

Национальный институт рака, Киев

# БЕНДАМУСТИН В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ



И.А. Крячок, И.Б. Титоренко,  
О.И. Новосад

Адрес:

Крячок Ирина Анатольевна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
E-mail: irina.kryachok@unci.org.ua

**Ключевые слова:** бендамустин, множественная миелома, рецидив, полихимиотерапия, АТСК.

Бендамустин — цитотоксический препарат, обладающим свойствами алкилирующих агентов и аналогов пурина, который получил второе рождение и доказал свою эффективность при терапии неходжкинских лимфом, лимфомы Ходжкина и множественной миеломы. В данной статье представлен перечень исследований, которые демонстрируют эффективность бендамустина как в монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами у первичных пациентов с множественной миеломой, у больных с рецидивами или резистентностью к лечению.

За последние 20 лет констатируют постоянное повышение уровня заболеваемости множественной миеломой (ММ) во всем мире. В США в 2011 г. зафиксировано 20 520 новых случаев ММ, в Европе ежегодно регистрируют примерно 10–15 тыс. впервые заболевших. Болезнь чаще возникает у представителей негроидной (9,8 случая на 100 тыс. населения), чем европеоидной расы (4,3 на 100 тыс. населения). Соотношение мужчин и женщин составляет 3:2, средний возраст пациентов — 62 года [1].

В Украине, согласно данным Национального канцер-регистра, в 2012 г. выявлено 769 случаев ММ [2], заболеваемость составляет 1,7 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость мужского и женского населения существенно не отличается. Большинство случаев ММ составляют больные в возрасте >60 лет.

Проблема лечения пациентов с ММ — одна из самых актуальных в современной онкогематологии. Прогноз и продолжительность жизни больных ММ зависят от типа и стадии миеломы, группы риска. 5-летняя выживаемость пациентов с ММ в среднем не превышает 40%. До внедрения высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток (ТСК) медиана выживаемости больных при применении различных режимов химиотерапии не превышала 36 мес, при внедрении этого метода — увеличилась до 50 мес.

За последние 10 лет в результате появления таргетных препаратов (иммуномодуляторы (IMiDs) — талидомид, леналидомид, ингибитор протеасом — бортезомиб) значительно расширились возможности лечения пациентов с ММ [3]. Достижение высокого уровня ответа на терапию позволило увеличить общую выживаемость (ОВ) среди больных как молодого, так и пожилого возраста [3–8]. Несмотря на это, ММ остается неизлечимым заболеванием; почти у всех пациентов возникает рецидив [9].

Согласно международным рекомендациям при впервые выявленной ММ стандартом лечения пациентов в возрасте <65 лет, не имеющих существенных сопутствующих заболеваний, является терапия индукции талидомидом, леналидомидом или бортезомибом с последующим курсом мелфалана в высоких дозах и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК) [12].

На сегодня стратегия терапии пациентов с ММ основывается также на определении групп риска согласно молекулярно-генетическому анализу (высокий, стандартный и промежуточный). Известно, что у пациентов с транслокацией t(4;14) при проведении терапии леналидомидом и дексаметазоном уровень ОВ ниже, чем у пациентов без транслокации t(4;14). Также больные с ММ группы высокого риска (наличие t(4;14), t(14;16), del1, гена Iq), получавшие талидомид, достигают полного или частичного ответа на терапию значительно реже, чем пациенты групп стандартного и промежуточного риска [10, 11]. Терапия с применением бортезомиба в монорежиме у пациентов с t(4;14) увеличивает ОВ в сравнении с пациентами с делецией 17p [13]. Таким образом, схемы лечения, содержащие леналидомид или талидомид, рекомендованы для пациентов группы стандартного риска, а схемы, в которые включен бортезомиб, — для больных групп промежуточного и высокого риска [14–16].

Несмотря на то что новые препараты позволили достичь повышения уровня безрецидивной выживаемости (БРВ), почти у всех пациентов с ММ происходит рецидив заболевания и/или развитие резистентности. Это связано с тем, что в клетках ММ могут проявляться различные внутренние генетические механизмы лекарственной устойчивости, например мутации гена TP53. Кроме того, клетки ММ часто приобретают

устойчивость к стандартной химиотерапии во время клональной эволюции [17–19].

Клинические испытания новых препаратов: ингибиторов протеасом (карфилзомиб, маризомиб и MLN9708), новых иммуномодуляторов (помалидомид), эпигенетических препаратов (ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), вориностат и панобиностат), моноклональных антител (элотузумаб и силтуксимаб), препаратов таргетной терапии (ингибиторы NF-κB, АКТ) и химиотерапевтических препаратов (бендамустин) являются многообещающими в связи с низкой токсичностью и достаточно высокой эффективностью [20].

