

Bendamustyna w terapii nowotworów układu chłonnego

Bendamustine in therapy of lymphoid malignancies

Iwona Hus¹, Anna Korycka-Wołowicz², Justyna Dzietczenia³,
Piotr Boguradzki⁴, Tomasz Wróbel³

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

²Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Wrocław

⁴Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Bendamustyna jest cytostatykiem łączącym strukturalne i funkcjonalne cechy leków alkilujących i analogów purynowych. W wielu dotychczasowych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność tego leku w terapii nowotworów układu chłonnego. W artykule podsumowano dotychczasowe wyniki leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania bendamustyny u chorych na chłoniaki nieziarnicze, przewlekłą białaczkę limfocytową oraz szpiczaka plazmocytozy.

Słowa kluczowe: bendamustyna, chłoniaki nieziarnicze, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytozy

Hematologia 2011; 2, 3: 220–232

Abstract

Bendamustine is cytotoxic agent combining structural and functional features of alkylating agents and purine analogues. Many clinical trials confirmed efficacy of bendamustine in therapy of lymphoid malignancies. This article summarizes results, clinical data and safety of treatment with bendamustine in patients with non-Hodgkin lymphomas, chronic lymphocytic leukemia and plasma cell myeloma.

Key words: bendamustine, non-Hodgkin lymphomas, chronic lymphocytic leukemia, plasma cell myeloma

Hematologia 2011; 2, 3: 220–232

Wprowadzenie

Bendamustyna (BEN) jest cytostatykiem zsyntetyzowanym w 1963 roku w Niemieckiej Republice Demokratycznej, łączącym strukturalne i funkcjonalne cechy leków alkilujących i analogów purynowych. Mimo że jest lekiem znanym od ponad

40 lat, obecnie przeżywa swoisty renesans w terapii nowotworów układu chłonnego.

Współczesne badania *in vitro*, jak również badania przedkliniczne i kliniczne dotyczące mechanizmu działania, farmakokinetyki, profilu bezpieczeństwa oraz wskazań do klinicznego zastosowania, wskazują na skuteczność BEN stosowanej

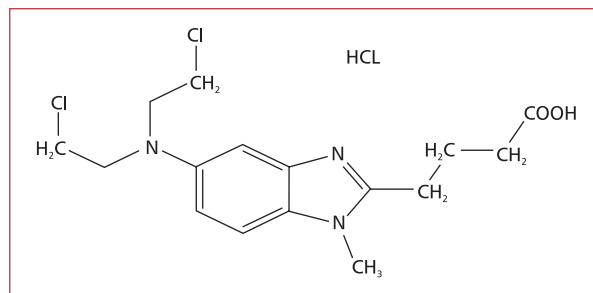
Adres do korespondencji: Tomasz Wróbel, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 71 78 427 54, faks: 71 78 401 12, e-mail: tomasz_wrobel@wp.pl

w monoterapii lub w skojarzeniu, na przykład z rytuksymabem, nie tylko w leczeniu chorób nowotworowych układu chłonnego, ale także w niektórych guzach litych. Lek znalazł szczególne zastosowanie u chorych na chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphomas*), zarówno indolentne, jak i agresywne, oraz na pierwotne i odporne postacie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [1–4]. Ostatnio grupa włoskich badaczy wskazała na rolę BEN zastosowanej w skojarzeniu z etopozydem, cytarabiną i melfalanem (BeEAM), jako leczenia kondycjonującego przed autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych na odporne i nawrotowe chłoniaki [5].

W marcu 2008 roku BEN została zaakceptowana przez FDA (*Food and Drug Administration*) w leczeniu pierwszej linii chorych na CLL, natomiast w październiku FDA rozszerzyła zgodę na jej stosowanie w leczeniu indolentnych NHL, opornych na wcześniejszą terapię zawierającą rytuksymab [6, 7]. Ze względu na udowodniony brak oporności krzyżowej z innymi lekami cytotoksycznymi BEN może być stosowana u chorych na indolentne NHL, u których wystąpiła oporność na standardową chemioterapię, między innymi takimi lekami, jak cyklofosfamid, doksorubicyna czy etopozyd [2, 8]. Bendamustyna jest lekiem o relatywnie niskiej toksyczności, co umożliwia jej stosowanie u pacjentów w starszym wieku ze schorzeniami współistniejącymi. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnych badań z zastosowaniem BEN w monoterapii i leczeniu skojarzonym chorych z nowotworami układu chłonnego.

