

Бендамустин в лечении множественной миеломы

О.М. Вотякова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, Каширское шоссе, д. 23, Москва, Российская Федерация

РЕФЕРАТ

Бендамустин — противоопухолевый препарат с двойным механизмом действия, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога, с многообещающей активностью при множественной миеломе (ММ). В 2013 г. в России бендамустин (Рибомустин) зарегистрирован для лечения больных старше 65 лет с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами на проведение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК), с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию талидомида и бортезомиба. В обзоре приводятся данные по эффективности и безопасности применения бендамустина как в монорежиме, так и в сочетании с глюкокортикоидами и таргетными препаратами (бортезомиб, талидомид, леналидомид) у первичных больных и при рецидивах ММ. Представленные в обзоре данные позволяют рекомендовать бендамустин в сочетании с глюкокортикоидами и новыми препаратами у больных ММ с повторными рецидивами, а также в качестве терапии первой линии у отдельных первичных пациентов с полинейропатией, не являющихся кандидатами на проведение ВДХТ с аутоТГСК.

Ключевые слова: множественная миелома, бендамустин, Рибомустин.

Принято в печать: 23 мая 2014 г.

О.М. Вотякова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, +7 499 324 9209, omvtk@yandex.ru

Для переписки: О.М. Вотякова, 115478, Каширское шоссе, д. 23, Москва, Российская Федерация, +7 499 324 9209, omvtk@yandex.ru

Для цитирования: Вотякова О.М. Бендамустин в лечении множественной миеломы. *Клин. онкогематол.* 2014; 7(3): 301–10.

Role of Bendamustine in Treatment of Multiple Myeloma

О.М. Votyakova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Kashirskoye shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

ABSTRACT

Bendamustine is an antineoplastic drug with a double mechanism of action combining the properties of alkylating compound and purine analog; it has a promising activity in multiple myeloma (MM). In 2013, Bendamustine (Ribomustin) was registered in Russia for treatment of patients older than 65 years of age with newly diagnosed MM who are not eligible for high dose chemotherapy (HDC) with autologous transplantation of hemopoetic stem cells and who have clinical signs of neuropathy which impede the use of thalidomide and/or bortezomib. The review presents data on the product efficacy and safety both as monotherapy and in combination with glucocorticoids and target therapy (bortezomib, thalidomide, lenalidomide), in newly diagnosed and relapsed MM patients. The presented data permit to recommend bendamustine combined with glucocorticoids and novel drugs for MM patients with relapses and as the first line therapy in some patients with polyneuropathy who are not eligible for HDC with autologous transplantation of hemopoetic stem cells.

Keywords: multiple myeloma, bendamustine, ribomustin.

Accepted: May 23, 2014

О.М. Votyakova — PhD, Senior scientific worker in the department for chemotherapy of hemoblastoses, +7 499 324 9209, omvtk@yandex.ru

Address correspondence to: O.M. Votyakova, Kashirskoye shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation, +7 499 324 9209, omvtk@yandex.ru

For citation: Votyakova O.M. Role of Bendamustine in Treatment of Multiple Myeloma. *Klin. onkogematol.* 2014; 7(3): 301–10 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются

плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Заболеваемость ММ в Европе составляет 6 случаев на 100 000 населения в год с медианой возраста 63–70 лет [1]. По данным ФГБУ «РОНЦ им.

Н.Н. Блохина» РАМН, в 2009 г. в России число больных с впервые диагностированной ММ составило 2723, умерло — 1991. Заболеваемость ММ в России составила 1,9 случая на 100 000, медиана возраста — 63,7 года. С возрастом количество больных с впервые диагностированной ММ увеличивается. Заболеваемость в возрасте 60–75 лет составила 7–9,1 случая на 100 000 [2].

Клинические проявления ММ разнообразны, но наиболее частыми бывают боль в костях, анемия, рецидивирующие инфекции, гиперкальциемия и почечная недостаточность. Течение болезни характеризуется периодами ремиссии в ответ на лечение и последующими рецидивами. Хотя ремиссии могут быть длительными, рецидивы неизбежны и возникает необходимость в возобновлении противоопухолевой терапии. К сожалению, постепенно развивается резистентность к различным вариантам проводимой химиотерапии и требуется назначение препаратов с другим механизмом действия.

Несмотря на неизлечимость этой злокачественной опухоли, терапия может увеличить продолжительность жизни больных, улучшить ее качество, уменьшить тяжесть симптомов. Приблизительно 10 % больных умирают в течение первых 3 мес. после установления диагноза, но большинство имеют вероятность прожить несколько лет, меньшая часть пациентов живет более 10 лет [3].

До введения алкилирующих препаратов продолжительность жизни больных ММ редко превышала 12 мес. [4]. Лечение мелфаланом и преднизолоном (МР) увеличило медиану выживаемости до 29 мес. [5]. Внедрение в клиническую практику высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и новых лекарственных средств (бортезомиба, талидомида, леналидомида) не только расширило возможности лечения ММ, но и позволило увеличить медиану выживаемости почти до 4 лет (44,8 мес.) [6]. Тем не менее остается проблема оптимального использования лекарственных средств в плане последовательности их назначения, сочетания с другими препаратами.

СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ

В России для лечения первичных больных ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют ВДХТ с аутоТГСК. Для индукции ремиссии перед ВДХТ наиболее часто применяются трехкомпонентные программы на основе бортезомиба (РАD — бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), реже используется схема VD (бортезомиб, дексаметазон). Эффективность этих программ превосходит противоопухолевый эффект ранее используемой индукционной терапии по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) [7].

У пациентов, не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, применяются программы с включением нового лекарственного средства — бортезомиба. Наиболее часто используется схема VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). Значительное преимущество программы VMP по сравнению с МР продемонстрировано в рандомизированном исследовании VISTA [8].

Для лечения первичных пожилых больных также используются схемы VCP (бортезомиб, циклофосфамид, преднизолон) и VD (бортезомиб, дексаметазон). У от-

дельных пациентов в неудовлетворительном состоянии, при непереносимости бортезомиба применяют схему МР, сочетание циклофосфамида и преднизолона (СР). В качестве кратковременного лечения назначают дексаметазон в высоких дозах.

Поддерживающая терапия бортезомибом и леналидомидом в России применяется в отдельных центрах, т. к. в настоящее время в нашей стране они не зарегистрированы в качестве препаратов поддерживающего лечения [7].

Лечение рецидивов включает бортезомиб в монорежиме и различные его комбинации (с глюкокортикоидами, алкилирующими препаратами, антрациклинами), леналидомид в сочетании с дексаметазоном, бендамустином с преднизолоном или в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном. При рефрактерном течении болезни используют полихимиотерапию по схемам DСЕР (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин), VD-РАСЕ (бортезомиб, дексаметазон, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид), RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон). Довольно часто применяют ранее широко используемые программы M2, VMCP/VBAP, а также дексаметазон в высокой дозе. С паллиативной целью назначают в низких дозах циклофосфамид и преднизолон [7].

