

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Бендамустин в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (обзор литературы и собственные данные)

С.С. Шкляев, Н.А. Фалалева, Т.И. Богатырева, А.Ю. Терехова, М.А. Данилова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

Bendamustine in the Treatment of Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Clinical Experience

SS Shklyayev, NA Falaleeva, TI Bogatyreva, AYu Terekhova, MA Danilova

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, Russian Federation, 249036

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность бендамустина в сочетании с дексаметазоном при рецидивах и рефрактерной лимфоме Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы. В статье представлен обновленный обзор литературы, а также данные проспективного наблюдательного клинического исследования у 47 больных ЛХ (17 мужчин и 30 женщин в возрасте 20–65 лет, медиана 36 лет) с рецидивами после стандартной или высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Схема лечения: бендамустин по 120 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни, дексаметазон по 20 мг в/в капельно в 1–4-й день. Повторный курс назначали через 21 день после начала предыдущего. Лучевую терапию проводили выборочно только на массивные очаги рецидива либо на очаги деструкции костей с болевым синдромом.

Результаты. С апреля 2011 г. по сентябрь 2017 г. у 47 больных проведено 149 курсов бендамустина + дексаметазон с общим ответом на лечение 57 % (полный ответ 27 %, частичный — 30 %). Прогрессирование заболевания на фоне лечения наступило у 20 (43 %) пациентов, частота его была наибольшей после 1-го ($n = 8$) или 2-го ($n = 4$) курса. В группе 27 пациентов с общим ответом у 19 (70 %) развился повторный рецидив. Длительность периода без лечения у них колебалась от 8 до 31 мес. (медиана 11 мес.). 12 из 47 больных получили повторно 57 курсов бендамустина + дексаметазон с клиническим эффектом, продолжавшимся 4–36 мес. (медиана 6 мес.). После первой неудачи лечения на основе бендамустина у 13 пациентов использовались новые препараты терапии «спасения» брентуксимаб ведотин и ниволумаб. При медиане наблюдения 22 мес. (диапазон 1–69 мес.) медианы общей выживаемости (ОВ) и времени до следующего прогрессирования для всей группы составили 35 и 10 мес. соответственно. В многофакторном анализе на ОВ неблагоприятно влияло только наличие В-симптомов при назначении бендамустина с дексаметазоном ($p = 0,046$), тогда как время до повторного про-

ABSTRACT

Aim. To assess the efficacy of bendamustine combined with dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma (HL).

Materials & Methods. The article provides an updated review of literature as well as the data of prospective observational clinical trial in 47 HL patients (17 men and 30 women aged 20–65 years, median age 36 years) with relapses after standard and high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. The therapy regimen included 120 mg/m² of bendamustine IV on Days 1 and 2 and 20 mg of dexamethasone IV from Day 1 to Day 4. Retreatment was administered 21 days after the start of the previous one. Radiotherapy was applied only to the regions of massive relapsed lesions and bone destructions with pain syndrome.

Results. From April 2011 to September 2017 all 47 patients received 149 bendamustine + dexamethasone therapy regimens with the overall response of 57 % (complete response 27 %, partial response 30 %). Disease progression on therapy was reported in 20 (43 %) patients, its incidence was the highest after the first ($n = 8$) or the second cycle ($n = 4$). In the group of 27 patients with overall response 19 (70 %) patients showed new relapses. In these cases the treatment-free period was from 8 to 31 months (median 11 months). The repeated administration of 57 bendamustine + dexamethasone therapy regimens in 12 out of 47 patients achieved clinical effect for 4–36 months (median 6 months). After the first failure of bendamustine-based therapy 13 patients were treated with brentuximab vedotin and nivolumab, the new salvage therapy drugs. With median follow-up of 22 months (range 1–69 months) median overall survival (OS) and time to the next progression were 35 and 10 months, respectively, in all patients. Multivariate analysis showed that OS was unfavorably affected only by B-symptoms on bendamustine + dexamethasone administration ($p = 0.046$), and the time to the next progression was shorter in the presence of B-symptoms ($p = 0.017$) and in histological variant “nodular sclerosis type II” ($p = 0.006$).

грессирования сокращалось при наличии В-симптомов ($p = 0,017$) и гистологическом варианте «нодулярный склероз II типа» ($p = 0,006$).

Заключение. Лечение бендамустином в сочетании с дексаметазоном — относительно малотоксичный и эффективный способ продления жизни больных ЛХ с рефрактерным к химиотерапии течением опухоли и повторными рецидивами при условии отсутствия В-симптомов ко времени начала противоопухолевого воздействия.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, бендамустин, рефрактерное к химиотерапии течение, рецидивы.

Получено: 15 декабря 2019 г.

Принято в печать: 20 марта 2020 г.

Для переписки: Станислав Сергеевич Шкляев, канд. мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская обл., Российская Федерация, 249036; тел.: +7(484)399-30-31; e-mail: staniss1@yahoo.com

Для цитирования: Шкляев С.С., Фалалева Н.А., Богатырева Т.И. и др. Бендамустин в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (обзор литературы и собственные данные). Клиническая онкогематология. 2020;13(2):136–49.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-136-149

Conclusion. Bendamustine + dexamethasone therapy is a relatively low-toxic and effective method of life prolongation in HL patients with chemotherapy-refractory tumors and recurrent relapses, provided no B-symptoms occur by the start of antitumor therapy.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, bendamustine, chemotherapy-refractory disease, relapses.

Received: December 15, 2019

Accepted: March 20, 2020

For correspondence: Stanislav Sergeevich Shklyayev, MD, PhD, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(484)399-30-31; e-mail: staniss1@yahoo.com

For citation: Shklyayev SS, Falaleeva NA, Bogatyreva TI, et al. Bendamustine in the Treatment of Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Clinical Experience. Clinical oncohematology. 2020;13(2):136–49 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-136-149

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное новообразование лимфоидной ткани, впервые выделенное в отдельную нозологическую форму Томасом Ходжкиным в 1832 г. [1, 2]. Лечение ЛХ с течением времени стало «историей успеха», превратившей это заболевание в потенциально излечимое при любой стадии [3]. На современном этапе в результате внедрения высокоэффективных режимов многокомпонентной противоопухолевой терапии с добавлением в части случаев консолидирующей лучевой терапии 5- и 10-летняя выживаемость больных ЛХ достигла 87 и 81 % соответственно [4–7]. Несмотря на очевидные успехи, в 15–20 % случаев наблюдается рефрактерность ЛХ к терапии первой линии или развиваются рецидивы с последующими многократными возвратами заболевания [8–12]. Данная категория пациентов является наиболее сложной в достижении лечебного эффекта. При этом ежегодно расширяющийся арсенал применяемых средств, известных своей противоопухолевой активностью при ЛХ, и включающий в себя не только цитостатики в различных комбинациях и дозах, но и трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), а также таргетные и иммуноонкологические препараты, у этой категории больных в какой-то момент оказывается исчерпанным. Какое же специфическое лечение можно еще применить в таких ситуациях? По нашему мнению, одним из средств, которое может быть эффективным в группе больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ, является бендамустин [13–15]. В 2013 г. мы уже подробно освещали историю

применения бендамустина в лечении ЛХ сначала в ГДР, а затем и в других странах в обзоре «Лимфома Ходжкина и «новый старый» бендамустин» [16]. В текущую публикацию дополнительно включена хронологическая таблица этапов применения данного химиопрепарата при лечении ЛХ (табл. 1).

До представления клинических данных считаем важным напомнить результаты экспериментальных работ по оценке активности бендамустина *in vitro* в отношении клеточных линий ЛХ. Так, R. De Flippi и соавт. [23] опубликовали обобщенные результаты исследований по оценке влияния различных концентраций бендамустина (IC50, или концентрация полумаксимального ингибирования, в диапазоне 12,5–100 мкмоль/л) на пролиферацию, апоптоз и клеточный цикл опухолевых клеток. Установлено выраженное антипролиферативное и проапоптотическое воздействие бендамустина как на покоящиеся, так и на делящиеся клетки ЛХ в культурах вне зависимости от статуса гена *TP53*. Клетки погибали посредством ареста клеточного цикла деления в точке контроля G2/M и митотической катастрофы (гибель клетки в митозе). Примечательно, что образование первичных колоний во всех культурах клеток ЛХ предотвращалось при воздействии низких концентраций исследуемого цитостатика (17–38 мкмоль/л), а формирование вторичных колоний подавлялось при применении еще более низких концентраций (3,1–17,0 мкмоль/л) бендамустина.

