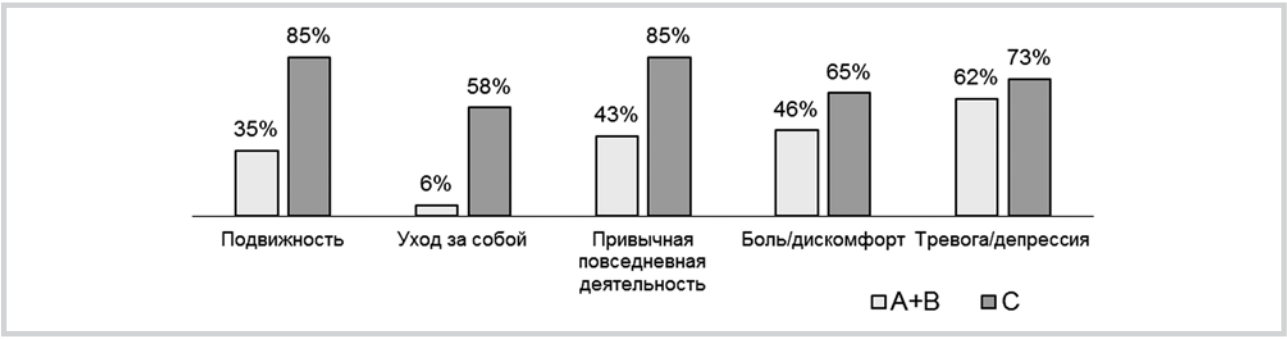


Рис. 3. **Число пациентов, испытывающих проблемы, по данным опросника EQ-5D в зависимости от стадии по Binet (в процентах от 127 больных).**