### БЕНДАМУСТИН

Бендамустин является уникальным химиотерапевтическим препаратом, обладающим свойствами алкилирующих агентов и аналогов пурина. Бендамустин был синтезирован в 1963 г. W. Ozegowski и соавторами [21] в Institute for Microbiology and Experimental Therapy, Йена, Германия (бывшая Германская Демократическая Республика). Впервые применен в 1969 г. у пациентов с ММ, позже его стали использовать для лечения больных лимфомой Ходжкина и индолентной неходжкинской лимфомой [22–24]. Несмотря на то что препарат широко применялся, имеется лишь несколько клинических испытаний того периода. С начала XXI века бендамустин неоднократно изучали в исследованиях при лечении пациентов с ММ [25–31].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ММ

#### Терапия бендамустином первичных пациентов с ММ

Бендамустин широко исследовали при лечении первичных больных с ММ как в монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами. В III фазу рандомизированного исследования сравнивали эффективность комбинации бендамустина с преднизолоном (ВР) и мелфалана с преднизолоном (МР) у первичных больных с ММ (131 пациент) [32]. Больные получали преднизолон в 1–4-й дни, в комбинации с бендамустином (150 мг/м<sup>2</sup>) — в 1-й и 2-й дни или мелфаланом (15 мг/м<sup>2</sup>) в 1-й день 28-дневного цикла. Общий ответ на терапию был достигнут у 75 и 70% пациентов группы ВР и МР соответственно. Однако у больных, получавших терапию с бендамустином, чаще удавалось достичь полной ремиссии (ПР) (32% против 13%;  $p < 0,01$ ) с более коротким временем достижения максимального ответа (6,8 против 8,6 курса;  $p < 0,02$ ). Кроме того, продолжительность ремиссии также была больше в группе ВР (14 мес против 10 мес;  $p < 0,02$ ), хотя ОВ достоверно не различалась (32 мес против 33 мес).

Количество пациентов, получавших бендамустин и нуждавшихся в снижении дозы из-за лейкопении, составило 8,6% против 4,1% в группе МР, вследствие тромбоцитопении — 1,8% против 0,9% соответственно. Однако у больных, принимавших бендамустин, отмечали более высокое качество жизни и менее интенсивный болевой синдром, чем у пациентов, получавших терапию МР. Исходя из этих результатов, комбинацию ВР рассматривают в качестве терапии первой линии у пациентов с ММ, не являющихся кандидатами для трансплантации [32].

Недавно опубликованы предварительные данные, полученные в клиническом исследовании по изучению комбинации бендамустина, бортезомиба и дексаметазона в качестве лечения первой линии у пациентов с ММ, которые не являлись кандидатами для высокодозной терапии [33]. Первая схема лечения (схема А) состояла из бендамустина 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни, бортезомиба 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1; 4; 8 и 11-й дни и дексаметазона 40 мг в 1; 2; 3 и 4-й дни 28-дневного цикла. В результате высокой токсичности данная комбинация была заменена следующей (схема В): бендамустин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1; 8 и 15-й дни и дексаметазон 20 мг в 1; 2; 8; 9; 15 и 16-й дни каждые 28 дней. Пациенты получили 8 курсов терапии или после достижения ПР еще 2 курса, но не более 10 курсов. В обеих схемах больные получали поддерживающую терапию бортезомибом. 18 пациентов получали схему А, 10 пациентов лечились по схеме В. Средний возраст пациентов составил 75 и 72,5 года в группах А и В соответственно, остальные исходные характеристики также были сопоставимы.

Зафиксирована сходная гематологическая токсичность в обеих группах, III степень токсичности — у 33% больных, лечившихся по схеме А, в 40% случаев — в группе получавших лечение по схеме В. Негематологическая токсичность III и IV степени развилась у 72% пациентов группы А и у 60% — группы В. Частота и тяжесть возникшей нейропатии были значительно выше при применении схемы А. В группе А она составила 72%, причем на III и IV степень приходилось 56%; в группе В — 40%, при этом отмечали нейропатию только I степени. У 44% пациентов в группе А развилась герпетическая инфекция, а группе В не было зарегистрировано ни одного случая вирусного заболевания. Частота общего ответа на лечение была схожей: 78% (56% — более чем хорошая частичная ремиссия — ЧР) против 90% (40% — более чем очень хорошая частичная ремиссия — ОХЧР) в схемах А и В соответственно. Таким образом, применение лечения по схеме В снижает

токсичность при сохранении эффективности лечения [33].