L.M. Leoni и соавт. [24] показали, что в сравнении с другими алкилирующими агентами бендамустин в эквивалентных по токсичности дозах также инициирует p53-зависимый апоптоз. При этом его уникальной особенностью является более сильное

Таблица 1. Хронология разработок и применения бендамустина в лечении лимфомы Ходжкина

Год	Разработка, изучение и применение бендамустина в клинике	Автор
1963	Создание бендамустина	W. Ozegowski, D. Krebs [14, 15]
1975	Первичное лечение больных ЛХ	G. Anger et al. [17]
1984	В составе 2-й линии терапии больных ЛХ с резистентностью к МОРР	D. Hoche et al. [18]
1987	В составе альтернирующей схемы CVPP/DBVcy при поздних стадиях ЛХ	M. Herold et al. [19]
2009	В монорежиме при рецидивах ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК перед назначением аллоТГСК	A.J. Moskowitz et al. [20]
2013		A.J. Moskowitz et al. [21]
2010	В монорежиме при мультирезистентном течении ЛХ	G.M. D'Elia et al. [22]
2011	Выявление антипролиферативных и проапоптотических свойств бендамустина вне зависимости от статуса гена <i>TP53</i> в культурах клеточных линий ЛХ	R. De Flippi et al. [23]
2011	В составе режима кондиционирования ВеЕАМ при лечении ЛХ	G. Visani et al. [46]
2012	Случай применения в комбинации с ритуксимабом у больной с мультирезистентным течением ЛХ	F. Magyari et al. [33]
2012	В комбинации с инфузией донорских лимфоцитов (без или с ритуксимабом) при лечении рецидивов ЛХ после аллоТГСК	M. Mian et al. [36]
2012	Для индукции ответа и мобилизации CD34+ ГСК перед ВДХТ с аутоТГСК у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ	A. Anastasia et al. [55]
2013	В монорежиме на этапе подготовки к аллоТГСК или паллиативной терапии у больных с повторными рецидивами ЛХ	G. Corazzelli et al. [41]
2013	В монорежиме у больных ЛХ с большим объемом предшествующего лечения (программа «Сострадание»)	H. Ghesquieres et al. [38]
2014	В монорежиме при лечении рецидивов ЛХ после ауто- и аллоТГСК	A. Anastasia et al. [39]
2014	В комбинации с инфузией донорских лимфоцитов при рецидивах ЛХ после аллоТГСК	E. Sala et al. [42]
2015	В культурах клеточной линии ЛХ выявлен синергизм с брентуксимабом ведотином посредством повышения экспрессии белка клеточной мембраны CD30 под влиянием бендамустина (т. е. повышение чувствительности к брентуксимабу ведотину)	R. De Filippi et al. [30]
2015	В монорежиме при лечении рецидивов ЛХ, рефрактерных к брентуксимабу ведотину	P.L. Zinzani et al. [40]
2016	В составе режима ВеGEV для индукции ответа и мобилизации CD34+ ГСК перед ВДХТ с аутоТГСК у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ	A. Santoro et al. [45]
2017	В качестве «мостика» к аллоТГСК при рецидивах ЛХ после терапии брентуксимабом ведотином и ниволумабом	M. Howell et al. [43]
2017	Выявлен синергизм антипролиферативных и проапоптотических свойств бендамустина при комбинации с ингибитором гистондеацетилазы риколиностатом в культурах клеточных линий лимфом	M. Cosenza et al. [31]
2017	В комбинации с брентуксимабом ведотином при первичной терапии у больных ЛХ старше 60 лет: преимущество перед комбинацией брентуксимаба с дакарбазином по достижению полного ответа (88 vs 62 %) при непримлемо более высоком профиле токсичности	J.W. Friedberg et al. [54]
2018	В составе режима кондиционирования ВеЕАМ при ЛХ и НХЛ: равная эффективность в сравнении с ВеАМ при более высоком профиле токсичности (чаще диарея III–IV степени, более продолжительные периоды фебрильной лихорадки)	K. Saleh et al. [56]
2018	В составе режима кондиционирования ВеЕАМ при ЛХ и НХЛ: при сравнении с ВеАМ режим эквивалентен по приживлению трансплантата, эффективности и профилю токсичности	A. Frankiewicz et al. [47]
2018	В комбинации с ритуксимабом при первичном лечении нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием	R.E.I. Prusila et al. [57]
2018	В комбинации с брентуксимабом ведотином у больных с рецидивами и резистентным течением ЛХ	O.A. O'Connor et al. [48]
2018	В комбинации с брентуксимабом ведотином (полный ответ 90 %) у больных с резистентным течением ЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК	M. Kalac et al. [49]; L.I. Gordon [52]
2018	В комбинации с брентуксимабом ведотином у больных с рецидивами и резистентным течением ЛХ для индукции ответа и мобилизации CD34+ ГСК перед ВДХТ с аутоТГСК	A.S. LaCasce et al. [50]
2019	В режиме «supercharge» (т. е. форсированном*) в комбинации с брентуксимабом ведотином для индукции ответа при терапии «спасения» у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ	M. Picardi et al. [53]

ВЕАМ — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; ВеЕАМ — бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; ВеGEV — бендамустин, гемцитабин, винорелбин; CVPP/DBVcy — циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон/даунорубин, блеомицин, винкристин, бендамустин; МОРР — хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизолон; ауто/аллоТГСК — трансплантация аутологичных/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

* Под форсированным режимом подразумевалось введение бендамустина по 120 мг/м² во 2-й и 3-й дни курса каждые 3 нед. (по данным большинства публикаций, ранее введение бендамустина проводилось каждые 4 нед.).

и более быстрое формирование внутриклеточного проапоптотического сигнала, а также индукция невосстановимого повреждения ДНК и ингибирование ряда митотических сверочных точек, что в итоге приводит к гибели клетки в митозе, называемой также митотической катастрофой. Применение технологии микроципов выявило в случае с бендамустином зна-

чительно отличающийся от других алкилирующих препаратов механизм регуляции генов в составе различных сигнальных путей. Таким образом, наряду с мощной активацией «классического» каскада запрограммированной клеточной гибели выявлен механизм альтернативной гибели клетки путем митотической катастрофы, что может объяснить

высокую эффективность бендамустина как при воздействии на резистентные к цитостатикам клетки в культурах [25], так и при лечении пациентов с рефрактерным к химиотерапии течением различных видов лимфом [26]. Еще одной особенностью бендамустина при сравнении с другими цитостатическими препаратами, вызывающими сшивки нитей ДНК, оказался его очень слабый кластогенный эффект [27, 28]. При этом очевидно, что в реализации мощного проапоптотического действия важную роль играет наличие у него дополнительных антиметаболических свойств с эффектом пуринового аналога. Результаты ряда исследований *in vitro* показали, что механизмы репарации ДНК после воздействия бендамустина отличаются от таковых при применении других цитостатиков. Выяснено, что бендамустин не запускает алкилтрансферазного пути восстановления, а вызывает эксцизионную репарацию [24].

Воздействие бендамустина на каскады внутриклеточной передачи сигнала на молекулярном уровне, приводящее в результате к запуску программ клеточной гибели, весьма наглядно изображено на схеме в опубликованном на японском языке обзоре Y. Furukawa и соавт. [29], которую мы воспроизводим в нашем переводе (рис. 1). Бендамустин вызывает алкилирование ДНК, что приводит к ее повреждению и, в конечном итоге, к гибели клетки посредством вторичного некроза или как p53-зависимого, так и p53-независимого апоптоза. Он также способствует ингибированию репарации поврежденной ДНК, супрессии генов киназы Aurora A и Polo-подобной киназы-1 (PLK1), а также повышению экспрессии циклина B1. В результате длительного ареста в точке перехода G2/M наступает митотическая катастрофа.

Кроме того, в 2015 г. был обнаружен синергизм в цитотоксическом воздействии бендамустина с брентуксимабом ведотином в культурах клеточной линии ЛХ L1236 [30]. Повышение чувствительности клеток ЛХ к брентуксимабу ведотину происходит посредством влияния бендамустина на экспрессию относящегося к семейству рецепторов фактора некроза опухолей- α белка клеточной мембраны CD30. При этом кратковременное воздействие бендаму-

стина вызывает транзиторное повышение экспрессии CD30, а более длительная инкубация с ним приводит к селекции субклонов со стабильной гиперэкспрессией растворимого CD30 (sCD30). Одновременно с повышением экспрессии CD30 бендамустин снижает экспрессию HLA-DR и PD-L1 [30], что, вероятно, послужит в дальнейшем поводом к исследованию возможного сочетания бендамустина с ингибиторами иммунных контрольных точек.

Еще одним новым противоопухолевым агентом, демонстрирующим синергизм с бендамустином в проапоптотическом воздействии на клетки лимфомы *in vitro*, является, согласно публикации M. Cosenza и соавт. [31], селективный ингибитор гистондеацетилазы риколинонат. Известно, что при ЛХ изменения в ацелировании гистонов, связанном с активацией транскрипции ДНК, коррелируют с агрессивным поведением опухоли и плохим прогнозом [32], поэтому комбинация бендамустина с риколинонатом может оказаться высокоэффективной в лечении ЛХ.

К настоящему времени имеется целый ряд публикаций о клинических случаях лечения пациентов с рефрактерной/рецидивной (рр) ЛХ с использованием бендамустина. Один такой случай представлен G.M. D'Elia и соавт. [22]. Больному ЛХ, получившему ранее более 60 циклов (7 линий) полихимиотерапии, включая высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), в качестве терапии «спасения» провели монотерапию бендамустином в дозе 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса. Всего выполнено 6 циклов лечения с достижением полного метаболического ответа (по данным позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ) после 4 циклов. Длительность ответа на лечение составила 6 мес. По мнению авторов, дальнейшее изучение возможности использования бендамустина в лечении пациентов с ррЛХ является императивом времени.

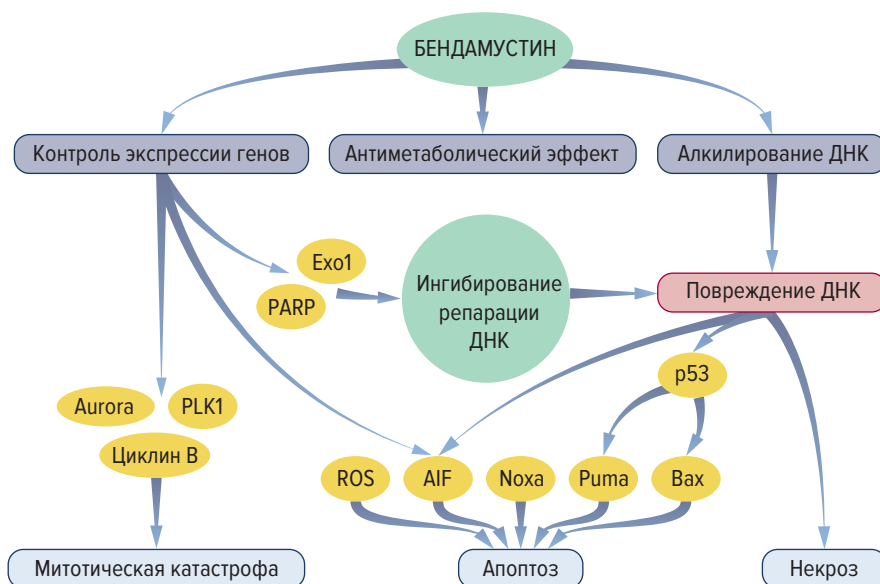
В другой публикации F. Maguari и соавт. [33] описали случай течения ЛХ у пациентки с рефрактерностью к химиотерапии 1–3-й (включая кондиционирование с тотальным облучением тела и R-mini-VEAM с последующей аутоТГСК) и 4-й линий. После очеред-

Рис. 1. Воздействие бендамустина на молекулярные пути внутриклеточной передачи сигнала (цит. по [29])

AIF — фактор, индуцирующий апоптоз; Exo1 — экзонуклеаза 1; PARP — поли(АДФ-рибоза)полимераза; PLK1 — Polo-подобная киназа 1; ROS — активные формы кислорода.

