

## Опыт применения бендамустина (Розустин®): безопасность и эффективность

А.А. Семенова<sup>1</sup>, А.В. Аракелян<sup>2</sup>, П.А. Зейналова<sup>1</sup>, Г.С. Тумян<sup>1</sup>, В.Б. Ларионова<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>,  
Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>, А.С. Антипова<sup>1</sup>, О.А. Лопухова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Анастасия Александровна Семенова [semenova.ronc@gmail.com](mailto:semenova.ronc@gmail.com)

**Введение.** Бендамустин — один из основных препаратов, входящих в арсенал цитостатических агентов, которые используются в онкогематологии. В России препарат был зарегистрирован в конце 2010 г. под коммерческим названием Рибомустин (компания Astellas). В конце 2018 г. на российском рынке появились 2 отечественных дженерика бендамустина — Розустин® (Рафарма) и Ковада (Биокад).

**Материалы и методы.** В 2019 г. в отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина поступил препарат Розустин® (Рафарма, Россия). В данной работе представлен первый опыт применения Розустина® у пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями. Чаще всего препарат использовался при рецидивах или рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина.

**Результаты и заключение.** Высокая непосредственная эффективность, приемлемый профиль токсичности по сравнению с альтернативными режимами «спасения», простота выполнения, возможность полноценного сбора гемопоэтических стволовых клеток с последующим проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток подтверждают хороший потенциал комбинированной программы с включением препарата бендамустин (Розустин®).

**Ключевые слова:** бендамустин, Розустин®, дженерик, химиотерапия, лимфома Ходжкина, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Семенова А.А., Аракелян А.В., Зейналова П.А. и др. Опыт применения бендамустина (Розустин®): безопасность и эффективность. Онкогематология 2020;15(3):27–37.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-27-37



### Experience with the use of bendamustine (Rozustin®): safety and efficacy

A.A. Semenova<sup>1</sup>, A.V. Arakelyan<sup>2</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1</sup>, G.S. Tumyan<sup>1</sup>, V.B. Larionova<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>1</sup>,  
O.L. Timofeeva<sup>1</sup>, A.S. Antipova<sup>1</sup>, O.A. Lopuhova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University);  
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Background.** Bendamustine is one of the main drugs included in the arsenal of cytostatic agents that are used in oncohematology. In Russia, the drug was registered at the end of 2010 under the commercial name Ribomustin (company Astellas). At the end of 2018, two national generics of bendamustine appeared on the Russian market — Rozustin® (Rafarma) and Kovada (Biocad).

**Materials and methods.** In 2019 the department of hemoblastosis chemotherapy of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology received the drug bendamustine (Rozustin®) (Rafarma, Russia). This article presents the first experience of using Rozustin® in patients with various lymphoproliferative diseases. Most often, the drug was used for relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma.

**Results and conclusion.** The high effectiveness, acceptable toxicity profile compared to alternative “salvage” regimens, ease of implementation, and the possibility of a full collection of hematopoietic stem cells followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant, confirm the good potential of the combined program with the inclusion of the drug bendamustine (Rozustin®).

**Key words:** bendamustine, Rozustin®, generic, chemotherapy, Hodgkin's lymphoma, efficacy, safety

**For citation:** Semenova A.A., Arakelyan A.V., Zeynalova P.A. et al. Experience with the use of bendamustine (Rozustin®): safety and efficacy. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):27–37. (In Russ.).

### Введение

Бендамустин – уникальный цитотоксический агент, имеющий структурное сходство с алкилирующими средствами и антиметаболитами, но не обладающий при этом перекрестной резистентностью ни к одному из представленных лекарственных средств. Препарат был зарегистрирован в России под торговым названием Рибомустин японской компании Astellas. В 2017 г. сумма государственных закупок бендамустина составила 1,16 млрд руб. По информации Vademecum, он занял 5-е место в рейтинге наиболее затратных для бюджета онкогематологических препаратов [1].

История создания и дальнейшего применения бендамустина имеет долгий и непростой путь от момента его открытия в Германской Демократической Республике (ГДР) в 1963 г. до 2008 г., когда препарат был зарегистрирован в США для лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) и хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).

Первый положительный опыт применения отечественными гематологами препарата бендамустин (под маркой Цитостазан) был уже в 70–80-х годах прошлого столетия. Согласно существовавшей в то время в Европе модифицированной Кильской классификации и классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 1976 г., показаниями к применению Цитостазана являлись злокачественные лимфопролиферативные заболевания и лимфома Ходжкина (ЛХ). Однако интерпретировать полученные результаты в современной практике не представляется возможным с учетом кардинальных изменений в принципах систематизации лимфоидных опухолей.

