

БЕНДАМУСТИН: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

Е.А. Никитин

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Контакты: Евгений Александрович Никитин eugene_nikitin@mail.ru

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов у взрослых. Несмотря на значительные достижения в терапии этого заболевания у молодых пациентов, лечение пожилых больных представляет большую проблему, прежде всего из-за неудовлетворительной переносимости режимов, содержащих пуриновые аналоги. В 2010 г. в России зарегистрирован новый препарат рибомустин, сочетающий в себе свойства алкилирующих соединений и аналогов пуринов. Большое преимущество рибомустина состоит в его низкой токсичности. В нескольких исследованиях показано, что рибомустин эффективен как в ситуации рецидива, так и в терапии 1-й линии больных ХЛЛ. В данном обзоре рассматриваются результаты клинических испытаний рибомустина у больных ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, бендамустин, рибомустин

BENDAMUSTINE: A NEW VIEW ON TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Ye.A. Nikitin

Hematological Scientific Center, Moscow

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent leukemia type in adults. Despite significant achievements in therapy of this disease in young adults, treatment of elderly patients represents the problem, first of all, because of the unsatisfactory acceptability of the regimens containing purine analogues. The new drug — ribomustine — combining properties of alkylating agents and purine analogues is registered in 2010 in Russia. The major advantage of ribomustine is its low toxicity. In several researches it is shown, that ribomustine is effective both in relapse and as front line therapy in CLL patients. Results of clinical studies of ribomustine in CLL patients are discussed in the given review.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, bendamustine, ribomustine

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов у взрослых [1]. В последние годы продолжительность жизни больных ХЛЛ увеличилась благодаря появлению новых высокоэффективных препаратов — аналогов пуринов и моноклональных антител [2–4]. Однако это касается пациентов < 65 лет. У пожилых больных существенного прогресса нет. Между тем ХЛЛ — болезнь людей преимущественно пожилого возраста [5]. Проведение химиотерапии пожилому пациенту с множеством сопутствующих заболеваний представляет собой серьезную задачу. Токсичность лечения является лимитирующим фактором, не позволяющим добиться успеха в этой группе больных. Если обратить внимание на причины смерти, указанные в одном из немногочисленных клинических исследований, посвященных пожилым больным (исследование CLL5 немецкой группы), большинство смертей связано именно с ХЛЛ и его осложнениями, а не с другими причинами [6]. Поэтому поиск нетоксичных вариантов лечения является одной из основополагающих задач в терапии этой болезни.

ХЛЛ в настоящее время неизлечим. Выбор терапии 2-й линии зависит от срока наступления рецидива, от того, какая терапия проводилась исходно и как ее переносил пациент [2]. Любые химиотерапевтические режимы в ситуации рецидива более токсичны, чем в терапии 1-й линии. Рецидивы хуже поддаются терапии нередко именно из-за худшей переносимости больными терапии 2-й и последующих линий, поэтому снижение токсичности химиотерапевтических режимов особенно важно в ситуации рецидива [7–9].

Бендамустин — алкилирующий препарат, синтезированный в Германии. Авторы ставили задачу создать препарат, сочетающий в себе свойства алкилирующего соединения и антиметаболита [10]. Бендамустин широко применялся в Германии для лечения ХЛЛ [11–15], неходжкинских лимфом (НХЛ) [16–20] и множественной миеломы [21, 22]. В США препарат зарегистрирован в марте 2008 г. в качестве терапии 1-й линии у больных ХЛЛ, а также для лечения НХЛ. В России препарат в настоящее время зарегистрирован компанией Астеллас как рибомустин (международное непатентованное название бендамустин).

В данном обзоре приводится характеристика препарата и суммируются результаты клинических исследований бендамустина при ХЛЛ.