Fig. 1. Bendamustine effect on molecular pathways of intracellular signalling (quoted from [29])

AIF — apoptosis-inducing factor; Exo1 — exonuclease 1; PARP — poly (ADP-ribose) polymerase; PLK1 — Polo-like kinase 1; ROS — reactive oxygen species.



ного контрольного ПЭТ/КТ-исследования, подтвердившего наличие метаболически активного рецидива ЛХ, была предпринята попытка терапии бендамустином в сочетании с ритуксимабом. Последний был выбран с целью воздействовать на микроокружение опухолевых клеток [34], а также с учетом синергизма этих препаратов *in vitro* [35]. После 4 курсов терапии бендамустином с ритуксимабом по данным контрольного ПЭТ/КТ-исследования был получен полный метаболический ответ, пациентка была далее направлена на аллотГГСК с использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности (РКСИ). В статье делается вывод о том, что терапия «спасения» с применением комбинации бендамустин + ритуксимаб может быть высокоэффективной противоопухолевой схемой лечения больных с прогрессированием ЛХ после ВДХТ с аутоТГГСК, а также при рецидивах ЛХ.

Позже М. Мiан и соавт. [36] описали клинические наблюдения применения бендамустина в лечении пациентов с рецидивами ЛХ, установленными после аллотГГСК. Однако пионером использования бендамустина в таком клиническом контексте при лечении пациентов с рецидивами ЛХ после аллотГГСК, как уже упоминалось нами ранее, был А.Ј. Moskowitz и соавт. [20, 21, 37].

Данные по эффективности бендамустина в качестве монотерапии представлены в ряде ретроспективных исследований. В 2013 г. опубликована статья, в которой приводился анализ использования бендамустина во Франции в качестве базового химиопрепарата в рамках программы «Сострадание», подразумевающей предоставление лекарственных средств, еще не разрешенных к использованию, тяжело больным людям [38]. Авторы обобщили в ней результаты применения этого цитостатика у 28 больных с ррЛХ. На предшествующих этапах лечения пациенты получили в среднем по 5 линий (диапазон 3–8) различного рода химиотерапии; у подавляющего большинства (25 из 28) в анамнезе была ВДХТ с аутоТГГСК, а у нескольких (6 из 28) — аллотГГСК с РКСИ. Среднее число проведенных циклов терапии с бендамустином составило 3 (диапазон 1–12). Частота общего ответа была 50 %, а полный ответ был констатирован у 29 % пациентов. Что касается медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП), то она составила около 6 мес. в группе пациентов с частичным ответом и приблизительно 10 мес. в группе с полным ответом. В период проведения первых 6 циклов химиотерапии у 2 больных имела место фебрильная нейтропения и у 4 — тромбоцитопения III–IV степени. Таким образом, бендамустин оказался эффективным средством лечения больных ЛХ с большим объемом предшествующего лечения другими противоопухолевыми средствами. Авторы публикации высказали предположение о том, что бендамустин потенциально мог бы использоваться при терапии ЛХ и на более ранних этапах лечения, а также в различных комбинациях с другими противоопухолевыми препаратами.

В публикации итальянских авторов [39] представлен ретроспективный анализ многоцентровых исследований по использованию бендамустина вне зарегистрированных показаний в лечении 67 больных ЛХ, у которых рецидив заболевания установлен

после ВДХТ с аутоТГГСК ($n = 45$) либо после аллотГГСК ($n = 22$). Медиана линий предшествовавшей терапии составила 4 (диапазон 2–11). Бендамустин вводился в дозе 100 мг/м² ($n = 49$) или 120 мг/м² ($n = 18$) в 1-й и 2-й дни курса. Курсы повторялись каждые 28 дней. Медиана числа циклов введения бендамустина равнялась 3 (диапазон 1–10). Общий ответ составил 57 % (25 % полных ответов и 31,5 % — частичных). При медиане наблюдения 13 мес. (диапазон 1–32 мес.) ВБП составила 49 %, а общая выживаемость (ОВ) — 70 %. Медиана ВБП для всех случаев была 10 мес., причем у ответивших на лечение пациентов (полный или частичный ответ) она равнялась 11 мес., а у не ответивших на терапию — 3 мес. ($p = 0,004$). Ко времени завершения исследования 73 % пациентов оставались под наблюдением, а 27 % больных умерли. Факторами неблагоприятного прогноза считались первично-рефрактерное к химиотерапии течение болезни (72 % больных), наличие В-симптомов (40 %), массивное поражение (*bulky*) (21 %) и наличие экстранодальных очагов (72 %). Резюмируя, авторы статьи отметили удовлетворительную переносимость бендамустина и его высокую эффективность при лечении пациентов с рецидивами ЛХ, развившимися уже после ауто- и аллотГГСК.

При ретроспективном анализе 27 рецидивов ЛХ, развившихся после нескольких линий противоопухолевой терапии, в т. ч. и после применения брентуксимаба ведотина [40], общий ответ на лечение бендамустином составил 55,5 %, а полный ответ был констатирован у 37 % пациентов. При этом ответ у этих же больных на предшествующую терапию брентуксимабом ведотином был существенно ниже и составил лишь 18,5 %. В группе из 10 больных с полным ответом после лечения бендамустином ранее только у одного был достигнут полный ответ на терапию брентуксимабом ведотином, у 2 пациентов ответ был частичным.

Проспективные исследования монотерапии бендамустином пока немногочисленные. В 2009 г. А.Ј. Moskowitz на ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH) сообщила об использовании бендамустина в ряду препаратов, имеющих высокую эффективность при лечении пациентов с ррЛХ после неудачи нескольких линий предшествующей химиотерапии, включая и ВДХТ [20]. Известно, что у пациентов с прогрессированием ЛХ после ВДХТ и аутоТГГСК не существует стандартных подходов к выбору дальнейшего лечения. Прогноз у этой категории пациентов весьма неутешительный [20], а медиана ОВ не превышает 25 мес. [37]. Определенные шансы на излечение таких пациентов дает аллотГГСК с РКСИ, нередко называемая также мини-трансплантацией. Однако еще до проведения данной процедуры необходимо достижение существенной регрессии опухоли.

Эффект бендамустина в качестве циторедуктивного средства был изучен в рамках клинического исследования II фазы «Бендамустин гидрохлорид при лечении рецидивов и первично-рефрактерных вариантов лимфомы Ходжкина» [21]. Бендамустин вводился в дозе 120 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса; курсы повторялись каждые 28 дней. Пэгфилграстим назначался в каждом курсе, а последующий курс

не начинали до тех пор, пока уровень нейтрофилов не составлял более 1000/мкл, а тромбоцитов — более 75 000/мкл. Если задержка в проведении очередного цикла терапии превышала 5 дней, дозы исследуемого препарата снижали до 100 мг/м². Оценка ответа на лечение с использованием спиральной КТ и ПЭТ проводилась после 2, 4 и 6-го курсов. Максимальное число курсов терапии составляло 6. Пациентам назначали ВДХТ с использованием РКСИ с аллоТГСК при получении максимального ответа на лечение. В исследование включено 36 пациентов, в анамнезе у которых было в среднем 4 линии предшествующего лечения, включая ВДХТ с аутоТГСК в 75 % случаев. Общий ответ на терапию бендамустином составил 53 %, полный ответ отмечен у 12 (33 %) пациентов, частичный — у 7 (19 %). Медиана продолжительности ответа составила 5 мес. Отсутствие ответа было характерно для больных с ранним (в пределах 3 мес.) рецидивом после ВДХТ с аутоТГСК. На аллоТГСК было направлено 5 пациентов. Нежелательные явления III степени были редкими и чаще всего проявлялись в виде тромбоцитопении (20 %), анемии (14 %) и инфекционных осложнений (14 %). Авторы сделали вывод о высокой эффективности бендамустина в терапии рецидивов у ранее многократно леченных больных ЛХ и о возможности в дальнейшем успешно проводить ВДХТ с использованием РКСИ с аллоТГСК.

G. Corazzelli и соавт. [41] опубликовали в 2013 г. результаты проспективного исследования эффективности бендамустина у 41 больного ЛХ, получившего в среднем 4 линии предшествующего противоопухолевого лечения. В 85 % случаев рецидивы установлены уже после ВДХТ с аутоТГСК. Препарат назначали в разовых дозах 90–120 мг/м² каждые 21 или 28 дней. Общий ответ после 2–4 курсов терапии составил 78 %, из которых 29 % приходилось на полный ответ и 49 % — на частичный. При увеличении длительности лечения до 6–8 курсов у 40 % пациентов с частичным ответом развились рецидивы. Таким образом, общий ответ при пролонгации терапии составил 58 %, а полный ответ — 31 %. Позднее ВДХТ с аллоТГСК выполнена 2 пациентам с полным ответом и 6 — с частичным. В этой группе медианы безрецидивной выживаемости и ОВ превысили 11 и 21 мес. соответственно. По данным авторов, исходы лечения не зависели ни от химиочувствительности опухоли, ни от наличия в анамнезе трансплантации, ни от дозовой интенсивности терапии бендамустином. Серьезных нежелательных явлений после лечения бендамустином не отмечено. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о весьма высокой эффективности этого препарата в качестве циторедуктивного средства как на этапе подготовки к аллоТГСК, так и при проведении паллиативного лечения.