Арсенал противоопухолевых лекарственных средств для лечения ММ все же ограничен. Возобновление ранее эффективной терапии при прогрессировании или рецидивах целесообразно при длительности ремиссии 6–12 мес. При короткой ремиссии и развитии лекарственной резистентности необходима смена программы лечения с включением новых, ранее не использовавшихся лекарственных средств.

БЕНДАМУСТИН

Бендамустин — противоопухолевый препарат с уникальным механизмом действия, был синтезирован в начале 1960 г. в Институте микробиологии и экспериментальной терапии в Йене (Германия) [9, 10]. Этот противоопухолевый препарат применяли в Германской Демократической Республике для лечения различных В-клеточных опухолей, рака молочной железы, мелко-клеточного рака легкого. В настоящее время бендамустин используется при неходжкинских лимфомах, хроническом лимфолейкозе и ММ [9].

Бендамустин имеет сходство как с алкилирующими агентами, так и с пуриновыми аналогами и включает три структурных элемента: 2-хлорэтиламиновую группу, центральное бензимидазольное кольцо и цепь масляной кислоты. Алкилирующие свойства бендамустина, подобные действию циклофосфамида, мелфалана и хлорамбуцила, связаны с присутствием 2-хлорэтиламинной группы. Антиметаболическая активность, подобная кладрибину, обусловлена наличием бензимидазольного кольца [9, 11–13]. Цепь масляной кислоты увеличивает водорастворимость бендамустина [12].

Механизм действия бендамустина включает следующие эффекты: цитотоксическое действие, активацию апоптоза, подавление механизмов, действующих в сверточной точке митоза, нарушение митоза [13].

Бендамустин, как и другие алкилирующие агенты (хлорэтиламины), такие как циклофосфамид, хлорамбуцил и мелфалан, вызывает цитотоксический эффект, прежде

всего воздействуя на ДНК. Основным механизмом, с помощью которого хлорэтиламины вызывают повреждение ДНК, — алкилирование. Алкилирование — процесс присоединения алкильных групп к нуклеофильным участкам ДНК. Соединение участка высокореактивного хлорэтиламина и ДНК приводит к повреждению ДНК и включению ряда сигнальных путей, вовлеченных в восстановление ДНК. Повреждение ДНК — нормальный процесс, который происходит регулярно в каждой клетке организма и обычно разрешается при участии эффективных механизмов восстановления ДНК. Однако механизмы восстановления ДНК не могут преодолеть фармакологического повреждения, вызванного противоопухолевыми средствами. Поскольку клетки не могут восстановиться после такого повреждения, в них инициируются механизмы программной гибели путем апоптоза [13].

Другой механизм, с помощью которого алкилирующие агенты вызывают повреждение ДНК, заключается в образовании перекрестных сшивок ДНК внутри одной или между двумя цепями ДНК. Оба механизма, и алкилирование, и образование перекрестных сшивок, обуславливают разрывы ДНК, которые также активируют механизмы ее репарации.

Дополнительно к прямому воздействию на ДНК алкилирующие агенты оказывают косвенное влияние на клеточное деление. Поскольку в клетке имело место повреждение ДНК, вслед за этим происходит ингибирование репликации и транскрипции ее ДНК [13].

Многочисленные исследования *in vitro*, проведенные за последние 15 лет, показали несколько особенностей бендамустина, которые не наблюдались у других алкилирующих агентов. Уникальные молекулярные механизмы включают влияние бендамустина на повреждение ДНК, репарацию поврежденной ДНК, последовательность клеточного цикла и типы вызываемой клеточной гибели [14].

Предполагается, что система бензимидазольного кольца, которая уникальна в бендамустине, может повысить его противоопухолевую активность [15]. Структура гетероциклического кольца позволяет бендамустину лучше проникать в ДНК и локализоваться внутри ДНК более длительный период времени.

В исследованиях *in vitro* выявлена разница в характере разрывов цепи ДНК, вызываемых бендамустином, по сравнению с другими алкилирующими препаратами. Исследования на клетках яичников человека и рака молочной железы показали, что бендамустин вызывает гораздо больше разрывов двойной цепи ДНК, чем другие алкилирующие агенты, включая мелфалан, циклофосфамид и кармустин. Кроме того, разрывы двойной цепи ДНК, вызванные бендамустином, сохраняются дольше по сравнению с повреждениями, обусловленными другими алкилирующими препаратами [16].

Более мощные и более длительно существующие разрывы ДНК, вызываемые бендамустином, могут влиять на механизмы ее восстановления, что делает их неэффективными [13].

Молекулярные исследования показали, что механизмы восстановления повреждений ДНК после воздействия бендамустина и других алкилирующих средств отличаются. Традиционные алкилаты (циклофосфамид, мелфалан) индуцируют алкилтрансферазный путь восстановления ДНК, при котором алкилтрансферазы удаляют алкильные группы с нуклеотидных оснований.

Бендамустин активирует более сложный путь восстановления ДНК — эксцизионный, при этом удаляются поврежденные азотистые основания [14]. Вызывая более сложный механизм восстановления ДНК, бендамустин может замедлить способность клеток эффективно восстанавливать повреждение. Это может также привести к активации сигнального пути более медленного восстановления ДНК и может задержать репликацию клетки. Такая задержка может оказать отрицательное влияние на клеточный цикл и митоз в клетках с достаточно высоким митотическим индексом. В исследованиях было показано, что бендамустин действительно вызывает изменения в генах, связанных с репликацией ДНК и клеточным циклом [17].

Неспособность клетки эффективно восстановить поврежденную ДНК может привести к апоптозу. Агенты, алкилирующие ДНК, индуцируют апоптоз традиционным путем с участием р53 и каспаз. Изменения в опухолевых клетках могут нарушить их способность вступать в апоптоз, или они могут приобрести механизмы, преодолевающие апоптоз, что делает их резистентными ко многим алкилирующим агентам. Как доклинические, так и клинические исследования показали, что бендамустин сохраняет активность в опухолевых клетках, которые резистентны к традиционным алкилирующим препаратам [16–18].

Бендамустин индуцирует клеточную гибель не только при участии р53, но и используя альтернативный механизм, называемый митотической катастрофой. Это некротическая форма гибели клетки, которая морфологически отличается от апоптоза. Она наблюдается в клетках, которые вошли в митоз со значительными повреждениями ДНК, и в клетках с отсутствием функционального р53 и каспаз. Таким образом, бендамустин сохраняет активность даже в отсутствие традиционного пути апоптоза [14].

