

Hodgkin's lymphoma and a "new old" bendamustine

S.S. Shklyayev, and V.V. Pavlov

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma is a malignant tumor that eventually turned from a fatal incurable to successfully curable disease after primary treatment in the vast majority of cases. However, the prognosis for patients with refractory and relapsed disease is not infrequently dismal and life-threatening, especially if the tumor continues progressing after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation or, in some instances, even after allogeneic stem cell grafting. Bendamustine is a "new old" cytostatic agent that can be effectively applied for treating this group of patients. Our literature review highlights a variety of relevant options in treatment of Hodgkin's lymphoma using bendamustine.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, refractory and relapsed disease, treatment, bendamustine.

Medical Radiological Research Center, RF Ministry of Health
249036, ul. Koroleva, d. 4, Obninsk, Kaluzhskaya obl., Russian Federation

S.S. Shklyayev, Chief scientific worker, hematologist of Department of radiation and drug therapy for hematologic malignancies, MD, PhD
staniss1@yahoo.com

V.V. Pavlov, Head of Department of radiation and drug therapy for hematologic malignancies, Medical Radiological Research Center, MD, PhD
vpavlov@mrrc.obninsk.ru

Correspondence should be sent to V.V. Pavlov

249035, Prospekt Marksa, d. 38, kv. 65, Obninsk,
Kaluzhskaya obl., Russian Federation
Tel.: +79105906879

Корреспондентский адрес:

В.В. Павлов
249035, Проспект Маркса, д. 38, кв. 65, Обнинск,
Калужская обл., Российская Федерация
Тел.: +79105906879

Принято в печать: 29 марта 2013 г.

**Лимфома Ходжкина
и «новый старый» бендамустин**

С.С. Шкляев, В.В. Павлов

РЕФЕРАТ

Лимфома Ходжкина — злокачественная опухоль, которая с течением времени превратилась из фатальной неизлечимой болезни в успешно излечиваемую в подавляющем большинстве случаев. Тем не менее прогноз у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением заболевания нередко плохой и угрожающий жизни, в особенности в тех случаях, когда прогрессирование опухоли продолжается после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток или, у некоторых пациентов, даже после аллогенной трансплантации костного мозга. Бендамустин — «новый старый» цитостатический препарат, который может эффективно применяться для лечения таких больных. Представляемый нами обзор литературы отводит важное место целому ряду новых возможных вариантов лечения лимфомы Ходжкина с применением бендамустина.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерное течение, лечение, бендамустин.

**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА:
ИСТОРИЯ УСПЕХА**

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное новообразование лимфатической системы. Это заболевание еще в 1832 г. в научной статье английского врача Томаса Ходжкина [1] было выделено в особую нозологическую форму, а в 1865 г. по предложению Самюэля Уилкса было названо в честь своего первооткрывателя «болезнью Ходжкина» [2]. Позже в ряде стран вместо этого эпонима стал использоваться термин «лимфогранулематоз», предложенный в 1898 г. Карлом Штернбергом [3, 4].

Попытки хирургического удаления пораженных этим заболеванием лимфоузлов предпринимались в 1850-е годы Теодором Бильротом и Феликсом фон Винивартером. Однако через некоторое время оба хирурга выступили против такого рода лечения, аргументируя это

тем, что, по их опыту, оперативные вмешательства лишь способствуют генерализации болезни и рецидивам [5]. Примерно в то же время Арманн Труссо, подробно описавший клинические проявления этого недуга, называемого им «аденией», указывал на безнадежный его прогноз [6].

История лечения этого однозначно фатального в XIX в. заболевания в XX в. постепенно стала своего рода историей успеха, превратившего этот вариант злокачественной лимфоидной опухоли в излечимое заболевание у подавляющего большинства пациентов. Сначала на рубеже XIX и XX вв. для воздействия на опухолевые очаги нашло применение рентгеновское [7], а значительно позже и гамма-излучение. В 1940-е годы в качестве цитостатического средства начал применяться хлорметин (Мустарген, Эмбихин) — производное «горчичного газа» (иприта) [8]. Через некоторое время стали использоваться

и другие цитостатические препараты: винбластин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, прокарбазин (Натулан), хлорамбуцил (Лейкеран) — в режимах монотерапии и в различных комбинациях, а также в сочетании с облучением лимфатических коллекторов. Однако более существенного улучшения результатов лечения ЛХ удалось добиться в результате реализации многокомпонентной химиотерапии. Так, с 1964 г. V. De Vita предложил использовать комбинацию хлорметина, винкристина, прокарбазина и глюкокортикоидного гормона преднизона в составе полихимиотерапии (ПХТ) МОРР. Предварительные данные об эффективности лечения по данной схеме были опубликованы V. De Vita и A. Serpick в 1967 г. [9], а 5-летние результаты — в 1970 г. [10]. Одной из достаточно эффективных комбинаций химиопрепаратов оказалась и трехкомпонентная схема с циклофосфамидом, винбластином и прокарбазином [11]. Другие средства с выраженной противоопухолевой активностью, которые также нашли применение при лечении ЛХ, включали кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), блеомицин, доксорубин (Адриамицин), дакарбазин. В середине 1970-х годов появляется схема ABVD, предложенная G. Bonadonna и соавт. [12] и ставшая позже «золотым стандартом» лечения больных с начальными стадиями ЛХ [13]. В 1990-е годы для лечения пациентов с генерализованным и диссеминированным процессом стала использоваться интенсифицированная программа BEACOPP, созданная германской группой по изучению лимфомы Ходжкина во главе с V. Diehl [14].

В настоящее время благодаря внедрению весьма эффективных режимов химиотерапии (в ряде случаев в комбинации с консолидирующей лучевой терапией, в других — без нее) показатели 5- и 10-летней выживаемости у больных ЛХ достигли 85 и 81 % соответственно [15–17].

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Несмотря на несомненные успехи в лечении ЛХ, 10–20 % пациентов имеют высокий риск смерти вследствие первичной рефрактерности заболевания и прогрессии при ранних или многократных рецидивах [18–21]. Данная категория пациентов представляется наиболее сложной в плане достижения противоопухолевого эффекта. Подавляющее большинство цитостатических средств, известных в той или иной степени своей противоопухолевой активностью при ЛХ, у этих больных уже применялось, и гематологи оказываются, по сути, обезоруженными. Кроме того, ситуация усугубляется тем, что восстановительный потенциал костного мозга в ответ на предшествовавшее миелотоксическое воздействие существенно снижен, в особенности у перенесших миелоаблативное высокодозное лечение с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Что же касается проведенных ранее курсов лучевой терапии, то, как было показано в МРНЦ, часть костного мозга после подведения суммарных очаговых доз порядка 30 Гр (± 5 Гр) подвергается стойкой аплазии [22]. Это связано с тем, что страдает прежде всего строма и даже в случае «подселения» стволовых кроветворных клеток их приживание не происходит, таким образом, существенный фрагмент костномозгового плацдарма кроветворения у таких пациентов оказывается «выключенным». Все эти

факторы приводят к тому, что при прогрессировании заболевания у пациентов с рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина возможности проведения какой-либо эффективной терапии «спасения» оказываются крайне ограниченными.