#### Терапия бендамустином пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ММ

S. Knor и соавторы представили данные I фазы исследований с эскалацией дозы бендамустина у 31 пациента с ММ в возрасте <70 лет с рецидивом после высокодозной химиотерапии и АТСК [34]. Начальная доза составила 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни каждые 28 дней с постепенным повышением дозы до 100 мг/м<sup>2</sup>. Отмечали умеренную токсичность, в основном гематологическую II степени. Суммарная эффективность терапии составила 55%, средняя БРВ больных, которые получали терапию в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, — 26 нед, тогда как у пациентов, получающих терапию в дозе 90 или 100 мг/м<sup>2</sup>, — 36 нед [34].

M. Michael и соавторы опубликовали результаты ретроспективного анализа данных 39 пациентов с рецидивом ММ или резистентных к терапии, получавших «терапию отчаяния» бендамустином [35]. Доза бендамустина составила 80–150 мг в 1-й или 2-й день 28-дневного цикла; проведено от 1 до 10, в среднем 3 курса бендамустина. 39% пациентов принимали только бендамустин, оставшиеся 61% — в комбинации со стероидами. Токсичность была низкой или умеренной и преимущественно проявлялась гематологическими нежелательными явлениями. Среди негематологических нежелательных явлений преобладали гастроэнтерологические жалобы. Суммарная эффективность терапии составила 36% (полный ответ не зарегистрирован); медиана бессобытийной выживаемости и ОВ составили 7 и 17 мес соответственно [35].

G. Damaж и соавторы сообщают о наблюдении 110 пациентов, получавших бендамустин, с рецидивами ММ или резистентных к терапии [36]. Начальная доза бендамустина варьировала от 60 до 150 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й день каждые 4 нед; среднее количество курсов составило 4 (1–13). Кроме того, пациенты получали различные дозы стероидов. Общая эффективность терапии составила 30%, включая 2% полного ответа. Средняя БРВ и ОВ составили 9,3 и 12,4 мес соответственно [36].

I. Hrusovsky и соавторы впервые сообщили о безопасности и эффективности комбинированной схемы с использованием бортезомиба (1–1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1; 4; 8; 11-й дни), бендамустина (60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни) и дексаметазона (24 мг *per os* в 1–3-й и 8–10-й день), которую применяли у 40 пациентов с рецидивом ММ до достижения наилучшего ответа [37]. Больные получили в среднем 4 курса терапии (от 2 до 6 курсов). Средний возраст пациентов составил 66 лет (51–86 лет). Основными проявлениями

токсичности были утомляемость и тромбоцитопения легкой степени. У 8 пациентов зарегистрировали нейропатию, требующую лечения (большинство из них ранее принимали талидомид), у 9 пациентов — опоясывающий лишай. Общий ответ на лечение отмечали у 85% больных, из них у 25% достигнута ОХЧР. Положительный ответ на лечение часто отмечали уже в начале 2-го курса. Продолжительность ЧР составила около 8 мес (2–26 мес) [37].

R. Fenk и соавторы использовали комбинацию бортезомиба, дексаметазона и бендамустина для лечения рецидивирующих или рефрактерных к лечению пациентов с ММ [38]. В соответствии с протоколом лечения, бортезомиб применяли как монотерапию (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1; 4; 8 и 11-й дни), в последующем на 1-м этапе лечения к терапии добавляли дексаметазон (40 мг в 1; 4; 8 и 11-й дни), а у пациентов с непродолжительной ремиссией на 2-м этапе применяли и бендамустин (50–100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день). Из 38 включенных в исследование пациентов 7 получали терапию тремя препаратами, в этой группе больных в 57% случаев достигнута ЧР и у 29% — минимальный ответ. У пациентов, получивших комбинацию с бендамустином, с большей частотой развивалась цитопения, они чаще нуждались в гемотрансфузии, по сравнению с другими исследователями группами.