В другом исследовании итальянских авторов [42], посвященном применению бендамустина в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов в лечении 18 пациентов с рецидивами ЛХ, возникшими после ВДХТ с аллоТГСК, получены сходные результаты: общий ответ составил 55 % (3 полных ответа и 7 — частичных), медиана ОВ и ВВП — 11 и 6 мес. соответственно, при приемлемой переносимости препарата.

Опытом применения бендамустина в монорежиме у 10 пациентов с рефрактерным и повторно (в среднем 4 линии предшествующего лечения) рецидивирующим течением ЛХ поделились британские коллеги в своем небольшом письме-комментарии в редакцию «British Journal of Haematology» в 2017 г. [43]. Согласно информации письма, препарат оказался эффективен, в т. ч. в лечении пациентов с прогрессированием ЛХ после применения брентуксимаба ведотина и ниволумаба. Авторы предлагают использовать бендамустин в качестве «мостика» к аллоТГСК.

Использование бендамустина как компонента режимов терапии «спасения» на этапе индукции ответа и для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) перед проведением ВДХТ с аутоТГСК изучалось группой исследователей из Италии. В рамках многоцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования II фазы бендамустин применяли в комбинации с гемцитабином и винорелбином в составе схемы BeGEV. В это исследование, зарегистрированное во Всемирной организации здравоохранения под названием «Бендамустин, гемцитабин, винорелбин при лечении пациентов с рецидивной/рефрактерной ЛХ в качестве индукционной терапии перед ВДХТ с аутоТГСК», 10 участвующих в нем центров включили 59 больных [44]. Данные о предварительных результатах исследования представлены в виде стендового доклада на 54-й ежегодной конференции ASH в декабре 2012 г., а окончательные результаты опубликованы в 2016 г. [45]. Бендамустин вводили по 90 мг/м² во 2-й и 3-й дни, гемцитабин по 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, винорелбин по 20 мг/м² в 1-й день курса полихимиотерапии. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг вводили начиная с 7-го дня и далее ежедневно до того момента, когда достигался количественный оптимум для сбора ГСК.

Минимальным количественным порогом для сбора клеток было 3×10^6 клеток CD34+ на 1 кг массы тела. В среднем за одну процедуру собирали $7,8 \times 10^6$ клеток CD34+/кг массы тела (диапазон $3,6–15,0 \times 10^6$ кл./кг). Среднее число циркулирующих в периферической крови клеток CD34+ непосредственно перед лейкоферезом составило 76/мкл (диапазон 25–201/мкл), а среднее количество лейкоцитов — $21,8 \times 10^9$ /л (диапазон $11–87 \times 10^9$ /л). ГСК собирали в среднем на 12-й день (диапазон 9–15-й день) от начала курса. У 6 пациентов лейкоферез был выполнен после 1-го цикла полихимиотерапии, у 5 — после 2-го, у 1 — после 3 циклов BeGEV. Примечательно, что как раз в последнем случае и был достигнут максимальный результат по сбору ГСК (15×10^6 клеток CD34+/кг). Отмечена хорошая переносимость подобной комбинации и приемлемая токсичность (как гематологическая, так и негематологическая). Полный ответ после 4 курсов терапии по схеме BeGEV установлен у 73 % пациентов, частичный — у 10 %. Авторы подчеркивают высокую эффективность данной бендамустин-содержащей комбинации для индукции ответа у пациентов с ррЛХ. Полученные результаты свидетельствуют также о высоком потенциале мобилизации ГСК при применении режима BeGEV в сочетании с последующей стимуляцией Г-КСФ.

G. Visani и соавт. сообщили об использовании бендамустина как компонента режима кондиционирования VeEAM (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) в клиническом исследовании I–II фазы, включившем больных с рефрактерными/рецидивными формами НХЛ ($n = 28$) и ЛХ ($n = 15$) [46]. Бендамустин применялся в дозе 160–200 мг/м² в дни –7 и –6. Остальные цитостатические агенты вводились в таких же дозах, как в режиме VEAM, только вместо кармустина вводился бендамустин. В I фазу исследования включено 9 пациентов, ни у одного из них не было дозолимитирующей токсичности бендамустина. Во II фазу исследования вошло 34 пациента; средний срок после приживления трансплантата до уровня лейкоцитов более $0,5 \times 10^9$ /л составил в среднем 10 дней. Смертность, связанная с трансплантацией, не отмечена. При медиане наблюдения 18 мес. в 81 % случаев сохранялся полный ответ, у 14 % больных развились рецидивы, а еще у 5 % ответа на проведенное лечение не было. На ВВП влияли два фактора: вид лимфомы и чувствительность опухоли к химиопрепаратам на момент проведения ВДХТ. Примечательно, что у 9 % пациентов впервые достигнуто состояние полного ответа на лечение только после ВДХТ. По мнению авторов исследования, режим кондиционирования VeEAM является безопасным и высокоэффективным при лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфом. Кроме того, полученные данные существенно дополняют более ранние публикации, в которых приводились сведения о том, что бендамустин обладает синергизмом с другими противоопухолевыми агентами.

В 2018 г. польские авторы представили данные сравнения режимов кондиционирования VEAM ($n = 174$) и VeEAM ($n = 63$) при лечении больных ЛХ [47]. В статье сделан вывод о том, что добавление бендамустина вместо кармустина не влияет на приживление трансплантата и токсичность при этом не увеличивается, а поэтому возможно использование режима VeEAM у пациентов перед аутоТГСК.

Перспективным направлением стало использование бендамустина в сочетании с брентуксимабом ведотином. Ряд авторов расценивает эту комбинацию препаратов как хорошую для индукции ответа и мобилизации клеток CD34+ перед ВДХТ с аутоТГСК у больных с ррЛХ [48–52]. В 2019 г. итальянские авторы сообщили об успешном опыте сочетания бендамустина в режиме «supercharge» (т. е. в форсированном дозовом и временном режиме) с брентуксимабом ведотином в стандартной дозе 1,8 мг/кг [53]. Под «форсированным режимом» подразумевалось введение бендамустина в дозе 120 мг/м² во 2-й и 3-й дни курса каждые 3 нед., тогда как ранее, по данным большинства публикаций, бендамустин вводился каждые 4 нед.

Отдельный интерес вызывает публикация американских авторов в журнале «Blood» в 2017 г. [54]. В ней обобщены результаты нерандомизированного открытого исследования II фазы у больных ЛХ старше 60 лет. В одной группе первая линия терапии проводилась сочетанием брентуксимаба ведотина и дакарбазина (до 12 циклов), а в другой — сочетанием брентуксимаба ведотина с бендамустином (до

6 циклов). У большинства больных была III–IV стадия заболевания, и примерно у половины было не менее трех сопутствующих заболеваний. В 1-й группе объективный ответ составил 100 %, а полный — 62 %. На момент публикации медиана ВВП приблизилась к 18 мес. Пациенты в этой группе переносили лечение относительно удовлетворительно, летальных исходов не было. Во 2-й группе объективный ответ также составил 100 % при полном ответе 88 %, однако была существенно выше частота серьезных нежелательных явлений (65 vs 18 % в группе с дакарбазином) и летальных исходов (2 из 10 пациентов). По заключению авторов, сочетание брентуксимаба ведотина с бендамустином у пациентов с ЛХ старше 60 лет нежелательно из-за плохой переносимости.

Следует также кратко упомянуть о применении бендамустина в сочетании с ниволумабом (блокатором взаимодействия между рецептором программируемой клеточной гибели PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2) при лечении пациентов с ррЛХ в рамках клинического исследования I–II фазы [60], представление результатов которого ожидается в 2020 г. Кроме того, недавно начато клиническое исследование I–II фазы в аналогичном клиническом контексте, где бендамустин используют в сочетании с гемцитабином и ниволумабом [61]; предварительные результаты ожидаются в 2023 г.

В отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск) возможность применения бендамустина в лечении больных с ррЛХ начали изучать в 2011 г. в рамках проспективного наблюдательного исследования. В тот период таргетная терапия брентуксимабом ведотином была ограничено доступной для большинства пациентов в России, а ниволумаб (моноклональное антитело, избирательно блокирующее рецепторы сигнального пути PD-1) еще не был известен своей противоопухолевой активностью при ЛХ. Бендамустин назначали больным с ррЛХ, которые не были кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК либо при прогрессировании заболевания до или после ВДХТ с аутоТГСК. Кроме того, бендамустин использовался у тех пациентов, у которых были исчерпаны ресурсы стандартных режимов химиотерапии второй и последующих линий. Исследование показало, что бендамустин в сочетании с дексаметазоном является относительно малотоксичным и эффективным способом продления жизни больным ЛХ с повторными возвратами (рецидивами) заболевания.

