

# Многоцентровый опыт применения бендамустина в лечении рецидивных и рефрактерных форм множественной миеломы

С.В. Волошин<sup>1</sup>, С.С. Бессмельцев<sup>1</sup>, Т.П. Загоскина<sup>2</sup>, Н.В. Медведева<sup>3</sup>, К.Д. Капранов<sup>4</sup>, Е.В. Карягина<sup>5</sup>,  
А.Д. Гарифуллин<sup>1</sup>, А.Ю. Кувшинов<sup>1</sup>, Л.В. Стельмашенко<sup>1</sup>, К.М. Абдулкадыров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

<sup>2</sup> ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72;

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;

<sup>5</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

**Контакты:** Сергей Владимирович Волошин servolos@gmail.com

Рефрактерная и рецидивная формы множественной миеломы (РРММ) — специфичные, требующие решения проблемы онкогематологии. Медиана выживаемости пациентов с этими заболеваниями всего 6–9 мес, а ответ на лечение непродолжителен. У пациентов с РРММ после терапии бортезомибом и/или иммуномодуляторами бендамустинсодержащие программы могут использоваться в качестве «терапии спасения».

В этом ретроспективном исследовании мы проанализировали данные 32 больных РРММ, которые получали бендамустинсодержащие программы лечения в 5 гематологических клиниках Российской Федерации начиная с 2011 г. Медиана возраста больных — 67 (43–81) лет, соотношение женщины/мужчины 2,5:1. Пациенты получили в среднем 2 (1–7) линии предшествующего лечения и 3 (1–9) цикла бендамустинсодержащей терапии. Доза бендамустина в течение 2 дней 28-дневного цикла была 70–120 мг/м<sup>2</sup>, лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимости. Общая частота ответа составила 56,2 %: частичный ответ достигнут у 21,9 %, стабилизация заболевания — у 34,4 %. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 5,3 (0,8–18,0) мес, а общей выживаемости — 25,4 (0,8–47,1) мес. Гематологическая токсичность отмечена у 53,2 % пациентов.

**Ключевые слова:** множественная миелома, бендамустин, бортезомиб, леналидомид, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, генетические аномалии

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-17

## The multicenter experience with bendamustine in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma

S.V. Voloshin<sup>1</sup>, S.S. Bessmeltsev<sup>1</sup>, T.P. Zagoskina<sup>2</sup>, N.V. Medvedeva<sup>3</sup>, K.D. Kaplanov<sup>4</sup>,  
E.V. Karyagina<sup>5</sup>, A.D. Garifullin<sup>1</sup>, A.Yu. Kuvshinov<sup>1</sup>, L.V. Stelmashenko<sup>1</sup>, K.M. Abdulkadyrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;  
16, 2<sup>nd</sup> Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;  
72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 31; 3 Dinamo St., St. Petersburg, 197110, Russia;

<sup>4</sup>Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary № 1; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia;

<sup>5</sup>City Hospital № 15; 4 Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia

Relapsed and refractory (R/R) multiple myeloma (MM) constitutes a specific and unmet medical need. Median survival ranges from as little as 6 to 9 months, and responses to treatment are characteristically short. In patients with R/R MM after therapy of bortezomib and/or immunomodulators a bendamustine-based treatment can be used as “salvage”.

In this retrospective analysis we have identified 32 patients with R/R MM by means of case research, have been bendamustine-based treated at Hematological Clinics of Russian Federation since 2011. Median age was 67 (43–81) years, the female/male ratio was 2.5:1. After in median 2 (1–7) lines of prior therapy patients received in median 3 (1–9) cycles of bendamustine-based therapy. Bendamustine dosage was 70–120 mg/m<sup>2</sup>/day on 2 days of each 28-day cycle until progressive disease or intolerance. Overall rate response was 56.2 %: 21.9 % partial response, stable disease 34.4 %. Median time to progression was 5.3 (0.8–18.0) months and median overall survival was 25.4 (0.8–47.1) months. Hematologic toxicity was in 53.2 % of patients.

**Key words:** multiple myeloma, bendamustine, bortezomib, lenalidomide, stem cells transplantation, genetic abnormalities

## Введение

За последние десятилетия с применением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) мелфаланом с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК), использованием ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), а также иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид, помалидомид) существенно расширились возможности лечения больных множественной миеломой (ММ) [1, 2]. Достижение высокого уровня ответа на терапию позволило увеличить продолжительность общей выживаемости (ОВ) как молодых, так и пожилых пациентов [3, 4]. В то же время ММ остается неизлечимым рецидивирующим заболеванием, отдельные варианты которого рефрактерны к имеющемуся арсеналу лекарственных средств и методов терапии.