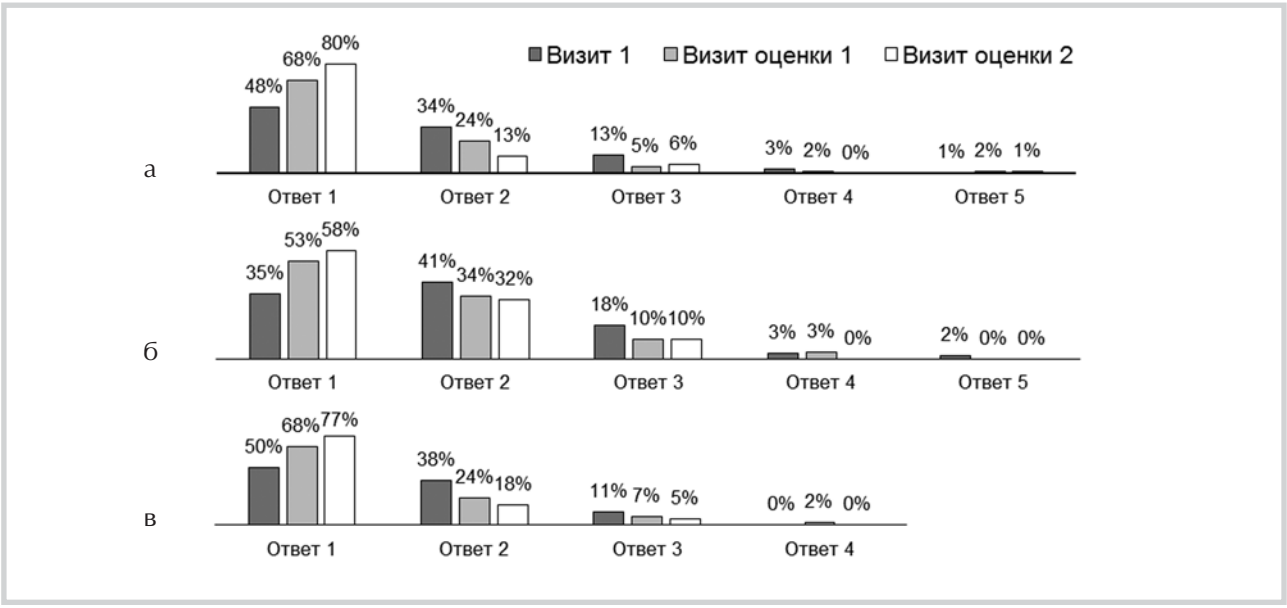


Рис. 4. **Динамика ответов в категориях «привычная повседневная деятельность» (а), «тревога/депрессия» (б) и «боль/дискомфорт» (в). 1 — нет проблем, 5 — наибольшие проблемы. Число больных: 128 (визит 1), 59 (визит оценки 1), 79 (визит оценки 2).**

нального благополучия, однако статистически значимых различий не получено (данные не представлены). Дополнительно проведена оценка изменения функционального статуса пациентов в процессе лечения. Соотношение числа пациентов с различным статусом по ECOG на визите итоговой оценки эффекта по сравнению с началом терапии отражено на **рис. 6**.

Нежелательные явления. В анализ токсичности и переносимости терапии включены данные 191 пациента, которым проведено не менее 1 курса терапии. Суммарно в этой когорте зафиксировано 157 нежелательных явлений (НЯ), из которых 103 (65,6%) по оценке исследователей соответствовали критериям клинически значимых. У 129 (67,5%) больных НЯ не наблюдались. Медиана числа НЯ на одного пациента составила 2 (интервал 1—8). Большинство НЯ (105 из 157; 66,9%) завершилось выздоровлением без последствий. Присланные сообщения позволяют оценить гематологическую токсичность. В соответствии со шкалой CTCAE v.3.0 суммарно на 843 визитах (включая визиты промежуточной и итоговой оценки эффективности) зарегистрировано 6 (0,7%) эпизодов анемии III—IV степени, 83 (9,8%) эпизода нейтропении III—IV степени и 4 (0,4%) эпизода тромбоцитопении III—IV степени. Число эпизодов анемии и тромбоцитопении III—IV степени уменьшалось на повторных курсах **(рис. 7)**. Всего документировано 28 эпизодов инфекции, из которых 19 расценены как «серьезные». Два пациента умерли: один от инфаркта миокарда, другой — от пневмонии, токсического шока и фибрилляции предсердий. Сообщений о развитии вторых опухолей у участников исследования не получено.

Отсрочка введения препарата на повторных курсах и уменьшение доз из-за НЯ документированы менее чем у 7% больных **(табл. 2)**.

Обсуждение

Нами проведен проспективный сбор и анализ данных об эффективности и токсичности бендамустина при его использовании в клинической практике в первой линии

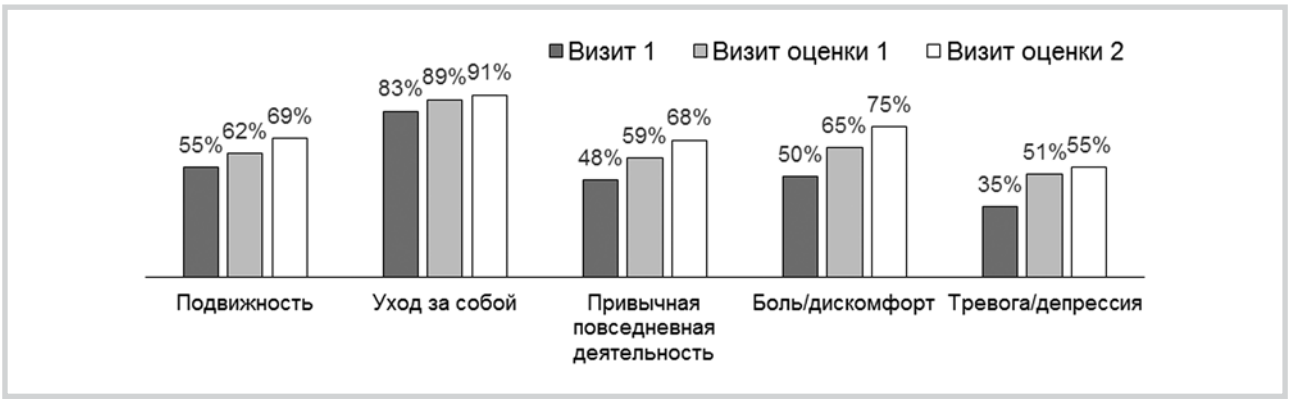


Рис. 5. **Динамика числа пациентов без проблем (недостающие данные замещены по методу LOCF).**