В таких ситуациях определенные надежды возлагаются на новый препарат **брентуксимаб ведотин** (Brentuximab Vedotin, Adcetris), хорошо зарекомендовавший себя при лечении как первичной, так и рецидивирующей ЛХ [23–25]. Однако этот препарат, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела к CD30 и синтетического аналога ингибитора тубулина монометила ауристатина E, пока в России не зарегистрирован. Среди других средств, которые в последнее время применяются при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ, можно назвать пан-ингибитор гистондеацетилазы **панобиностат**, ингибитор сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt/mTOR **эверолимус**, противоопухолевый иммуномодулятор **леналидомид** [26–30].

На наш взгляд, одним из эффективных средств, которые могут использоваться у больных с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ, является препарат, который в последнее время нередко характеризуют терминологическим оксюмороном «новый старый» препарат. **Речь идет о бендамустине (bendamustine, bendamustin, Ribomustin, Treanda, Levact, SDX-105)** [31]. Этот бифункциональный противоопухолевый препарат с алкилирующей активностью и дополнительными антиметаболическими свойствами, эффектом пуринового аналога был синтезирован учеными Германской Демократической Республики (ГДР) еще в 1963 г. [32, 33]. С тех пор при лечении различных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний группой исследователей во главе с G. Anger была продемонстрирована достаточно высокая противоопухолевая активность этого, по-своему уникального, препарата как в тестах *in vitro*, так и во многих клинических исследованиях, например, при лечении множественной миеломы [34, 35], плазмцитомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и ЛХ [36]. Исследования с использованием экспериментальных мышинных моделей новообразований также подтвердили противоопухолевую активность у этого цитостатического средства [37].

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕНДАМУСТИНА ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

Что касается ЛХ, то, судя по данным литературы, попытки применять бендамустин для лечения данного вида лимфомы предпринимались неоднократно. По вполне понятным причинам пионерами использования этого цитостатика при ЛХ в конце 1960-х — середине 1970-х годов стали гематологи ГДР. Вначале бендамустин назначали ранее не леченным пациентам. Так, в 1975 г. было опубликовано уже упомянутое выше исследование G. Anger и соавт., в котором бендамустин под названием **Цитостазан (Cytostasan или IMET-3393)** применялся не только у больных с плазмцитомой и хроническим лимфоцитарным лейкозом, но и с ЛХ. При этом эффект от применения Цитостазана сравнивали с таковым у циклофосфамида. Авторы статьи заключили, что в связи с малым числом наблюдений и по причине применения препаратов в схемах ПХТ выявить статистически значимого преимущества Цитостазана не удалось. И тем не менее коллектив авторов делает ремарку о том, что,

по их мнению, Цитостазан обладает не меньшей, если не большей, эффективностью по сравнению с циклофосфамидом [36].

Группа восточно-германских авторов, в т. ч. с участием уже неоднократно упоминавшегося G. Anger, в 1984 г. публикует статью, когда бендамустин включен уже не в первую, а во вторую линию химиотерапии и представлены результаты проспективного рандомизированного исследования, в котором МОРР-резистентных пациентов с ЛХ разделили на две группы [38]. Пациенты первой группы получали ПХТ по схеме DBVC (даунорубин, блеомицин, винкристин, цитостазан), а пациентов второй группы лечили по схеме ABVD. По заключению авторов, существенной разницы в продолжительности ремиссий и медианах выживаемости между двумя группами получено не было, однако лечение по схеме DBVC переносилось легче, чем в сравниваемой группе.

Несколько позже, в 1987 г., на основании уже имеющихся результатов применения бендамустина при ЛХ для лечения поздних стадий болезни исследователи из ГДР разработали альтернирующую схему ПХТ CVPP/DBVC (циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон/даунорубин, блеомицин, винкристин, цитостазан) [39].

ПОЯВЛЕНИЕ БЕНДАМУСТИНА В ЗАПАДНЫХ СТРАНАХ

После объединения Германии в 1990 г. бендамустин стал известен на Западе, и за неполных два десятилетия вновь (только теперь по результатам более обширных и масштабных исследований) было подтверждено, что он является высокоэффективным средством при лечении хронического лимфолейкоза и индолентных лимфом. Для терапии этих заболеваний препарат был одобрен в Европейском союзе и США [40, 41].

Между тем группой германских исследователей в 1998 г. в числе новых препаратов для лечения ЛХ было вновь предложено применение бендамустина [42], обладающего только частичной перекрестной резистентностью как с другими алкилирующими средствами, так и с антиметаболитами, а также рядом других цитостатиков. Вполне вероятно, что периодические попытки назначать данный препарат вне зарегистрированных показаний («off-label») пациентам с ЛХ предпринимались в различных странах в конце 1990-х и в начале 2000-х годов, но это не было отражено в научных публикациях за весь этот период.

БЕНДАМУСТИН ПРИ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМАХ И РЕЦИДИВАХ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

В некотором смысле судьбоносным для попытки причисления бендамустина к разряду препаратов, имеющих высокую эффективность при лечении пациентов с рецидивирующим и рефрактерным течением ЛХ после нескольких линий предшествующей химиотерапии, включая и высокодозную, стал доклад доктора A.J. Moskowitz. Эти данные были представлены 7 декабря 2009 г. на ежегодной конференции Американского гематологического общества (ASH), проходившей в Новом Орлеане [43]. Резюме этого сообщения было также опубликовано в журнале «Blood» [44]. По мнению авторов доклада, у пациентов с прогрес-

сированием ЛХ после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга не существует каких-либо стандартных подходов к проведению дальнейшего лечения и прогноз весьма неблагоприятный [44], а медиана выживаемости не превышает 25 мес. [45]. Определенные шансы на излечение части таких пациентов дает аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) с использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности (РКСИ), нередко называемая также мини-трансплантацией. Однако еще до проведения данной процедуры необходимо достичь существенной циторедукции опухоли. В качестве циторедуктивного средства для индукции противоопухолевого ответа сотрудниками Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга (США) было предложено использовать бендамустин.

В 2008 г. начато клиническое исследование II фазы «Бендамустина гидрохлорид при лечении рецидивных и первично-рефрактерных вариантов лимфомы Ходжкина» с предполагаемым сроком завершения набора пациентов в июне 2013 г. [46]. При этом в данное исследование предполагалось включить 37 пациентов. К моменту представления предварительных данных на упомянутой выше конференции в Новом Орлеане уже было набрано 18 пациентов. У 12 из них прогрессирование ЛХ ко времени включения в исследование произошло после ВХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), а у 2 — после мини-трансплантаций. В докладе были представлены данные только по 16 пациентам. У 2 из них прогрессирование ЛХ констатировали еще до первой оценки ответа на лечение бендамустином, и эти пациенты вскоре умерли. Из 14 оставшихся больных на лечение ответило 12. В этой группе полный ответ имел место у 6 (38%) пациентов. У такого же количества участников был констатирован частичный ответ, а у 1 пациента отмечена стабилизация заболевания. Таким образом, частота общего ответа на терапию бендамустином составила 75%. Следует заметить, что все ответившие на лечение пациенты имели признаки различной степени регрессии опухоли уже ко времени первого рестадирирования, проводимого в рамках данного клинического исследования II фазы. От продолжения участия в исследовании после проведения первого курса химиотерапии отказался 1 пациент. Примечательно, что после одного курса лечения был получен полный ответ, сохранявшийся еще как минимум 10 мес., пока пациент наблюдался в предписанных протоколом рамках.