Появление новых лекарственных препаратов химиотерапевтического и биологического воздействия на опухоли лимфоидной природы диктует необходимость оценки их терапевтического потенциала при плазмоклеточных новообразованиях, прежде всего при ММ. Один из таких препаратов – бендамустин, характеризующийся достаточно редким сочетанием выраженного цитостатического действия на лимфоидные опухолевые клетки и относительно низкого профиля токсичности [5]. Обладая различными механизмами противоопухолевого действия как алкилирующих агентов (хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан), так и аналогов пурина (кладрибин, флударабин), обусловленными химической формулой и структурой, бендамустин зарекомендовал себя как уникальный лечебный препарат [6].

Цитотоксический эффект бендамустина вызван возникновением одно- и двухпочечных разрывов ДНК, которые нарушают ее синтез, регенерацию и матричную функцию. Разрывы ДНК, возникающие под действием бендамустина, более протяженные и хуже поддаются восстановлению, чем при применении других алкилирующих препаратов. Это приводит к ингибированию синтеза ДНК, прекращению ее репликации и повреждению, в результате чего блокируются регуляторные точки митоза. Кроме того, считается, что под его влиянием в большей степени активируется эксцизионный путь восстановления ДНК, нежели прямой (при участии алкилтрансферазы). Этот альтернативный механизм репарации ведет к нарушению митоза. Бендамустин также активирует апоптоз через генные механизмы, связанные или не связанные с белком p53 [7].

Еще одна особенность бендамустина – возможность его применения у больных ММ с нарушением функции почек: препарат в основном выводится путем печеночной экскреции после трансформации в производные гидроксила. Результаты исследований фармакокинетики у пациентов с ММ и нарушением функции почек не выявили накопление бендамустина даже при терминальной стадии почечной недостаточности [8].

Полученные данные об эффективности бендамустина при хроническом лимфолейкозе и индолентных неходжкинских лимфомах закономерно поставили вопрос об использовании его и при ММ, а первые данные о применении бендамустина при рефрактерной и рецидивной формах ММ (РРММ) продемонстрировали его перспективы в лечении этой группы пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Данные исследований о применении бендамустина в лечении РРММ

Автор (число пациентов)	Медиана числа линий предшествующей терапии (диапазон)	Доза бендамустина, мг/м <sup>2</sup>	Дни введения бендамустина (28-дневный цикл)	ОЧО, %	ПО, %	ЧО, %	СЗ, %	БПВ, мес	ОВ, мес
S. Knop et al. (n = 31) [8]	Н/д	60–100	1, 2	55 (в том числе МО)	6,5	22,6	Н/д МО–22,6	26 (0–61)	Н/д
M. Michael et al. (n = 39) [9]	2 (1–5)	80–150	1, 2	36	0	36	Н/д МО–18,0	7	17
W. Ponisch et al. (n = 78) [10]	2 (1–7)	60–120	1, 2	69	3,8 (пПО–5,4)	31 (ОХЧО–10)	–	11	50
L. Heinz et al. (n = 79) [11]	2 (1–6)	70	1, 4	60,8	15,2	25,3 (ОХЧО–20,3)	Н/д МО–15,2	9,7	25,6
P. Rodon et al. (n = 73) [12]	1	70	1, 8	67,1	10,9	34,2 (ОХЧО–12,3)	13,6	4–77,2	4–85,0

**Примечание.** Н/д–нет данных, ОЧО–общая частота ответа, СЗ–стабилизация заболевания, МО–минимальный ответ, ЧО–частичный ответ, ОХЧО–очень хороший частичный ответ, пПО–почти полный ответ, ПО–полный ответ, БПВ–беспрогрессивная выживаемость, ОВ–общая выживаемость.

Так, S. Knop и соавт. представили данные исследований об использовании бендамустина у 31 пациента с ММ в возрасте до 70 лет с прогрессированием заболевания после курса ВДХТ и АТГСК. Начальная доза составляла 60 мг/м<sup>2</sup> и была увеличена до 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни 28-дневного цикла. Токсичность была умеренной и в основном имела гематологические проявления, у 2 пациентов наблюдались инфекционные осложнения II степени токсичности. Общая частота ответа (ОЧО) составила 55 % [8].