Struktura chemiczna, mechanizm działania i farmakokinetyka bendamustyny

Bendamustyna, chemicznie chlorowoderek kwasu 4-{5-[bis(2-chloroetylo)amino]-1-metylo-2-benzimidazolo}masłowego, jest syntetyzowana w postaci białego, mikrokryształicznego proszku (ryc. 1) [1, 2, 8]. Cytotoksyczną aktywność lek zawdzięcza unikatowej strukturze chemicznej. Do atomu węgla pierścienia benzoimidazolowego przyłączono grupę bis(2-chloroetylo)aminową oraz łańcuch kwasu masłowego. Obecność chlorowcopochodnej grupy aminowej oraz kwasu masłowego powoduje, że BEN wykazuje właściwości amfoteryczne, N-końcowa grupa aminowa wpływa na zmniejszenie toksyczności, natomiast rozpuszczalność w wodzie związek zawdzięcza dodaniu cząsteczki chlorowodoru do łańcucha kwasu masłowego.



Rycina 1. Struktura chemiczna bendamustyny

Figure 1. Chemical structure of bendamustine

Mechanizm działania BEN wynika bezpośrednio z unikatowej budowy chemicznej leku i, z jednej strony, jest związany z wywoływaniem katastrofy mitotycznej, z drugiej natomiast — z indukowaniem apoptozy. Elementem wspólnym budowy chemicznej leków alkilujących jest grupa 2-chloroetyloaminowa. Działanie cytotoksyczne leków należących do tej grupy związków jest spowodowane fragmentacją łańcucha kwasu nukleinowego i rozrywaniem wiązań krzyżowych DNA–białko. Wprowadzenie rodnika alkilowego do cząsteczki związku organicznego powoduje znacznie rozleglejsze i trudniejsze do naprawy uszkodzenia nici DNA, na skutek wytworzenia wiązań poprzecznych, głównie między zalkilowanymi nukleotydami guaninowymi. Prowadzi to do zahamowania syntezy kwasu nukleinowego i przerwania jego replikacji, a w efekcie wiedzie do tak zwanej katastrofy mitotycznej wskutek zablokowania przez BEN skutecznych mechanizmów naprawczych DNA i zahamowania ekspresji genów uczestniczących w kontroli cyklu komórkowego [9].

Badania Leoni i wsp. [2] wskazują, że BEN, w przeciwieństwie do innych leków alkilujących, nie indukuje mechanizmu związanego z naprawą DNA za pośrednictwem alkilotransferazy O⁶-alkiloguaniny DNA, będącej ważnym enzymem uczestniczącym w naprawie DNA i chroniącym komórki przed toksycznym działaniem leków alkilujących [2]. Cytotoksyczna aktywność BEN nasila się bardziej w wyniku zahamowania odpowiedzi uszkodzonego DNA na naprawę spowodowaną wycięciem zasady azotowej niż w wyniku uruchomienia mechanizmu związanego z alkilotransferazą.

W mechanizmie działania BEN istotną rolę pełni także pierścień purynowy. Podstawienie pierścienia benzoimidazolu w miejsce benzenu obecnego w cząsteczce związku alkilującego pozwoliło zsyntetyzować związek o strukturze i właściwościach podobnych do 2-chlorodeoksyadenozyny.

Celem takiego połączenia było uzyskanie preparatu o mniejszej toksyczności niż standardowe leki alkilujące, przy zachowaniu ich skuteczności terapeutycznej [1, 6].

W komórkach poddanych działaniu BEN — w przeciwieństwie do tradycyjnych leków alkilujących, a podobnie do analogów nukleozydów purynowych — wykazano większą ekspresję zarówno genu *p53*, jak i genów zależnych od *p53*, prowadzącą do aktywacji wewnątrzpochodnego szlaku apoptozy [2]. Zwiększoną aktywność leku obserwowano także w komórkach, w których klasyczna apoptoza jest zahamowana na skutek utraty genu *TP53* lub w obecności inhibitora kaspaz. Wyjaśnia to częściowo aktywność przeciwnowotworową BEN w komórkach opornych na konwencjonalne leki alkilujące [9]. W badaniu Roue i wsp. [10] wykazano ponadto, że w nowotworach B-komórkowych lek ten skutecznie indukuje mitochondrialny szlak apoptozy, zarówno na drodze kaspazo-zależnej, jak i kaspazo-niezależnej [10].