H. Ludwig и соавторы также сообщили о безопасности и эффективности схемы, включающей бендамустин (70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни), бортезомиб (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1; 4; 8 и 11-й дни), дексаметазон (20 мг в 1; 4; 8; 11-й дни), у 76 пациентов с рецидивными и резистентными формами ММ; средний возраст больных составил 65 лет (40–68 лет) [39]. Общий ответ на лечение (больше чем ЧР) отмечен у 43 (65,2%) из 66 участников, 14 (21,2%) больных достигли ПР или почти ПР, 11 (16,7%) — ОХЧР и 18 (27,3%) — ЧР. В исследованной когорте БРВ и ОВ составили 9,7 и 21 мес соответственно. Наличие неблагоприятных цитогенетических аномалий и большое количество предшествующих курсов лечения не повлияли отрицательно на результаты лечения, в то время как предшествующая терапия леналидомидом оказалась независимым прогностическим маркером, связанным с низкой частотой ответа на лечение и сокращением времени до развития рецидива.

Verenson и соавторы опубликовали результаты I/II фазы клинических исследований у больных с рецидивом или рефрактерным течением ММ, которые получали бендамустин в дозе 50; 70 или 90 мг/м<sup>2</sup> (1-й и 4-й дни) и бортезомиб в дозе 1,0 мг/м<sup>2</sup> (1; 4; 8 и 11-й дни) в течение восьми 28-дневных циклов [40].

В исследование включены 40 пациентов, средний возраст которых составил 67 лет. Максимальная переносимая доза бендамустина составила 90 мг/м<sup>2</sup>, бортезомиба — 1,0 мг/м<sup>2</sup>. Лечение осложнялось гематологической токсичностью III и IV степени (нейтропению отмечали у 50% пациентов, тромбоцитопению — у 30%). Общий ответ на терапию достигнут у 48% больных (1 — ПР, 2 — ОХЧР, 9 — ЧР и 7 — минимальный ответ), среди получавших максимальную переносимую дозу бендамустина (90 мг/м<sup>2</sup>) — у 52% (16/31), у принимавших прежде бортезомиб (31 пациент) или алкилирующие препараты (28 больных) — у 42 и 46% соответственно [39].

Кроме того, W. Ponisch и соавторы представили данные ретроспективного анализа, проведенного у больных ММ с рецидивами и резистентностью к терапии, принимавших бендамустин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1; 4; 8 и 11-й дни и преднизолон 1 мг в 1; 2; 4; 8 и 11-й каждый 21 день [40]. В анализ включены 78 пациентов, средний возраст которых составил 62 года. У 12 из них доза бендамустина была впоследствии повышена до 120 мг/м<sup>2</sup>. Пациенты получили в среднем 2 цикла терапии (1–7), у большинства больных (54 пациента, 69%) ответ на терапию регистрировали уже после 1-го цикла. Общий ответ на лечение отмечали у 69%, у 3 человек — ПР, у 10 — почти ПР, у 10 — ОХЧР и у 31 — ЧР. Средняя БРВ и ОВ (45 пациентов) составили 11 и 50 мес соответственно, но для 33 больных с гематологической токсичностью III–IV степени среднее время без прогрессирования и ОВ составили лишь 3 мес (p=0,05) и 5 мес (p=0,001) соответственно. Таким образом, лечение сопровождалось хорошей переносимостью, а небольшое количество значительных побочных эффектов развивалось лишь у пациентов с выраженной гематологической токсичностью, обусловленной предшествовавшим лечением.

Опубликованы предварительные данные исследования IFM-2009-01, сравнивающего безопасность и эффективность бендамустина (70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни), бортезомиба (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1; 8; 15 и 22-й дни) и дексаметазона (20 мг в 1; 8; 15 и 22-й дни) у пациентов с ММ в возрасте >65 лет с первым рецидивом или резистентностью к терапии первой линии [41]. Проведено 6 циклов терапии. Пациентам, у которых получен положительный ответ на лечение, проведено 6 дополнительных курсов поддерживающей терапии с периодичностью 1 раз в 2 мес. Лечение получили 73 пациента, средний возраст которых составил 75,8 года (66–86 лет). Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени были нейтропения (21,9%), сепсис (19,2%) и желудочно-кишечные осложнения (12,3%);

только у 2 пациентов (2,7%) отмечены периферическая нейропатия III степени. Общий ответ на лечение получен у 67,1% больных, из которых у 9 регистрировали ПР, у 10 — ОХЧР, у 28 — ЧР. 6-месячная БРВ составила 67,1%, а ОВ — 80,8%. Прогностически неблагоприятными факторами ответа на терапию были повышение уровня бета-2-микроглобулина >3,5 мг/л, делеция 17p и мужской пол [42].