Бендамустин вводился в дозе 120 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса каждые 28 дней. Пэгфилграстим назначали после каждого курса. Последующий курс начинался при уровне нейтрофилов крови более 1000/мкл и тромбоцитов более 75 000/мкл. Снижение доз исследуемого препарата до 100 мг/м² осуществлялось во всех случаях, когда задержка начала очередного цикла терапии составляла более 5 дней. Оценка ответа на лечение с использованием спиральной КТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) проводилась после 2, 4 и 6-го курсов. При этом пациенты рассматривались как подходящие для аллоТГСК с использованием РКСИ при максимальном противоопухолевом ответе на бендамустин. Максимальное число курсов терапии бендамустином составляло 6.

На момент включения в исследование из 16 указанных выше пациентов 12 подходили по критериям для дальней-

шего проведения аллоТГСК с РКСИ. Из-за отягощенного анамнеза 3 больных не были включены в протокол, а в 1 случае аллоТГСК с РКСИ выполнялась ранее.

Ко времени представления данных на конгрессе ASH в декабре 2009 г. процедура аллоТГСК с РКСИ была выполнена 3 участникам исследования, а еще 3 пациента были направлены на данный вид трансплантации, но в конечном итоге отказались от ее проведения по различным причинам. До направления на аллоТГСК с РКСИ все пациенты получили по 4 курса химиотерапии с бендамустином. Следует подчеркнуть, что препарат достаточно хорошо переносился и за время исследования было отмечено всего 3 серьезных неблагоприятных события: эметогенность III степени после одного из курсов химиотерапии, грибковая пневмония после 2-го курса, а также пиелонефрит после одного из курсов. Начало проведения очередного курса было отложено в 6 случаях, включая 3 — по причине тромбоцитопении, 1 — из-за нейтропении и 2 — из-за пневмонии. В 4 случаях доза бендамустина была снижена из-за нейтропении, тошноты и тромбоцитопении.

В своем заключении по поводу предварительных результатов авторы исследования подчеркнули, что бендамустин эффективен при лечении больных ЛХ с рецидивирующим и рефрактерным течением, которые ранее получали множество линий химиотерапии. При этом достижение ответа на терапию бендамустином позволяет в дальнейшем проводить некоторым из этих пациентов аллоТГСК с РКСИ.

Заявленные ранее результаты исследования мутационного статуса гена *p53* в опухолевых клетках ЛХ не были представлены.

ДЕЙСТВИЕ БЕНДАМУСТИНА НА КЛЕТКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА *IN VITRO*

В 2011 г. на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Чикаго (США) [47] итальянские исследователи из Неаполя доложили результаты оценки активности бендамустина в отношении клеточных линий ЛХ. На клетки воздействовали препаратом в различной концентрации (концентрация полумаксимального ингибирования IC_{50} в диапазоне от 12,5 до 100 мкмоль/л) и определяли, как эти воздействия влияют на пролиферацию, апоптоз и клеточный цикл. Как выяснилось, бендамустин вызывает выраженные антипролиферативные и проапоптотические эффекты в покоящихся и делящихся клетках ЛХ в культурах вне зависимости от статуса гена *p53*. При этом клетки погибают вследствие «ареста» клеточного цикла деления в точке контроля G_2/M и митотической катастрофы. Примечательно то, что очень низкие концентрации (IC_{50} 17–38 мкмоль/л) исследуемого цитостатика предотвращали образование первичных колоний во всех без исключения культурах клеток ЛХ, а формирование вторичных колоний подавлялось еще более низкими концентрациями (3,1–17 мкмоль/л) бендамустина.

Ранее L.M. Leonі и соавт. [48] показали, что в сравнении с другими алкилирующими средствами бендамустин при применении в эквивалентных по токсичности дозах тоже инициирует «классический» *p53*-зависимый апоптоз, но при этом его уникальной особенностью служит более выраженное и более быстрое формирование внутриклеточного проапоптотического сигнала, а также невос-

становимое повреждение ДНК и ингибирование ряда митотических сверочных (контрольных) точек, что в итоге приводит к митотической катастрофе. Применение технологии микрочипов выявило в случае с бендамустином кардинально отличающийся от других алкилирующих агентов паттерн регуляции генов в составе различных сигнальных путей. Таким образом, наряду с мощной активацией «классического» каскада программируемой клеточной гибели, в т. ч. и альтернативной гибели клетки путем митотической катастрофы, параллельная индукция может хотя бы частично объяснить высокую эффективность бендамустина при воздействии на резистентные к цитостатикам клетки в культурах [49], равно как и при лечении пациентов с рефрактерным течением различных видов лимфом [50].

Еще одной выявленной особенностью бендамустина при его сравнении с цитостатическими препаратами, вызывающими сшивки нитей ДНК, служит его очень слабый кластогенный эффект [51, 52]. При этом очевидно, что в реализации его мощного проапоптотического действия важную роль играет наличие у него дополнительных антиметаболических свойств с эффектом пуринового аналога. Кроме того, результаты ряда исследований *in vitro* показали, что механизмы репарации ДНК после воздействия бендамустина различаются по сравнению с таковыми при применении других цитостатических средств [48]. По крайней мере, бендамустин не запускает алкилтрансферазный путь репарации, а вызывает эксцизионную репарацию. Это вместе с другими уже перечисленными выше особенностями, вероятно, и объясняет высокую эффективность бендамустина как противоопухолевого средства в культурах, резистентных к действию алкилаторов клеточных линий.

Воздействие бендамустина на каскады внутриклеточной передачи сигнала на молекулярном уровне, приводящее в результате к запуску программ клеточной гибели, весьма наглядно показано в обзоре Y. Furukawa и соавт. [53]. Как следует из представленной японскими авторами схемы, которую мы воспроизводим в переводе (рис. 1), бендамустин вызывает некроз, *p53*-зависимый и -независимый апоптоз в клетках-мишенях посредством алкилирования ДНК. Он также изменяет профиль экспрессии генов, ингибирует репарацию ДНК и вызывает митотическую гибель клетки.

Уместным будет заметить, что помимо выявленных общих особенностей концентрационно-зависимого характера влияния бендамустина на клеточный цикл, повреждение ДНК, реакцию сверочных точек и клеточную гибель следует учитывать и идиосинкразические особенности различных клеточных линий и типа клеток [48, 54].