M. Michael и соавт. опубликовали данные ретроспективного анализа лечения 39 пациентов с РРММ, получавших «терапию спасения» бендамустином. Доза препарата составляла 80–150 мг в 1-й и 2-й дни ежемесячных циклов. Бендамустин в монотерапии применялся у 39 % пациентов, а 61 % дополнительно получали кортикостероидные препараты. Токсичность была низкой или умеренной и преимущественно проявлялась гематологическими нежелательными явлениями. Среди негематологических токсических эффектов преобладали гастроэнтерологические. ОЧО, по данным авторов, составила 36 % [9].

W. Ponisch и соавт. представили результаты ретроспективного анализа, проведенного у пациентов с РРММ, получавших бендамустин 60–120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> – в 1, 4, 8-й и 11-й дни и преднизолон 100 мг – в 1, 2, 4, 8-й и 11-й дни, 1 курс длился 21 день. В анализ были включены 78 больных ММ, медиана возраста которых была 62 года. У 12 пациентов доза бендамустина была впоследствии увеличена. Медиана числа полученных циклов составила 2 (1–7), у большинства участников (54 пациента, 69 %) ответ на терапию наблюдался уже после 1-го цикла: ОЧО составила 69 %, у 3 больных был достигнут полный ответ (ПО), у 10 – неподтвержденный ПО, у 10 – очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и у 31 – частичный ответ (ЧО). Значительно более высокая частота развития гематологической токсичности и инфекций отмечалась у пациентов с ограниченной функцией костного мозга и предшествующей тяжелой панцитопенией по сравнению с больными с нормальным функционированием костного мозга, в то время как негематологическая токсичность при этой схеме применения препаратов была низкой и поддавалась коррекции. Таким образом, режим хорошо переносился и наблюдалось лишь небольшое количество значимых побочных эффектов [10].

L. Heinz и соавт. оценили эффективность терапии бендамустином в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном у 79 пациентов с РРММ. Средний возраст пациентов составил 64 года, медиана числа предшествующих линий терапии равна 2 (1–6). Бендамустин применялся в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни, бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 4, 8-й и 11-й дни, и дексаметазон в дозе 20 мг – в 1, 4, 8-й и 11-й дни. Длительность цикла составила 28 дней, максимальное количество циклов – 8. ОЧО составила

60,8 % (ПО – 15,2 %, ОХЧО – 20,3 % и ЧО – 25,3 %), а с учетом минимального ответа (МО) – 75,9%. Средняя длительность получения ответа от начала терапии составила 31 день. Частота достигнутого ответа в группах больных, принимавших ранее бортезомиб, леналидомид, а также оба этих препарата, была одинаковой. Выживаемость без прогрессии (БПВ) составила 9,7 мес, общая выживаемость (ОВ) – 25,6 мес [11].

P. Rodon и соавт. провели исследование, посвященное эффективности бендамустина в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном в лечении молодых пациентов с рецидивной и рефрактерной формами ММ. Ранее 73 больных получали 1 линию терапии, не включающую бендамустин (мелфалан и преднизолон получали 12 пациентов, мелфалан, преднизолон и талидомид – 44, леналидомид и дексаметазон – 14, другие препараты – 3). Пациенты получали бендамустин в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждого 28-дневного цикла, бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й и 22-й дни и дексаметазон 20 мг в 1, 8, 15-й и 22-й дни. Оценка терапии проводилась после 4 циклов. ОЧО составила 67,1 %, из них у 10,9 % пациентов достигнут ПО и у 12,3 % – ОХЧО, у 34,2 % – ЧО. Еще у 13,6 % пациентов достигнута стабилизация заболевания (СЗ), а оставшиеся 10,3 % пациентов были рефрактерными к терапии [12].

В качестве опции терапии ММ в ноябре 2013 г. бендамустин был одобрен в России [13]. На тот момент повсеместно доступным лечением в рамках федеральной программы «7 нозологий» служили бортезомибсодержащие режимы с эффективностью в рамках рутинной клинической практики, по данным eVOBS, около 72,7 % [14]. Лечение иммуномодуляторами (талидомид, леналидомид) резистентных к бортезомибу и рецидивных форм ММ было недоступно для большинства пациентов вследствие дороговизны леналидомида и отсутствия государственной регистрации у талидомида. В настоящее время бендамустинсодержащие программы терапии ММ могут применяться в качестве альтернативного лечения резистентных к бортезомибу и леналидомиду форм заболевания, а также при невозможности проведения лечения ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами по причине токсичности или непереносимости.