Бендамустин, по-видимому, индуцирует мощное быстрое истощение аденозинтрифосфата (АТФ). Механизм этого эффекта неясен, он происходит независимо от апоптоза. Бендамустин также активирует стрессовый путь гибели клеток с участием активных форм кислорода [19]. Многие из этих путей, вероятно, функционируют вблизи митохондрий, которые имеют решающее значение в поддержании энергетического уровня в клетках. В связи с этим метаболический баланс также может быть мишенью для бендамустина как непосредственно, так и косвенно [13].

Исследования профиля экспрессии генов показали, что бендамустин специфически ингибирует экспрессию генов, вовлеченных в репарацию ДНК и действующих в сверхточных точках митоза. Гены, модулирующие восстановление ДНК, также могут усилить эффект. В некоторой степени эти данные дополняют наблюдения об активности бендамустина. Если бендамустин специфически включается в ДНК и ингибирует механизмы, действующие в сверхточной точке митоза, это может объяснить, почему клетки после воздействия бендамустина входят в митоз и затем выходят из него в митотическую катастрофу, по сути совершая «самоубийство» [13]. В то же время способность бендамустина регулировать экспрессию генов восстановления ДНК может объяснить, почему повреждение ДНК, вызванное этим препаратом, такое длительное и не может быть эффективно восстановлено

[16]. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих гипотез.

Механизм действия бендамустина до конца неясен. Молекулярные исследования выявили отличия бендамустина от традиционных алкилирующих агентов и его многофункциональное воздействие на опухолевые клетки. Доклинические и клинические исследования показали эффективность у больных ММ, рефрактерной к алкилирующим препаратам.

Бендамустин вводят в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30–60 мин [12, 20]. Максимальная концентрация препарата в сыворотке достигается в конце введения. Более 95 % препарата связываются с белками плазмы, главным образом с альбумином. Однако фармакологически активна только форма, не связанная с белками [21–23]. Метаболизм бендамустина гидрохлорида происходит преимущественно в печени. Основным путем метаболизма является гидролиз с образованием неактивных гидрокси- и дигидроксибендамустина [24]. Кроме того, существует и другой путь биотрансформации бендамустина гидрохлорида. При участии изофермента CYP1A2 цитохрома P450 в печени происходит образование активных метаболитов α -гидроксибендамустина и N-деметилбендамустина [24]. Примерно 40 % бендамустина выводятся с желчью [24]. После однократного внутривенного введения период полувыведения бендамустина составляет приблизительно 40 мин [25, 26]. Максимальная концентрация метаболитов в моче наблюдается через 1 ч после введения препарата. Приблизительно 20–30 % дозы бендамустина выводятся почками [27]. Только половину из количества препарата, определяемого в моче, составляет бендамустин, не прошедший биотрансформации. Остальное количество представлено метаболитами [24, 25, 28]. Возраст, пол, легкое нарушение функции печени не изменяют фармакокинетику бендамустина [29]. Поскольку данные по фармакокинетики бендамустина у пациентов с нарушением функции печени ограничены, при легкой степени печеночной недостаточности препарат следует применять с осторожностью. Бендамустин нельзя использовать при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности [20, 26]. Фармакокинетические параметры у пациентов с клиренсом креатинина более 10 мл/мин, в т. ч. находящихся на гемодиализе, существенно не отличаются от таковых у пациентов с нормальной функцией почек, поэтому необходимости в коррекции дозы препарата нет [20].

Хотя бендамустин используется более 50 лет, количество исследований при ММ до последнего времени остается недостаточным. Однако своеобразный профиль безопасности (отсутствие нейротоксичности, возможность использования при почечной недостаточности, высокая эффективность при сочетании с бортезомибом и иммуномодулирующими средствами) способствовал возникновению интереса к этому препарату при ММ.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

В открытом рандомизированном исследовании III фазы W. Ponişch и соавт. провели сравнение эффективности ВР (бендамустин + преднизолон) и МР (мелфалан + преднизолон) у 131 больного с впервые установленным диагнозом ММ возрасте от 38 до 80 лет (медиана 62 года) [30].

Схема ВР (28-дневный курс): бендамустин 150 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни; преднизолон 60 мг/м² внутрь или внутривенно с 1-го по 4-й день. **Схема МР** (28-дневный курс): мелфалан 15 мг/м² внутривенно в 1-й день; преднизолон 60 мг/м² внутрь или внутривенно с 1-го по 4-й день.

Лечение проводили до достижения максимального ответа или прогрессирования болезни. По результатам исследования бендамустин признан эффективным в качестве первой линии терапии при ММ. Общая эффективность (частота полной ремиссии [ПР] + частота частичной ремиссии [ЧР]) составила 75 и 70 % в группах ВР и МР соответственно. Однако лечение по схеме ВР позволило получить более высокую частоту ПР (32 и 13 % соответственно; $p < 0,01$) с более коротким временем до достижения максимального ответа (6,8 и 8,6 курса соответственно; $p < 0,02$). Следует отметить, что оценку эффективности лечения проводили в соответствии с критериями SWOG, менее строгими по сравнению с используемыми в настоящее время критериями оценки эффективности лечения Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG). Ремиссии были более длительными при лечении по схеме ВР, чем в группе МР (медиана 18 и 12 мес. соответственно; $p < 0,02$), так же как и время до неудач лечения (медиана 14 vs 10 мес.; $p < 0,02$). В то же время медианы общей выживаемости (ОВ) не различались (32 и 33 мес. соответственно). Время до неудач лечения определяли от рандомизации до прогрессирования болезни, смены программы лечения, отмены лечения или смерти [30].

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Однако при лечении по схеме ВР у 12 % пациентов отмечена тошнота и рвота III–IV степени. При использовании МР таких осложнений не наблюдалось. Значительной разницы в гематологической токсичности не выявлено. Однако у пациентов, получавших бендамустин, вдвое чаще, чем при лечении мелфаланом, редуцировали дозу препаратов. Из-за лейкопении дозу бендамустина снижали у 8,6 % пациентов, а мелфалана — у 4,1 %. При тромбоцитопении дозы препаратов редуцировались у 1,8 и у 0,9 % больных соответственно. С другой стороны, спустя 4 мес. лечения у пациентов, получавших ВР, реже возникала боль, а качество жизни было лучше по сравнению с больными, получавшими лечение по схеме МР [30].

Результаты данного исследования стали основанием для введения комбинации ВР в арсенал лечебных программ для больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами на проведение ВДХТ с аутоТГСК и с нейропатией, препятствующей использованию талидомида и бортезомиба [31].

Хорошо известно, что сочетание МР с новыми лекарственными средствами (талидомид, бортезомиб, леналидомид) существенно повышает непосредственную эффективность лечения больных с впервые диагностированной ММ и улучшает отдаленные результаты. В связи с этим представляется интересным исследование II фазы, которое проводится J. Berdeja и соавт. по оценке эффективности и безопасности комбинации **бендамустина, бортезомиба и дексаметазона (BBD)** в первой линии терапии ММ у пациентов, которые не являются кандидатами на проведения ВДХТ с аутоТГСК [32].