Комбинацию бендамустина (60 мг/м<sup>2</sup> в 1; 8 и 15-й дни), преднизолон (100 мг в 1; 8; 15 и 22-й дни) и талидомида изучали в I фазу исследований у 28 пациентов с рецидивом ММ [49]. Общий ответ на лечение достигнут у 86% пациентов (у 4 — ПР). Положительные результаты терапии отмечены после проведения по меньшей мере 2 циклов. Средняя БРВ составила 11 мес, а ОВ — 19 мес.

В недавнем исследовании E. Grey-Davies и соавторы оценивали безопасность и эффективность комбинации бендамустина, талидомида и дексаметазона у 23 пациентов с ММ с рецидивом или рефрактерностью к лечению. Все больные в прошлом получали многокомпонентное лечение, у каждого из них были применены препараты в среднем 5 разных групп (от 3 до 7) [43]. Пациенты получали бендамустин (60 мг/м<sup>2</sup> в 1; 8 и 15-й дни), дозу талидомида повышали от 50 до 200 мг/сут, в зависимости от переносимости препарата; а также дексаметазон (20 мг в 1; 2; 8; 9; 15; 16; 21 и 22-й дни) курсом 28 дней. У 61% больных регистрировали положительный ответ на лечение: ПР — в 4% случаев, ЧР — в 22%, минимальный ответ — в 17% и стабилизацию процесса в 17% случаев. Среднее время достижения максимального ответа на лечение составило 3 мес (1–5 мес), средняя БРВ и ОВ — 3 и 13 мес соответственно. У 9 пациентов развивалась гематологическая токсичность III–IV степени, негематологическая токсичность была связана с приемом дексаметазона, талидомида или прогрессированием миеломы. У 13 пациентов в связи с выявленной гематологической токсичностью прием бендамустина на 15-й день отменен.

Получены новые данные об эффективности комбинации бендамустина с леналидомидом и дексаметазоном у 29 рецидивирующих или рефрактерных к лечению пациентов с ММ в I и II фазу исследования [44]. В среднем пациенты до исследования получали препараты 3 различных групп (от 1 до 6 групп); в 69% случаев больные получили ранее АТСК. Установлена максимальная переносимая доза препаратов в этой комбинации: бендамустин — 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, леналидомид — 10 мг в 1–21-й день, дексаметазон — 40 мг ежедневно, курсы проводили каждые 28 дней. Общий ответ на лечение был достигнут у 76% пациентов, у 24% — ОХЧР. Средняя БРВ со-

ставила 6,1 мес, у 20% пациентов — 1 год. Побочные эффекты III, IV степени включали нейтропению, тромбоцитопению, анемию, гипергликемию и повышенную утомляемость.

В 2012 г. S.K. Kumar и соавторы представили предварительные данные исследования I/II фазы, целью которого были определение максимальных переносимых доз бендамустина и леналидомида в комбинации с дексаметазоном у пациентов с ММ с рецидивами или рефрактерностью к лечению (фаза I) и оценка эффективности этой комбинации (фаза II) [45]. Бендамустин применяли в дозе 50–100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни 28-дневного цикла, леналидомид — в дозе 15–25 мг в 1–21-й день и дексаметазон — 40 мг ежедневно. В исследовании было включено 72 пациента, средний возраст составил 62,1 года (40–86 лет). Среднее количество предыдущих курсов лечения — 3 (1–5 курсов), 74% пациентов ранее получили АТСК. По результатам I фазы исследования, максимальная переносимая доза составила для бендамустина 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, для леналидомида — 25 мг в 1–21-й день и для дексаметазона — 40 мг ежедневно. По результатам I фазы 12 (57%) пациентов из 21 достигли ЧР, в то время как в исследовании II фазы 17 (40%) из 43 пациентов выбыли из исследования до получения запланированных 6 циклов.

## РОЛЬ БЕНДАМУСТИНА В МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И АТСК

W. Ponisch и соавторы провели ретроспективный анализ эффективности терапии бендамустином с последующей АТСК у 56 пациентов с ММ [46]. Средний возраст больных составил 58 лет (31–72 года), среднее количество курсов бендамустина — 3 (от 1 до 10), кумулятивная доза препарата — 120–2400 мг/м<sup>2</sup>. Для мобилизации стволовых клеток применяли циклофосфамид (в дозе 4 г/м<sup>2</sup> у 33 пациентов и 7 г/м<sup>2</sup> — у 4). Результат ТСК был успешным у 54 (96%) из 56 пациентов. В среднем проведено 2 процедуры афереза (диапазон 1–7). Среднее количество CD34+ клеток составило 5,5 (1,7–20,4) × 10<sup>6</sup>/кг. Таким образом, анализ показал, что терапия бендамустином не снижает возможность успешной коллкции стволовых клеток для последующей АТСК.