В рамках данного обзора мы не планировали подробного освещения аспектов, касающихся химической структуры, фармакокинетики и молекулярных механизмов действия бендамустина. На наш взгляд, эти вопросы были детально рассмотрены в обзоре В.В. Стругова и соавт. «Механизмы действия и клиническая эффективность нового алкилирующего препарата бендамустин при хроническом лимфолейкозе» [55].

БЕНДАМУСТИН ПРИ РЕЗИСТЕНТНОМ ТЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

После доклада А.А. Moskowitz и соавт. последовал ряд публикаций, касающихся использования бендамустина при ЛХ. Так, в рубрике «Письма к редактору» в журнале

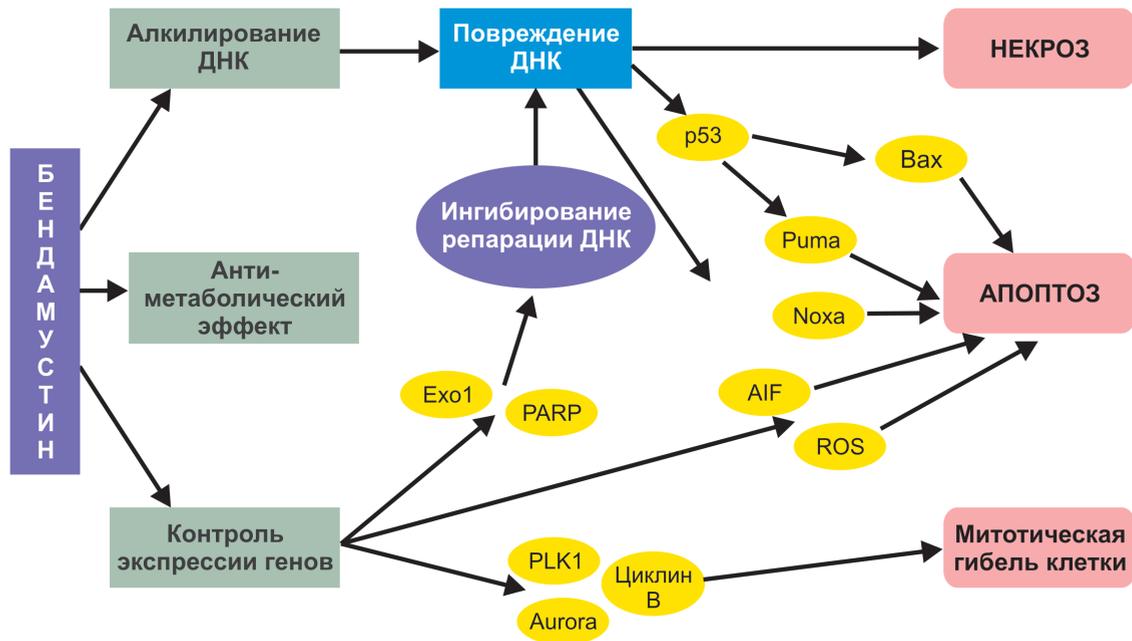


Рис. 1. Эффекты бендамустина на молекулярные пути внутриклеточной передачи сигнала.

Бендамустин вызывает алкилирование ДНК, что приводит к её повреждению и, в конечном итоге, к гибели клетки посредством вторичного некроза или, как р53-зависимого, так и р53-независимого апоптоза. Препарат также способствует ингибированию репарации повреждённой ДНК, супрессии генов киназы Aurora A (Aurora) и Polo-подобной киназы-1 (PLK-1), повышению экспрессии циклина В1. В результате длительного «ареста» в точке перехода G₂/M наступает гибель клетки в митозе, называемая также митотической катастрофой. Y. Furukawa et al [53].

PARP — поли(АДФ-рибоза)полимераза (ПАРП), Exo1 — экзонуклеаза 1, PUMA — (англ. p53-upregulated modulator of apoptosis) — один из р53-зависимых модуляторов апоптоза, Bax — белок, относящийся к семейству bcl-2 и являющийся промотором апоптоза, Noxa — (дословно в переводе с лат. означает «что-либо, что вредносно для живых организмов») один из р53-зависимых и одновременно р53-независимых модуляторов апоптоза, AIF — (англ. apoptosis inducing factor) — фактор, индуцирующий апоптоз, ROS — (англ. reactive oxygen species) — реактивные формы кислорода (РФК).

«Leukemia Research» G.M. D'Elia и соавт. представили весьма интересное клиническое наблюдение, посвященное использованию бендамустина у пациента с резистентным течением ЛХ [56]. Пациенту с непрерывно рецидивирующим течением ЛХ после проведения более 60 циклов (7 линий) ПХТ, в т. ч. и ВХТ с аутоТГСК, в качестве терапии «спасения» была назначена монотерапия бендамустином. Препарат использовался в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса. После четырех таких курсов лечения бендамустином обследование с помощью ПЭТ-КТ выявило полную регрессию всех имевшихся ранее очагов поражения (впервые за всю историю лечения данного больного!). Таким образом, был констатирован полный ответ, и затем с целью консолидации было проведено еще два таких же курса. Длительность полного ответа у этого пациента составила 6 мес. Авторы делают вывод о том, что у пациента с первично-рефрактерным течением ЛХ монотерапия бендамустином оказалась высокоэффективной и вызвала полный ответ после 4 курсов лечения. По их мнению, дальнейшее изучение возможности использования бендамустина при лечении рецидивных и рефрактерных форм ЛХ является императивом времени.

БЕНДАМУСТИН + РИТУКСИМАБ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

Еще одной публикацией, отражающей опыт применения бендамустина, где было представлено весьма сложное клиническое наблюдение непрерывно рецидивирующего течения ЛХ, стала статья F. Maguati и соавт. [57]. Речь шла о пациентке, у которой в 22 года была диагностирована ЛХ. Гистоморфологический вариант — нодулярный

склероз, а по распространенности процесса была установлена ПА(Х) клиническая стадия с неблагоприятными прогностическими факторами. В качестве начального лечения было проведено 8 курсов ПХТ по схеме АВВД с лучевой консолидацией на вовлеченные в опухолевый процесс области. Достигнута полная регрессия опухоли. Однако через 3 мес. после окончания лучевой терапии при ПЭТ-КТ выявлен диссеминированный рецидив. Было проведено 2 курса терапии второй линии по схеме ДНАР, но дальнейшее прогрессирование ЛХ заставило перейти на другую схему терапии — IGEV. После 2 курсов такого интенсифицированного лечения по данным контрольного ПЭТ-КТ-исследования был зарегистрирован полный ответ. Пациентка была направлена на мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови для проведения ВХТ. Однако после сбора клеток CD34+ было отмечено бурное прогрессирование ЛХ. В такой клинической ситуации было предпринято тотальное облучение всего тела, а уже потом кондиционирование R-mini-BEAM. Контроль с помощью ПЭТ-КТ, проведенный через 100 дней после аутоТГСК, оставался положительным. В последующие несколько месяцев была выявлена генерализация ЛХ, в т. ч. и с экстранодальными очагами. В этой связи была применена схема ICE, но эффекта она не дала. Как признаются авторы, информация о спорадических случаях применения бендамустина в подобных клинических ситуациях, имевшаяся к тому времени в медицинской литературе, подтолкнула их к решению прибегнуть к терапии бендамустином.