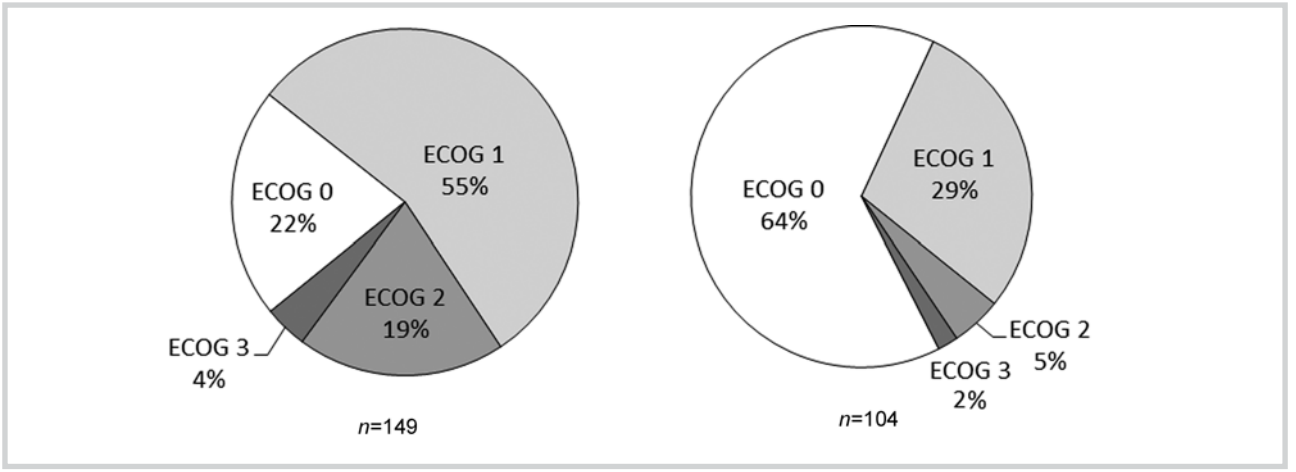


Рис. 6. **Соматический статус по шкале ECOG до и после лечения.**

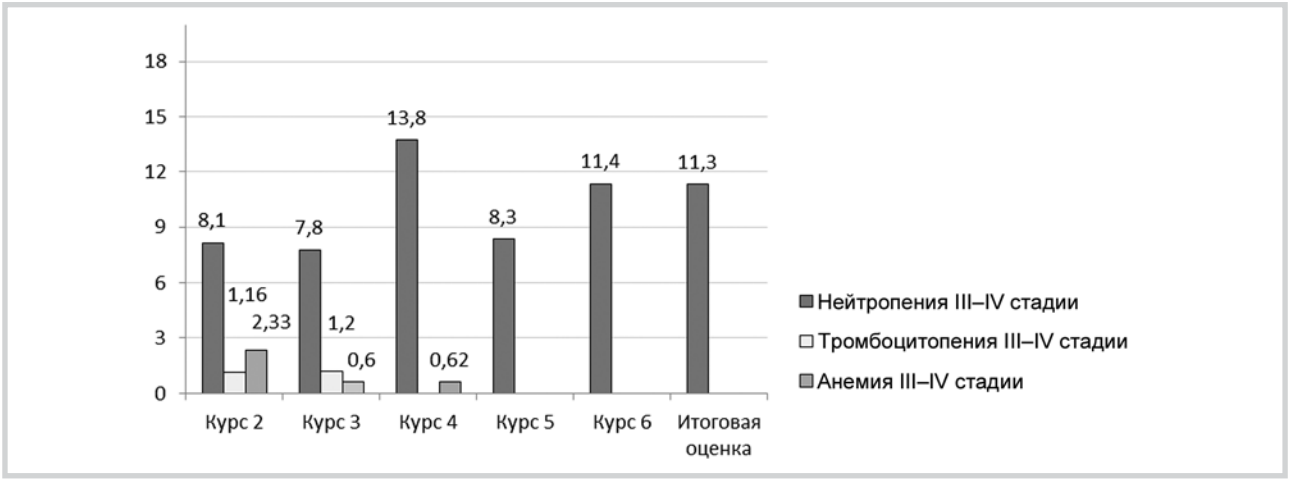


Рис. 7. **Гематологическая токсичность III—IV степени (% от всех визитов).**

терапии у больных ХЛЛ в ряде крупных гематологических центров Российской Федерации. Во всех клиниках бендамустин назначался в комбинации с ритуксимабом. У большинства пациентов имелось нарушение функции почек. Эффективность схемы в руках российских гематологов превысила результаты иностранных коллег: лишь у 16,8% больных отсутствовал ответ на терапию, более чем у 50% пациентов достигнута полная ремиссия. Примерно у 27,4% участников наблюдалась эрадикация МОБ, что является предиктором наиболее высокой ВБП.

НЯ (в том числе гематологическая токсичность) были умеренными и редко приводили к необходимости умень-

Таблица 2. **Отсрочка начала терапии и редукция доз бендамустина из-за нежелательных явлений**

Номер курса	Отсрочка начала		Уменьшение дозы		Медиана расчетной дозы при ее уменьшении, мг/м^2
	абс. число больных	%	абс. число больных	%	
2-й	9 из 137	6,6	7 из 137	5,1	70
3-й	4 из 138	2,9	6 из 138	4,3	70
4-й	4 из 130	3,0	5 из 130	3,8	60
5-й	5 из 131	3,8	4 из 131	3,0	60
6-й	2 из 110	1,8	3 из 110	2,7	66

шению дозы или отсрочки очередного курса терапии. В исследовании зарегистрирован только 1 летальный исход от тяжелых инфекционных осложнений, связанный с терапией.