Так как у больных с ММ бендамустин продемонстрировал высокую эффективность с приемлемой токсичностью в виде миелосупрессии, T.M. Mark и соавторы провели I фазу исследования, целью которого являлось получение ответа на вопрос, приведет ли добавление бендамустина при кондиционировании при АТСК к повышению частоты ответа на лечение без развития дополнительной

токсичности [47]. Бендамустин в комбинации с мелфаланом 200 мг/м<sup>2</sup> применяли у 25 пациентов. Максимальную переносимую дозу не использовали, самая высокая доза бендамустина в исследуемой группе составила 225 мг/м<sup>2</sup>. Летальных случаев, связанных с трансплантацией, не зарегистрировано, у 1 пациента развилась дозолимитирующая токсичность IV степени. Среднее время приживания нейтрофилов и тромбоцитов составило 11 (9–14) и 13 (10–21) дней соответственно. Ответ на трансплантацию и день +100 после трансплантации: у 9 (38%) пациентов достигнута стойкая ПР, ПР — у 1 (4%), хорошая ЧР — у 7 (33%) и ЧР — у 1 (4%), 6 пациентов (24%) с заболеванием высокой степени риска погибли от прогрессирования ММ. Таким образом, авторы сделали вывод, что применение бендамустина в общей дозе 225 мг/м<sup>2</sup> в комбинации со стандартной дозой мелфалана в режиме кондиционирования при АТСК не повышает токсичность терапии [47]. В настоящее время продолжается исследование II фазы.

## Применение бендамустина при почечной недостаточности

В исследовании W. Ponisch и соавторов проводилась оценка эффективности и безопасности комбинации бендамустина, бортезомиба и преднизолона у 18 не леченых ранее пациентов с ММ и почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин) [48]. Бендамустин (60 мг/м<sup>2</sup>) применяли в 1-й и 2-й дни, в комбинации с преднизолоном (100 мг) перорально в 1; 2; 4; 8 и 11-й дни и бортезомибом (1,3 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно в 1; 4; 8 и 11-й дни каждый 21 день, максимальное количество циклов — 5. Пациентам, находящимся на диализе, бендамустин и бортезомиб назначали через 30 мин после окончания процедуры. У большинства пациентов (15–83%) достигнут ответ на лечение ММ в конце 1-го цикла химиотерапии: у 3 больных получена стойкая ПР, у 5 — почти ПР, у 5 — ОХЧР и у 2 — ЧР. При среднем периоде наблюдения 17 мес БРВ составила 18 мес у 57% больных, а ОВ — 61%. Кроме того, у 13 пациентов (72%) отмечали улучшение функции почек после лечения [48].

Приведенные данные показывают потенциальные возможности применения бендамустина у пациентов с ММ. Несмотря на возрастающее число исследований, демонстрирующих эффективность применения бендамустина для лечения больных с ММ, в том числе с почечной недостаточностью, оптимальное использование бендамустина с точки зрения дозировки, режима введения и комбинации с другими препаратами до сих пор не определено.

Результаты II фазы клинических исследований комбинации бендамустина

с различными препаратами весьма обнадеживающие. В будущем возможны комбинации с более специфическими препаратами, такими как ингибиторы протеасом или новые поколения иммуномодуляторов, которые могут гарантировать более выраженный клинический и молекулярный ответ, способный улучшить качество и продолжительность жизни больных ММ.

На основании проведенных исследований разработаны рекомендации по применению бендамустина для лечения больных ММ.