### Материалы и методы

Нами был проанализирован первый опыт применения бендамустина, отдельно и в комбинации с другими противомиеломными препаратами, на основании обобщенных данных, предоставленных 5 российскими гематологическими центрами, использовавшими бендамустинсодержащие программы в лечении РРММ в своей клинической практике начиная с 2011 г. В анализ были включены данные о 32 больных ММ (табл. 2). Средний возраст больных составил 67 (43–81) лет, а соотношение женщин и мужчин – 2,5:1 (23/9).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РРММ

Признак	Общая группа пациентов, получавших бендамустин	Группа В	Группа В+
Число пациентов, <i>n</i>	32	17	15
Медиана возраста, годы (диапазон)	67 (43–81)	67 (43–81)	58 (44–76)
Женщины/мужчины, <i>n</i>	2,5 (23/9)	15/2	8/7
Стадия (Durie–Salmon), <i>n</i> (%):			
IA	2 (6,3)	1 (3,15)	1 (3,15)
IIA	9 (28,1)	4 (12,5)	5 (15,6)
IIIA+IIIB	21 (65,6)	12 (37,5)	9 (28,1)
ISS ( <i>n</i> = 23), <i>n</i> (%):			
I	4 (17,4)	2 (8,7)	2 (8,7)
II	7 (30,4)	4 (17,4)	3 (13,0)
III	12 (52,2)	3 (13,0)	9 (39,2)
Медиана количества линий химиотерапии, предшествующих бендамустину (диапазон)	2 (1–7)	4 (1–7)	2 (2–3)
Число пациентов с ММ, рефрактерных к бортезомибу, <i>n</i> (%)	12 (37,5)	7 (41,2)	5 (33,3)
ПО на предшествующих линиях терапии, <i>n</i> (%)	2 (6,3)	1 (3,1)	1 (3,1)
Анемия < 100 г/л на момент начала терапии бендамустином, <i>n</i> (%)	16 (50,0)	9 (28,1)	7 (21,9)
Креатинин > 177 мкмоль/л на момент начала терапии бендамустином, <i>n</i> (%)	5 (15,6)	3 (9,4)	2 (6,2)

*Примечание.* ISS—Международная стадирующая система.

Согласно классификации Durie–Salmon у 2 (6,3 %) пациентов на момент диагностики установлена IA, у 9 (28,1 %) – IIA, у 12 (37,5 %) – IIIA, у 9 (28,1 %) – IIIB стадия ММ. Анализ уровня альбумина и β-2-микроглобулина позволил определить стадию заболевания в соответствии с ISS у 23 (71,9 %) пациентов: ISS-I – 4 (17,4 %), ISS-II – 7 (30,4 %), ISS-III – 12 (52,2 %).

Все пациенты получали бортезомибсодержащие программы химиотерапии, медиана числа линий химиотерапии – 2 (1–7). При этом число рефрактерных к бортезомибу пациентов было 12 (37,5 %). ОЧО (не менее уровня С3) на предшествующих линиях терапии соответствовала 56,3 %, из них ПО был достигнут у 2 (6,3 %) пациентов. Критериям для кандидатов на проведение ВДХТ с АТГСК на момент диагностики ММ удовлетворяли 13 (40,6 %) пациентов, однако данная терапевтическая опция до начала терапии бендамустином была использована только у 7 (53,8 %) больных.