Несмотря на первые положительные отзывы, по ряду политических и маркетинговых причин на тот отрезок времени препарат не вышел на международный рынок для широкого применения. Большое количество клинических исследований, проведенных в 2000-х годах, послужили мощным толчком в реабилитации бендамустина на рынке противоопухолевых агентов. В этих научных работах были получены обнадеживающие результаты по общей эффективности и хорошей переносимости режимов, включающих бендамустин, по сравнению с имеющимися стандартными схемами терапии НХЛ. В конце 2010 г. бендамустин (Рибомустин) компании Astellas в дозе 100 и 20 мг был зарегистрирован в России в качестве 1-й и 2-й линий моно- и комбинированной терапии индолентных НХЛ и ХЛЛ.

Вскоре границы применения бендамустина в различных комбинациях шагнули за пределы НХЛ и ХЛЛ. В 2013 г. в России было зарегистрировано новое показание к применению препарата бендамустин (Рибомустин): в комбинации с преднизолоном для лечения больных старше 65 лет с впервые диагностированной множественной миеломой (II стадия с прогрессирующим или III стадия по классификации Durie–Salmon), не являющихся кандидатами на проведение высоко-

дозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию талидомида и бортезомиба.

Результаты дальнейших исследований расширили спектр возможностей препарата. Эффективность бендамустина изучалась у пациентов с рецидивами различных злокачественных заболеваний и ограниченными терапевтическими возможностями: диффузной В-крупноклеточной лимфомой, множественной миеломой, острым лимфобластным лейкозом, периферическими Т-клеточными лимфомами, солидными опухолями (рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, меланома, саркомы мягких тканей). Препарат также с успехом применяется в режимах кондиционирования при ВДХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга.

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина одним из первых включился в активную работу по внедрению препарата бендамустин (Рибомустин) в ежедневную клиническую практику. Мы накопили значительный собственный опыт и участвовали в нескольких перспективных многоцентровых наблюдательных программах по применению бендамустина в терапии НХЛ и ХЛЛ. Первым этапом была показана эффективность препарата у пациентов, ранее получивших ритуксимаб и алкилирующие агенты в качестве предшествующей терапии.

Данные международных исследований послужили основанием для использования препарата и в качестве 1-й линии терапии у пациентов с индолентными НХЛ и ХЛЛ. Стало очевидным, что частота полных ответов и длительность ремиссии сопоставимы, а в ряде случаев и превосходят результаты лечения контрольной группы. Тем не менее был необходим длительный период наблюдения для оценки токсичности и долгосрочной эффективности. Со временем мы получили большой опыт применения бендамустина в сочетании с цитостатическими препаратами, моноклональными антителами и таргетными агентами. Наиболее распространенные режимы, используемые в современной практике онкогематолога, их эффективность и профиль токсичности представлены в табл. 1.

В конце 2018 г. стало известно о государственной регистрации 2 отечественных дженериков бендамустина: в сентябре 2018 г. – Розустина® (Рафарма, Россия), в декабре 2018 г. – Ковады (Биокад, Россия). В январе 2020 г. завершилась регистрация еще одного аналога бендамустина – препарата Грастиген (Аргентинская лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А.).

В целях регистрации воспроизведенного препарата бендамустина на территории России 02.02.2018 стартовало проведение клинического исследования III фазы – открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности препаратов Розустина® (Рафарма, Россия) и Рибомустин (Astellas, Япония) у пациентов

Таблица 1. Результаты основных клинических исследований по применению бендамустина

Table 1. Results of main clinical studies of bendamustine therapy

Характеристика исследования Study characteristics	StiL NHL1 M.J. Rummel и соавт. StiL NHL1 M.J. Rummel et al.	C. Visco и соавт. C. Visco et al.	A. Santoro и соавт. A. Santoro et al.	H. Ludwig и соавт. H. Ludwig et al.	A. Broccoli и соавт. A. Broccoli et al.
Схема Therapy regimen	RB vs R-CHOP	R-BAC	BeGEV	BBD	BBV
Заболевание Disease	Индолентные неходж- скинские лимфо- мы/лимфома из клеток зоны мантии Indolent non-Hodgkin's lymphoma/mantle cell lymphoma	Лимфома из клеток зоны мантии Mantle cell lymphoma	Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	Множественная миелома Multiple myeloma	Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma
Число пациентов Number of patients	274 vs 275	40	59	79	40
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон) Median of prior therapy lines (range)	0	Нет данных No data	1	2 (1–6)	1
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	64 (34–83) vs 63 (31–82)	70 (54–82)	33 (18–68)	64 (40–86)	38 (20–59)
Медиана наблюдения, мес Median follow-up, months	45	26	29	13,7	23
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	69,5 vs 31,2	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	9,7	Не достигнута Not achieved
Общая эффективность, n (%) Overall efficiency, n (%)	242 (93) vs 231 (91)	36 (90)	49 (83)	48 (61)	32 (84)
Частичная ремиссия, n (%) Partial remission, n (%)	138 (53) vs 155 (61)	3 (7)	6 (10)	20 (25)	2 (5)
Полная ремиссия, n (%) Complete remission, n (%)	104 (40) vs 76 (30)	33 (83)	43 (73)	12 (15)	30 (79)
Медиана общей выжива- емости, мес Median of overall survival, months	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	Не достигнута Not achieved	25,6	Не достигнута Not achieved
Нейтропения III–IV степеней тяжести, n (%) Neutropenia, III–IV deg., n (%)	77 (29) vs 173 (69)	16 (40)	8 (14)	14 (17)	11 (27)
Анемия III–IV степеней тяжести, n (%) Anemia, III–IV deg., n (%)	8 (3) vs 12 (5)	18 (45)	2 (3)	14 (18)	0
Тромбоцитопения III–IV степеней тяжести, n (%) Thrombocytopenia, III–IV deg., n (%)	13 (5) vs 16 (6)	35 (87)	8 (14)	30 (38)	0
Алоpecia, n (%) Alopecia, n (%)	0 vs 245 (100)	2 (5)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Окончание табл. 1