Цель исследования — оценить эффективность бендамустина в сочетании с дексаметазоном при ррЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2011 г. по сентябрь 2017 г. лечение бендамустином в сочетании с дексаметазоном проведено 47 больным (17 мужчин и 30 женщин) с ррЛХ. Клиническая характеристика больных на момент установления диагноза ЛХ и при первом рецидиве заболевания представлена в табл. 2. У большинства пациентов исходно имел место гистологический

Таблица 2. Клиническая характеристика больных лимфомой Ходжкина при установлении диагноза и неудаче первой линии терапии

Показатель	Значение, n (%)
Число больных	47 (100)
Медиана (диапазон) возраста при установлении диагноза, лет	30 (16–64)
Пол	
Мужчины	17 (36,2)
Женщины	30 (63,8)
Гистологический вариант	
Нодулярный склероз I типа	22 (46,8)
Нодулярный склероз II типа	11 (23,4)
Смешанно-клеточный	13 (27,7)
Лимфоидное истощение	1 (2,1)
Стадия по Анн Арбор	
I–II	25 (53,2)
III–IV	22 (46,8)
Массивное (bulky) увеличение лимфатических узлов средостения при установлении диагноза (n = 39)	18 (46,2)
В-симптомы при установлении диагноза	26 (55,3)
Первая линия химиотерапии	
ABVD	18 (38,3)
BEACOPP (базовый, n = 17; эскалированный, n = 1; 14-дневный, n = 5)	23 (48,9)
COPP	6 (12,8)
Статус заболевания после первой линии лечения	
Первично-рефрактерное течение	17 (36,2)
Длительность ремиссии < 12 мес.	14 (29,8)
Длительность ремиссии ≥ 12 мес.	16 (34,0)
Медиана (диапазон) времени до первого прогрессирования/рецидива, мес.	13 (3–163)

вариант «нодулярный склероз» (I типа — 47 %, II типа — 23 %). У 64 % пациентов в дебюте заболевания были поздние (III–IV) стадии, в 55 % случаев сопровождавшиеся В-симптомами. Программа химиолучевого лечения соответствовала прогностической (лечебной) группе, в половине случаев лечение проводилось по схеме BEACOPP (базовый, эскалированный, 14-дневный), другой половине — ABVD, COPP. Неудача первой линии терапии констатирована в срок 3–163 мес. (медиана 13 мес.), у 36 % пациентов наблюдалось первично-рефрактерное течение заболевания. В 30 % случаев имел место ранний рецидив заболевания (в пределах 12 мес. после окончания первичной программы лечения), в 34 % случаев констатирован поздний рецидив ЛХ.

На момент первой неудачи лечения 26 (55 %) из 47 пациентов не были кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК по различным причинам (возраст, соматический статус, постлучевой фиброз легких), а у 21 (45 %) пациента ВДХТ завершилась прогрессированием еще на этапе кондиционирования (12 из 47; 26 %) либо после аутоТГСК (4 из 47; 9 %). В 3 случаях не удалось собрать ГСК, у 2 больных ВДХТ была отменена из-за кардиотоксичности и острого тромбоза. Время до второго прогрессирования/рецидива колебалось от 1 до 60 мес. (медиана 7 мес.). К моменту включения в программу больными было получено в среднем

3 линии противорецидивной терапии (диапазон 1–7 линий, включая лучевое лечение).

Схема лечения:

- бендамустин по 120 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни курса;
- дексаметазон по 20 мг в/в капельно в 1–4-й день курса.

Курсы повторяли через 21 день. Г-КСФ назначали при развитии нейтропении III–IV степени. Последующий курс не начинали до тех пор, пока уровень нейтрофилов не составлял более 1000/мкл, а тромбоцитов — более 75 000/мкл. Дозу бендамустина снижали до 90 мг/м² при задержке начала очередного цикла терапии по причине нейтро- и/или тромбоцитопении более 5 дней. Максимальное число курсов составляло 8. При необходимости лекарственный этап лечения дополняли лучевой терапией. Показаниями для облучения были массивные очаги рецидивов опухоли, а также очаги деструкции костей с болевым синдромом.

Статистический анализ

Основными оцениваемыми показателями исследования были ОВ после лечения бендамустином в сочетании с дексаметазоном и ВВП. С этой целью рассчитывали время от даты первого введения бендамустина до даты прогрессирования или смерти либо до даты последнего обращения пациента. Для построения кривых выживаемости применяли метод Каплана—Мейера, различия выживаемости в прогностических подгруппах оценивали с использованием лог-рангового теста. Непараметрические данные сравнивались по критерию χ^2 Пирсона. Для определения значимости влияния на сроки жизни больных и продолжительность противоопухолевого ответа установленных факторов прогноза использовали регрессионный анализ Кокса. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 3 представлены клинические данные 47 пациентов перед назначением бендамустина. Возраст больных ЛХ на момент включения в исследование колебался от 20 до 65 лет, медиана возраста составила 36 лет. Старше 45 лет были 18 (38 %) пациентов. В 87 % случаев процесс был генерализованным либо диссеминированным (стадия R-III/IV), у каждого третьего больного имели место В-симптомы.

Всего 47 пациентам было суммарно проведено 149 курсов бендамустина в сочетании с дексаметазоном. Объем лечения составлял 1–8 курсов (медиана 4 курса). У 25 (52 %) пациентов в промежутках между курсами или после окончания терапии бендамустином с дексаметазоном была выборочно проведена лучевая терапия на массивные очаги рецидивной опухоли в области лимфатических коллекторов (n = 18), где на фоне предшествовавшей противорецидивной химиотерапии наблюдался возвратный рост, а также на очаги деструкции костей с болевым синдромом (n = 7).

Общий ответ на терапию бендамустином в сочетании с в/в введением дексаметазона составил

Таблица 3. Характеристика больных лимфомой Ходжкина при назначении бендамустина и ответ на лечение

Показатель	Значение, n (%)
Число больных	47 (100)
Медиана (диапазон) возраста, лет	36 (20–65)
Число предшествующих рецидивов	
1	3 (6,3)*
2	18 (38,3)
3	12 (25,5)
≥ 4	14 (29,8)
ВДХТ с аутоТГСК в первой линии противорецидивной терапии	21 (44,7)
Стадия рецидива при назначении бендамустина	
R-IIЕ	6 (12,8)
R-III	12 (25,5)
R-IV	29 (61,7)
В-симптомы при назначении бендамустина	15 (32,0)
Медиана (диапазон) числа курсов бендамустина	4 (1–8)
Всего курсов бендамустина	149
Лучевая терапия	25 (53,2)
Ответ на терапию бендамустином ± лучевая терапия	
Полный ответ	13 (27,6)
Частичный ответ	14 (29,8)
Прогрессирование	20 (42,6)
Медиана (диапазон) наблюдения, мес.	22 (1–69)
Статус при последнем наблюдении (сентябрь 2019 г.)	
Умерли	28 (59,6)
Остаются под наблюдением, в т. ч.:	
получают лечение	11
в ремиссии	8
Медиана (диапазон) длительности ремиссии (n = 8), мес.	33 (6–69)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

* Пациенты с исходной рефрактерностью.

57 %, включая полный ответ у 13 (27 %) пациентов и частичный — у 14 (30 %). Полученный результат согласуется с данными других исследователей, использовавших бендамустин (табл. 4).

Прогрессирование заболевания на фоне терапии бендамустином наступило у 20 (43 %) пациентов, ча-

Таблица 5. Токсичность бендамустина (собственные данные)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Ранняя смерть, в т. ч.:	2 (4,2)
кровотечение из опухоли	1
геморрагический инсульт	1
Гематологическая токсичность	14 (29,8)
Пневмония	2 (4,2)
Фебрильная нейтропения	7 (14,9)
Мукозит	4 (8,5)
Острый тромбоз вен голени	1 (2,1)
Энтеропатия	1 (2,1)
Без токсичности	18 (38,3)
Всего	47 (100)

стога его была наибольшей после 1-го (n = 8) или 2-го (n = 4) курса. 2 пациента умерли после 1-го и 3-го курсов соответственно от кровотечения из распадающейся опухоли и геморрагического инсульта. Нежелательные явления были представлены острым тромбозом вен голени (n = 1), энтеропатией (n = 1), пневмонией (n = 2), мукозитом (n = 1) и тризмом челюсти (n = 1). Гематологическая токсичность III–IV степени в виде тромбоцитопении или нейтропении послужила причиной отсрочки лечения у 7 пациентов (табл. 5), что не превышало данные по токсичности III–IV степени (14–20 %), представленные в сообщениях других авторов [21, 38].

При медиане наблюдения для всей группы 22 мес. (диапазон 1–69 мес.) кумулятивный показатель 3-летней ОВ составил 44,6 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 28,6–60,5 %), а 3-летней ВБП — 14,1 % (95% ДИ 0,03–25,5 %) (рис. 2).

Медиана ОВ и медиана времени до следующего прогрессирования для всех 47 пациентов составили 35 и 10 мес. соответственно. Медиана ВБП была несколько ниже у мужчин (6 мес.; p = 0,147) и пациентов моложе 45 лет (6 мес.; p = 0,036) (табл. 6). Последнее можно объяснить тем, что среди лиц более молодой возрастной группы было много пациентов с рефрактерным к химиотерапии течением или ранним рецидивом, у которых медиана ВБП составила 6 vs 17 мес. при позднем рецидиве (p = 0,045). Кроме того, медиана ОВ и медиана времени до следующего прогрессирования были существенно меньше у больных с гисто-

Таблица 4. Ответ на лечение бендамустином при рефрактерном течении или повторных рецидивах лимфомы Ходжкина, по данным литературы

Год публикации	Число больных	Медиана (диапазон) числа линий предшествующей терапии	Число больных с аутоТГСК в анамнезе, %	Ответ на бендамустин, %			Медиана ВБП, мес.	Источник
				ОО	ПО	ЧО		
2013	36	4	75	53	33	19	5	[21]
2013	41	4	85	58	31	49	11	[41]
2013	28	5 (3–8)	89	50	29	НД	10 мес. при ПО	[38]
2014	67	4 (2–11)	100	57	25	32	10	[39]
2014	18	НД	100	55	17	39	6	[42]
2015	27	НД	НД	56	37	НД	НД	[40]
2018	47	3 (1–7)	45	57	27	30	10	Собственные данные МРНЦ [59]

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; НД — нет данных; ОО — общий ответ; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