В отличие от других исследователей они использовали этот «новый старый» препарат при ЛХ не в монорежиме,

а в комбинации с ритуксимабом. Последний выбрали целенаправленно и, как это было уже неоднократно, с подробным описанием в литературе [58–60]. Авторы задавались целью подвергнуть таргетному воздействию в т. ч. и микроокружение опухолевых клеток при ЛХ, состоящее из реактивных клеточных элементов, от которых опухолевым клеткам поступают сигналы к выживанию. Кроме того, есть сведения о том, что в исследованиях *in vitro* бендамустин и ритуксимаб обладают синергизмом [61]. После 4 курсов терапии бендамустином с ритуксимабом по данным контрольного ПЭТ-КТ-исследования был получен полный ответ, пациентка была далее направлена на проведение аллоТГСК с РКСИ. В заключение делается вывод о том, что терапия «спасения» с применением комбинации бендамустин + ритуксимаб может быть высокоэффективной противоопухолевой схемой лечения пациентов с прогрессированием ЛХ после ВХТ с аутоТГСК, а также при многократно рецидивирующем течении заболевания.

БЕНДАМУСТИН ПРИ РЕЦИДИВАХ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Результаты, представленные А.Ж. Moskowitz [44, 45], позволили отнести бендамустин к разряду препаратов, демонстрирующих высокую эффективность при рецидивах и рефрактерном течении ЛХ после нескольких линий предшествующей химиотерапии, включая ВХТ [62]. Более того, как показал опыт М. Мiап и соавт. [63], препарат может оказаться полезным и после множества линий терапии, включая и аллогенную трансплантацию костного мозга (аллоТКМ). В статье представлено 2 клинических наблюдения успешного применения бендамустина при рецидивах ЛХ, развившихся после аллогенной трансплантации.

У первой пациентки в дебюте ЛХ (вариант с нодулярным склерозом) была установлена IVB клиническая стадия с вовлечением легких. После лечения по программе Stanford V был достигнут полный ответ. Однако через несколько месяцев развился рецидив, больная провела ВХТ с аутоТГСК. Однако после данного лечения ПЭТ-КТ-контроль показал сохранение очаговых образований в легких. Далее было проведено 5 курсов по схеме IGEV и был достигнут частичный ответ. С целью достижения дальнейшей циторедукции пациентка получила 2 курса по схеме BEACOPP. Это позволило добиться контроля над опухолью, и пациентке выполнена аллоТКМ. После процедуры неродственной аллоТКМ и приживления трансплантата результаты ПЭТ-КТ-контроля были отрицательными. Однако через год развился рецидив заболевания и начата терапия бендамустином (в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса, каждые 28 дней) в комбинации с ритуксимабом (авторы ссылаются на успешный опыт применения такой комбинации F. Maguagi и соавт. [57]) и инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛф). Лечение было прервано после 2 курсов в связи с гепатотоксичностью. Тем не менее даже после такого относительно непродолжительного лечения результаты ПЭТ-КТ-контроля вновь стали отрицательными. Авторы статьи указывают на то, что бендамустин был назначен в комбинации с ритуксимабом и ИДЛф только в 2 курсах. С целью поддержать состояние полного ответа с интервалом 4 нед. провели

еще две процедуры ИДЛф. Однако через несколько месяцев развился рецидив ЛХ и вновь использовались донорские лимфоциты (7 трансфузий). Со временем у пациентки развилась тяжелая реакция «трансплантат против хозяина», что послужило причиной смерти.

У второго пациента с ЛХ (вариант с нодулярным склерозом) ПВ клинической стадии в дебюте заболевания начато лечение по схеме ABVD. Достигнут только частичный ответ, поэтому далее проведена ВХТ с аутоТГСК. ПЭТ-КТ-контроль после завершения программы терапии показал отсутствие признаков опухоли, однако через год при повторном обследовании был констатирован рецидив ЛХ. С целью подготовки к аллоТГСК было проведено 2 эскалированных курса BEACOPP. Констатирован полный ответ, а после РКСИ была выполнена родственная аллоТКМ. Через 5 мес. развился локальный рецидив ЛХ в лимфоузлах шеи. Полный ответ был получен после проведения дистанционной гамма-терапии на вовлеченную область. Через 1 год после облучения по данным ПЭТ-КТ-исследования был выявлен рецидив в легких и в лимфоузлах ворот печени. Проведено 3 курса монокимиотерапии бендамустином (в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса) и получен полный ответ. Для консолидации полученного эффекта выполнено 2 процедуры ИДЛф. Через 9 мес. вновь был констатирован рецидив заболевания, но предпринятая попытка терапии гемцитабином (Гемзар) успеха не имела. Начата повторная терапия бендамустином по ранее применявшейся схеме. После 4 таких курсов был констатирован полный ответ, для закрепления которого стали использовать ИДЛф.

Авторы статьи подчеркивают высокую эффективность бендамустина даже при повторном его использовании во втором и последующих рецидивах, в т. ч. после аллоТКМ (аллоТГСК). Однако следует отметить, что авторы данной публикации все же не были «пионерами» использования бендамустина при лечении пациентов с рецидивами ЛХ после аллоТГСК. Как уже упоминалось в нашем обзоре ранее, первый опыт применения бендамустина в такой ситуации показан и в клиническом исследовании II фазы при лечении рецидивных и первично-рефрактерных форм ЛХ бендамустином гидрохлоридом [43, 44, 46].

Одной из последних публикаций, отражающих опыт применения бендамустина при лечении непрерывно рецидивирующей ЛХ, оказалась статья G. Corazzelli и соавт., опубликованная «British Journal of Haematology» онлайн 20 ноября 2012 г., а в печатной версии вышедшая в январском номере журнала за 2013 г. [64]. В этой статье авторы анализируют опыт применения данного препарата при лечении 41 пациента с ЛХ, получившего в среднем 4 линии предшествующего противоопухолевого лечения. У 85 % из них рецидивы развились, в т. ч. и после ВХТ с аутоТГСК. Бендамустин назначали в дозе 90–120 мг/м² каждые 21 или 28 дней. После 2–4 курсов терапии общий ответ составил 78 % (29 % — полный, 49 % — частичный). При продлении лечения до 6–8 курсов у 40 % пациентов с частичным ответом констатировано прогрессирование опухоли. Таким образом, общий ответ при пролонгации терапии составил 58 %, а полный ответ — 31 %. АллоТКМ выполнена 2 пациентам с полным ответом и 6 — с частичным. В этой группе медиана безрецидивной и общей выживаемости превысила 11 и 21 мес. соответственно. По заключению авторов, исходы лечения не зависели

ни от химиочувствительности опухоли, ни от наличия в анамнезе трансплантации, ни от дозовой интенсивности терапии бендамустином. Лечение бендамустином хорошо переносилось, и неблагоприятных событий отмечено не было. Авторы полагают, что полученные результаты свидетельствуют о весьма высокой эффективности этого «нового старого» препарата в качестве циторедуктивного средства как на этапе подготовки к аллоТКМ, так и для проведения паллиативного лечения.