End of the table 1

Характеристика исследования Study characteristics	StiL NHL1 M.J. Rummel и соавт. StiL NHL1 M.J. Rummel et al.	C. Visco и соавт. C. Visco et al.	A. Santoro и соавт. A. Santoro et al.	H. Ludwig и соавт. H. Ludwig et al.	A. Broccoli и соавт. A. Broccoli et al.
Инфекции, <i>n</i> (%) Infections, <i>n</i> (%)	96 (37) vs 127 (50)	6 (15)	13 (22)	52 (66)	6 (15)
Кожные реакции, <i>n</i> (%) Skin reactions, <i>n</i> (%)	82 (31) vs 38 (15)	6 (15)	6 (10)	7 (9)	26 (65)
Источник литературы References	[2]	[3, 4]	[5, 6]	[7, 8]	[9]

**Примечание.** RB — ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни; R-BAC — ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, цитарабин 800 мг/м<sup>2</sup> во 2–4-й дни; BeGEV — гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; BBD — бендамустин 90 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 и 11-й дни; BBV — брентуксимаб ведотин 1,8 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни.

**Note.** RB — rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> days; R-BAC — rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days, cytarabine 800 mg/m<sup>2</sup> on the 2–4<sup>th</sup> days; BeGEV — gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days, vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days, prednisone 100 mg in 1–4<sup>th</sup> days; BBD — bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days, bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> days, dexamethasone 20 mg on the 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> days; BBV — brentuximab vedotin 1.8 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> days.

с ХЛЛ. В последующем планируется включение результатов данного исследования в состав регистрационного досье. На текущий момент данные по протоколу не доступны.

Показаниями к применению препарата Розустин® на территории России являются:

- ХЛЛ (эффективность применения в терапии 1-й линии по сравнению с другими химиопрепаратами, кроме хлорамбуцила, не установлена);
- индолентные НХЛ в монотерапии у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне или в течение 6 мес после окончания лечения с включением ритуксимаба, и в комбинированной терапии в качестве терапии 1-й линии;
- 1-я линия терапии множественной миеломы (II стадия с прогрессированием или III стадия по классификации Durie–Salmon) в комбинации с преднизолоном для пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация костного мозга и у которых имеются клинические проявления нейропатии на момент постановки диагноза, препятствующие использованию терапии с включением талидомида или бортезомиба.

По данным многочисленных международных клинических исследований препарат продемонстрировал высокий противоопухолевый эффект в качестве терапии рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. Это дало основание для его регистрации в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и European Medicines Agency (EMA) и послужило основой для включения во все международные и российские клинические рекомендательные системы по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний

в качестве терапии рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.

**Цель исследования** — обобщить первый опыт применения отечественного препарата бендамустин (Розустин®) компании Рафарма (Россия).

#### Материалы и методы

С октября 2019 г. по настоящее время в отделении химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина лечение Розустином® в различных комбинациях получил 21 пациент. Всего было проведено 52 цикла. Спектр применения Розустина® оказался весьма разнообразным. В анализ вошли данные 11 пациентов с различными вариантами НХЛ: мантийноклеточной (*n* = 4), диффузной В-крупноклеточной (*n* = 3), фолликулярной (*n* = 3), экстранодальной лимфомы маргинальной зоны (*n* = 1). Более однородную группу составили 10 пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ, которые получили комбинацию с бендамустином в качестве терапии «спасения» перед выполнением ВДХТ с ауто-ТГСК. Данные пациентов и проведенных режимов представлены в табл. 2.

У всех 12 пациентов, завершивших полную программу терапии, отмечено достижение противоопухолевого ответа (полная ремиссия — у 9, частичная — у 3), который сохраняется на период нашего наблюдения. Остальные 9 больных находятся на разных этапах плановой терапии. С учетом малого числа больных в отдельных группах и разнородности проведенных режимов оценить данные по общей эффективности и профилю безопасности представляется сложным. Нам показалось возможным провести более подробный анализ только на примере 10 больных ЛХ.