При интерпретации результатов исследования следует учитывать его неинтервенционный характер, относительно молодой возраст большинства больных, их функциональную сохранность по шкале ECOG, отсутствие независимой валидации глубины достигнутого ответа, а также малый период наблюдения.

В целом результаты исследования показывают высокую эффективность РСБ у всех больных ХЛЛ вне зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Иллюстрацией хорошей переносимости препарата служит улучшение показателей КЖ и функционального статуса больных, как во время лечения, так и после его окончания. Сравнительно небольшая гематологическая токсичность и малое число инфекционных осложнений снижают затраты на проведение режима, позволяют применять его у широкого круга больных ХЛЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Компания «Астеллас Фарма Юроп», организатор и спонсор программы BEN-001, участвовала в разработке протокола исследования, непосредственно координировала его проведение, компенсировала затраты на выполнение ряда лабораторных исследований (в том числе ИФТ, FISH, анализ мутационного статуса генов *IGHV*), возмещала издержки, связанные с ведением дополнительной документации (в том числе внесением данных в электронную картотеку), осуществляла сбор и обработку полученных данных. Авторы получали компенсации от компании за выступления на конференциях и семинарах для специалистов-гематологов. Предварительные результаты исследования докладывались на ежегодном конгрессе Американского общества гематологов в 2014 г. (56th ASH Annual meeting, Атланта, США) [14].