Первоначальная схема лечения А (28-дневный курс):

- бендамустин 80 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 4-й дни;
- бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 4, 8 и 11-й дни;
- дексаметазон 40 мг внутрь в 1, 2, 3 и 4-й дни.

Промежуточный анализ выявил довольно выраженную токсичность, и режим лечения был модифицирован.

Схема лечения В (28-дневный курс):

- бендамустин 80 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни;
- бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни;
- дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни.

Всего планировалось 8 курсов или лечение до достижения ПР с последующим проведением 2 курсов. Пациенты, достигшие как минимум стабилизации, продолжали поддерживающую терапию бортезомибом по 1,3 мг/м² подкожно каждые 2 нед. в течение 2 лет. В исследование было включено 43 пациента (группа А — 18, группа В — 25). Медиана возраста составила 75 лет (диапазон 45–89 лет). Гематологическая токсичность III степени, связанная с лечением, отмечена у 30 % больных, негематологическая токсичность III степени — у 21 %. Наиболее частой была полинейропатия ($n = 12$); все, кроме 1 пациента, получали терапию по схеме А. Эффективность лечения составила 83 %, как минимум очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) получена у 55 % больных. При использовании схемы В общая эффективность составила 83 %, частота ОХЧР — 52 %. При медиане наблюдения 13,1 мес. 1-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была 79 %, а 1-летняя ОВ — 83 %. Авторы особо отметили высокую эффективность лечения по схеме ВВД у пожилых пациентов, включая больных в возрасте старше 75 лет. В этой категории больных ремиссии были достигнуты в 93 % случаев, частота ОХЧР составила 60 % [32].

В настоящее время бендамустин стали использовать у больных ММ с почечной недостаточностью (ПН) [11, 12]. Как отмечалось, бендамустин преимущественно метаболизируется до гидроксильных метаболитов и быстро выводится главным образом в процессе печеночной экскреции. Доступные данные по фармакокинетике у больных ММ с ПН не выявили накопления препарата в терминальной стадии нарушения функции почек, и только 5 % вводимой дозы определялись в моче и присутствовали в виде метаболитов в диализате [33].

W. Ponisch и соавт. показали, что бендамустин (60 мг/м²) является эффективным методом лечения первичных больных ММ с ПН. **Бендамустин** в дозе 60 мг/м² в сочетании с **бортезомибом и преднизолоном (ВРВ)** получало 18 больных с ПН (клиренс креатинина менее 35 мл/мин). Большинство пациентов ($n = 15$; 83 %) в течение 6 нед. ответили на лечение. У 3 больных достигнута строгая ПР, у 5 — почти ПР, у 5 — ОХЧР и у 2 — ЧР. Улучшение функции почек также происходило быстро — в течение 6 нед. Следует подчеркнуть высокую частоту почечного ответа (72 %), включая 4 больных, которые стали независимыми от гемодиализа. ВБП на 18 мес. наблюдения составила 57 %, а ОВ — 61 %.

Гематологическая токсичность III степени включала анемию (28 %), тромбоцитопению (33 %), лейкопению (33 %). У 1 (6 %) больного отмечена нейтропения IV степени. Инфекционные осложнения III–IV степени развились у 39 % пациентов [34].

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

S. Кпор и соавт. провели исследование I фазы по оценке эффективности бендамустина в монорежиме при рецидивах ММ после ВДХТ с аутоТГСК. В исследовании была определена максимальная переносимая доза бендамустина — 100 мг/м². Препарат вводили в 1-й и 2-й дни 28-дневного курса. Токсичность была умеренно выраженной, у 1 пациента при лечении бендамустином в дозе 100 мг/м² развилась дозозимитирующая фебрильная нейтропения, у 2 — тошнота и рвота II степени. Общая эффективность лечения составила 55 %, медиана ВБП — 6,5 мес. [35].

M. Michael и соавт. опубликовали данные ретроспективного анализа по применению бендамустина у 39 пациентов с рецидивами ММ после 1–5 линий предшествующей терапии (медиана 2 линии). Бендамустин назначали в дозе от 80 до 150 мг/м² в 1-й и 2-й дни 1 раз в месяц. В монорежиме препарат получало 39 % больных, в сочетании с преднизолоном или дексаметазоном — 61 %. Общая эффективность лечения составила 36 %, медиана бессобытийной выживаемости — 7 мес., ОВ — 17 мес. Различий в эффективности в зависимости от дозы вводимого препарата не выявлено [36].

G. Danaй и соавт. представили результаты ретроспективного исследования, в которое были включены 110 пациентов, ранее получивших 1–9 линий лечения (медиана 4 линии), включая ВДХТ с аутоТГСК, глюкокортикоиды, алкилирующие препараты, бортезомиб и иммуномодулирующие средства (талидомид или леналидомид). Бендамустин назначали в дозе от 60 до 150 мг/м² в сочетании с преднизолоном. Общая эффективность лечения составила 30 %, включая 2 % ПР. Медианы ВБП и ОВ были 9,3 и 12,4 мес. соответственно [37].

Эти результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными по использованию талидомида, бортезомиба и леналидомида у больных ММ, получивших массивную предшествующую терапию [38]. Так, по данным обзора A. Glasmacher и соавт., лечение талидомидом рецидивов ММ позволяет получить противоопухолевый эффект у 29 % больных, медиана ОВ при этом составляет 14 мес. [39]. Комбинация талидомида с дексаметазоном увеличивает эффективность до 55 %, медиана ВБП составила 10 мес., а ОВ — 12,6 мес. [40]. При использовании иммуномодулирующего препарата нового поколения помалидомидом с дексаметазоном в сниженной дозе у больных с рефрактерностью к леналидомиду ремиссии удалось получить у 32 % больных, медиана длительности ремиссии составила 9 мес., медиана ОВ — 13 мес. [41].

Эффективность лечения заметно улучшается при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами и новыми лекарственными средствами.

В исследовании I фазы, проведенном W. Ponisch и соавт., при использовании фиксированной дозы бендамустина (60 мг/м²) и преднизолона (100 мг) с эскалированной дозой талидомида (50–200 мг) у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ общая эффективность составила 86 %, медиана ВБП — 10 мес., а ОВ — 12,6 мес. [40].

ПР достигнута у 14 % пациентов. Медиана ВБП составила 11 мес., ОВ — 19 мес. Авторы отметили хорошую переносимость данной программы лечения даже при назначении талидомида в дозе 200 мг [42].

Результаты лечения 23 пациентов, включенных в благотворительную программу в Великобритании, показали эффективность бендамустина в сочетании с талидомидом и дексаметазоном (ВТД) у 26 % пациентов, частота ПР составила 4 %, медиана ВБП — 3 мес., ОВ — 13 мес. Вероятно, низкая частота ремиссий связана с массивной предшествующей терапией. Пациенты до включения в программу получили 3–7 линий химиотерапии (медиана 5 линий), все ранее получали талидомид, большинство — бортезомиб, леналидомид и ВДХТ с аутоТГСК [43].