На основании бендамустинсодержащих режимов химиотерапии пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (В) вошли пациенты, получавшие бендамустин в режиме монотерапии (*n* = 2) или в комбинации с глюкокортикоидными гормонами (дексаметазон 12–20 мг или преднизолон 20–40 мг внутрь) (*n* = 15), всего 17 пациентов. Вторая группа (В+) получала бендамустин и дексаметазон в комбинации с другими противомиеломными препаратами: бортезоми-

бом (*n* = 11), иммуномодуляторами (талидомид, леналидомид (*n* = 3)), программами терапии BVD (бендамустин, бортезомиб, дексаметазон), BLD (бендамустин, леналидомид, дексаметазон), BTD (бендамустин, талидомид, дексаметазон) или обоими препаратами одновременно (*n* = 1), всего 15 пациентов. Обычно бендамустин вводился в течение 2 дней каждого 28-дневного цикла – 1-й и 2-й или 1-й и 4-й, в комбинации с бортезомибом (1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8-й и 11-й дни). Подробнее терапевтические режимы лечения больных РРММ представлены в табл. 3. Медиана дозы бендамустина составила 75 мг/м<sup>2</sup> (70–120 мг/м<sup>2</sup>), число проведенных бендамустинсодержащих циклов химиотерапии – от 1 до 9 (медиана 3 цикла).

Цитогенетические исследования методами рутинной цитогенетики и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) были проведены 16 (50 %) пациентам. Панель зондов для FISH-исследования была представлена маркерами транслокаций t(4;14) и t(11;14), а также делеций del13 и del17p хромосом. Генетические аномалии (ГА) были выявлены у 4/16 (25 %) пациентов. Транслокация t(4;14) и делеция 13-й хромосомы определялись с равной частотой 12,5 % (у 2 из 16 пациентов для каждой ГА), транслокация t(11;14) – с частотой 6,3 % (1/16). При этом у 1 пациента отмечалось сочетание 2 ГА – t(4;14) и del13 хромосомы (рис. 1).

Данные цитогенетического анализа позволили стратифицировать пациентов по группам риска сис-

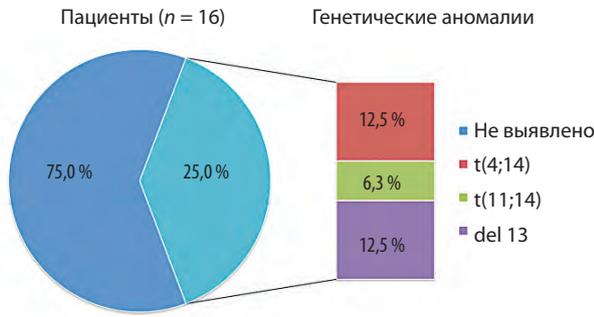


Рис. 1. Генетические аномалии у больных РРММ

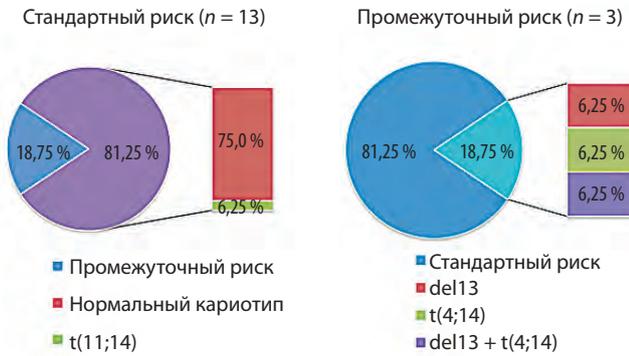


Рис. 2. Стратификация больных РРММ по группам риска mSMART 2.0 [15]

темы mSMART 2.0 для ММ: высокий риск – 0 (0 %), промежуточный – 3 (18,75 %), стандартный – 13 (81,25 %) пациентов (рис. 2).

**Результаты и обсуждение**

Использовавшиеся в исследованиях и послужившие основой к применению в российских гематологических центрах бендамустинсодержащие программы противомиеломной терапии [16] представлены в табл. 3.

Достигнутый эффект оценивался в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) [20]. ОЧО (включая С3) в обеих группах больных ММ, независимо от возраста и функции почек, составила 59,4 %, максимальным уровнем ответа был ЧО, который получили у 7 (21,9 %) пациентов. Разница между группами лечения по уровню достижения ЧО оказалась достоверной и была выше в группе В+ (40,0 %), чем в группе В (5,9 %,  $p < 0,05$ ). Несмотря на отсутствие значимого различия, С3 также чаще достигалась в группе пациентов В+ (46,7 % против 29,4 % в группе В).

Интересен и тот факт, что из 5 пациентов, рефрактерных к бортезомибу, которые получали комбинированное лечение с включением бендамустина и бортезомиба (BVD), у 3 (60 %) был достигнут ответ на лечение. А имеющиеся данные о преодолении с помощью бендамустина рефрактерности к ритуксимабу при индолентных неходжкинских лимфомах позволяют предположить наличие схожего результата по отношению к бортезомибу, а также другим противомиеломным препаратам. Сама по себе констатация такого механизма действия бендамустина стимулирует обоснование и внедрение препарата в новые программы 1-й и 2-й линий лечения ММ, ВДХТ, а также кондиционирующие режимы для АТГСК.