Таблица 2. Данные пациентов, получивших Розустин® в различных комбинациях (n = 21)

Table 2. Data of patients receiving Rozustin® in various combinations (n = 21)

Заболевание Disease	Схема Therapy regimen	Число больных Number of patients	Число циклов Number of cycles
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	Nivo-BeGEV	5	10
	BV-BeGEV	4	7
	BeGEV	1	4
Мантийноклеточная лимфома Mantle cell lymphoma	R-BAC	3	10
	RBB	1	3
Фолликулярная лимфома Follicular lymphoma	RB	3	8
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны Extranodal marginal zone lymphoma	RB	1	4
Диффузная В-крупноклеточная лимфома Diffuse B-large cell lymphoma	Pola-RB	3	6

**Примечание.** BeGEV – гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; Nivo-BeGEV – ниволумаб 40 мг в 0-й день, гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; BV-BeGEV – брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг в 0-й день, гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 4-й дни, винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни; R-BAC – ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни, цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> во 2–4-й дни; RBB – ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 0-й день, бендамустин 90 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; RB – ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни; Pola-RB – ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни.

*Note.* BeGEV – gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days, vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days, prednisone 100 mg on the 1–4<sup>th</sup> days; Nivo-BeGEV – nivolumab 40 mg on day 0, gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days, vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days, prednisone 100 mg on the 1–4<sup>th</sup> days; BV-BeGEV – brentuximab vedotin 1.2 mg/kg on day 0, gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days, vinorelbine 20 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days, prednisone 100 mg on the 1–4<sup>th</sup> days; R-BAC – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> days, cytarabine 500 mg/m<sup>2</sup> on the 2–4<sup>th</sup> days; RBB – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on day 0, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days, bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> days; RB – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> days; Pola-RB – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> day, polatumumab vedotin 1.8 mg/kg on the 1<sup>st</sup> day, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> days.

Стандартом лечения молодых больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ является проведение 2-й линии с последующей ВДХТ с ауто-ТГСК. Однако до настоящего времени продолжаются поиски оптимального режима «спасения», который бы отвечал основным требованиям: высокая частота полных ремиссий, небольшая токсичность, хороший мобилизационный потенциал. Наиболее распространенными представляются различные платиносодержащие программы (DHAP, ICE, GDP), но общая их эффективность составляет в среднем 70 %, а частота полных ремиссий не превышает 20–30 % [10–12]. Предложенная итальянскими исследователями схема IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорелбин) продемонстрировала возможность достижения ответа у 81 % больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ, при этом число полных ремиссий достигло 54 % [13].

Результаты ретроспективных и проспективных исследований показали, что монотерапия бендамустином позволяет получить 25–35 % полных ремиссий у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ при очень приемлемом профиле токсичности. Это позволило предположить, что бендамустин в комбинации

с другими цитотоксическими агентами можно с успехом применить в качестве 2-й линии терапии перед ауто-ТГСК. Итальянские ученые взяли за основу режим IGEV и заменили в нем ифосфамид на бендамустин (BeGEV). Первые предварительные результаты подтвердили это предположение. Эффективность в качестве циторедуктивной терапии 2-й и последующих линий перед ВДХТ с ауто-ТГСК делает режим BeGEV наиболее привлекательной опцией лечения этой категории больных [5, 6]. В состав режима BeGEV входят:

- бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й и 3-й дни;
- гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 4-й дни;
- винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день;
- преднизолон 100 мг внутрь в 1–4-й дни.

Лечение возобновляется на 22-й день.

В период с ноября 2019 г. по апрель 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина терапию по схеме BeGEV получили 10 больных (5 мужчин и 5 женщин) с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ. Медиана возраста составила 28 (19–45) лет. Подавляющее большинство пациентов (n = 8) имели гистологический вариант классической ЛХ с нодулярным склерозом

1-го типа, по 1 случаю — смешанно-клеточный и вариант с лимфоидным истощением. Все больные имели распространенные стадии заболевания (IV — у 9, III — у 1 больного). В-симптомы отмечены в 60 % ( $n = 6$ ) случаев.

В качестве 1-й линии 9 пациентов получили терапию согласно оригинальному протоколу лечения распространенных стадий ЛХ — «ЛХ Москва1–3»: 4–6 циклов по схеме EASOPP-14 (этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 2 и 3-й дни, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, циклофосфамид 650 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–7-й день, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) внутривенно на 8-й день, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 2,5–5 мкг/кг подкожно на 9–13-й день (независимо от числа лейкоцитов на 9-й день)) или 4–6 циклов по схеме BEASOPP-14 (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дакарбазин, преднизолон). Один пациент получил 3 цикла ABVD в стандартных дозах (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин). Лучевая терапия проведена 5 больным.