В то время как была показана эффективность схемы ВТД, оптимальная доза бендамустина в этой комбинации не была определена.

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование II фазы по сравнению эффективности и переносимости двух дозовых режимов бендамустина (60 и 100 мг/м²) в сочетании с фиксированными дозами талидомида и дексаметазона (схема ВТД) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших на предыдущих этапах 3 линии химиотерапии и более. На конгрессе Американского гематологического общества (ASH-2013) S. Scheu и соавт. представили результаты этого исследования. Лечение бендамустином в дозе 100 мг/м² было остановлено из-за токсичности, главным образом гематологической. Медиана проведенных курсов — 6. При использовании программы с дозой бендамустина 100 мг/м² ($n = 14$) эффективность лечения была ниже — 25 %, медиана ВБП — 2,6 мес. Больные этой группы получили меньше курсов лечения (медиана 4 курса). В группе больных, получавших бендамустин в дозе 60 мг/м² ($n = 54$), 46 % достигли ЧР и более, медиана ВБП составила 7,5 мес. Это отражает возможность больных получить большее число курсов при использовании меньшей дозы бендамустина (60 мг/м²) и достичь лучшего эффекта [44].

В последние годы были опубликованы результаты нескольких исследований I–II фазы по оценке эффективности сочетания бендамустина с леналидомидом и глюкокортикоидами при рецидивах и рефрактерной ММ.

В исследовании I фазы 21 больной ММ получал лечение по схеме **RBP (леналидомид, бендамустин и преднизолон)**. Максимальная переносимая доза не достигнута. Показано, что сочетание RBP (леналидомид в дозе 25 мг в 1–21-й день, бендамустин в дозе 75 мг/м² в 1-й и 2-й дни и преднизолон 100 мг в 1–4-й день) — хорошо переносимая схема при рецидивах и рефрактерной ММ. Противоопухолевый эффект достигнут у 76 % пациентов, ПР или почти ПР — у 9,5 %. При медиане наблюдения 16 мес. ВБП в течение 18 мес. составила 48 %, ОВ — 64 %. Авторы отметили быстрое снижение уровня моноклонального белка при использовании данной схемы лечения. Более чем у половины больных эффект наступал в течение первых двух курсов лечения. Основным проявлением токсичности была нейтропения III–IV степени у 52 % больных. На фоне антикоагулянтной профилактики тромбозов не отмечено [45].

S. Lentzsch и соавт. опубликовали результаты исследования I–II фазы по определению максимально переносимых доз бендамустина и леналидомида и эффективности комбинации **BLD (бендамустин, леналидомид и декса-**

метазон) у 29 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. Больные получили 1–6 линий терапии (медиана 3 линии), 97 % пациентов ранее получали леналидомид, талидомид или оба препарата; 66 % пациентов — бортезомиб, 69 % — ранее была проведена ВДХТ с аутоТГСК. Максимальная переносимая доза бендамустина составила 75 мг/м² (в 1-й и 2-й дни 28-дневного курса), общая эффективность лечения — 52 %. Следует обратить внимание на то, что у 69 % больных, ранее получавших иммуномодулирующие препараты, при использовании схемы BLD отмечен противоопухолевый эффект. Медиана ВБП составила 6,1 мес., 1-летняя ВБП — 20 %, ОВ — 93 % [46].

Аналогичные данные были получены S.K. Kumar и соавт. в исследовании I–II фазы по определению максимальных переносимых доз исследуемых препаратов и эффективности схемы BRD (бендамустин, леналидомид и дексаметазон) у 72 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. Большинство пациентов ранее получали леналидомид. Максимальная переносимая доза бендамустина определена и составила 75 мг/м² в 1-й и 2-й дни 28-дневного курса, леналидомида — 25 мг в 1–21-й день, дексаметазона — 40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни. Общая эффективность лечения равна 57 %. Наиболее частыми осложнениями были лейкопения, тромбоцитопения и инфекции [47].

S. Pozzi и соавт. в исследовании I–II фазы оценили эффективность и токсичность сочетания **бендамустина, леналидомида и дексаметазона** (схема **BdL**) у 28 больных с рецидивами ММ, медианой возраста 68 лет, медианой числа ранее проведенных линий химиотерапии — 3. В I фазе исследования бендамустин вводили в дозе 40 мг/м² в сутки в 1-й и 2-й дни, леналидомид назначали по 10 мг в 1–21-й день и дексаметазон 40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни каждые 4 нед. Пациенты получали 4 курса лечения и дополнительно 2 курса при достижении как минимум стабилизации болезни. Предложенные дозы бендамустина и леналидомида оценены как максимально переносимые. Во II фазе исследования оценена эффективность лечения по схеме BdL, которая составила 50 % (3 ПР, 2 ОХЧР, 9 ЧР). При длительности наблюдения 10 мес. медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП — 10 мес., а медиана длительности ремиссии — 9,6 мес. Нежелательные явления III–IV степени с частотой 10 % и более включали нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Основным проявлением негематологической токсичности было нарушение функции почек (6 %). Исследование показало эффективность лечения по схеме BdL, несмотря на использование бендамустина в более низких дозах, чем было опубликовано ранее. Тем не менее гематологическая токсичность не была редкой [48].

Таким образом, комбинация бендамустина в дозе 40 и 75 мг/м² с леналидомидом и дексаметазоном у больных с рецидивами и рефрактерной ММ после 2–3 линий терапии, в т. ч. получавших ранее леналидомид, эффективна в 50–76 %. Противоопухолевый эффект наступает у большинства больных во время первых 2 курсов лечения.

Бортезомиб широко используют как у больных с впервые диагностированной ММ, так и для лечения рецидивов. Поэтому практическое значение имеют исследования, в которых показана эффективность сочетания бендамустина с бортезомибом и глюкокортикоидами.

R. Fenk и соавт. использовали сочетание бендамустина с дексаметазоном и бортезомибом для лечения рецидивов и рефрактерной ММ. Согласно алгоритму лечения, бортезомиб назначали в монорежиме. При отсутствии эффекта добавляли дексаметазон. Следующим этапом лечения, если не удалось достичь минимального ответа, было добавление бендамустина. Из 50 больных, включенных в исследование, 7 получали лечение бендамустином в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном. При использовании этой комбинации у 57 % больных была получена ЧР [49].

J.R. Berenson и соавт. провели исследование I–II фазы у пациентов с рецидивами или рефрактерной ММ по использованию бендамустина в дозе 50, 70 или 90 мг/м² внутривенно в 1-й и 4-й дни с бортезомибом в дозе 1 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни (28-дневные курсы). Определена максимальная переносимая доза для бендамустина (90 мг/м²) и бортезомиба (1 мг/м²). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (50 %) и тромбоцитопения (30 %). Общая эффективность составила 30 %. При медиане наблюдения 3,9 мес. медианы ВБП и ОВ составили 8,4 и 13,3 мес. соответственно. Следует отметить, что до включения в исследования более 40 % больных получили 7 линий терапии и более [50].