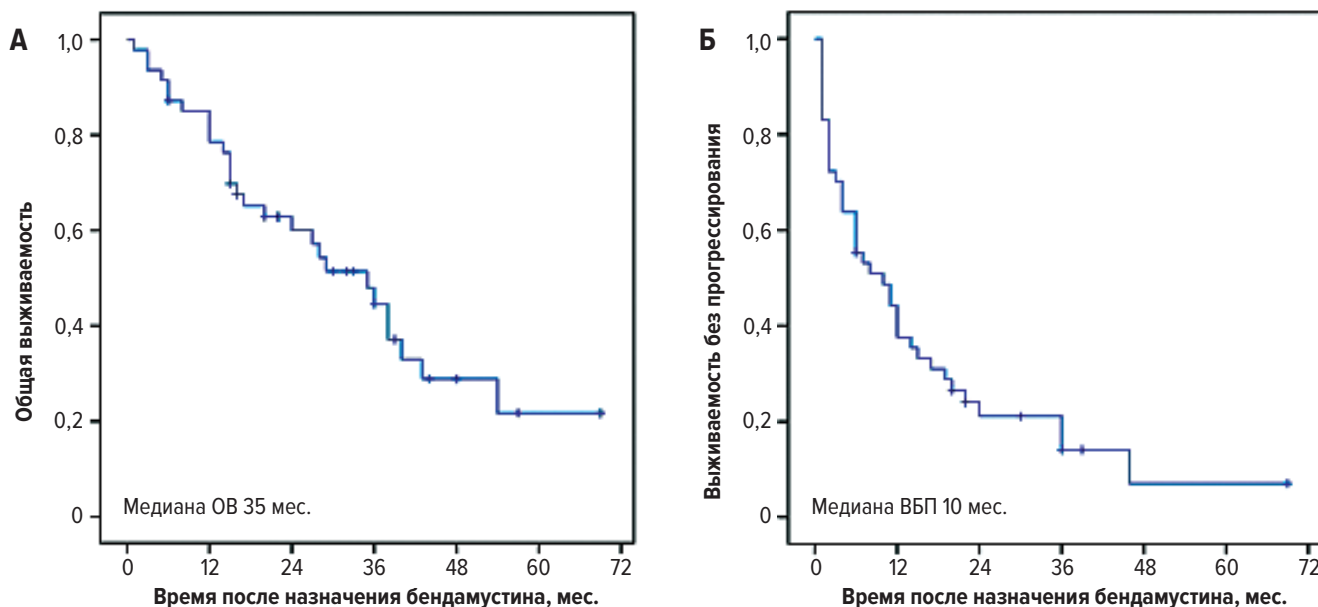


Рис. 2. (А) Общая выживаемость (ОВ) и (Б) выживаемость без прогрессирования (ВБП) после назначения бендамустина больным с повторными рецидивами лимфомы Ходжкина ($n = 47$)

Fig. 2. (A) Overall survival (OB) and (B) progression-free survival (ВБП) after bendamustine administration in Hodgkin's lymphoma patients with recurrent relapses ($n = 47$)

Таблица 6. Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования после назначения бендамустина

Показатель	n	ОВ, мес.			ВБП, мес.		
		Медиана	95% ДИ	p*	Медиана	95% ДИ	p*
Все пациенты	47	35	23,8–46,2		10	3,5–16,5	
Пол							
Мужчины	17	36	0,0–76,2	0,857	6	0,0–15,0	0,147
Женщины	30	29	17,6–40,4		10	7,8–26,0	
Возраст при назначении бендамустина							
≥ 45 лет	18	40	29,8–50,2	0,110	12	0,3–23,7	0,036
< 45 лет	25	24	10,0–38,0		6	2,0–10,0	
Гистологический вариант							
Нодулярный склероз I типа	23	38	27,3–48,6	0,257	11	0,0–23,5	0,013
Нодулярный склероз II типа	10	15	7,2–22,7		2	0,48–3,5	
Смешанно-клеточный	13	36	22,5–49,5		12	10,4–13,6	
Лимфоидное истощение	1	15			12		
Сроки развития первой неудачи лечения							
Рефрактерность/ранний рецидив	31	27	13,5–42,5	0,393	6	0,55–11,4	0,045
Поздний рецидив	16	38	35,0–40,9		17	7,8–26,0	
В-симптомы при назначении бендамустина							
Есть	15	16	12,5–19,5	0,039	2	0,0–5,2	0,010
Нет	32	38	32,4–43,6		12	6,6–17,4	
Предшествующая ВДХТ с аутоТГСК							
Есть	21	17	9,5–24,5	0,055	6	2,5–9,5	0,020
Нет	26	40	33,2–46,8		11	7,8–14,2	

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ОВ — общая выживаемость.

* Статистическая значимость различий по лог-ранговому критерию.

логическим вариантом «нодулярный склероз II типа» (2 и 15 мес. соответственно). Уменьшение медианы ОВ и ВБП было также связано с наличием В-симптомов на момент начала лечения бендамустином ($p = 0,039$ и $p = 0,010$ соответственно) и с попыткой применить ВДХТ в анамнезе.

Однофакторный регрессионный анализ (табл. 7) подтвердил неблагоприятное влияние выявленных

факторов риска на показатели выживаемости после терапии бендамустином. Однако после многофакторного анализа статистическую значимость для ВБП сохранили только В-симптомы ($p = 0,017$) и гистологический вариант «нодулярный склероз II типа» ($p = 0,006$), а на ОВ статистически значимо влияло только наличие В-симптомов при лечении бендамустином ($p = 0,046$) (рис. 3). Неблагоприятное

Таблица 7. Регрессионный анализ влияния терапии бендамустином на выживаемость больных лимфомой Ходжкина

Параметр	Общая выживаемость			Выживаемость без прогрессирования		
	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Однофакторный анализ						
Нодулярный склероз II типа	0,481	0,216–1,070	0,073	0,358	0,172–0,744	0,006
Рефрактерность	0,717	0,334–1,542	0,395	0,445	0,228–0,869	0,018
Рефрактерность/ранний рецидив	0,751	0,338–1,670	0,483	0,587	0,294–1,173	0,131
ВДХТ с аутоТГСК в анамнезе	0,488	0,229–1,040	0,063	0,478	0,246–0,929	0,029
Возраст < 45 лет при рецидиве	0,517	0,225–1,187	0,120	0,491	0,243–0,992	0,047
В-симптомы	0,462	0,216–0,986	0,046	0,446	0,230–0,863	0,017
Многофакторный анализ						
В-симптомы	0,462	0,216–0,986	0,046	0,444	0,227–0,866	0,017
Нодулярный склероз II типа				0,355	0,169–0,747	0,006

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ОР — отношение рисков.

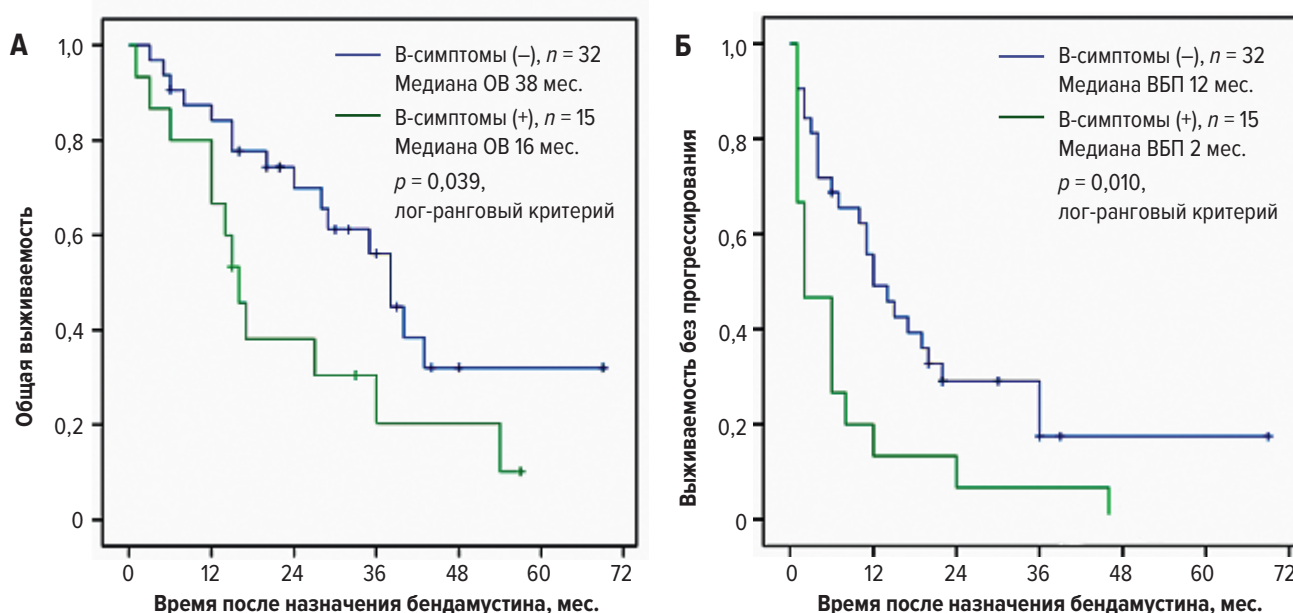


Рис. 3. (А) Общая выживаемость (ОВ) и (Б) выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах пациентов с наличием или отсутствием В-симптомов к началу лечения бендамустином в сочетании с дексаметазоном при повторных рецидивах лимфомы Ходжкина ($n = 47$)

Fig. 3. (A) Overall survival (OV) and (B) progression-free survival (ВБП) in the groups of patients with recurrent Hodgkin's lymphoma relapses with and without B-symptoms at the start of bendamustine + dexamethasone therapy ($n = 47$)

прогностическое значение В-симптомов отмечалось и другими авторами [58].

На момент проведения данного анализа у 8 (30 %) из 27 пациентов с общим ответом (полный + частичный) на лечение бендамустином сохранялась ремиссия длительностью 6–69 мес. (медиана 33 мес.). Примечательно, что 6 из этих 8 больных при включении в исследование были в возрасте 56–65 лет. У 19 (70 %) из 27 пациентов, несмотря на достигнутый ответ (полный + частичный), наступил возврат заболевания. Длительность периода без лечения у них колебалась от 8 до 31 мес. (медиана 11 мес.), что позволило реализовать исторически изменившиеся возможности терапии «спасения». Так, у 13 пациентов применены новые препараты (брентуксимаб ведотин, ниволумаб), что статистически значимо увеличило продолжительность их жизни по сравнению с пациентами, получавшими стандартные паллиативные схемы (РЕРС и т. п.) (рис. 4).