БЕНДАМУСТИН КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Бендамустин находит применение не только при многократных рецидивах ЛХ, в т. ч. и после ауто- или аллоТКМ, но и как компонент режимов кондиционирования. В 2011 г. G. Visani и соавт. представили результаты применения комбинации бендамустина, этопозида, цитарабина, мелфалана (ВеЕАМ) в клиническом исследовании I–II фазы [65, 66]. Бендамустин применялся в данной схеме в возрастающих дозах от 160 до 200 мг/м² в дни –7 и –6. Остальные цитостатические средства вводились в таких же дозах, как и в режиме ВеЕАМ. Кармустин в схеме ВеЕАМ заменен на бендамустин. Такой режим кондиционирования применялся у пациентов с рефрактерными/рецидивными неходжкинскими лимфомами ($n = 28$) и ЛХ ($n = 15$).

В I фазу исследования было включено 9 пациентов, и ни у одного из них не наблюдалось дозолимитирующей токсичности бендамустина. Во II фазу исследования было включено 34 пациента, у которых средний срокживания трансплантата до уровня нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составил 10 дней. Летальности, связанной с трансплантацией, не отмечено. При медиане наблюдения 18 мес. 81 % пациентов были в состоянии полного ответа, у 14 % развились рецидивы, а еще у 5 % ответа на проведенное лечение не получено. На показатели выживаемости без прогрессирования влияло два основных фактора: вариант лимфомы и чувствительность опухоли к химиопрепаратам на момент проведения ВХТ. У 9 % пациентов состояние полного ответа на лечение впервые было достигнуто только после ВХТ. По мнению авторов исследования, режим кондиционирования ВеЕАМ безопасен и высокоэффективен при лечении пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением лимфом. Кроме того, полученные данные существенно дополняют более ранние публикации, в которых приводились сведения о том, что бендамустин обладает синергизмом с другими цитостатическими препаратами. Ранее сообщалось о синергизме бендамустина с целым рядом противоопухолевых средств: винкристином и преднизолоном [67], ритуксимабом [61], бортезомибом и ритуксимабом [68], цитарабином [69], алемтузумабом [70], полифенолом куркумином при добавлении в культуры различных лейкозных и миеломных клеточных линий [71], леналидомидом и дексаметазоном [72], паклитакселем [73], лучевой терапией [74, 75].

НОВЫЕ ДАННЫЕ О БЕНДАМУСТИНЕ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА ОТ Э.Д. МОШКОВИЦ

Наш обзор был почти готов к отправке в редакцию журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные

исследования и клиническая практика», когда в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций Национальной медицинской библиотеки США на <http://www.pubmed.gov> появилась свежая статья А.Д. Moskwitz и соавт. [76]. Статья была представлена 17 декабря 2012 г. на сайте «Journal of Clinical Oncology» еще до выхода печатной версии издания. Как оказалось, в этой публикации из Мемориального онкологического центра Слоуна и Кеттеринга подводились итоги уже упоминавшегося в начале нашего обзора клинического исследования II фазы «Бендамустина гидрохлорид при лечении рецидивных и первично-рефрактерных форм лимфомы Ходжкина».

Всего в исследование в конечном итоге включено 36 пациентов. Ответ на лечение бендамустином был оценен у 34 человек. До включения в исследование в анамнезе у больных имелось в среднем 4 линии предшествующего лечения, при этом у 75 % из них развились рецидивы ЛХ, в т. ч. после ВХТ с аутоТГСК. При лечении бендамустином в рамках клинического исследования II фазы общий ответ составил 53 %, включая полный ответ у 12 (33 %) пациентов и частичный — у 7 (19 %). Частота ответа в группе оцениваемых больных составила 56 %. Примечательно, что ответ на лечение бендамустином наблюдался и у больных с имевшей место ранее рефрактерностью к химиотерапии, и у больных с рецидивами после ВХТ с аутоТГСК, и при рецидивах после аллоТГСК. Однако следует заметить, что эффекта от терапии бендамустином не наблюдалось в группе пациентов с рецидивами, которые развились в пределах 3 мес. после ВХТ с аутоТГСК. У ответивших на лечение бендамустином медиана продолжительности ответа составила 5 мес. На аллоТГСК было направлено 5 больных (20 % от числа тех, кто подходил по критериям на аллоТГСК) после терапии бендамустином. Нежелательные явления III степени при использовании бендамустина были редкими и чаще всего проявлялись в виде тромбоцитопении (20 %), анемии (14 %) и инфекционных осложнений (14 %). Авторы делают вывод о том, что результаты клинического исследования II фазы продемонстрировали высокую эффективность бендамустина при терапии рецидивов ЛХ, в т. ч. после ВХТ с аутоТГСК. При этом они подтвердили свои предварительные данные [44] о том, что получение ответа на терапию бендамустином позволяет в дальнейшем успешно проводить аллоТГСК с использованием РКСИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая обзор литературы о «новом старом» бендамустине, совмещающем в себе три функциональных группы (бензимидазольное кольцо, производное азотистого иприта и остаток масляной кислоты) и вызывающем в опухолевых клетках каспаза-зависимый и каспаза-независимый апоптоз вне зависимости от статуса гена *p53*, можно заключить следующее.

Этот «многоликий» препарат показал свою высокую эффективность при:

- лечении рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина;
- использовании его до и после ВХТ с аутоТГСК и аллоТГСК;
- использовании его в качестве компонента режимов кондиционирования (табл. 1).

Таблица 1. Хронология применения бендамустина при лимфоме Ходжкина

Год	Этап применения бендамустина при ЛХ	Источник
1963	Создание бендамустина	W. Ozegowski, D. Krebs [32, 33]
1975	Использование у первичных пациентов	G. Anger et al. [36]
1984	Использование во второй линии у пациентов с резистентностью к МОРР	D. Hoche et al. [38]
1987	Использование в составе альтернирующей схемы CVPP/DVBC при генерализованных стадиях ЛХ	M. Herold et al. [39]
2009	Использование в монорегиме у пациентов с рецидивами ЛХ после ВХТ с аутоТГСК	A.J. Moskowitz et al. [44]
2012	АллоТГСК с РКСИ	A.J. Moskowitz et al. [76]
2010	Использование в монорегиме у пациентов с резистентным течением ЛХ после семи линий химиотерапии	G.M. D'Elia et al. [56]
2011	Выявление выраженных антипролиферативных и проапоптотических свойств бендамустина вне зависимости от статуса гена <i>p53</i> в культурах клеточных линий ЛХ	R. De Flippi et al. [47]
2011	Использование в режиме кондиционирования ВЕЕАМ	G. Visani et al. [65, 66]
2012	Использование в комбинации с ритуксимабом при полирезистентном многократно рецидивирующем течении ЛХ, в т. ч. после ВХТ с аутоТГСК	F. Magyari et al. [57]
2012	Использование в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов (без или с ритуксимабом) при рецидивах после аллоТКМ	M. Mian et al. [63]
2013	Использование в монорегиме у пациентов с многократно рецидивирующим течением ЛХ в качестве этапа подготовки к аллоТКМ или с паллиативной целью	G. Corazzelli et al. [64]

Не вызывает сомнений тот факт, что бендамустин, обладающий только частичной перекрестной резистентностью с другими алкилирующими препаратами и антиметаболитами, становится важным компонентом в арсенале лечебных средств при лимфоме Ходжкина.