I. Hrusovsky и соавт. опубликовали данные об эффективности сочетания бендамустина в дозе 60 мг/м², вводимой в 1-й и 8-й дни, с бортезомибом и дексаметазоном (BBD) у 40 больных с рецидивами ММ. Ранее пациенты получили 2–10 линий терапии (медиана 4 линии). Общая эффективность составила 73 %, у 25 % больных достигнута ОХЧР. Противоопухольевый эффект наступал быстро, в основном к началу 2-го курса. Длительность ремиссии составила 8 мес. Токсичность включала прежде всего усталость и умеренную тромбоцитопению. У 8 больных имела место нейропатия, требующая лечения, и у 9 пациентов развился опоясывающий герпес [51].

N. Ludwig и соавт. представили данные об эффективности сочетания бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном (BBD) у 61 % из 79 больных, включенных в исследование, в возрасте 40–80 лет (медиана 64 года). ПР достигнута у 15 % больных. Медиана ВБП составила 9,7 мес., ОВ — 25,6 мес. Пациенты с рецидивами или рефрактерной ММ ранее получали массивную терапию: 63 % — бортезомиб, 53 % — леналидомид. Среди больных, ранее получавших леналидомид и бортезомиб, лечение по схеме BBD было эффективно в 47 % случаев. Бендамустин назначали по 70 мг/м² в 1-й и 4-й дни 28-дневного курса. Лечение продолжали до 8 курсов. Медиана времени до ответа составила 31 день, а до наилучшего ответа — 111 дней. Многофакторный анализ показал, что высокая активность лактатдегидрогеназы, число предшествующих линий химиотерапии (≥ 3) и низкий уровень тромбоцитов коррелировали с короткой выживаемостью. Частота тромбоцитопении и нейтропии III–IV степени составила 38 и 23 % соответственно. Отмечено увеличение частоты полинейропатии не выше II степени с 19 до 52 %, IV степени — с 0 до 7 % к 8-му курсу [52].

W. Ponisch и соавт. провели ретроспективный анализ эффективности бендамустина в дозе 60–120 мг/м² в 1-й и 2-й дни в сочетании с преднизолоном и бортезомибом (BPV) в 21-дневном курсе у 78 пациентов с рецидивами или рефрактерной ММ. До лечения по схеме BPV паци-

енты получили 1–9 линий терапии (медиана 2 линии). У 33 пациентов была отмечена выраженная тромбоцитопения и/или нейтропения III–IV степени вследствие ранее проведенной терапии. Лечение по схеме BVP было эффективным у 69 % больных, у 17 % из них получена ПР или почти ПР, у 13 % — ОХЧР. Медиана числа курсов BPV составила 2 (диапазон 1–7 курсов). При медиане наблюдения 34 мес. медианы ВБП и ОВ у пациентов с сохраненными показателями гемопоэза ($n = 45$) составили 11 и 50 мес. соответственно, но у 33 пациентов с предшествующей гематологической токсичностью III–IV степени медианы ВБП и ОВ были только 3 ($p < 0,05$) и 5 мес. ($p < 0,001$) соответственно. Переносимость этой программы лечения у пациентов была удовлетворительной при отсутствии исходной цитопении, с небольшой частотой нежелательных явлений. В группе больных с нарушенными показателями гемопоэза до начала лечения наиболее частым проявлением токсичности была тромбоцитопения (91 %) [53].

Опубликованы результаты французского исследования IFM 2009-01 по эффективности и безопасности сочетания бендамустина (70 мг/м² в 1-й и 8-й дни), бортезомиба (1,3 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни) и дексаметазона (20 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни) (схема BVD). В исследование включено 73 пациента с ММ в возрасте старше 65 лет (медиана 75,8 года) в первом рецидиве или при рефрактерности к терапии первой линии. Пациентов, ранее получавших бортезомиб, в исследование не включали. Программа BVD предполагала 6 курсов лечения каждые 28 дней. При достижении противоопухольевого эффекта назначали 6 курсов поддерживающей терапии каждые 2 мес. Общая эффективность лечения составила 69,8 %, из них ПР получена у 13,6 % пациентов, ОХЧР — у 16,5 %. Медианы ВБП и ОВ составили 10,8 мес. и 23 мес. соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были нейтропения (19,1 %), тромбоцитопения (10,9 %), сепсис (19,1 %), желудочно-кишечные осложнения (8,2 %). Периферическая нейропатия III степени развилась у 4,1 % больных. Следует отметить, что на этапе терапии первой линии 42 больных получали талидомид [54].

M. Offidani и соавт. на конгрессе ASH-2013 представили результаты исследования II фазы у 75 больных с рецидивами и рефрактерной ММ. Изучалась схема BVD: бендамустин в дозе 70 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, бортезомиб и дексаметазон. Лечение проводилось каждые 28 дней, до 4 курсов. Больные, не достигшие ЧР, исключались из исследования. Пациенты, достигшие как минимум ЧР, получали дополнительно 2 курса консолидации, а затем, в последующие 12 мес., курсы проводились каждые 2 мес., всего 12 курсов. В исследование не включали пациентов, рефрактерных к бортезомибу и получивших более 4 линий полихимиотерапии. Предшествующая терапия включала таргетные препараты: талидомид получало 57 % больных, леналидомид — 54,5 %, бортезомиб — 46,5 %. Среди больных, включенных в исследование, у 32 % была рефрактерность к иммуномодулирующим препаратам. После 4 курсов BVD эффективность составила 71,5 %, включая 16 % ПР и 18,5 % ОХЧР. Медиана времени до ответа составила 1,2 мес. Предшествующая терапия бортезомибом существенно снижала эффективность лечения (54,5 %). Частота ремиссий у больных, ранее не получавших бортезомиб,

составила 86,5 %. При медиане наблюдения 12 мес. медиана ВБП была 15,5 мес., медиана ОВ не достигнута. Нежелательные явления III–IV степени развились у 55 % больных, лечение было редуцировано в 20 % случаев и прервано у 10,5 % больных из-за осложнений. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были тромбоцитопения (30,5 %), нейтропения (18,5 %), инфекции (12 %), периферическая нейропатия (8 %). Желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые осложнения развились у 6,5 % больных. Следует обратить внимание на то, что значительно чаще нежелательные явления возникали у больных старше 70 лет по сравнению с более молодыми пациентами. Пожилые больные чаще прекращали лечение. В исследовании показана высокая эффективность лечения по данной схеме. Учитывая частоту инфекционных осложнений (19 %), авторы предлагают профилактическое назначение антибиотиков пациентам старше 70 лет [55].