Metabolizm BEN jest związany z efektem pierwszego przejścia przez wątrobę, w której lek zostaje poddany działaniu cytochromu P450 [11, 12]. Eliminacja BEN odbywa się głównie przez nerki, ale także przez wątrobę, dlatego celowe wydaje się zachowanie ostrożności u chorych z niewydolnością nerek lub z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby i żółtaczką [13]. Niemetabolizowana BEN stanowi 20–45% zastosowanej dawki leku i jest wydalana z moczem.

W badaniach Matthiasa i wsp. [14] czas połowicznego rozpadu leku ($T_{1/2\alpha}$) wyniósł 6–10 minut, natomiast $T_{1/2\beta}$ — około 30 min. Po dożylnym podaniu leku objętość dystrybucji (V_d) wynosiła 15,8–20,5 l, a średni klirens BEN po jej zastosowaniu w dawce 0,5–5 mg/kg mc. był równy 49,6 l/h [13]. Bendamustyna stosowana u chorych na indolentne NHL, w dawce 120 mg/m², w 1. i 2. dniu 3-tygodniowego cyklu, wykazywała trójfazową eliminację, przy $T_{1/2\gamma}$ wynoszącym 40 minut, a maksymalne stężenie leku w surowicy było równe 6 mg/ml [15, 16]. Owen i wsp. [15] oraz Rasschaert i wsp. [16] przedstawili następujący profil farmakokinetyczny leku podawanego jednorazowo co 3 tygodnie w dawce 260 mg/m²: $T_{max} = 32,3$ min, $T_{1/2} = 37,8$ minut, $V_d = 14,2$ l, klirens leku = 287,8 ml/min.

Bendamustyna w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej

Najważniejszym, jak dotąd, badaniem dotyczącym zastosowania BEN w leczeniu pierwszej linii CLL, którego wyniki opublikowano, jest wieloosrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy,

przeprowadzone przez Knaufa i wsp. [17], którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BEN i chlorambucylu. W badaniu uczestniczyło 319 chorych, w wieku 75 i więcej lat, w stadium choroby B/C według klasyfikacji Bineta, dotychczas nieleczonych, ze wskazaniami do rozpoczęcia terapii. Po przeprowadzeniu randomizacji w leczeniu stosowano BEN w dawce 100 mg/m² i.v. w 1. i 2. dniu cyklu (162 chorych) lub chlorambucyl w dawce 0,8 mg/kg mc. doustnie (*p.o.*, *per os*) w 1. i 15. dniu cyklu (156 chorych). W przypadku obu schematów cykl leczenia trwał 28 dni. Odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów NCI-WG (*National Cancer Institute — Working Group*). Istotnie większy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), jak również całkowitych remisji (CR) uzyskano u chorych leczonych BEN, w porównaniu z chorymi leczonymi chlorambucylem (odpowiednio: 68% v. 31% i 31% v. 2%; $p < 0,0001$). Istotnie dłuższy był również czas do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) (21,6 v. 8,3 miesiąca; $p < 0,0001$). Ponadto w grupie lezonej BEN nie stwierdzono istotnych różnic (ani dotyczących odsetka odpowiedzi, ani czasu jej trwania) w zależności od wieku (poniżej i powyżej 65. rż.), stadium choroby (B v. C) i stężenia dehydrogenazy mleczanowej. Wykazano natomiast istotnie dłuższy PFS u chorych bez objawów ogólnych w porównaniu z chorymi, u których te objawy występowały, przy czym w tej ostatniej grupie PFS nadal był dłuższy niż u chorych leczonych chlorambucylem. Wstępne wyniki badania przedstawiono w trakcie konferencji ASH (*American Society of Hematology*) w 2007 roku, zaś pełna publikacja ukazała się w 2009 roku w „*Journal of Clinical Oncology*”. Wyniki te stanowiły podstawę do rejestracji BEN w Stanach Zjednoczonych w 2008 roku (we wszystkich liniach leczenia CLL) oraz w krajach Unii Europejskiej (UE) w 2010 roku. Wskazaniem rejestracyjnym w krajach UE do stosowania BEN jest leczenie pierwszej linii u chorych w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, u których nie zaleca się stosowania schematów chemioterapii zawierających fludarabinę. Biorąc pod uwagę istotnie większą skuteczność kliniczną BEN w porównaniu z chlorambucylem, oraz fakt, że z racji wieku lub chorób towarzyszących znaczna część chorych na CLL nie kwalifikuje się do zastosowania schematów zawierających analogi purynowe, BEN ma szansę stać się wkrótce jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu chorych z CLL.