Молекула бендамустина

Молекула бендамустина состоит из 3 структурных элементов: мехлорэтаминовой группы, бензимидазолового кольца и масляной кислоты. Мехлорэтамин (мустарген) обладает алкилирующими свойствами, сходными с активностью циклофосфана и хлорамбуцила. Бензимидазоловое кольцо, замещающее бенzenовое кольцо, как в молекуле хлорамбуцила, обладает антиметаболической активностью, сходной с активностью пуриновых аналогов. Наконец, цепь гидроксированной масляной кислоты обеспечивает водорастворимость.

Механизм действия

Механизм действия бендамустина точно не определен. Бендамустин отличается по действию от алкилирующих препаратов и пуриновых аналогов. Полагают, что он вызывает 3 основных эффекта:

- 1) активацию апоптоза в ответ на повреждение ДНК, которая происходит в том числе по альтернативному, независимому от p53 пути;
- 2) подавление механизмов, действующих в сверточной точке митотического цикла;
- 3) повреждение митоза.

Бендамустин вызывает двуцепочечные разрывы ДНК. В отличие от циклофосфана, кармустина и мелфалана бендамустин приводит к более мощному повреждению ДНК: число разрывов больше, они существуют дольше и значительно хуже поддаются репарации, как было показано в исследованиях с использованием в качестве модели клеточной линии рака молочной железы [23]. Тяжелое повреждение ДНК активирует p53, запускает апоптоз и останавливает клеточный цикл в сверточной точке из-за неэффективности механизмов репарации [24]. Значительные изменения клеточного цикла приводят к митотической катастрофе — еще одному пути, активирующему апоптоз [25].

Повреждение ДНК в результате действия алкилирующих препаратов вызывает активацию алкилтрансферазного пути, в результате чего алкильные группы непосредственно удаляются с нуклеотидных оснований. Высокая экспрессия алкилгуанилтрансферазы — один из механизмов лекарственной устойчивости. Эксперименты *in vitro* показывают, что в отличие от других алкилирующих препаратов бендамустин активирует преимущественно эксцизионную репарацию ДНК, в которой участвуют совсем другие ферменты [25]. Таким образом, действие бендамустина не подвержено влиянию одного из важных механизмов лекарственной устойчивости к алкилирующим препаратам [25]. Возможно, это объясняет, почему бендамустин бывает эффективен в случаях рефрактерности к алкилирующим препаратам.

Ни один из описанных механизмов не доказан окончательно. По механизму действия бендамустин напоминает другие алкилирующие препараты, но, как показывают клинические исследования, он эффективен и в ситуации рефрактерности к алкилирующим препаратам. Антиметаболическая активность предполагается исходя из структуры — сходства бензимидазолового кольца со сходным кольцом в молекуле кладрибина и других пуриновых аналогов. Прямых доказательств существования антиметаболической активности нет.

Фармакокинетика

Данные, полученные у больных с рецидивами вялотекущих лимфом, свидетельствуют, что после часовой внутривенной инфузии плазменная концентрация бендамустина подчиняется трехфазной кинетике. Первая фаза быстрого распределения (α -фаза, $t_{1/2}=17$ мин) сменяется промежуточной β -фазой ($t_{1/2}=42$ мин), после которой наступает медленная финальная δ -фаза ($t_{1/2}=110$ ч) [26]. Финальная фаза занимает менее 1% площади под кривой плазменной концентрации. Поэтому принято считать, что период полувыведения препарата составляет около часа. Средний объем распределения препарата составляет 15–20 литров, что говорит о высокой степени связывания с белками плазмы [40]. Средний клиренс равен 265–288 мл/мин/м².

Основным путем метаболизма бендамустина у человека является гидролиз до гидроксibenдамустина и дигидробендамустина. Гидроксibenдамустин выводится с мочой и, в меньшей степени, с желчью [27]. Существует и еще один метаболический путь, по которому бендамустин под действием цитохрома CYP1A2 превращается в 2 метаболически активных соединения альфа-гидроксibenдамустин и N-десметилбендамустин. У человека содержание всех метаболитов бендамустина в плазме составляет 23% от концентрации исходного соединения. Поэтому метаболиты не имеют существенного значения: основной эффект оказывает непосредственно бендамустин. Owen и соавт. установили, что фармакокинетика бендамустина не зависит от пола и возраста, не меняется при умеренном снижении почечной и печеночной функций [26]. Фармакокинетика бендамустина не изучалась у больных с почечной и печеночной недостаточностью. Препарат противопоказан лицам с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин.