Серьезную проблему при ММ представляет лечение больных ПН. W. Ronisch и соавт. недавно опубликовали результаты ретроспективного анализа лечения 36 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ с ПН, связанной с секрецией легких цепей иммуноглобулинов. Клиренс креатинина у этих пациентов составлял менее 60 мл/мин. Больные получали бендамустин 60 мг/м² в 1-й и 2-й дни в сочетании с преднизолоном и бортезомибом (BPV). В зависимости от тяжести ПН было выделено две группы пациентов. В группу А ($n = 20$) вошли пациенты с умеренной и тяжелой ПН (клиренс креатинина 15–59 мл/мин), в группу В включены больные с тяжелой ПН (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), в т. ч. зависящие от гемодиализа. Лечение было эффективным у 67 % больных, ПР или почти ПР получены у 12 больных, ОХЧР — у 6. Противоопухолевый эффект наступал быстро — в течение 1,5 мес. При медиане наблюдения 22 мес. медианы ВБП и ОВ у больных группы А составили 10 и 25 мес. соответственно. Эти результаты были значительно лучше по сравнению с группой В, в которой медианы ВБП и ОВ были 3 и 7 мес. соответственно. Улучшение почечной функции отмечено у 86 % больных и происходило в течение 1,5 мес. Независимыми от диализа стали 4 из 9 пациентов. Следует отметить, что снижение уровня легких цепей происходило в течение нескольких дней, что очень важно, т. к. позволяет предотвратить развитие необратимой ПН. Нежелательные явления III–IV степени были главным образом гематологические и включали тромбоцитопению (81 %), нейтропению (50 %), анемию (56 %). Инфекционные осложнения II–III степени отмечены у 35 % больных, в т. ч. у 6 % тяжелые [56].

Таким образом, исследования II фазы показали эффективность сочетания бендамустина в дозе 60–120 мг/м² с бортезомибом и глюкокортикоидами при рецидивах и рефрактерной ММ, в т. ч. у пациентов, ранее получавших новые лекарственные препараты (бортезомиб, талидомид, леналидомид). Комбинация бендамустина с бортезомибом и глюкокортикоидами эффективна у 61–73 % больных с частотой достижения ПР 14–17 %. Медианы ВБП и ОВ составили 8,4–10,8 и 13,3–25,6 мес. соответственно. Эта комбинация эффективна у пожилых пациентов старше 75 лет и характеризуется приемлемой токсичностью. Кроме того, показана эффективность этого сочетания препаратов у

больных ММ с ПН, при этом отмечена высокая частота восстановления почечной функции (80 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бендамустин — противоопухолевый препарат с двойным механизмом действия, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. Уникальный механизм действия, отличающий его от других алкилирующих препаратов, включает способность вызывать более мощное и длительное повреждение ДНК, активировать путь более медленной репарации ДНК. Кроме того, бендамустин вызывает апоптоз не только при участии p53, но и по альтернативному пути, а также повреждает митоз, подавляя механизмы, действующие в сверхточных точках митотического цикла. Вероятно, благодаря уникальному механизму действия бендамустин может быть эффективен при опухолях, резистентных к другим алкилирующим препаратам.

Особенности метаболизма и фармакокинетики бендамустина позволяют использовать его при ПН. Токсичность бендамустина представлена главным образом гематологическими (лейкопения, тромбоцитопения) и желудочно-кишечными осложнениями (тошнота, рвота, редко — мукозит).

Клинические исследования показали эффективность бендамустина в монорежиме, в сочетании с глюкокортикоидами и новыми лекарственными средствами как в первой линии терапии, так и при развитии рецидивов и рефрактерности ММ.

В 2013 г. в России бендамустин (Рибомустин) зарегистрирован для лечения больных старше 65 лет с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами на проведение ВДХТ с аутоТГСК с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию талидомида и бортезомиба. Практически только отдельным пациентам в России может быть показано лечение бендамустином в первой линии, поскольку в дебюте болезни клинически значимая нейропатия встречается редко (1–13 %) и больные вполне могут получать высокоэффективные программы лечения на основе бортезомиба [57].

Представленные результаты клинических исследований позволяют рекомендовать бендамустин при повторных рецидивах и рефрактерной ММ в монорежиме, в сочетании с глюкокортикоидами, а также в комбинации с глюкокортикоидами и новыми таргетными препаратами (бортезомиб, леналидомид).

Бендамустин может быть назначен в виде внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни или в 1-й и 2-й дни 28 дневного курса. Рекомендуется проведение как минимум 6 курсов или продолжение лечения до максимального эффекта, а затем назначение дополнительных 2 курсов (максимально 10 курсов) [11].

Бендамустин хорошо переносится в дозах от 60 до 90 мг/м². Однако часто необходима модификация доз в зависимости от предшествующего лечения, особенно после ВДХТ с аутоТГСК, а также после программ с длительным приемом мелфалана. В связи с этим рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м² [11], которая может быть увеличена до 70 или 90 мг/м².

При лечении бендамустином необходимо назначение противорвотных средств в стандартных дозах. Поскольку препарату свойственна гематологическая токсичность,

следует тщательно контролировать показатели крови. При развитии нейтропении у больных, ранее получавших массивную противоопухолевую терапию, может потребоваться назначение колониестимулирующих факторов.