W ramach badań klinicznych BEN jest stosowana w pierwszej linii leczenia CLL w skojarzeniu z rytuksymabem (schemat BR). W trakcie konfe-

rencji ASH w 2009 roku Fischer i wsp. [18] przedstawili wstępne wyniki wieloośrodkowego badania grupy niemieckiej GCLLSG (*German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*), w którym schemat BR zastosowano u 117 nieleczonych wcześniej chorych na CLL (mediana wieku 64 lata). Bendamustynę stosowano w dawce 90 mg/m² *i.v.*, w 2. i 3. dniu, a rytuksymab w dawce 375 mg/m² *i.v.* 1. dnia, w cyklu 1. oraz 500 mg/m² *i.v.* w kolejnych cyklach (do 6 cykli). Chorzy otrzymali średnio 5 cykli leczenia. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 90,9% (w tym 32,7% CR), a po 15 miesiącach obserwacji 75% chorych nadal pozostawało w remisji. Obserwowano różnice dotyczące skuteczności leczenia w zależności od ryzyka cytogenetycznego; odpowiedź uzyskano u 90,5% chorych z delecją 11q oraz u 42,9% chorych z delecją 17p. Odsetek odpowiedzi u chorych bez mutacji genów dla IgVH wynosił 89,5%. Zachęcające wyniki badań II fazy przyczyniły się do rozpoczęcia przez GCLLSG wieloośrodkowego, randomizowanego badania III fazy, którego celem jest bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej schematów BR i FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Zakończenie badania zaplanowano na luty 2012 roku, a jego wyniki pozwolą na ustalenie miejsca schematu BR w pierwszej linii leczenia CLL [18].

Dawka BEN zalecana w leczeniu pierwszej linii CLL wynosi: w monoterapii — 100 mg/m² *i.v.*, a w leczeniu skojarzonym z rytuksymabem — 90 mg/m² *i.v.* w 1. i 2. dniu 28-dniowego cyklu [19].

Bendamustyna w pierwszej linii leczenia chłoniaków nieziarniczych

Skuteczność BEN w leczeniu pierwszej linii chłoniaków indolentnych i chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) była przedmiotem dwóch randomizowanych, otwartych, wieloośrodkowych badań III fazy. W pierwszym badaniu, opisanym w 2006 roku przez Herolda i wsp. [20], uczestniczyło 164 chorych z NHL, w tym z chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*), chłoniakiem limfoplazmocytozowym (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i MCL. Po randomizacji chorzy byli leczeni według schematu BOP (BEN w dawce 60 mg/m² *i.v.* i prednizon w dawce 100 mg/m² *p.o.* w dniach 1.–5., winkrystyna w dawce 2 mg *i.v.* w dniu 1.) lub według schematu COP (zamiast BEN — cyklofosfamid w dawce 400 mg/m² *i.v.* przez 5 dni).

Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi schematami w zakresie odsetków odpowiedzi na leczenie ani mediany czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). U chorych, u których uży-

skano odpowiedź na leczenie według schematu BOP, mediana PFS była istotnie dłuższa, a przewidywany odsetek 5-letnich przeżyć istotnie wyższy w porównaniu z chorymi, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według schematu COP. Przedstawione dane dotyczące przeżycia sugerują istotną korzyść kliniczną wynikającą z zastąpienia cyklofosfamidu przez BEN w schemacie BOP, zwłaszcza że toksyczność obu schematów była porównywalna, a leukopenię i utratę włosów częściej obserwowano w grupie leczonej według schematu COP [20].