Доклинические испытания

В доклинических испытаниях показано, что бендамустин вызывает дозо- и времязависимый апоптоз в первичных культурах клеток В-ХЛЛ, а также в клеточных линиях НХЛ и миеломы NCI-H929, RPMI-8226 и U266 [28–31]. Более того, бендамустин был эффективен в клеточных линиях опухолей, рефрактерных к алкилирующим препара-

ратам [23, 32]. В частности, культуры клеток ХЛЛ, полученные от больных с рефрактерностью, были менее устойчивы к бендамустину, нежели к другим алкилирующим препаратам [28]. В отличие от других алкилирующих препаратов бендамустин обладает антагонизмом с доксорубицином, как было показано в исследованиях *in vitro* [30]. Кроме того, бендамустин демонстрирует только частичную перекрестную резистентность с хлорамбуцилом, циклофосфаном и мелфаланом, что может иметь значение при лечении больных В-ХЛЛ с рефрактерностью к алкилирующим препаратам. Наконец, показан синергизм комбинации бендамустина и ритуксимаба. Исследования на животных и исследования *in vitro* показали значительно большее подавление роста опухолевых клеток и индукцию апоптоза в культуре при сочетанном действии бендамустина и ритуксимаба, причем действие ритуксимаба в этом контексте не зависит от комплемента [33, 34].

Применение бендамустина при ХЛЛ

Монотерапия бендамустином в исследованиях I/II фазы. У пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ было проведено 2 исследования [12, 15]. Bergmann и соавт. провели исследование I/II фазы, в которое включили 16 предлеченных пациентов (медиана возраста 67 лет), получавших, в среднем, 3 варианта терапии [12]. В исследовании была идентифицирована максимально переносимая доза бендамустина — 70 мг/м². Препарат назначали в 1-й и 2-й день каждые 3 недели. Дозолимитирующая токсичность определялась как любые негематологические осложнения $\geq$ 3-й степени или гематологические осложнения $>$ 4-й степени, развившиеся на первом цикле терапии и не связанные с ХЛЛ. Из осложнений, отнесенных в категорию дозолимитирующей токсичности, отмечались лейкопения ($n=2$), анемия ($n=1$), тромбоцитопения ($n=1$), гиперурикемия ($n=1$), повышение трансаминаз ($n=1$) и инфекции ($n=3$). Шесть пациентов были сняты с лечения бендамустином из-за токсичности при приеме в дозах от 70 до 100 мг/м². Из оставшихся 10 пациентов у 9 была получена ремиссия. Анализ эффективности проводился в формате «intent to treat» (по намерению лечить). Общий ответ составил 56% (9 из 16), полная ремиссия была получена у 2 больных (12%), нодулярные частичные ремиссии — у 1 (6%), частичные ремиссии — у 4 (25%), стабилизация — у 2 из 16 (12,5%). Медиана продолжительности ответа составила 43,6 мес (95% доверительный интервал 42,2–45).

В другом исследовании было выявлено, что максимально переносимая доза бендамустина составляет 110 мг/м² [15]. В исследование включено 15 пациентов (медиана возраста 61 год (47–72 лет)). Все пациенты были предлечены, но никто ранее не получал флударабин. Получали ранее $\leq$ 3 вариантов терапии 11 пациентов (73%), $>$ 3 вариантов — 4 (27%). Бен-