Результаты представленных клинических исследований демонстрируют эффективность бендамустина у больных ММ. Для определения оптимальных режимов его использования необходимо продолжать клинические исследования. Можно надеяться, что бендамустин станет признанным препаратом выбора при ММ и войдет в современные программы терапии этой злокачественной опухоли.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Обзор подготовлен при поддержке представительства компании Astellas Pharma Europe B.V. в г. Москве.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011; 22(3): 170.
[Davydov M.I., Aksel' E.M., eds. Statistical data on malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2009. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* 2011; 22(3): 170. (In Russ.).]
- SEER Cancer Statistics, National Cancer Institute, 2012.
- Osgood E.E. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother. Rep.* 1960; 9: 1–10.
- Myeloma Trials Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16(12): 3832–42.
- Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5): 2516–20.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Media Medica, 2013: 63–71, 82–4.
[Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy.* (Russian clinical guidelines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders). Moscow: Media Medica Publ., 2013. pp. 63–71, 82–4.]
- San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(9): 906–17.
- Cheson B.D., Rummel M.J. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(9): 1492–501.
- Ozegowski W., Krebs D. IMET 3393 (–[Methyl-5-bis-(β-chlorethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds [in German]. *Zbl. Pharm.* 1971; 110: 1013–9.
- Pratt G., Bowcock S., Lai M. et al. United Kingdom Myeloma Forum (UKMF) position statement on the use of bendamustine in myeloma. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013 Apr 25.
- Gentile M., Recchia A.G., Mazzone C. et al. An old drug with a new future: bendamustine in multiple myeloma. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14(16): 2263–80.
- Cheson B.D., Leoni L. Bendamustine: Mechanism of Action and Clinical Data. *Clin. Advanc. Hematol. Oncol.* 2011; 9(8 Suppl. 19): 1–12.
- Leoni L.M., Bailey B., Reifert J. et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agent. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 309–17.
- Hartmann M., Zimmer C. Investigation of cross-link formation in DNA by the alkylating cytostatic IMET 3106, 3393 and 3943. *Biochim. Biophys. Acta.* 1972; 287: 386–9.
- Strumberg D., Hrstrick A., Doll K. et al. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anti-cancer Drugs* 1996; 7: 415–21.
- Leoni L.M., Niemeier C.C., Keffer C. et al. In vitro and ex vivo activity of SDX-105 (bendamustine) in drug-resistant lymphoma cells. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2004; 45: 278. Abstract 1215.
- Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkins-lymphomas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; 128: 603–9.
- Roue G., Lopez-Guerra M., Milpied P. et al. Bendamustine is effective in p53-deficient B-cell neoplasms and requires oxidative stress and caspase-independent signaling. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6907–15.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Рибомустин. [Patient's Information Leaflet of Ribomustin].
- Preiss R., Sohr R., Matthias M. et al. The pharmacokinetics of bendamustine (Cytostasan) in humans. *Pharmazie* 1985; 40: 782–4.
- Chovan J.P., Li F., Yu E., Ring S.C. Metabolic profile of [(14)C] bendamustine in rat urine and bile: preliminary structural identification of metabolites. *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35: 1744–55.
- Haase D., Preiss R., Sohr R. Untersuchungen zur Plasmaeiweissbindung von Bendamustine (Cytostasan) und Ambazon. *Z. Klein. Med.* 1990; 45: 1267–72.
- Teichert J., Baumann F., Chao Q. et al. Characterization of two phase I metabolites of bendamustine in human liver microsomes and in cancer patients treated with bendamustine hydrochloride. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 59: 759–70.
- Gandhi V. Metabolism and mechanism of action of bendamustine: rationales for combination therapy. *Semin. Oncol.* 2002; 29(Suppl. 13): 4–11.
- Owen J.S., Melhem M., Passarell J.A. et al. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure response relationship in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010; 66: 1039–49.
- Ujjani C.H., Cheson B.D. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10(9): 1353–65.
- Leoni L.M. Bendamustine: rescue of effective antineoplastic agent from the mid-twentieth century. *Semin. Oncol.* 2011; 48(Suppl. 1): 4–11.
- Elefante A., Czuczman M.S. Bendamustine for the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2010; 67: 713–23.
- Ponisch W., Mitrou P.S., Mercle K. et al. East German Study Group of Hematology and Oncology (OSH). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to the treatment with melphalan and prednisone — a randomized phase III study of East German Study Group of Hematology and Oncology (OSH). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 205–12.
- Moreau P., San Miguel J., Ludwig H. et al. Multiple myeloma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl. 6): 133–7.
- Berdeja J., Savona M., Chu L. et al. Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BBD) As First-Line Treatment of Patients (Pts) With Multiple Myeloma Who Are Not Candidates For High Dose Chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2013; 122(21): 3193.
- Press R., Teichert J., Ponisch W. et al. Pharmacokinetics and toxicity profile of bendamustine in multiple myeloma patients with end-stage renal disease. *Hematol. J.* 2003; 4(Suppl 1): 263.
- Ponisch W., Andrea M., Wagner I. et al. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012; 138: 1405–12.
- Knop S., Straka C., Haen M. et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005; 90: 1287–8.
- Michael M., Bruns I., Bolke E. et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15: 13–9.
- Damaj G., Malard F., Hulin C. et al. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leuk. Lymphoma* 2012; 53: 632–4.
- Lonial S. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematol. Educ. Program Ann. Congress Eur. Hematol. Assoc.* 2013; 7(1): 216–25.
- Glasmacher A., Hahn C., Hoffmann F. et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 584–93.
- Dimopoulos M.A., Zervas K., Kouvatseas G. et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann. Oncol.* 2001; 12(7): 991–5.
- Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010; 24: 1934–9.
- Ponisch W., Rozanski M., Goldschmidt A. et al. East German Study Group of Hematology and Oncology. Combined bendamustine, prednisone and thalidomide for refractory or relapse multiple myeloma after autologous stem cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 191–200.
- Grey-Deviés E., Bosworth J.L., Boyd K.D. et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2012; 156: 552–5.
- Schey S., Yong K., Williams C. et al. Identifying An Optimally Effective But Tolerable Dose Of Bendamustine In Combination With Thalidomide And Dexamethasone In Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2013; 122(21): 286.

45. Ponisch W., Heyn S., Beck J. *et al.* Lenalidomide, bendamustine and prednisolone exhibits a favourable safety and efficacy profile in relapsed or refractory multiple myeloma: final results of a phase 1 clinical trial OSHO – #077. *Br. J. Haematol.* 2013; 162(2): 202–9.
46. Lentzsch S., O’ Sullivan A., Kennedy R.S. *et al.* Combination of bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of a phase 1–2 open-label dose escalation study. *Blood* 2012; 119: 4608–13.
47. Kumar S.K., Krishnan A., Roy V. *et al.* Phase I/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Bendamustine in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (BRD) in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: A Multiple Myeloma Research Consortium Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 2965.
48. Pozzi S., Badiali S., Corso A. *et al.* Bendamustine, Low-Dose Dexamethasone, and Lenalidomide (BdL) For The Treatment Of Patients With Relapsed Multiple Myeloma Confirms Very Promising Results In a Phase I/II Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2013; 122(21): 3212.
49. Fenk R., Michael M., Zohren F. *et al.* Escalation therapy with bortezomib, dexamethason and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 2345–51.
50. Berenson J.R., Yellin O., Bessudo A. *et al.* Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2013; 160: 321–30.
51. Hrusovsky I., Heidtmann H.-H. Combination therapy of bortezomib with bendamustine in elderly patients with advanced multiple myeloma. *Clinical observations. Blood* 2007; 110: 4851.
52. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. *et al.* Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2013; online November 13, 2013.
53. Ponisch W., Bourgeois M., Moll B. *et al.* Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013; 139: 499–508.
54. Rodon Ph., Hulin C., Pegourie Br. *et al.* Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) In Elderly Patients With Multiple Myeloma In First Relapse: Final Analysis Of The Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM) 2009-01 Trial. *Blood (ASH 2013 Annual Meeting Abstract)* 2013; 122(21): 1971.
55. Offidani M., Corvatta L., Maracci L. *et al.* Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD): A Combination With a Substantial Activity and a Manageable Toxicity In Patients With Relapsed-Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2013; 122(21): 1974.
56. Ponisch W., Bourgeois M., Moll B. *et al.* Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma and light-chain induced renal failure. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013; 139(3): 499–508.
57. Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R., Anderson K. (eds.) *Myeloma: Biology and Management*, 2nd Edition. Oxford Medical Publications, 1998: 417.