Szczególnie istotną wartość kliniczną w świetle szerokiego stosowania schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu indolentnych NHL i MCL przedstawiają wyniki drugiego z badań — wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania III fazy, dotyczącego porównania schematów BR i R-CHOP w obu powyższych wskazaniach. W badaniu, którego wyniki przedstawili Rummel i wsp. [21] w trakcie konferencji ASH w 2009 roku, uczestniczyło 549 chorych, spośród których 513 poddano końcowej analizie. Bendamustynę stosowano w dawce 90 mg/m² *i.v.* w dniach 1. i 2., a rytuksymab w dawce 375 mg/m² *i.v.* w 1. dniu cyklu. Mediana cykli leczenia wynosiła 6 w obu grupach. Całkowity odsetek odpowiedzi był zbliżony w obu badanych grupach, ale odsetek CR był istotnie większy w grupie leczonej według schematu BR (41,5% *v.* 30,8%; *p* = 0,0323). Po 32 miesiącach obserwacji (mediana) PFS, czas wolny od objawów choroby (EFS, *event-free survival*) i czas do następnego leczenia (TTNT, *time to next treatment*) również były istotnie dłuższe w przypadku chorych w grupie leczonej według schematu BR (odpowiednio: PFS — 54,8 *v.* 34,8 miesiąca, *p* = 0,0002; EFS — 54 *v.* 31 miesięcy, *p* = 0,0002; TTNT — nie osiągnięto *v.* 40,7 miesiąca, *p* = 0,0002). Nie obserwowano istotnych różnic dotyczących OS. Leczenie według schematu R-CHOP wiązało się z większą liczbą poważnych zdarzeń niepożądanych i powikłań hematologicznych. Wyniki badania wykazały, że oprócz lepszej tolerancji schemat BR cechuje się również większą skutecznością pod względem ORR i PFS, co sugeruje, że wkrótce może się on stać nowym standardem leczenia chorych na indolentne NHL i MCL [21].

Do zmiany obowiązujących standardów mogą się również przyczynić wyniki prowadzonego obecnie randomizowanego, otwartego badania klinicznego III fazy (*Bright Study*), którego celem jest porównanie schematów BR i R-CVP w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaki indolentne i MCL. Wstępne wyniki badania mają być przedstawione w bieżącym roku [22].

Zalecana dawka BEN w pierwszej linii leczenia NHL, stosowanej w ramach schematu BR, to 90 mg/m² *i.v.*, w dniach 1. i 2., w cyklach stosowanych co 28 dni [19].

Warto także wspomnieć o opublikowanych ostatnio wynikach badania II fazy dotyczącego zastosowania BEN w połączeniu z rytuksymabem w pierwszej linii leczenia chorych na agresywne NHL w wieku ponad 80 lat [23]. Bendamustynę stosowano w dawce 120 mg/m² *i.v.* w dniach 2. i 3., zaś rytuksymab w dawce 375 mg/m² *i.v.* w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Ocena odpowiedzi była możliwa u 13 spośród 14 chorych (mediana wieku 85 lat); u 7 (54%) uzyskano CR, a 2 (15%) — odpowiedź częściową, przy czym autorzy podkreślają dobrą tolerancję leczenia.

Bendamustyna w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego

Pierwsze badanie dotyczące zastosowania BEN u nieleczonych chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) opisali Anger i wsp. [24] w latach 70. ubiegłego stulecia. Autorzy przedstawili podobne odsetki odpowiedzi w grupie leczonej BEN w porównaniu z grupą leczoną cyklofosfamidem (odpowiednio 73% i 67%).

Kolejnym badaniem była próba kliniczna III fazy opisana przez Blumenstengela i wsp. [25] w 1998 roku. Uczestniczyło w nim 93 chorych, którzy byli leczeni według schematu BP (BEN w dawce 50 mg/m² *i.v.* i prednizon w dawce 100 mg *p.o.* przez 5 dni) lub według schematu MP (melfalan w dawce 7,5 mg/m² *p.o.* i prednizon w dawce 100 mg *p.o.* przez 5 dni) w cyklach 28-dniowych. Skuteczność obu schematów była porównywalna; ORR wynosiły odpowiednio 64% i 71%.

Najważniejszym badaniem dotyczącym zastosowania BEN w pierwszej linii leczenia PCM jest prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, którego wyniki opublikowali Pönisch i wsp. [26] w 2006 roku. W badaniu uczestniczyło 136 chorych, których losowo przydzielano do leczenia BP (BEN w dawce 150 mg/m² *i.v.* w dniach 1.–2. i prednizon w dawce 60 mg/m² *i.v.* lub *p.o.* w dniach 1.–4.) lub MP (melfalan w dawce 15 mg/m² *i.v.* w 1. dniu i prednizon w dawce 60 mg/m² *i.v.* lub *p.o.* w dniach 1.–4.). Całkowite odsetki odpowiedzi były zbliżone w obu grupach (75 *v.* 70%), ale odsetek CR był istotnie większy w grupie chorych leczonych według schematu BP (32 *v.* 13%; $p = 0,007$). Liczba cykli konieczna do uzyskania najlepszej odpowiedzi była istotnie mniejsza, a czas trwania odpowiedzi istotnie dłuższy w przypadku

schematu BP (6,5 *v.* 8,2, $p = 0,02$; 18 *v.* 12 miesięcy, $p = 0,02$). Tolerancja obu schematów była dobra przy ich porównywalnej toksyczności. Wyniki przedstawionego badania stały się podstawą do rejestracji BEN w krajach UE do leczenia pierwszego rzutu PCM (stadium II z progresją lub stadium III wg Durie-Salmona) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT i u których w momencie rozpoznania występuje neuropatia kliniczna, wykluczająca zastosowanie schematów z talidomidem lub bortezomibem.