Таблица 3. Бендамустинсодержащие программы лечения больных РРММ

Программы терапии, автор	Препарат	Доза	Способ введения	Режим введения, дни (каждые 28 дней)	ОЧО, %	БПВ, мес
В-моно M. Michael et al., 2010 [10]	Бендамустин	80–150 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1 и 2 каждые 28 дней до прогрессии, максимального эффекта или выраженной токсичности	36	7
ВР G. Damaj et al., 2010 [17]	Бендамустин Преднизолон	60–150 мг/м <sup>2</sup> Разные дозы	в/в в/в	1 и 2 1 и 2	30	9,3
BVD H. Ludwig et al., 2014 [18]	Бендамустин Бортезомиб Дексаметазон	70 мг 1,3 мг/м <sup>2</sup> 20 мг	в/в в/в в/в	1 и 4 1, 4, 8 и 11 1, 4, 8 и 11	76	9,7
BLD S. Lentzsch et al., 2012 [19]	Бендамустин Леналидомид Дексаметазон	75 мг 10 мг 40 мг	в/в внутри в/в или внутри	1 и 2 1–21 1, 4, 8	76	6,1
Российские данные, 2015	Группа В: Бендамустин	70–100 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1 и 2	35,3	4,1
	Группа В+: Бендамустин	70–120 мг/м <sup>2</sup>	в/в	1 и 2 или 1 и 4	86,7	7,2

Примечание. в/в – внутривенно.

Таблица 4. Проявления токсичности бендамустинсодержащих программ лечения РРММ

Токсичность	Частота токсических проявлений, n (%)	Частота токсических проявлений III–IV степени		
		всего, n (%)	группа В, n	Группа В+, n
<b>Гематологическая</b>				
Анемия	12 (37,5)	4 (12,5)	4	0
Нейтропения	17 (53,2)	10 (31,3)	5	5
Тромбоцитопения	7 (21,9)	2 (6,3)	0	2
Инфекции	7 (21,9)	7 (21,9)	2	5
<b>Негематологическая</b>				
Пульмонологическая	5 (15,6)	5 (15,6)	1	4
Гастроинтестинальная	1 (3,1)	1 (3,1)	0	1
Кардиологическая	2 (6,3)	2 (6,3)	0	2*
Неврологическая	1 (3,1)	1 (3,1)	0	1
Лихорадка	1 (3,1)	1 (3,1)	1	0

\* У 1 пациента отмечена кардиологическая токсичность в виде развития острого инфаркта миокарда, повлекшего смерть.

У 3 пациентов терапия бендамустином позволила «выиграть время» и начать противорецидивную терапию леналидомидом. Достигнутый у 1 из этих пациентов ЧО дал возможность использовать ВДХТ с последующей АТГСК и углублением ответа до ОХЧО. Данные литературы и ранее проведенное нами исследование показали отсутствие заметного влияния бендамустина на качество проведения заготовки стволовых гемопоэтических клеток при стандартных режимах праймирования «циклофосфамид 1,5–3,0 г/м<sup>2</sup> и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 10 мг/кг» и пролиферативный потенциал клеток [21, 22].

Профиль токсичности применения бендамустина в соответствии с критериями СТСАЕ Version 4.0 [23] представлен в табл. 4. При этом необходимо отметить, что на момент начала терапии бендамустином 71,9 % пациентов имели проявления гематологической токсичности (III–IV степени – 37,5 % (n = 12)).

В целом лечение бендамустином сопровождалось гематологической токсичностью у 17 (53,2 %) пациентов. Анемия III–IV степени развилась у 4 (12,5 %) пациентов, тромбоцитопения III–IV степени – у 2 (6,3 %), нейтропения III–IV степени – у 10 (31,3 %). Инфекционные осложнения III–IV степени развились у 7 (21,9 %) пациентов, чаще у тех, кто получал высокие дозы дексаметазона.