Post Scriptum

Авторы обзора имеют и собственный 2-летний опыт применения бендамустина у 14 пациентов при рецидивах и рефрактерном течении лимфомы Ходжкина. Собственные данные будут представлены в следующей публикации.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 1832; 17: 68–114.
- Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hosp. Rep.* 1865; 11: 56–67.
- Sternberg K. Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Z. Heilk.* 1898; 19: 21–90.
- Rosenfield L. Hodgkin's disease: origin of an eponym — and one that got away. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1989; 65: 618–32.
- Winiwarter A. *Arch. Klin. Chir.* 1875; 18: 98–102.
- Trousseau A. De l'adenie. *Clin. Med. De Hotel-Dieu* 1877; III: 609.
- Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposure to X-rays: a preliminary report. *J. Am. Med. Assoc.* 1902; 38: 166–9.
- Goodman L.S., Wintrube M.M., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J. Am. Med. Assoc.* 1946; 132: 126–32.
- De Vita V., Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1967; 8: 13.
- De Vita V., Serpick A., Carbone P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Int. Med.* 1970; 73: 891–5.
- Fairley G.H., Patterson M.J., Scott R.B. Chemotherapy of Hodgkin's Disease with Cyclophosphamide, Vinblastine, and Procarbazine. *Br. Med. J.* 1966; 2(5505): 75–8.
- Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975; 36(1): 252–9.
- Canellios G.P., Anderson J.R., Propert K.J. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327(21): 1478–84.
- Diehl V. Dose-escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. The German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann. Hematol.* 1993; 66(3): 139–40.

15. Connors J.M. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(26): 6400–8.

16. Brenner H., Gondos A., Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch up of older patients. *Blood* 2008; 111: 2977–83.

17. Павлов В.В., Богатырева Т.И., Шахтарина С.В., Даниленко А.А. Оптимизация лучевого компонента в программах комбинированного химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. В кн.: *Терапевтическая радиология. Руководство для врачей.* Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010: 461–505.

Pavlov V.V., Bogatyreva T.I., Shakhhtarina S.V., Danilenko A.A. Optimizatsiya luchevoogo komponenta v programmakh kombinirovannogo himioluchevoogo lecheniya bolnikh limfomoy Hodzhkina. V kn.: *Terapevticheskaya radiologiya. Rukovodstvo dlya vrachey.* Pod red. A.F. Tsyba, Yu.S. Mardynskogo [Optimization of radiotherapy component in combined chemoradiotherapy programs for patients with Hodgkin's lymphoma. In: *Therapeutic radiology. Manual for medical practitioners.* Ed. by A.F. Tsyba, Yu.S. Mardynskiy]. M.: ООО "МК", 2010: 461–505.

18. Ansell S.M., Armitage J.O. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(3): 419–26.

19. Richardson S.E., McNamara C. The Management of Classical Hodgkin's Lymphoma: Past, Present, and Future. *Adv. Hematol.* 2011; 2011: 865870. doi: 10.1155/2011/865870.

20. Holmberg L., Maloney D.G. The role of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011; 9(9): 1060–71.

21. Богатырева Т.И., Павлов В.В., Шкляев С.С. Рецидивы лимфомы Ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии. *Врач* 2012; 11: 5–8.

Bogatyreva T.I., Pavlov V.V., Sklyayev S.S. Retsidivy limfomy Hodzhkina: vozmozhnosti prodleniya zhizni bez vysokodoznoy himioterapii [Hodgkin's lymphoma relapse: possibilities of life prolongation without high-dose chemotherapy]. *Vrach* 2010; 11: 5–8.

22. Павлов В.В. Кровотворение при дистанционной гамма-терапии в условиях ежедневного ритма облучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1973.

Pavlov V.V. Krovotvoreniye pri distantsionnoy gamma-terapii v usloviyakh ezhednevnogo ritma oblucheniya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Hemopoiesis during X-ray therapy using daily rhythm irradiation. Author's summary of dissertation for the degree of Candidate of medical sciences]. M., 1973.

23. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(18): 2183–9.

24. Goyal S.D., Bartlett N.L. Where does brentuximab vedotin fit into the management of patients with Hodgkin lymphoma? *Curr. Hematol. Malign. Rep.* 2012; 7(3): 179–85.

25. de Claro R.A., McGinn K, Kwitkowski V et al. U.S. Food and drug administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(21): 5845–9.

26. Moskowitz A.J. Novel agents in Hodgkin lymphoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2012; 14(5): 419–23. doi: 10.1007/s11912-012-0251-y. Review.

27. Canellios G.P. Brentuximab vedotin and panobinostat; new drugs for Hodgkin's lymphoma — can they make one of medical oncology's chemotherapy success stories more successful? *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(18): 2171–2. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6416.

28. Lemoine M., Derenzini E., Buglio D. et al. The pan-deacetylase inhibitor panobinostat induces cell death and synergizes with everolimus in Hodgkin

lymphoma cell lines. *Blood* 2012; 119(17): 4017–25. doi: 10.1182/blood-2011-01-331421.

29. Guarini A., Minoia C., Giannoccaro M. et al. mTOR as a target of everolimus in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19(7): 945–54.

30. Mandac I., Kolonic S.O. Lenalidomide induced good clinical response in a patient with multiple relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Hematol. Oncol.* 2010; 3: 20. doi: 10.1186/1756-8722-3-20.

31. Kalaycio M. Bendamustine: a new look at an old drug. *Cancer* 2009; 115: 473–9.

32. Ozegowski W., Krebs D. w-[bis-(chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents. *J. Prakt. Chem.* 1963; 20: 178–86.

33. Ozegowski W., Krebs D. IMET 3393, gamma-(1-methyl-5-bis-(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl(2)-buttersäure-hydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste. *Zbl. Pharm.* 1971; 110: 1013–9.

34. Anger G., Hesse P., Kohler P., Baufeld H. Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen Zytostatikum. *Deutsches Gesundheitswes.* 1967; 22: 1079–84.

35. Anger G., Hesse P., Baufeld H. Behandlung des multiplen Myeloms mit einem neuen Zytostatikum. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1969; 48: 2495–500.

36. Anger G., Fink R., Fleischer J. et al. Vergleichsuntersuchungen zwischen Cytostatan und Cyclophosphamid bei der chronischen Lymphadenose, dem Plasmozytom, der Lymphogranulomatose und dem Bronchialkarzinom. *Dt. Gesundheits. Wesen.* 1975; 30: 1280–5.