- В настоящее время бендамустин разрешен к применению в качестве терапии первой линии в комбинации с преднизолоном у пациентов с ММ, которые не являются кандидатами для трансплантации и которым противопоказана терапия с использованием талидомида и бортезомиба; для пациентов с рецидивом или рефрактерной формой в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном.
- Бендамустин назначают в виде внутривенных инфузий в 1-й и 8-й дни или в 1-й и 2-й дни 28-дневного цикла в течение 6 курсов или при достижении ответа проводят еще 2 курса (максимум 10 курсов).
- Рекомендованная доза бендамустина составляет 60–100 мг/м<sup>2</sup>, доза зависит от предыдущей терапии и наличия в анамнезе высокодозной химиотерапии с АТСК. При лечении больных ММ рекомендуется начинать с дозы 60 мг/м<sup>2</sup>, повышать в зависимости от переносимости до 80–100 мг/м<sup>2</sup>.
- Токсичность монотерапии бендамустином и в комбинации со стероидами, как правило, гематологическая, низкой степени. Сопроводительной терапии, кроме назначения противорвотных средств, не требуется. Необходимо тщательный мониторинг гемограммы в период терапии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kyle R.A., Rajkumar S.V. (2004) Multiple myeloma. A good overview of diagnosis, prognosis and treatment options of multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 351: 1860–7.
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. (2011) Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Біол. нац. канцер-реєстру України, № 12. Київ.
3. Gentile M., Recchia A.G., Mazzone C. et al. (2013) Perspectives in the treatment of multiple myeloma. Expert. Opin. Biol. Ther., 13(Suppl 1): S1–S22.
4. Brenner H., Gondos A., Pulte D. (2008) Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood, 111: 2521–6.
5. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W. et al. (2007) Patterns of survival in multiple myeloma: a population based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. J. Clin. Oncol., 25: 1993–9.
6. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood, 111: 2516–20.
7. Palumbo A., Attal M., Roussel M. (2011) Shifts in the therapeutic paradigm for patients newly diagnosed with multiple myeloma: maintenance therapy and overall survival. Clin. Cancer Res., 17(6): 1253–63.

8. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F. et al. (2010) Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet*, 376: 2075–85.
9. Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. (2012) Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26: 149–57.
10. Ludwig H., Beksac M., Blade J. et al. (2010) Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist*, 15: 6–25.
11. Avet-Loiseau H., Soulier J., Feraud J.P. et al. (2010) Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leukemia*, 24: 623–8.
12. Stewart A.K., Richardson P.G., San-Miguel J.F. (2009) How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*, 114: 5436–43.
13. Avet-Loiseau H., Lelou X., Roussel M. et al. (2010) Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J. Clin. Oncol.*, 28: 4630–4.
14. Kumar S.K., Mikhael J.R., Buadi F.K. et al. (2009) Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin. Proc.*, 84: 1095–110.
15. Kyle R.A., Rajkumar S.V. (2009) Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma*, 9: 278–88.
16. San Miguel J., Harousseau J.L., Joshua D., Anderson K.C. (2008) Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J. Clin. Oncol.*, 26: 2761–6.
17. Stewart A.K., Chang H., Trudel S. et al. (2007) Diagnostic evaluation of t(4;14) in multiple myeloma and evidence for clonal evolution. *Leukemia*, 21: 2358–9.
18. Cremer F.W., Bila J., Buck I. et al. (2005) Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer*, 44: 194–203.
19. Chng W.J., Ketterling R.P., Fonseca R. (2006) Analysis of genetic abnormalities provides insights into genetic evolution of hyperdiploid myeloma. *Genes Chromosomes Cancer*, 45: 1111–20.
20. Gentile M., Recchia A.G., Mazzone C. et al. (2013) Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 13(Suppl 1): S1–S22.
21. Ozegowski W., Krebs D. (1971) IMET3393 (1-methyl-5-bis-(b-chloroethyl)-aminobenzimidazolyl-(2)-butyric acid hydrochloride, a new cytotoxic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds [in German]. *Zbl. Pharm.*, 110: 1013–19.
22. Anger G., Hesse P., Baufeld H. (1969) Treatment of multiple myeloma with a new cytostatic agent: gamma-1-methyl-5-bis-(b-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)-butyric acid hydrochloride. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 94: 2495–500.
23. Hartmann M., Zimmer C. (1972) Investigation of cross-link formation in DNA by the alkylating cytostatic IMET 3106, 3393 and 3943. *Biochim. Biophys. Acta.*, 287: 386–9.
24. Heider A., Kress M., Niederle N. (1997) Bendamustine as second line therapy in patients with relapsed lowgrade non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma [in German]. *Tumor Diagn. Ther.*, 18: 71–5.
25. Schmitt A., Knoedler M., Hortig P. et al. (2007) Phase II trial of second-line bendamustine chemotherapy in relapsed small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 55: 109–13.
26. Loibl S., Murmann C., Schwedler K. et al. (2009) Phase I dose finding study evaluating the combination of bendamustine with weekly paclitaxel in patients with pre-treated metastatic breast cancer: rTa trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 63: 953–8.
27. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. (2012) Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): updated results from the StiL NHL1 study. *J. Clin. Oncol.*, 30(Suppl): abstr. 3.