Основные категории негематологической токсичности были представлены пульмонологической, кардиологической и гастроинтестинальной. Частота встречаемости и тяжесть проявления неврологической токсичности в группе пациентов, получавших бортезомиб в комбинации с бендамустином, соответствовали профилю неврологической токсичности бортезомибсодержащих программ противомиеломной

терапии. Летальность составила 21,9 %. Причинами смерти пациентов послужили: прогрессирование заболевания – 5 случаев, трансформация в плазмоклеточный лейкоз – 1, острый инфаркт миокарда – 1.

Медиана продолжительности времени до прогрессирования в обеих группах составила 5,3 мес при времени наблюдения 0,8–18,3 мес. Анализ БПВ пациентов выявил достоверные различия между группами: 4,1 мес в группе В против 7,2 мес в группе В+,  $p = 0,017$  (рис. 3). Еще более показательные различия в БПВ между группами лечения были выявлены у больных ММ, стратифицированных по mSMART 2.0 как пациенты стандартного риска течения заболевания. Так, медиана БПВ составила 4,1 мес в группе В (n = 8), а в группе В+ (n = 5) она достигнута не была

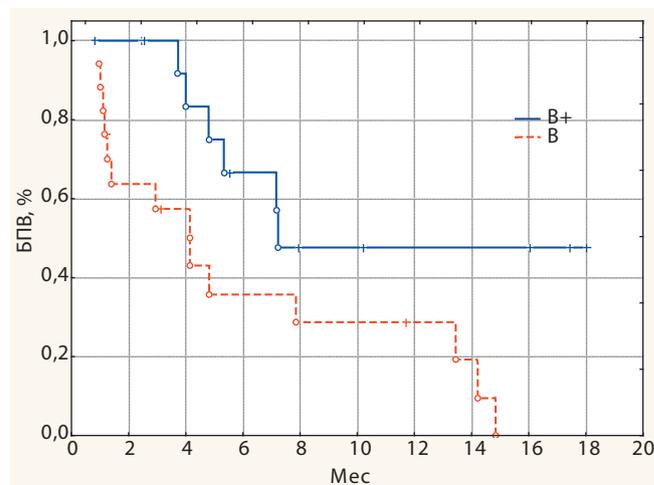


Рис. 3. БПВ больных ММ, получавших бендамустин в варианте монотерапии (группа В) и в комбинации с другими противомиеломными препаратами (В+)

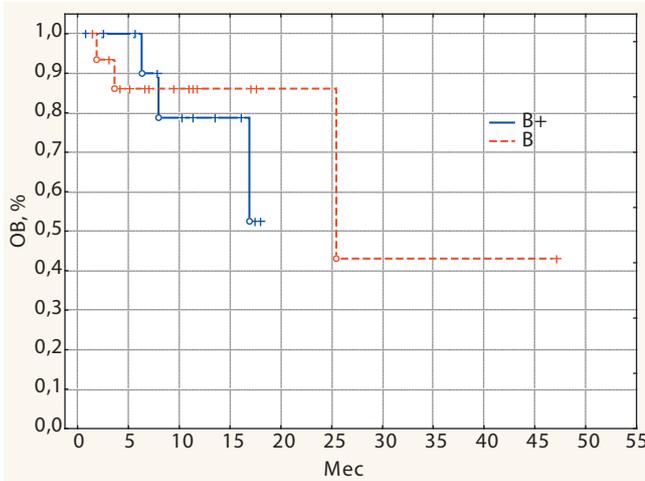


Рис. 4. ОВ больных ММ, получавших бендамустин в варианте монотерапии (группа В) и в комбинации с другими противомиеломными препаратами (В+)

( $p = 0,013$ ). При этом на момент проведения анализа все 5 пациентов группы В+ (максимальное время наблюдения 18 мес) были живы. Продолжительность БПВ 3 больных ММ, стратифицированных по mSMART 2.0 как пациенты промежуточного риска, составила 1,2; 1,4 и 7,8 мес.

Медиана продолжительности ОВ (от начала применения бендамустина) в группе В на момент анализа (февраль 2015 г.) составила 25,4 мес и не была достиг-

нута в группе В+ (максимальное время наблюдения 18 мес).