37. Schnabel R., Jungstend W., Gutsche W. et al. Comparative studies on the cytostatic activity of the nitrogen mustard derivative IMET 3393 and endoxan in three experimental mouse tumors (Ehrlich-ascites-carcinoma, sarcoma 180 solid, leukaemia LAJ 1). *Acta Biol. Med.* 1967; 19: 534–58.

38. Hoche D., Wutke K., Anger G. et al. Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit des DBVCy-Protocolls mit dem ABVD-Protokoll beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom. *Arch. Geschwulstforsch.* 1984; 54(4): 333–42.

39. Herold M., Anger G., Hoche D., Kastner R. Vorläufige Ergebnisse einer zyklisch-alternierenden Chemotherapie (CVPP/DBVCy) bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. *Med. Klin.* 1987; 82(10): 345–9.

40. Dennie T.W., Kolesar J.M. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Ther.* 2009; 31: 2290–311.

41. Cheson B.D., Wendtner C.M., Pieper A. et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10(1): 21–7.

42. Borchmann P., Schnell R., Diehl V., Engert A. New drugs in the treatment of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1998; Suppl. 5: S103–8.

43. <http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper16834.html>.

44. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Gerecitano J. et al. Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma and serves as a bridge to allogeneic stem cell transplant. *Blood* 2009; 114: Abstract 720.

45. Moskowitz A., Perales M., Kewalramani T. et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 158–63.

46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705250?term=Bendamustine+in+Relapsed+and+Primary+Refractory+Hodgkin%27s+Lymphoma&rank=2>

47. De Flippi R., Aldinucci D., Galati D. et al. Effect of bendamustine on apoptosis and colony-initiating precursors in Hodgkin lymphoma cells. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(Suppl.): Abstract e18559.

48. 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 agents. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(1): 309–17.

49. Leoni L.M., Niemeyer C.C., Kerfoot C. et al. In vitro and ex vivo activity of SDX-105 (bendamustine) in drug-resistant lymphoma cells [abstract 1215]. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2004; 45: 278.

50. Friedberg J.W., Cohen P., Chen L. et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(2): 204–10.

51. Konstantinov S.M., Kostovski A., Topashka-Ancheva M. et al. Cytotoxic efficacy of bendamustine in human leukemia and breast cancer cell lines. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; 128(5): 271–8.

52. Leoni L.M., Hartley J.A. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin. Hematol.* 2011; 48(Suppl. 1): S12–23.

53. Furukawa Y., Hiraoka N., Wada T. et al. Mechanisms of action and clinical effectiveness of the newly approved anti-cancer drug bendamustine. *Nihon Yakurigaku Zasshi (Folia Pharmacol. Jpn.)*. 2011; 138(1): 26–32.

54. Beeharry N., Rattner J.B., Belacosa A. et al. Dose dependent effects on cell cycle checkpoints and DNA repair by bendamustine. *PLoS One.* 2012; 7(6): e40342.

55. Стругов В.В., Стадник Е.А., Зарицкий А.Ю. Механизм действия и клиническая эффективность нового алкилирующего препарата бендамустин при хроническом лимфолейкозе. *Клин. онкогематол.* 2011; 4(3): 217–27.

Strugov V.V., Stadnik E.A., Zaritskiy A.Yu. Mekhanizm deystviya i klinicheskaya effektivnost novogo alkiluyushchego preparata bendamustin pri khronicheskom limfoleykoze [Mechanism of action and clinical efficacy of bendamustine, a new alkylating agent, in chronic lymphocytic leukemia]. *Klin. onkogematol.* 2011; 4(3): 217–27.

56. D'Elia G.M., De Anelis F., Breccia M. et al. Efficacy of bendamustine as salvage treatment in a heavily pre-treated Hodgkin lymphoma. *Leuk. Res.* 2010; 34(11): e300–1.

57. Magyar F., Simon Z., Barna S. et al. Successful administration of rituximab-bendamustine regimen in the relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation. *Hematol. Oncol.* 2012; 30(2): 98–100.

58. Jones R.J., Gocke C.D., Kasamon Y.L. et al. Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 113(23): 5920–6.

59. Younes A., Oki Y., McLaughlin P. et al. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(18): 4123–8.

60. Kasamon Y.L., Jacene H.A., Gocke C.D. et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(18): 4129–32.

61. Rummel M.J., Chow K.U., Hoelzer D. et al. In vitro studies with bendamustine: enhanced activity in combination with rituximab. *Semin. Oncol.* 2002; 29(4 Suppl. 13): 12–4.

62. Currin E.S., Gopal A.K. Treatment strategies for Hodgkin lymphoma recurring following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J. Hematol.* 2012; 47(1): 8–16.

63. Mian M., Farsad M., Pescosta N. et al. Bendamustine salvage for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.* 2012; published online 22.07.2012.

64. Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A. et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2013; 160(2): 207–15. doi: 10.1111/bjh.12120. [Epub ahead of print 2012 Nov. 20].

65. Visani G., Malerba L., Stefani P.M. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118(12): 3419–25.

66. Регистрация клинического исследования в Европейском медицинском агентстве (European Medicines Agency): EudraCT #2008-002736-15.

Registratsiya klinicheskogo issledovaniya v Evropeyskom meditsinskom agentstve (European Medicines Agency) [Registration of a clinical study in European Medicines Agency]. *EudraCT #2008-002736-15*.

67. Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J. et al. Bendamustine, vincristine, prednisolone (BOP) in therapy of advanced low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2001; 126(8): 198–202.

68. Friedberg J.W., Vose J.M., Kelly J.L. et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117(10): 2807–12.

69. Visco C., Castegnaro S., Chiaregato K. et al. The cytotoxic effects of bendamustine in combination with cytarabine in mantle cell lymphoma cell lines. *Blood Cells. Mol. Dis.* 2012; 48(1): 68–75.

70. Yong H.X., Linn Y.C., Ong K.H. et al. Chemoimmunotherapy with bendamustine hydrochloride and alemtuzumab demonstrates synergism in T-prolymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 2012; 36(8): e163–5.

71. Alaikov T., Konstantinov S.M., Tzanova T. et al. Antineoplastic and anticlastogenic properties of curcumin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1095: 355–70.

72. Lentzsch S., O'Sullivan A., Kennedy R.C. et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012; 119(20): 4608–13.

73. Loibl S., Doering G., Muller L. et al. Phase II Study with Weekly Bendamustine and Paclitaxel as First- or Later-Line Therapy in Patients with Metastatic Breast Cancer: RiTa II Trial. *Breast Care (Basel)*. 2011; 6(6): 457–61.

74. Rahn A.N., Schilcher R.B., Adamietz I.A. et al. Palliative radiochemotherapy with Bendamustine for advanced recurrent head and neck tumors. *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177(4): 189–94.

75. Bottke D., Bathe K., Wiegel T., Hinkelbein W. Phase I trial of radiochemotherapy with bendamustine in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther. Onkol.* 2007; 183(3): 128–32.

76. Moskowitz A.J., Hamlin P.A. Jr., Perales M.A. et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012 Dec 17 [Epub ahead of print].