У 5 (71 %) из 10 больных диагностирован ранний рецидив, у 3 наблюдалось первично-рефрактерное течение заболевания. Медиана длительности ответа составила 5,5 (3–62) мес. На момент первой неудачи лечения все пациенты были кандидатами на ВДХТ с ауто-ТГСК. К началу схемы BeGEV медиана числа предшествующих линий терапии составила 2 (1–4). Клиническая характеристика больных ЛХ представлена в табл. 3.

Пациентам с первично-рефрактерным течением заболевания и/или получившим более 1 линии предшествующей терапии в целях улучшения противоопухолевого ответа к режиму BeGEV добавляли 1 из инновационных таргетных препаратов, представляющий собой конъюгат моноклонального анти-CD30-антитела с агентом антимиотического действия монотилауристатином E (ММАЕ), — брентуксимаб ведотин (BV) из расчета 1,2 мг/кг или ингибитор иммунных контрольных точек — ниволумаб (Nivo) в дозе 40 мг в 1-й день каждого цикла. Статус больных по шкале ECOG к началу терапии по схеме BeGEV соответствовал 0 или 1. Всего проведен 21 цикл терапии с использованием препарата бендамустин (Розустин®): BeGEV (4 цикла), BV-BeGEV (7 циклов), Nivo-BeGEV (10 циклов).

### Результаты

Оценку эффективности противоопухолевой терапии проводили по данным позитронно-эмиссионной томографии у 6 пациентов, окончивших индукционный этап, в соответствии с критериями Международной рабочей группы (International Working Group, IWG, 2014) [14] и критериями ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria, LYRIC) [15].

Таблица 3. Клиническая характеристика больных

Table 3. Clinical characteristics of patients

Показатель Characteristics	Значение Value
Число пациентов, $n$ Number of patients, $n$	10
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	28 (19–45)
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%):	
мужской male	5 (50)
женский female	5 (50)
Статус по шкале ECOG 0–1, $n$ (%) ECOG status, $n$ (%)	10 (100)
В-симптомы, $n$ (%) B-symptoms, $n$ (%)	6 (60)
Стадия, $n$ (%): Stage, $n$ (%):	
III	1 (10)
IV	9 (90)
Лучевая терапия, $n$ (%) Radiation therapy, $n$ (%)	5 (50)
Медиана числа предшествующих линий ХТ (диапазон) Median of prior therapy lines (range)	2 (1–4)

После 2 циклов общий ответ достигнут у всех больных: полный метаболический (DS1–3) — у 5 (83 %), частичный (DS4) — у 1 (17 %). Медиана наблюдения составила 4 мес. Полученные результаты согласуются с данными международных исследований (см. табл. 1) и подтверждают высокую эффективность бендамустинсодержащей комбинации для индукции противоопухолевого ответа у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ. ВДХТ с ауто-ТГСК успешно выполнена всем 6 (100 %) больным, завершившим этап индукционной терапии, что также говорит о высоком потенциале мобилизации гемопоэтических стволовых клеток после применения режима BeGEV.

### Осложнения терапии

Оценка степени тяжести нежелательных явлений, проводившаяся в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 (CTCAE v5.0), представлена в табл. 4. Наиболее частыми при проведении режимов BeGEV/BV-BeGEV/Nivo-BeGEV явились гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и негематологические (сыпь, инфекция) осложнения.

**Нейтропения.** При проведении 16 (76 %) циклов основным осложнением явилась нейтропения, в том числе в 8 (38 %) циклах — нейтропения III–IV степеней

**Таблица 4.** Общий профиль токсичности режимов у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

**Table 4.** Toxicity profile in patients with recurrence and refractory Hodgkin's lymphoma

Токсичность Toxicity	Частота нежелательных явлений, n (%) Frequency of adverse events, n (%)	
	любой степени тяжести any severity	III–IV степеней тяжести III–IV degrees of severity
<b>Гематологическая</b> <i>Hematologic</i>		
Нейтропения Neutropenia	16 (76)	8 (38)
Анемия Anemia	5 (24)	1 (5)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	12 (57)	4 (19)
<b>Негематологическая</b> <i>Non-hematologic</i>		
Инфекции Infections	3 (14)	1 (5)
Сыпь Rash	7 (33)	5 (24)
Повышение уровня трансаминаз Elevated transaminase levels	4 (19)	0
Зуд Pruritus	4 (19)	0
Диарея Diarrhea	3 (14)	0
Мукозит Mucositis	2 (10)	0