Zalecana dawka BEN w pierwszej linii leczenia PCM to 120–150 mg/m² *i.v.* w dniach 1. i 2. w połączeniu z prednizonem w dawce 60 mg/m² *i.v.* lub *p.o.* Leczenie należy stosować w cyklach 28-dniowych [27].

Wybrane badania kliniczne z zastosowaniem BEN w leczeniu pierwszej linii u chorych z CLL, NHL i PCM przedstawiono w tabeli 1.

Bendamustyna w chłoniakach nawrotowych/opornych

Bendamustyna w monoterapii

Skuteczność BEN w leczeniu nawrotowych/opornych indolentnych NHL została wykazana po raz pierwszy przez badaczy niemieckich, którzy w grupie 58 chorych stosowali lek w dawce 120 mg/m² przez 2 dni, co 3 tygodnie. Ocenie poddano 52 chorych, uzyskując ORR u 70%, w tym 11% CR. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 16 miesięcy, a mediana przeżycia — 36 miesięcy [28].

Kolejne badania II fazy przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych. Friedberg i wsp. [29] zastosowali 6–12 cykli BEN w dawce *jw.* u 76 chorych z opornym na rytuksymab chłoniakiem indolentnym powstałym *de novo* lub w okresie transformacji (20% chorych). Chorzy otrzymali uprzednio średnio 2 linie leczenia (1–5 linii); ORR wynosił 77%, a CR — 34%. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 6,7 miesiąca dla całej grupy, w tym 9 miesięcy u chorych na chłoniaki indolentne i jedynie 2,3 miesiąca u chorych na chłoniaki w transformacji. W tym badaniu istotną obserwacją, potwierdzającą brak krzyżowej oporności BEN z lekami alkilującymi, był fakt uzyskania odpowiedzi u 61% (w tym 13% CR) z grupy pacjentów opornych na leki alkilujące [29].

Podobne wyniki uzyskali Kahl i wsp. [30], którzy stosowali 6–8 cykli BEN w takiej samej dawce jak poprzednicy u 100 chorych z opornym na rytuksymab chłoniakiem indolentnym. Wśród podtypów histologicznych dominował FL (62%), następnie chłoniak z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) — 21% i chłoniak strefy brzeżnej

Tabela 1. Wybrane badania kliniczne dotyczące zastosowania schematów z bendamustyną (BEN) w pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), chłoniakami nieziarniczymi (NHL) i szpiczakiem plazmocytowym (PCM)**Table 1.** Bendamustine (BEN) in the first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), non-Hodgkin lymphoma (NHL) and plasma cell myeloma (PCM) — review of clinical trials

Autorzy	Wskazanie	Faza badania	Schemat	n	ORR (%)	CR (%)	Czas trwania odpowiedzi/ /przeżycia (miesiące)
Knauf i wsp., 2009 [17]	CLL	III	BEN v. Chl	162 156	68* 31	31* 2	21,3* 8,3
Fischer i wsp., 2009 [18]	CLL	II	BR	117	90,9	32,7	Odpowiedź po 15 miesiącach — 75%
Herold i wsp., 2006 [20]	Indolentne NHL, MCL	III	BOP v. COP	82 80	66 76	22 20	Przewidywany odsetek 5-letnich przeżyć u chorych z odpowiedzią na BOP lub COP: 74% v. 56%*
Rummel i wsp., 2009 [21]	Indolentne NHL, MCL	III	BR v. R-CHOP	260 253	93,8 93,5	40,1 30,8	PFS: 54,8 v. 34,8* EFS: 54 v. 31* TTNT: nie osiągnięto v. 40,7*
Weidmann i wsp., 2011 [23]	Agresywne NHL (chorzy \geq 85. rż.)	II	BR	18	54	15	OS — 7,7
Blumenstengel i wsp., 1998 [25]	PCM	III	BP v. MP	42 41	64 71	— —	—
Pönisch i wsp., 2006 [26]	PCM	III	BP v. MP	68 63	75 70	32 13	Czas trwania remisji: 18 v. 12*