дамустин назначали в 1-й и 2-й день каждые 3 нед, больные получали по 6 таких циклов. Дозы эскалировались. При приеме дозы 110 мг/м² наблюдались следующие осложнения: диарея 3-й степени у 1 пациента, билирубинемия 4-й степени у 1 пациента. Гипербилирубинемия 3–4-й степени отмечалась у 4 пациентов. Повышение билирубина в этом исследовании необычно, поскольку это осложнение не описано в других клинических испытаниях. Из гематологических осложнений 4-й степени наблюдались анемия, тромбоцитопения и нейтропения — по 1 случаю. Общий ответ составил 60%, полная ремиссия получена у 26% больных. Медиана продолжительности ответа составила 22 нед (18–27+). Наибольшая эффективность (общий ответ 100%) была у больных, получавших препарат в дозе 100 мг/м². Результаты этих работ свидетельствуют о том, что основной токсичностью бендамустина является миелосупрессия. В обоих исследованиях отмечена гепатотоксичность.

Результаты трех других небольших исследований (Kath и соавт. [14], Aivado и соавт. [11] и Bremer и соавт. [16]) суммированы в таблице 1. Эти исследования трудно интерпретировать, поскольку выборки больных невелики и гетерогенны, а критерии ответа неоднозначны. Так, в исследование Kath и соавт. включали как первичных, так и предлеченных пациентов [14]. Интересно, что частота ремиссий была у них примерно одинакова. Эти исследования также подтвердили, что бендамустин обладает клинической активностью у больных ХЛЛ, в том числе в ситуации рефрактерности к алкилирующим препаратам. Препарат вызывает умеренную миелосупрессию, негематологических осложнений почти нет.

В исследовании Niederle и соавт. бендамустин сравнивали с флударабином у больных с первым рецидивом ХЛЛ [35]. Бендамустин назначали в дозе 100 мг/м² в 1-й и 2-й дни каждые 4 нед, флударабин в дозе 25 мг/м² с 1-го по 5-й день каждые 4 нед. Пациенты получали до 8 циклов терапии. Включено 96 больных, данные о 89 из них доступны анализу. Общий ответ в группе бендамустина составил 78%, число полных ремиссий — 29%, в группе флударабина — 65% и 10% соответственно. Результаты этого исследования предполагают, что бендамустин может составлять альтернативу флударабину.

Монотерапия бендамустином в исследованиях III фазы. Wolfgang Knauf и соавт. провели рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивалась эффективность и переносимость бендамустина и хлорамбуцила у первичных больных ХЛЛ [36]. В исследование было включено 306 больных в возрасте до 75 лет с благоприятным соматическим статусом (0–2 по шкале ВОЗ). Бендамустин назначали в дозе 100 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни ($n=154$) каждые 4 нед; хлорамбуцил в дозе 0,8 мг/кг внутрь с 1-го по 15-й день ($n=144$) каждые 4 нед. К настоящему времени представлены результаты первого промежуточ-

Таблица 1. Исследования монотерапии бендамустина у больных ХЛЛ

Авторы	Фаза	Режим	Число больных	Общий ответ, % (ПР, %)	Медиана бессобытийной выживаемости
Kath 2001 [14]	II	Пациенты < 70 лет — 60 мг/м ² Пациенты > 70 лет — 50 мг/м ² Дни 1–5, каждые 28 дней	Всего 23, предлечены 13	65 (26)	Нет данных
Aivado 2002 [11]	II	100 мг/м ² , дни 1–2, каждые 28 дней	23 с рецидивом и рефрактерностью	67 (29)	ТТР 6 (4–19)
Bremer 2002 [16]	II	60 мг/м ² , дни 1–5, каждые 28 дней	15 с рецидивом и рефрактерностью	93 (7)	Не достигнута
Bergmann 2005 [12]	I/II	70 мг/м ² , дни 1–2, каждые 28 дней	16 с рецидивом и рефрактерностью	56 (13)	Нет данных
Lissitchkov 2006 [15]	I/II	100 мг/м ² , дни 1–2, каждые 28 дней	15 с рецидивом и рефрактерностью	60 (27)	Нет данных
Niederle 2008 [35]	II	В: 100 мг/м ² , дни 1–2, каждые 28 дней F: 25 мг/м ² , дни 1–5, каждые 28 дней	96 больных с рецидивами	В: 78 (29) F: 65 (10)	83 нед против 64 нед
Кнаuf 2009 [36]	III	В: 100 мг/м ² , дни 1–2, каждые 28 дней С: 0,8 мг/кг, дни 1-й и 15-й, каждые 28 дней	319 первичных	В: 68 (31) С: 31 (2)	БПВ (В v С) 21,5 мес против 8,3 мес