тяжести, нарастающая от 1-го к последующим курсам (см. табл. 4). Особо следует отметить, что при добавлении брентуксимаба ведотина к схеме BeGEV наблюдалась незначительная тенденция к усугублению нейтропении. Так, при режиме BeGEV нейтропения III–IV степеней тяжести отмечена у 1 пациента в 2 (50 %) из 4 курсов, а при режиме BV-BeGEV – у всех 3 пациентов в 4 (57 %) из 7 курсов (табл. 5). Период нейтропении не сопровождался лихорадкой и не потребовал назначения антибактериальной терапии. Снижение уровня нейтрофилов в крови корректировали применением G-CSF – филграстима в дозе 300 мкг подкожно. В среднем использовали 4 (2–7) введения G-CSF. У 60 % больных было увеличение межкурсовых промежутков ( $\geq 5$  дней). Значимая нейтропения не сопровождала режим Nivo-BeGEV и была констатирована только в 2 (20 %) из 10 циклов (см. табл. 5).

**Таблица 5.** Гематологическая токсичность

**Table 5.** Hematologic toxicity

Токсичность Toxicity	BeGEV	BV-BeGEV	Nivo-BeGEV
Количество курсов, n Number of courses, n	4	7	10
Нейтропения, n (%) Neutropenia, n (%)	2 (50)	7 (100)	7 (70)
Нейтропения III–IV степеней тяжести, n (%) Neutropenia, III–IV deg., n (%)	2 (50)	4 (57)	2 (20)
Тромбоцитопения, n (%) Thrombocytopenia, n (%)	3 (75)	4 (57)	5 (50)
Тромбоцитопения III–IV степеней тяжести, n (%) Thrombocytopenia, III–IV deg., n (%)	0	3 (43)	1 (10)

**Тромбоцитопения** оказалась 2-м по частоте гематологическим осложнением (12 циклов – 57 %). Однако тромбоцитопения III–IV степеней тяжести отмечена в 4 (19 %) циклах, при этом трансфузия тромбоцитарной массы потребовалась только в 2 (10 %) случаях. Обращает на себя внимание наибольшее число циклов (3 из 7), протекающих с тромбоцитопенией III–IV степеней при использовании режима BV-BeGEV, и их отсутствие при режиме BeGEV (см. табл. 5).

**Анемия.** Следует отметить, что у 2 (20 %) пациентов до начала лечения наблюдалась анемия II степени тяжести. Анемия во время химиотерапии развилась на протяжении 5 (24 %) циклов, в том числе в 1 (5 %) цикле – анемия III степени, потребовавшая уже на 1-м курсе однократную трансфузию эритроцитарной взвеси у пациента с исходно низким уровнем гемоглобина. Только в 1 (10 %) случае анемия стала причиной увеличения межкурсового интервала (см. табл. 4).

**Негематологическая токсичность.** Наиболее частым негематологическим осложнением, отмеченным у 4 (33 %) пациентов в трети циклов, стало появление кожной сыпи, иногда с изолированным кожным зудом (см. рисунок). В подавляющем большинстве случаев (в 5 (24 %) из 21 цикла) констатирована клинически значимая токсичность III степени тяжести в виде массивных эритематозных высыпаний с макулопапулезной сыпью с тенденцией к слиянию, занимающих более 30 % площади поверхности тела (табл. 6).

Высыпания появлялись отсроченно – на 5–12-й день цикла. На фоне сопроводительной терапии они регрессировали и не явились причиной увеличения межкурсового интервала. Проявление данного осложнения ассоциировано с добавлением к схеме BeGEV брентуксимаба ведотина и отмечено в 5 (71 %) из 7 циклов BV-BeGEV (см. табл. 6).

Обращает на себя внимание отсутствие кожных высыпаний любой степени выраженности в группе



Кожные высыпания при использовании режима BV-BeGEV (1-й цикл, 7-й день)  
Skin rashes during BV-BeGEV therapy (1<sup>st</sup> cycle, 7<sup>th</sup> day)

Таблица 6. Негематологическая токсичность

Table 6. Non-hematologic toxicity

Токсичность Toxicity	BeGEV	BV- BeGEV	Nivo- BeGEV
Количество курсов, <i>n</i> Number of courses, <i>n</i>	4	7	10
Сыпь, <i>n</i> (%) Rash, <i>n</i> (%)	2 (50)	5 (71)	0
Сыпь III степени тяжести, <i>n</i> (%) Rash, III deg., <i>n</i> (%)	2 (50)	3 (43)	0

пациентов, которые получили терапию в режиме с добавлением ниволумаба (Nivo-BeGEV).

Инфекционные осложнения на разных этапах лечения констатированы после 3 (14 %) циклов. Наиболее серьезным было развитие у 1 пациента внебольничной пневмонии, повлекшее увеличение межкурсового интервала. Обострение хронического бронхита с риносинуситом также отмечено в 1 случае (см. табл. 4). Развитие фебрильной нейтропении не наблюдалось ни у одного больного.