### Заключение

Проведенный анализ данных литературы и собственный опыт позволяют констатировать, что бендамустин-содержащие программы могут рассматриваться как опция лечения РРММ, в основном в качестве терапии 2-й и 3-й линий, при невозможности лечения бортезомиб- или леналидомидсодержащими программами или как метод преодоления резистентности к ним (бортезомибу, леналидомиду). Установлено, что большинство больных ММ, независимо от возраста и функциональной способности почек, а также генетических факторов прогноза, отвечали на терапию. В то же время большое количество клинических исследований, в которых комбинации различных противомиеломных агентов с бендамустином рассматриваются в качестве перспективных для первичного лечения ММ, позволяет надеяться на новые результаты в лечении пациентов. Сравнительно благоприятный профиль токсичности и возможность применения у пациентов с почечной недостаточностью дают преимущество бендамустину перед другими цитостатическими препаратами при планировании лечения пожилых и соматически компрометированных больных ММ. Правильное использование бендамустина гематологами расширит их терапевтические возможности и приведет к улучшению оказываемой пациентам с ММ медицинской помощи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gentile M., Recchia A.G., Mazzone et al. et al. Perspectives in the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(1):1–22.
- Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Бортезомиб (Велкейд) в индукционной терапии множественной миеломы. *Клиническая онкогематология* 2008;1(4):315–22. [Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Kariagina E.V. et al. Bortezomib (Velcade) for initial treatment of multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2008;1(4):315–22. (In Russ.)].
- Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W. et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population based study of patients diagnosed in Sweden. *J Clin Oncol* 2007;25:1993–9.
- Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Карягина Е.В. и др. Лечение пожилых пациентов с множественной миеломой на современном этапе. *Онкогематология* 2010;4:6–13. [Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Kariagina E.V. et al. Modern strategies in therapy of elderly patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2010;4:6–13. (In Russ.)].
- Pocock N. Bendamustine for the fourth-line treatment of multiple myeloma. *London cancer new drugs group rapid review*, 2013. 7 p.
- Kalaycio M. Clinical experience with Bendamustine: A new treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Leukemia* 2008;2(4):223–9.
- Lorenzo L. The Alkylating Properties of Bendamustine. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9(8):3–5.
- 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.
- Michael M., Bruns I., Bölke E. et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Med Res* 2010;15(1):13–9.
- Ponisch W., Bourgeois M., Moll B. et al. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;139:499–508.
- Heinz L., Hedwig K., Clemens L. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(7):985–91.
- Rodon P., Hulin C., Pegourie B. et al. Bendamustine, bortezomib, and dexamethasone (BVD) in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): The Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) 2009-01 protocol. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 8014.
- [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Net\\_trebut\\_vnesenia\Net\\_ND\\_IZM\437575\IP\\_IZM&idReg=38926&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Net_trebut_vnesenia\Net_ND_IZM\437575\IP_IZM&idReg=38926&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2).
- Абдулкадыров К.М., Волошин С.В., Шмидт А.В., Шуваев В.А. Эффективность бортезомиба при лечении больных рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (анализ российских данных исследования eVOBS). *Гематология и трансфузиология* 2012;57(3):22–5. [Abdulkadyrov K.M., Voloshin S.V., Schmidt A.V., Shuvaev V.A. Bortezomib efficiency in patients with relapsing and refractory multiple myeloma (analysis of the Russian data of EVOBS). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;57(3):22–5. (In Russ.)].

15. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):360–76.
16. Волошин С.В., Шмидт А.В., Гарифуллин А.Д. и др. Бендамустин в лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(1):83. [Voloshin S.V., Schmidt A.V., Garifullin A.D. et al. Bendamustine in treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(1):83. (In Russ.)].
17. Damaj G., Malard F., Hulin C. et al. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leuk Lymphoma* 2012;53(4):632–4.
18. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123(7):985–91.
19. 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.
20. Durie B.G.M., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–73.
21. Ponisch W., Wiesler J., Leiblein S. et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells after intensive bendamustine pre-treatment in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116;abstr 4439.
22. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Волошин С.В. и др. Заготовка трансплантата для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным: частота и причины неудачных сборов. РМЖ. Приложение. *Онкология* 2013;4(1):30–5. [Gritsaev S.V., Kuzyaeva A.A., Voloshin S.V. et al. Separation of transplant for autologous stem cells transplantation by oncohematological patients: frequency and reasons of unsuccessful collecting. *RMJ. Appendix. Oncologiya = Oncology* 2013;4(1):30–5. (In Russ.)].
23. Savarese D.M.F. Common terminology criteria for adverse events. Version 4.0. National Cancer Institute, 2009. 194 p.