*Różnice istotne statystycznie; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR — całkowita remisja; BR — bendamustyna, rytuksymab; Chl — chlorambucyl; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; BOP — bendamustyna, prednizon, winkrystyna; COP — cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna; R-CHOP — rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорубиcyna, winkrystyna, prednizon; PFS (*progression-free survival*) — czas do progresji choroby; EFS (*event-free survival*) — czas wolny od objawów choroby; TTNT (*time to next treatment*) — czas do następnego leczenia; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; BP — bendamustyna, prednizon; MP — melfalan, prednizon

(MZL, *marginal zone lymphoma*) — 16%. Uzyskano 75% ORR i 17% CR/CR niepotwierdzonych (CRu, CR *unconfirmed*). Mediana czasu odpowiedzi wyniosła 9,2 miesiąca. Warto podkreślić, że chorzy otrzymali wcześniej średnio 3 linie leczenia, w tym dwie zawierające rytuksymab [30].

Powyższe badania wskazują, że BEN stanowi dobrą opcję terapeutyczną u chorych na chłoniaki indolentne odporne na rytuksymab oraz na leki alkilujące.

Bendamustyna w leczeniu skojarzonym

Badania *in vitro* wskazują na synergistyczne działanie BEN i rytuksymabu. Efekt ten potwierdzono w badaniach klinicznych. Niemiecka grupa STiL (*Study Group on Indolent Lymphomas*) zastosowała następujący schemat leczenia: BEN w dawce 90 mg/m² w dniach 1. i 2. oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² w 1. dniu, co 28 dni, do 4 cykli u 63 pacjentów z indolentnym chłoniakiem nawrotowym/opornym. Dodatkowo stosowano dwie dawki rytuksymabu — tydzień przed pierwszym i 4 tygodnie po ostatnim kursie leczenia. W badanej grupie

było 16 chorych z MCL. Oporność na CHOP stwierdzono u około 30% pacjentów. Trzeba jednak podkreślić, że żadna z włączonych do badania osób nie była wcześniej leczona rytuksymabem. Uzyskano 90% ORR, w tym 60% CR. Mediana PFS wyniosła 24 miesiące. Należy zauważyć, że w podgrupie chorych z MCL w połowie przypadków uzyskano CR [31].

Stosując ten sam schemat leczenia, podobne wyniki uzyskali badacze amerykańscy w grupie chorych z różnymi podtypami chłoniaków NHL, w tym głównie z FL i MCL. W przeciwieństwie do badania niemieckiego ponad połowa pacjentów była uprzednio leczona rytuksymabem, jednak oporność na to przeciwciało była kryterium wykluczającym. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł w tym badaniu 92%, CR — 55%, zaś mediana PFS — 22,9 miesiąca. Nie stwierdzono różnic w odsetku odpowiedzi w zależności od typu histologicznego chłoniaka lub liczby uprzednich linii leczenia (1 v. > 1). Co istotne, nie zaobserwowano znamiennej statystycznie mniejszych odpowiedzi w podgrupie osób leczonych uprzednio rytuksymabem (ORR 86%, CR 35%) [3].

Próba zwiększenia efektywności BEN było skojarzenie tego leku z mitoksantronem i rytuksymabem. W podobnej jak wyżej populacji 57 chorych uzyskano 89% ORR, 35% CR oraz medianę PFS wynoszącą 19 miesięcy [32].

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że połączenie BEN z rytuksymabem (BR) jest bardzo skuteczne w leczeniu nawrotowych/opornych chłoniaków indolentnych, z ORR sięgającym 90%. Skojarzenie BEN z mitoksantronem lub zwiększanie dawki leku nie poprawia wyników, nasila natomiast toksyczność hematologiczną.