Токсический гепатит с бессимптомным повышением уровня аминотрансфераз I–II степеней тяжести развился после 4 (19 %) циклов. Явления гепатотоксичности были купированы назначением стандартной гепатопротективной терапии и ни в одном случае не послужили причиной отмены терапии или увеличения межкурсового интервала.

Таким образом, развитие тяжелых осложнений, носящих жизнеугрожающий характер, не отмечено. Ни

у одного больного лечение не было отменено, ни в одном случае не потребовалась коррекция дозы препаратов.

### Обсуждение

Полученные результаты представляют собой первый опыт применения нового отечественного дженерика препарата бендамустин (Розустин®) компании Рафарма (Россия). За анализируемый период с октября 2019 г. по апрель 2020 г. 52 курса с включением Розустина получил 21 пациент со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе 10 пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической ЛХ и 12 больных с различными вариантами НХЛ. Четверо пациентов, страдающих мантийноклеточной лимфомой, получили чередующиеся (альтернирующие) режимы R-СНОР и комбинацию бендамустина со средними дозами цитарабина (R-ВАС) или комбинацию бендамустина с бортезомибом (RBB). Высокая эффективность выполненных режимов с достижением противоопухолевого ответа у всех 4 пациентов сочеталась с приемлемым профилем токсичности (тромбоцитопении и нейтропении III–IV степеней тяжести), потребовавшей заместительной терапии компонентами крови и введения стимуляторов гранулоцитопоэза. Результаты, полученные при оценке гематологической токсичности, соответствуют международным данным с применением оригинального бендамустина [3, 4]. Пациенты, закончившие индукционную терапию, находятся на разных этапах проведения высокодозного лечения (мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток, собственно ауто-ТГСК).

Лечение в стандартном режиме RB проведено 4 пациентам с индолентными лимфомами (фолликулярная и экстранодальная лимфома маргинальной зоны) без

признаков значимой токсичности (лечение продолжается). Трём пациентам с рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы проводится терапия по схеме Pola-RB: комбинация бендамустина, ритуксимаба и полатузумаб ведотина (конъюгата моноклонального анти-CD79b-антитела с ММАЕ). Лечение начато в апреле 2020 г. по программе раннего доступа полатузумаба ведотина и после накопления материала будет представлено отдельно в последующих работах.

Из-за гетерогенности группы больных НХЛ и небольших сроков наблюдения оценить показатели эффективности и токсичности невозможно. Мы обобщили данные однородной группы из 10 пациентов (21 курс) с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ, которые получили Розустин® в сочетании с гемцитабином, винорелбином и преднизолоном с добавлением брентуксимаба ведотина/ниволумаба или без него.

При анализе результатов лечения у всех 6 из 10 пациентов, завершивших индукционный этап, достигнут противоопухолевый ответ, в 83 % случаев констатирована полная ремиссия. Всем 6 больным успешно выполнена ауто-ТГСК. Не вошедшие в окончательный анализ 4 пациента получили по 1 курсу BeGeV с добавлением ниволумаба или без него с клиническим эффектом и успешно продолжают терапию.

Полученные результаты согласуются с данными международных исследований по применению режимов с оригинальным бендамустином [5, 6, 9] и подчеркивают высокую эффективность и хороший мобилизационный потенциал Розустина®. Результаты гематологической и негематологической токсичности в целом также соответствуют данным литературы по применению Рибомустина [5, 6, 16–18]. Однако необходимо отметить высокую частоту нейтропении в нашем исследовании (III–IV степеней тяжести в 38 % случаев), значительно превышающую значения, представленные итальянской группой исследователей (III–IV степеней тяжести в 14 % случаев) [5]. Вероятно, увеличение гематологической токсичности объясняется добавлением брентуксимаба ведотина к схеме BeGeV, что косвенно отражено в публикации A. Vrosoli и соавт. [9]. Согласно результатам исследования по применению брентуксимаба ведотина с бендамустином частота значимой нейтропении составляет 27 %. В нашем наблюдении при лечении по схеме BV-BeGeV нейтропения встречалась в 57 % случаев, что, скорее всего, объясняется наличием других цитостатических агентов, входящих в режим BeGeV. Немаловажное значение также имеет более четкое применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора № 5 в международном исследовании (независимо от числа лейкоцитов на 8-й день курса у всех пациентов), что не всегда соблюдается в нашей практике.

Обращает на себя внимание отсутствие значимой тромбоцитопении при использовании режима BVV (брентуксимаб ведотин, бендамустин) [9] по данным международных исследований, что расходится с полу-

ченными нами результатами (тромбоцитопения III–IV степеней тяжести у 43 % пациентов при BV-BeGeV). Это также можно объяснить дополнительным цитотоксическим воздействием гемцитабина и винорелбина.