ного анализа. Общий ответ составил 68% в группе больных, получавших бендамустин, и 31% в группе получавших хлорамбуцил ($p < 0,0001$), частота полных ремиссий 31% и 2% соответственно. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе бендамустина составила 21,7 мес, в группе хлорамбуцила — 9,3 мес. Данные по осложнениям представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение токсичности бендамустина и хлорамбуцила в исследовании Кнаuf и соавт. [36]

Осложнения	Бендамустин	Хлорамбуцил
Лейкопения	29%	4%
Нейтропения	43%	24%
Тромбоцитопения	12%	10%
Анемия	12%	9%
Со стороны ЖКТ, I–IV степени	32%	22%
Синдром лизиса опухоли	1%	0%
Инфекции III–IV степени	6%	4%
Кожные сыпи	5%	4%

В исследовании показана высокая эффективность и приемлемая токсичность бендамустина в терапии 1-й линии ХЛЛ. На основании результатов этого исследования бендамустин был зарегистрирован в США в качестве терапии 1-й линии больных ХЛЛ. В настоящее время немецкой группой по изучению ХЛЛ проводится

большое рандомизированное исследование, сравнивающее схемы BR и FCR.

Комбинированная терапия

В трех исследованиях I и II фазы бендамустин испытывался в сочетании с митоксантроном [37], ритуксимабом [13], а также в сочетании с обоими препаратами [38] у больных ХЛЛ.

Koppler и соавт. представили результаты исследования комбинации бендамустина и митоксантрона у 22 предлеченных больных (59% мужчин; медиана возраста 71 год (53–86 лет)) [37]. Доза бендамустина эскалировалась от 80 до 240 мг/м² на курс. Восемь больных получили 150 мг/м² на курс, 6 больных — 240 мг/м² на курс. Доза митоксантрона составила 8–10 мг/м² на курс. Полная ремиссия была получена у 6 пациентов (27%), частичная ремиссия — у 13 (59%), общий ответ составил 86%. Наибольшая эффективность бендамустина наблюдалась у больных, получавших 150 мг/м² на курс (87,5%). При медиане срока наблюдения 20 мес медиана общей выживаемости была 39 мес (6–50 мес), медиана БПВ — 10 мес (4–22 мес). Нейтропения 3–4-й степени тяжести наблюдалась в 64% случаев, анемия — в 41%, тромбоцитопения — в 36%, фебрильная нейтропения — в 27%. Инфекции 3-й степени наблюдались у 4 из 6 больных, получивших бендамустин в дозе 240 мг/м² на курс. Таким образом, доза 240 мг/м² слишком высока — она вызывает осложнения, которые приводят к задержке получения терапии и снижению эффективности.

Основанием к сочетанию бендамустина с ритуксимабом является синергизм этих препаратов *in vitro* [34].

Немецкая группа исследовала эту комбинацию в многоцентровом исследовании у больных с рецидивами и рефрактерностью к флударабину [13]. Всего в исследование был включен 81 больной. Предварительные данные по эффективности и безопасности доступны для 24 и 31 пациента соответственно. Медиана возраста пациентов 67,3 года; 71% больных были > 65 лет. Ранее больные получали 2 и более вариантов терапии (от 1 до 3). Общий ответ составил 67%, полная ремиссия была получена у 3 больных (13%), частичная ремиссия — у 13 больных (54%). Анализ токсичности доступен 135 циклов у 31 пациента. Самыми частыми были осложнения, обусловленные миелотоксичностью и последующими инфекциями. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 15 больных (11% циклов), тромбоцитопения — у 17 больных (13% циклов), анемия — у 9 больных (7% циклов), гемолиз — у 1 пациента, аллергические реакции — у 2 больных (1% циклов). Инфекции 3–4-й степени тяжести отмечались у 6 больных на 4% циклов. Было сообщено о 6 смертях: 2 случая (пневмония и уrosepsis) были расценены как связанные с лечением, в 2 случаях (инфаркт миокарда и сепсис) связь с лечением не определена, 2 больных умерли от прогрессии ХЛЛ.