28. Zaborowska A., Cebula B., Franiak Pietryga I. et al. (2009) The influence of bendamustine used either alone or in combination with purine nucleoside analogues on the viability and apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells in culture *in vitro*. *Acta. Haematol. Pol.*, 40: 887–98.
29. Friedberg J.W., Cohen P., Chen L. et al. (2008) Bendamustine in patients with rituximab-refractory and alkylator refractory, indolent, and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II multicenter single agent study. *J. Clin. Oncol.*, 26: 204–10.
30. Bergmann M.A., Goebeler M.E., Herold M. et al. (2005) 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*, 90: 1357–64.
31. Hartmann J.T., Mayer F., Schleicher J. et al. (2007) Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: a noncomparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001). *Cancer*, 110: 86–6.
32. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. et al. (2006) 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.*, 132: 205–12.
33. Berdeja J.G., Savona M.R., Essell J. et al. (2012) Bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) as first-line treatment of patients with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy: toxicity comparison of two dose schedules. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 120: 4047.
34. Knop S., Straka C., Haen M. et al. (2005) The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*, 90: 1287–8.
35. Michael M., Bruns I., Böke E. et al. (2010) Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Med. Res.*, 15: 13–19.
36. Damaj G., Malard F., Hulin C. et al. (2012) Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leuk Lymphoma*, 53: 632–4.
37. Hrusovsky I., Heidtmann H.H. (2007) Combination therapy of bortezomib with bendamustine in elderly patients with advanced multiple myeloma. *Clinical observation. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 110: 4851.
38. Fenk R., Michael M., Zohren F. et al. (2007) Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 48: 2345–51.
39. Ludwig H., Kasparu H., Greil R. et al. (2012) Treatment with bendamustine-bortezomib-dexamethasone (BBD) in relapsed/refractory multiple myeloma shows significant activity and is well tolerated. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 120: 943.
40. Ponisch W., Bourgeois M., Moll B. et al. (2012) Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 139: 499–508.
41. Rodon P., Hulin C., Pegourie B. et al. (2012) Bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BVD) in elderly patients with multiple myeloma in first relapse: updated results of the Intergrupe Francophone Du Myelome (IFM) 2009-01 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 120: 4044.
42. Rodon P., Hulin C., Pegourie B. et al. (2013) Bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BVD) in elderly MM progressive after 1st line therapy (IFM 2009-01 Trial): predictive factors of favourable outcome. *Haematologica*, 98(Suppl 1): 231.
43. Grey-Davies E., Bosworth J.L., Boyd K.D. et al. (2012) Bendamustine, thalidomide and dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 156: 552–5.
44. Lentzsch S., O'Sullivan A., Kennedy R.C. et al. (2012) Combination of bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of a phase 1-2 open-label dose escalation study. *Blood*, 119: 4608–13.
45. Kumar S.K., Krishnan A., Roy V. et al. (2012) 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)*, 120: 2965.
46. Ponisch W., Wiesler J., Leiblein S. et al. (2010) Successful mobilization of peripheral blood stem cells after intensive bendamustine pre-treatment in patients with multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 116: 4439.
47. Mark T.M., Reid W., Niesvizky R. et al. (2013) A phase 1 study of bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 831–7.
48. Peonisch W., Andrea M., Wagner I. et al. (2012) Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using in combination with bendamustine and prednisone. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 138: 1405–12.
49. Poenisch W., Rozanski M., Goldschmidt H. et al. (2008) Combined bendamustine, prednisone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br. J. Haematol.*, 143: 191–200.

## Бендамустин у лікуванні множинної мієломи

I.A. Крячок, I.B. Титоренко, O.I. Новосад

Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** Бендамустин — цитотоксичний препарат, який має властивості алкілюючих агентів й аналогів пурину. Препарат отримав друге народження і довів свою ефективність при терапії неходжкінських лімфом, лімфоми Ходжкіна і множинної мієломи. У цій статті представлено перелік досліджень, які демонструють ефективність бендамустину як у монотерапії, так і в комбінації з різними препаратами в первинних пацієнтах із множинною мієломою, у хворих з рецидивами або резистентністю до лікування.

**Ключові слова:** бендамустин, множинна мієлома, рецидив, поліхіміотерапія, АТСК.

## Bendamustine in the treatment of multiple myeloma

I.A. Kryachok, I.B. Titorenko, O.I. Novosad

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** Bendamustine is a cytotoxic agent which has properties of alkylating agents and purine analogues. Drug received a new birth and efficacy was proven in treatment of non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. This article presents research that demonstrates the effectiveness of bendamustine as monotherapy and in combination with various drugs in primary multiple myeloma patients, in patients with relapsed or resistant to treatment.

**Key words:** bendamustine, multiple myeloma, relapse, chemotherapy, ASCT.