Следует особо отметить, что 12 из 47 больных получали бендамустин повторно, когда после достижения полного или частичного ответа по прошествии времени вновь были включены в наше исследование при развитии очередного рецидива (табл. 8). Медиана времени до возобновления терапии бендамустином составила 15 мес. (диапазон 6–46 мес.). Всего проведено 57 таких повторных курсов терапии с бендамустином. Противоопухолевый эффект после повторного его использования сохранялся 4–36 мес. (медиана 6 мес.). Этот факт свидетельствует о том, что чувствительность к бендамустину может сохраняться и при повторных рецидивах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бендамустин используется в качестве противоопухолевого средства при ЛХ с 1975 г. [17]. С тех

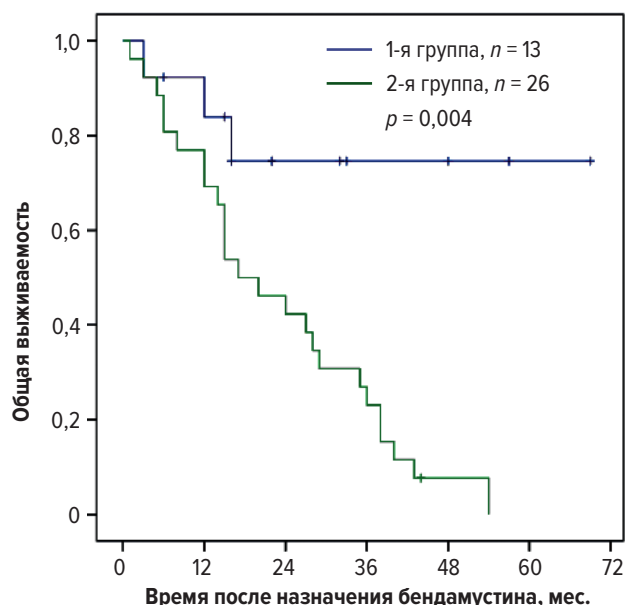


Рис. 4. Общая выживаемость больных лимфомой Ходжкина в группах различной терапии «спасения», использованной после неудачи лечения бендамустином в сочетании с дексаметазоном (1-я группа — таргетная терапия брентуксимабом ведотином, ниволумабом, $n = 13$; 2-я группа — стандартные паллиативные схемы, $n = 26$)

Fig. 4. Overall survival of Hodgkin's lymphoma patients in different groups of salvage therapy used after bendamustine + dexamethasone therapy failure (1st group with brentuximab vedotin and nivolumab targeted therapy, $n = 13$; 2nd group with standard palliative regimens, $n = 26$)

пор показания к его применению при данной нозологии продолжают расширяться благодаря получению новых данных о высокой эффективности этого бифункционального цитостатика не только в монорежиме, но и в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами, включая моно-

клональные антитела, ингибиторы гистондеацетилазы, иммуномодуляторы.

Результаты нашего клинического исследования продемонстрировали высокую эффективность бендамустина в сочетании с дексаметазоном при рецидивах ЛХ у пациентов после предшествующего противоопухолевого лечения, включая ВДХТ с аутоТГСК. По нашим данным, на лечение бендамустином ответили 57 % пациентов. У 27 % больных достигнуты полные ремиссии, у 30 % — частичные. Аналогичные данные получены другими исследователями при использовании бендамустина в монорежиме [21, 38–42]. При медиане наблюдения для всей группы 22 мес. кумулятивный показатель 3-летней ОВ составил 44,6 %, а 3-летней ВВП — 14,1 %. Медианы ОВ и ВВП были 35 и 10 мес. соответственно, что также согласуется с результатами, представленными другими авторами [38, 39].

Исходы лечения не зависели от химиочувствительности опухоли, объема ранее проведенной терапии, включая ВДХТ с аутоТГСК, и от распространенности процесса на момент начала терапии бендамустином, что совпадает с данными других публикаций [41]. На ВВП негативное влияние оказывали два фактора: наличие В-симптомов и гистологический вариант заболевания (нодулярный склероз II типа). На ОВ влияло наличие общих симптомов, что соответствует выявленным другими исследователями факторам неблагоприятного прогноза [39].

Нами получены данные, свидетельствующие об отсутствии рефрактерности к бендамустину в случае его применения при повторных рецидивах ЛХ. У пациентов получен ответ на повторную терапию бендамустином, при этом у 7 из 12 больных была зарегистрирована полная регрессия опухоли.

Переносимость бендамустина была вполне удовлетворительной: гематологическая токсичность

Таблица 8. Результаты повторного применения бендамустина при следующих рецидивах лимфомы Ходжкина ($n = 12$)

Пол/ возраст (лет)	Стадия	Число рецидивов	Ответ на 1-й курс бендамустина	Ответ на повторный курс бендамустина	Продолжительность жизни после повторного применения бендамустина, мес.
М, 30	R-IIIА	5	ПО 22 мес.	ПО	36+
Ж, 43	R-IIIА	4	ЧО 10 мес.	ПО 5 мес., после П ниволумаб № 24	42+
М, 33	R-IIIВ	4	ЧО 6 мес.	ПО 8 мес., после П ниволумаб № 18	54+
Ж, 24	R-IVА	4	ЧО 7 мес.	ЧО 6 мес., после П BV № 6, ниволумаб № 12	36+
М, 44	R-IIIА	3	ЧО (ПЭТ-) 12 мес.	ПО 10 мес., после П BV № 6	26+
Ж, 56	R-IIIА	3	ПО 36 мес.	ПО 4 мес.+	4+
Ж, 64	R-IVА	6	ПО 36 мес.	ПО 6 мес.	6+, далее нет данных
Ж, 34	R-IVА	3	ЧО 6 мес., после 4 циклов отмена (тромбоцитопения)	ЧО 7 мес., после 4 циклов отмена (анемия)	7 мес., П ЛХ в печени, ЛИ
Ж, 39	R-IVВ	7	ПО 46 мес.	ПО 10 мес.	10 мес., вторичный острый лейкоз, ЛИ
М, 42	R-IVА	4	нПО 11 мес.	ЧО 4 мес., после П схемы EVAP, REPC	30 мес., П ЛХ в легких, ЛИ
Ж, 34	R-IVА	7	ПО 17 мес.	ЧО 4 мес., после 4 циклов отмена (хроническая почечная недоста- точность)	5 мес., рак вульвы, ЛИ
Ж, 29	R-IVВ	3	нПО 15 мес.	ЧО 4 мес., после 4 циклов отмена (тромбоцитопения)	6 мес., корь, ЛИ

№ — число циклов терапии; BV — брентуксимаб ведотин; ЛИ — летальный исход; ЛХ — лимфома Ходжкина; нПО — неуверенный полный ответ; П — прогрессирование; ПО — полный ответ; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ЧО — частичный ответ.

наблюдалась в 30 % случаев, проявления токсичности III–IV степени в виде нейтропении и тромбоцитопении были редкими и послужили причиной отсрочки лечения у 7 пациентов, что не противоречит данным А.А. Москowitz и соавт. [21], сообщивших о 14–20 % гематологической токсичности III–IV степени при лечении бендамустином. Из негематологических проявлений токсичности чаще всего развивался мукозит I–II степени в области слизистой оболочки полости рта — всего 4 (8,5 %) наблюдения, в 2 (4,2 %) случаях имела место пневмония, было 2 ранних летальных исхода, не связанных с лечением, из-за кровотечения из распадающейся опухоли в области передней грудной стенки и кровоизлияния в мозг (инсульта).

Полученные нами данные по эффективности бендамустина в лечении ЛХ, а также результаты многих зарубежных исследований о синергизме бендамустина с таргетными препаратами, в частности с брентуксимабом ведотином *in vitro* [30] и *in vivo* [47–49, 51], дают основания полагать, что в арсенале онкогематологов есть препарат, который позволяет эффективно и с приемлемой токсичностью контролировать ррЛХ у молодых пациентов в течение длительного времени. Это дает возможность пациенту получить в дальнейшем современное лечение (например, ингибиторами иммунных контрольных точек, CAR T-клеточную терапию) или послужит в качестве «мостика» к выполнению аллотПГСК. Для пациентов старше 60 лет с неудачей первичного лечения ЛХ оптимальной опцией остается применение схем на основе бендамустина с учетом информации о высокой токсичности комбинации данного препарата с брентуксимабом ведотином в этой возрастной группе [54].