Weide и соавт. исследовали комбинацию бендамустина, ритуксимаба и митоксантрона у больных с рецидивами и рефрактерными формами НХЛ [38]. Всего в исследование было включено 54 пациента, из них 22 — с ХЛЛ. Медиана числа линий в анамнезе — 2,5 (1–7); 27% больных ранее получали флударабин. Общий ответ на лечение составил 96%, полная ремиссия была получена у 5 больных (23%), частичная — у 16 (73%). Медиана БПВ составила 17 мес. Данные по токсичности были представлены для всей выборки больных. Лейкопения 3–4-й степени наблюдалась у 50% больных, нейтропения — у 54%, анемия — у 7% и тромбоцитопения — у 15%. Из негематологических осложнений наблюдались стоматит (4%), реакции гиперчувствительности (7%), инфекции без нейтропении (2%). Госпитализация не потребовалась ни в одном случае.

Рекомендации по введению бендамустина

В клинических исследованиях использовали разные дозы бендамустина, в зависимости от того, применялся ли он в виде монотерапии или в комбинации, а также в зависимости от типа опухоли. В трех исследованиях

больные ХЛЛ получали бендамустин в дозе 100 мг/м² в 1-й и 2-й день каждые 4 нед (табл. 1) [36]. У больных с рецидивами, в особенности после флударабина, препарат может назначаться в более низких дозах — по 70 мг/м² в 1-й и 2-й дни.

Перед введением порошок бендамустина растворяется водой для инъекций и разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия [39, 40].

Содержимое флакона 25 мг разводят в 10 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения.

Содержимое флакона 100 мг разводят в 40 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения.

Полученный бесцветный прозрачный концентрат содержит 2,5 мг/мл бендамустина. После 5–10 минутной экспозиции необходимая доза рибомустина растворяется в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузии. Химическая и физическая стабильность данного раствора сохраняется на протяжении 5 часов при комнатной температуре и 5 дней при хранении в холодильнике.

С микробиологической точки зрения препарат следует вводить сразу же после приготовления раствора, если метод разведения не исключает возможности его микробного обсеменения.

Заключение

Бендамустин — уникальный алкилирующий препарат, с особыми структурными характеристиками, которые отличают его от обычных алкилирующих препаратов. В течение нескольких десятилетий бендамустин использовали в Германии для лечения как гематологических, так и солидных опухолей. Препарат зарегистрирован в США в качестве терапии 1-й линии у больных ХЛЛ. В настоящее время немецкой группой по изучению ХЛЛ проводится большое рандомизированное исследование, в котором сравниваются режимы FCR и BR. Безопасность бендамустина выгодно отличает его от флударабина и других химиопрепаратов. Бендамустин может также успешно применяться у такой сложной группы пациентов, как больные с аутоиммунной гемолитической анемией, иммунной тромбоцитопенией. Большие перспективы связаны с применением бендамустина в комбинированных курсах химиотерапии в сочетании с моноклональными антителами и другими цитостатиками.

Л и т е р а т у р а

1. American Cancer Society [Web site]. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>. Accessed: November 1, 2008.
2. National Comprehensive Cancer Network [Web site]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3. 2008. Available at: <http://www.nccn.org>

3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): first-line treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:285–99.
4. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic

- lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:4079–88.
5. National Cancer Institute [Web site]. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2005. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/. Accessed: November 1, 2008.

6. Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009 Oct 15;114(16):3382–91.
7. Wierda W.G., Kipps T.J., Keating M.J. Novel immune-based treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6325–32.
8. Keating M.J., O'Brien S., Kontoyiannis D. et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1755–62.
9. Nabhan C., Shanafelt T.D., Kay N.E. Controversies in the front-line management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2008;32:679–88.
10. Gandhi V. Metabolism and mechanisms of action of bendamustine: rationales for combination therapies. *Semin Oncol* 2002;29:4–11.
11. Aivado M., Schulte K., Henze L. et al. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin Oncol* 2002;29:19–22.
12. Bergmann M.A., Goebeler M.E., Herold M. et al. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica* 2005;90:1357–64.
13. Fischer K., Stilgenbauer S., Schweighofer C.D. et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicentre phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2007;110:913A (Abstract 3106).
14. Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J. et al. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:48–54.
15. Lissitchkov T., Arnaudov G., Peytchev D. et al. Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:99–104.
16. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's-lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:603–9.
17. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 2001;12:725–9.
18. Herold M., Schulze A., Niederwieser D. et al. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:105–12.
19. Koenigsmann M., Knauf W., Herold M. et al. Fludarabine and bendamustine in refractory and relapsed indolent lymphoma – a multicenter phase I/II trial of the East German Society of Hematology and Oncology (OSHO). *Leuk Lymphoma* 2004;45:1821–7.
20. Rummel M.J., Al-Batran S.E., Kim S.Z. et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383–9.
21. Knop S., Straka C., Haen M. et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287–8.
22. Ponisch W., Mitrou P.S., Merkle K. et al. 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 treatment with melphalan and prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205–12.
23. Strumberg D., Harstrick A., Doll K. et al. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs* 1996;7:415–21.
24. 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.
25. 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;14:309–17.
26. Owen J.S., Melhem M., D'Andrea D. et al. Population pharmacokinetics of bendamustine and metabolites in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacol Ther* 2008;83(Suppl 1):54.
27. 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.
28. Schwanen C., Hecker T., Hubinger G. et al. In vitro evaluation of bendamustine induced apoptosis in B-chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:2096–105.
29. 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;128:271–8.
30. Chow K.U., Boehrer S., Geduldig K. et al. In vitro induction of apoptosis of neoplastic cells in low-grade non-Hodgkin's lymphomas using combinations of established cytotoxic drugs with bendamustine. *Haematologica* 2001;86:485–93.
31. Gaul L., Mandl-Weber S., Baumann P. et al. Bendamustine induces G2 cell cycle arrest and apoptosis in myeloma cells: the role of ATM-Chk2-Cdc25A and ATMp53-p21-pathways. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:245–53.
32. Leoni L.M., Bailey B., Niemeyer C.C. et al. In vitro and ex vivo activity of SDX-105 (bendamustine) in drug-resistant lymphoma cells. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2004;45:1215.
33. Chow K.U., Sommerlad W.D., Boehrer S. et al. Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases. *Haematologica* 2002;87:33–43.
34. 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.
35. Niederle N., Balleisen L., Heit W. et al. Bendamustine vs fludarabine as second line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia – first interim results of a randomized study. *Ann Oncol*;19 (Suppl 4), iv194 (2008) (Abstract 379).
36. Knauf W., Lissitchkov T., Aldoud A. et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic Leukemia (BCLL): results of an international phase III study *J Clin Oncol* 2009;Vol 27;N26:4378–84.
37. Koppler H., Heymanns J., Pandorf A. et al. Bendamustine plus mitoxantrone—a new effective treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2004;45:911–3.
38. Weide R., Pandorf A., Heymanns J. et al. Bendamustine/mitoxantrone/rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemioimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2445–9.
39. Treanda® (bendamustine hydrochloride) for Injection [prescribing information]. Frazer, PA: Cephalon, Inc; 2008.
40. Инструкция по медицинскому применению препарата рибомустин.