Необходимо отметить, что треть курсов в нашем анализе сопровождалась развитием кожных высыпаний, которые появлялись не ранее 5-го дня цикла. Их частота коррелировала с добавлением брентуксимаба ведотина к режиму BeGeV и составила 71 и 50 % соответственно. Согласно международным данным количество кожных реакций в исследовании режима BeGeV было 10 % [5, 6], а при использовании режима BVV – возросло до 65 % [9]. Очевидно, что именно такая комбинация потенцирует развитие подобного негематологического осложнения. В комбинации Nivo-BeGeV появление кожной сыпи не отмечено ни в одном случае. Частота подобного осложнения заставляет продумывать превентивную тактику ведения пациентов с повторяющимися проявлениями сыпи на последующих курсах.

В целом следует отметить, что полученный опыт лечения по схеме BeGeV демонстрирует приемлемый профиль как гематологической, так и негематологической токсичности во всей группе пациентов и в отдельных подгруппах. Развитие тяжелых осложнений, повлекших отказ от терапии или снижение доз препаратов, не выявлено. У части больных лечение проведено с увеличением интервала между циклами, что обусловлено гематологической токсичностью, развитием инфекционных осложнений и рядом парамедицинских причин.

### Заключение

На современном этапе спектр противоопухолевых режимов с включением препарата бендамустин обширен. Показания к его применению продолжают расширяться благодаря данным о его высокой эффективности в различных комбинациях с цитостатическими агентами, новыми моноклональными антителами, таргетными и иммунными препаратами. С ноября 2019 г. отделение химиотерапии гемобластозов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накапливает опыт по применению препарата бендамустин (Розустин®; Рафарма, Россия) в различных комбинациях при лечении злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Достигнутые результаты непосредственной эффективности, продемонстрированный профиль токсичности, возможность полноценного сбора гемопоэтических стволовых клеток с последующим проведением ауто-ТГСК подтверждают благоприятный потенциал применяемых режимов с использованием препарата Розустин® и соответствуют данным международных исследований по применению оригинального бендамустина (Рибомустин). Необходимы дальнейшее накопление данных и более длительные сроки наблюдения для получения достоверных результатов профиля эффективности и токсичности применения нового отечественного дженерика бендамустина (Розустин).

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Внутренние регламенты FDA на семь лет задержали выход дженериков бендамустина на рынок США. Fierma Pharma, 27 февраля 2019; Vademecum. [FDA internal regulations delayed the release of bendamustine generics to the US market for seven years. Fierma Pharma, February 27, 2019; Vademecum. (In Russ.)].
2. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
3. Visco C., Finotto S., Zambello R. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1442–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
4. Visco C., Chiappella A., Nassi L. et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017;4(1):e15–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
5. Santoro A., Mazza R., Pulsoni A. et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3293–9. DOI: 10.1200/jco.2016.66.4466.
6. Santoro A., Mazza R., Pulsoni A. et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(1):136–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000984.
7. 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. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521468.
8. Berdeja J.G., Bauer T., Arrowsmith E. et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) in the first-line treatment of patients with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2017;177(2):254–62. DOI: 10.1111/bjh.14536.
9. Broccoli A., Argani L., Botto B. et al. First salvage treatment with bendamustine and brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma: a phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood Cancer J* 2019;9(12):100. DOI: 10.1038/s41408-019-0265-x.
10. Baetz T., Belch A., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National cancer institute of Canada clinical trials group. *Ann Oncol* 2003;14(12):1762–7. DOI: 10.1093/annonc/mdg496.
11. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zeleznik A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616–23. DOI: 10.1182/blood.v97.3.616.
12. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628–35. DOI: 10.1093/annonc/mdf221.
13. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92(1):35–41. DOI: 10.3324/haematol.10661.
14. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–67. DOI: 10.1200/jco.2013.54.8800.
15. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L. et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128(21):2489–96. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528.
16. Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A. et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;160(2):207–15. DOI: 10.1111/bjh.12120.
17. Moskowitz A.J., Hamlin P.A.Jr, Perales M.A. et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):456–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
18. Venkatesan P. Bendamustine combined regimen for Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e326. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30317-5.

**Вклад авторов**

А.А. Семенова, А.В. Аракелян: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 П.А. Зейналова, Г.С. Тумян, В.Б. Ларионова, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;  
 Ф.М. Аббасбеيلي, О.Л. Тимофеева, А.С. Антипова, О.А. Лопухова: получение данных для анализа, анализ данных.

**Authors' contributions**

A.A. Semenova, A.V. Arakelyan: concept and design development, data collection, data analysis, review of publications on the article topic, article writing;  
 P.A. Zeynalova, G.S. Tumyan, V.B. Larionova, T.T. Valiev: concept and design development, data analysis, article editing, final approval of the article;  
 F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, A.S. Antipova, O.A. Lopuhova: obtaining data for analysis, data analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>  
 А.В. Аракелян / A.V. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0959>  
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
 Г.С. Тумян / G.S. Tumyan: <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>  
 В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>  
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.