Наше исследование показало, что бендамустин в сочетании с дексаметазоном является относительно малотоксичным и эффективным способом продления жизни больным ЛХ с рефрактерным к химиотерапии течением и повторными рецидивами заболевания.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: Т.И. Богатырева, С.С. Шкляев, М.А. Данилова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Н.А. Фалалеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *J Royal Soc Med.* 1832;MCT-17(1):68–114. doi: 10.1177/095952873201700106.
- Wilks Sir S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hosp Rep.* 1865;11:56–67.
- Lakhtakia R, Burney I. A Historical Tale of Two Lymphomas: Part I: Hodgkin lymphoma. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15(2):e201–e206.
- Vadakara JB, Andrick B. Current advances in Hodgkin's lymphoma. *Chron Dis Transl Med.* 2019;5(1):15–24. doi: 10.1016/j.cdtm.2019.02.003.
- Cancer.Net. Lymphoma - Hodgkin: Statistics. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-hodgkin/statistics> (accessed 30.12.2019).
- Brockelmann PJ, Boll B. Moving things forward in Hodgkin lymphoma. *F1000Research.* 2018;7:1786. doi: 10.12688/f1000research.16077.1.
- Богатырева Т.И., Павлов В.В. Лечение лимфомы Ходжкина. В кн.: *Терапевтическая радиология: национальное руководство.* Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 525–46. [Bogatyreva TI, Pavlov VV. Treatment of Hodgkin's lymphoma. In: Kaprin AD, Mardyskii YuS, eds. *Terapevticheskaya radiologiya: natsionalnoe rukovodstvo.* (Therapeutic radiology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2018. pp. 525–46. (In Russ)]
- Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(15):1689–97. doi: 10.1182/blood-2017-09-772673.
- LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: relapsed and refractory disease. *Hematol Oncol.* 2019;37(Suppl. 1):87–91. doi: 10.1002/hon.2589.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv19–iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080.
- Богатырева Т.И., Павлов В.В., Шкляев С.С. Рецидивы лимфомы Ходжкина: возможности продления жизни без высокодозной химиотерапии. *Врач.* 2012;11:5–8. [Bogatyreva TI, Pavlov VV, Shklyayev SS. Relapsed Hodgkin's lymphoma: life prolongation options without high-dose chemotherapy. *Vrach.* 2012;11:5–8. (In Russ)]
- Bogatyreva T, Terekhova A, Shklyayev S, et al. Long-term treatment outcome of patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma in the anthracycline era: a single-center intention-to-treat analysis. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):abstract 1021. doi: 10.1093/annonc/mdy286.016.
- Kalaycio M. Bendamustine: a new look at an old drug. *Cancer.* 2009;115(3):473–79. doi: 10.1002/cncr.24057.
- Ozegowski W, Krebs D. Aminosaureantagonisten. III. ω-[Bis-(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl(2)]-propion-bzw.-buttersauren als potentielle Cytostatika. *J Prakt Chem.* 1963;20(3–4):178–86. doi: 10.1002/prac.19630200310.
- Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, gamma-(1-methyl-5-bis-(ss-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl(2))-buttersaure-hydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste. *Zbl Pharm.* 1971;110:1013–9.
- Шкляев С.С., Павлов В.В. Лимфома Ходжкина и «новый старый» бендамустин. *Клиническая онкогематология.* 2013;6(2):139–47. [Shklyayev SS, Pavlov VV. Hodgkin's lymphoma and a "new old" bendamustine. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013;6(2):139–47. (In Russ)]
- Anger G, Fink R, Fleischer J, et al. Vergleichsuntersuchungen zwischen Cytostasan und Cyclophosphamid bei der chronischen Lymphadenose, dem Plasmazytom, der Lymphogranulomatose und dem Bronchialkarzinom. *Dt Gesundh Wesen.* 1975;30:1280–5.
- Hoche D, Wutke K, Anger G, et al. Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit des DBVCy-Protocolls mit dem ABVD-Protokoll beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom. *Arch Geschwulstforsch.* 1984;54(4):333–42.
- Herold M, Anger G, Hoche D, et al. Vorläufige Ergebnisse einer zyklisch-alternierenden Chemotherapie (CVPP/DBVCy) bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. *Med Klin.* 1987;82(10):345–9.
- Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Gerecitano J, et al. Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma and serves as a bridge to allogeneic stem cell transplant. *Blood.* 2009;114(22):720. doi: 10.1182/blood.v114.22.720.720.
- Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, 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.
- D'Elia GM, De Anelis F, Breccia M, et al. Efficacy of bendamustine as salvage treatment in a heavily pre-treated Hodgkin lymphoma. *Leuk Res.* 2010;34(11):e300–e301. doi: 10.1016/j.leukres.2010.06.011.
- De Flippi R, Aldinucci D, Galati D, et al. Effect of bendamustine on apoptosis and colony-initiating precursors in Hodgkin lymphoma cells. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 Suppl):e18559. doi: 10.1200/jco.2011.29.15 suppl.e18559.
- Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):309–17. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1061.
- Leoni LM, Niemeyer CC, Kerfoot C, et al. In vitro and ex vivo activity of SDX-105 (bendamustine) in drug-resistant lymphoma cells. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2004;45:278, abstract 1215.
- Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from

a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):204–10. doi: 10.1200/JCO.2007.12.5070.

27. Konstantinov SM, Kostovski A, Topashka-Ancheva M, et al. Cytotoxic efficacy of bendamustine in human leukemia and breast cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(5):271–8. doi: 10.1007/s00432-002-0331-8.

28. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol*. 2011;48(Suppl. 1):S12–23. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.03.003.

29. Furukawa Y, Hiraoka N, Wada T, et al. Mechanisms of action and clinical effectiveness of the newly approved anti-cancer drug bendamustine. *Nihon Yakurigaku Zasshi (Folia Pharmacol Jpn)*. 2011;138(1):26–32. doi: 10.1254/fpj.138.26.

30. De Filippi R, Cillo M, Crisci S, et al. Continuous Exposure to Bendamustine (BDM) Results in Stable Upregulation of CD30 and Increased Sensitivity to Brentuximab Vedotin (BV) in Tumor Cells of Hodgkin Lymphoma (HL). *Blood*. 2015;126(23):2479. doi: 10.1182/blood.V126.23.2479.2479.

31. Cosenza M, Cavallero, Marcheselli M, et al. Ricolinostat, a selective HDAC6 inhibitor, shows anti-lymphoma cell activity alone and in combination with bendamustine. *Apoptosis*. 2017;22(6):827–40. doi: 10.1007/s10495-017-1364-4.

32. Adams H, Fritzsche FR, Dirnhofer S, et al. Class I histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in classical Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(6):577–84. doi: 10.1517/14728221003796609.

33. Magyari F, Simon Z, Barna S, et al. Successful administration of rituximab-bendamustine regimen in the relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hemopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2012;30(2):98–100. doi: 10.1002/hon.1004.

34. Jones RJ, Gocke CD, Kasamon YL, et al. Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;113(23):5920–6. doi: 10.1182/blood-2008-11-189688.

35. Rummel MJ, Chow KU, Hoelzer D, et al. In vitro studies with bendamustine: enhanced activity in combination with rituximab. *Semin Oncol*. 2002;29(4 Suppl. 13):12–4. doi: 10.1053/sonc.2002.34873.

36. Mian M, Farsad M, Pescosta N, et al. Bendamustine salvage for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 2013;92(1):121–3. doi: 10.1007/s00277-012-1525-z.

37. Moskowitz A, Perales M, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009;146(2):158–63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07727.x.

38. Ghesquieres H, Stamatoullas A, Casasnovas O, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2399–404. doi: 10.3109/10428194.2013.776165.

39. Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P, et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol*. 2014;166(1):140–2. doi: 10.1111/bjh.12821.

40. Zinzani PL, Vitolo U, Viviani S, et al. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: experience with 27 patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(7):404–8. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.023.

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

42. Sala E, Crocchiolo R, Ganolfi S, et al. Bendamustine combined with donor lymphocytes infusion in Hodgkin's lymphoma relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1444–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.024.

43. Howell M, Gibb A, Radford R, et al. Bendamustine can be a bridge to allogeneic transplantation in relapsed Hodgkin lymphoma refractory to brentuximab vedotin. *Br J Haematol*. 2017;179(5):841–3. doi: 10.1111/bjh.14257.

44. Santoro A. Bendamustine, Gemcitabine, and Vinorelbine (BeGEV) as Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients. NLM Identifier: NCT01884441. [Internet] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01884441> (accessed 30.12.2019).

45. 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.

46. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118(12):3419–25. doi: 10.1182/blood-2011-04-351924.

47. Frankiewicz A, Sadus-Wojciechowska M, Najda J, et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. *Wspolczesna Onkologia*. 2018;22(2):113–7. doi: 10.5114/wo.2018.77046.

48. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):257–66. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30912-9.

49. Kalac M, Lue JK, Lichtenstein E, et al. Brentuximab vedotin and bendamustine produce high complete response rates in patients with chemotherapy refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;180(5):757–60. doi: 10.1111/bjh.14449.

50. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40–8. doi: 10.1182/blood-2017-11-815183.

51. Chen RW. Is there a place for the combination of brentuximab vedotin and bendamustine in treatment of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *Ann Transl Med*. 2018;6(11):238. doi: 10.21037/atm.2018.05.40.

52. Gordon LI. Getting to transplant in Hodgkin lymphoma: BVB. *Blood*. 2018;132(1):1–3. doi: 10.1182/blood-2018-05-848366.

53. Picardi M, Della Pepa R, Giordano C, et al. Brentuximab vedotin followed by bendamustine supercharge for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2019;3(9):1546–52. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000123.

54. Friedberg JW, Ferero-Torres A, Bordoni RE, et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829–37. doi: 10.1182/blood-2017-06-787200.

55. Anastasia A, Pulsoni A, Re A, et al. Mobilization of Hematopoietic Stem Cells by a Bendamustine-Containing Regimen in Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 2012;120(21):1914. doi: 10.1182/blood.V120.21.1914.1914.

56. Saleh K, Dany A, Koscielny S, et al. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2580–7. doi: 10.1080/10428194.2017.1403019.

57. Prusila REI, Haapasaari K-M, Marin K, et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol*. 2018;57(9):1265–7. doi: 10.1080/0284186X.2018.1450522.

58. Yu WY, Geng M, Hao J, et al. Clinical Features and Prognosis Analysis of Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study Over a Decade of Patients in China. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2017;17(5):274–82. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.005.

59. Pavlov VV, Falaleeva NA, Bogatyreva TI, et al. Bendamustine in heavily pretreated Hodgkin lymphoma patients. *HemaSphere*. 2018;2(S1):47. doi: 10.1097/01.hs9.0000547962.13629.cb.

60. A Study of Safety and Efficacy of Nivolumab and Bendamustine (NB) in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma (NB001). NLM Identifier: NCT03343652. [Internet] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03343652> (accessed 30.12.2019).

61. Gemcitabine, Bendamustine, and Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma. NLM Identifier: NCT03739619. [Internet] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739619> (accessed 30.12.2019).