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, а также их родственникам и близким. Коллектив исследователей включает врачей-гематологов *Анчукову Л.В., Бабич Е.Н., Булиеву Н.Б., Бялик Т.Е., Васильеву О.А., Володичеву Е.М., Гавриленко А.Н., Глонину Н.Н., Горностаева Д.А., Губкина А.В., Давыдкина И.Л., Давыдову Ж.А., Есефьеву Н.Б., Жеребцову В.А., Капланова К.Д., Капорскую Т.С., Кириллову Е.Г., Константинову Т.С., Ксензову Т.И., Кучму Г.Б., Логинова А.Б., Лысенко И.Б., Мельниченко В.Я., Мясникова А.А., Османова Д.Ш., Очирову О.Е., Рукавицына О.А., Самойлову О.С., Сычеву Т.М., Пройдакова А.В., Шелехову Т.В., Шкляева С.С., Унжекову А.Н.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, Keating MJ, Kantarjian HM, Chhatwal J. Prevalence and Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Era of Oral Targeted Therapies. *Blood*. 2015;126(23):871. https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.653
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(1):1-12. https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50007
3. Martell RE, Peterson BL, Cohen HJ, Petros WP, Rai KR, Morrison VA, Elias L, Shepherd L, Hines J, Larson RA, Schiffer CA, Hurwitz HI. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2002;50(1):37-45. https://doi.org/10.1007/s00280-002-0443-5
4. Michallet AS, Cazin B, Bouvet E, Oberic L, Schlaifer D, Mosser L, Salles G, Coiffier B, Laurent G, Ysebaert L. First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: a retrospective analysis. *Journal of geriatric oncology*. 2013;4(2):141-147. https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.01.002
5. Стругов В.В., Стадник Е.А., Вирц Ю.В., Силина Т.О., Зарицкий А.Ю. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза. *Клиническая онкогематология Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016;9(2):162-175. [Strugov V, Stadnik E, Virts Y, Silina T, Zaritskey A. Role of Patient's Age and Comorbidities in Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical science.* 2016;9(2):162-175. (In Russ.)] https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-2-162-175.
6. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *European journal of haematology*. 2016;96(1):9-18. https://doi.org/10.1111/ejh.12678
7. Стругов В.В., Стадник Е.А., Зарицкий А.Ю. Механизм действия и клиническая эффективность нового алкилирующего препарата бендамустин при хроническом лимфолейкозе.

Клиническая онкогематология Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2011;4(3):11. [Strugov VV, Stadnik EA, Zaritskey AY. Mechanism of action and clinical activity of a new alkylating agent bendamustine in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical science*. 2011;4(3):11. (In Russ.)]

8. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):928-942. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12): 5446-5456. https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-186254
10. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, Tallman MS, Yount S. Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire. *Value in Health*. 2012; 15(8):1051-1058. https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.2210
11. EuroQol group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208. https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9
12. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, von Tresckow J, Fink AM, Bühler A, Winkler D, Kreuzer KA, Staib P, Ritgen M, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Stilgenbauer S, Wendtner CM. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3209-3216. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688
13. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Шерашова М.В., Бойцов С.А. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016(5):84-90. [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YA, Deev AD, Sherashova MV, Boytsov SA. Life quality of the Russian population by the data from ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):84-90. (In Russ.)] https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-
14. Stadnik E, Strugov V, Silina T, Ilyina N, Virts Y, Badaev R, Kuchma G, Volodicheva E, Sycheva T, Kaporskaya T, Kaplanov K, Glonina N, Anchukova L, Byalik T, Samoilova O, Kirillova E, Shklyaev S, Mirolubova Y, Nikulina T, Rumyantsev A, Proydakov A, Lysenko I, Melnichenko V, Esefeva N, Ksenzova T, Davidkin I, Vasilyeva O, Ochirova O, Rukavitsyn O, Bulieva N, Zherebtsova V, Gubkin A, Bogdanova Y, Chebykina I, Shukaeva E, Zaritskey A. First Line BR in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Interim Results of Russian Norma Trial. *Blood*. 2014;124(21):3332. Accessed April 28, 2017. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3332

Поступила 02.05.17