Innym sposobem zwiększenia efektywności BR jest dołączenie do tego zestawu inhibitora proteasomów — bortezomibu. W wielu podtypach chłoniaków obserwuje się zwiększoną aktywność czynnika transkrypcyjnego NFκB, co stanowi teoretyczną przesłankę do terapii bortezomibem. Jednocześnie, w przeciwieństwie do schematów zawierających winkrystynę, BEN nie zwiększa neurotoksyczności bortezomibu. U 30 chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem indolentnym (w tym 7 z MCL) Friedberg i wsp. [33] zastosowali następujący schemat: BEN w dawce 90 mg/m² w dniach 1. i 4., rytuksymab w dawce 375 mg/m² w 1. dniu, bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8. i 11. Zaplanowano podanie do 6 cykli, w 28-dniowych odstępach. Mimo że badani chorzy byli wcześniej poddani średnio aż 4 liniom terapii (20% po auto-HSCT, 30% po radioimmunoterapii, 33% opornych na rytuksymab), ORR uzyskano w 83% przypadków, CR stwierdzono u 15 chorych (50%), a 2-letni PFS wyniósł 47% [33].

Drugim badaniem II fazy, w którym oceniano skojarzenie BEN w różnych dawkach z rytuksymabem i bortezomibem (1,6 mg/m², 4 iniekcje raz w tygodniu), jest badanie VERTICAL (protokół VBR: velcade, BEN, rytuksymab). Badanie to dotyczyło wyłącznie chorych z FL — 63 pacjentów, którym podano BEN w dawce 90 mg/m². Uzyskano 88% ORR, w tym 53% CR. Mediana PFS wynosiła 14,9 miesiąca. Ważną obserwacją w tym badaniu jest fakt, że u 19 spośród 20 chorych uprzednio opornych na rytuksymab uzyskano odpowiedź po leczeniu VBR, w tym u 11 — CR [34].

Bendamustyna w chłoniakach agresywnych

Dane dotyczące zastosowania BEN w agresywnych NHL są ograniczone i dotyczą zwykle niewielkich grup pacjentów. W cytowanym wyżej badaniu Friedberga i wsp. [29], ORR w grupie chorych z chłoniakiem indolentnym w okresie transformacji wynosił 66%. Weidmann i wsp. [35] stosowali BEN w dawce 120 mg/m² w dniach 1. i 2. co 3 tygodnie

u 18 chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem agresywnym, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowanej chemioterapii. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 8 chorych (44%), w tym u 3 — CR [35]. Chemioterapię według schematu BR podawano także 25 chorym z nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*), uzyskując 53% ORR i 12% CR [36].

Aktywność cytotoksyczna BEN w nowotworach układu chłonnego z niską toksycznością sprawiły, że podejmowane są próby włączania tego leku do schematów kondycjonujących przed auto-HSCT. Jak już wspomniano, Visani i wsp. [5] stosowali BEN w dawce 160–200 mg/m² w dniach –7. i –6. w zestawieniu z BeEAM u 43 chorych z nawrotowym/opornym NHL i chłoniakiem Hodgkina. Po 18 miesiącach obserwacji 35 pacjentów (81%) pozostawało w CR. Śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosiła 0%.

Bendamustyna w chłoniakach B-komórkowych — zalecenia *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* oraz *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

Przewlekła białaczka limfocytowa

Bendamustyna z rytuksymabem (BR) jest zalecana jako opcja w leczeniu pierwszej linii u chorych na CLL w wieku 70 i więcej lat bez poważnych chorób współistniejących lub u młodszych pacjentów z chorobami współistniejącymi lub bez nich. Ponadto BR stosuje się w tych samych grupach wiekowych i klinicznych w leczeniu postaci nawrotowych/opornych, u których czas odpowiedzi na poprzednią linię leczenia jest krótszy niż 2 lata. W podobnych wskazaniach schemat BR może być traktowany jako opcja terapeutyczna u chorych z delecją 11q i 17p [37].

Według ESMO monoterapia BEN stanowi alternatywę dla chlorambucylu w leczeniu pierwszej linii u chorych na CLL z istotnymi schorzeniami współistniejącymi. Schematy zawierające BEN można także stosować w leczeniu drugiej linii u chorych w starszym wieku i/lub ze schorzeniami współistniejącymi.

Chłoniak grudkowy

W leczeniu FL schemat BR jest traktowany jako równorzędny ze schematem R-CVP lub R-CHOP i zalecany zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach terapii. Także w zaleceniach ESMO schemat BR stanowi opcję w leczeniu pierwszej linii u chorych na FL, jeśli celem terapii jest uzyskanie CR i wydłużenie PFS [38]. W tabelach 2 i 3 przedstawio-

Tabela 2. Bendamustyna w monoterapii chłoniaków nieziarniczych (NHL) — wybrane badania**Table 2.** Bendamustine monotherapy of non-Hodgkin lymphoma (NHL) — review of clinical trials

Autorzy	Postać choroby: indolentne/agresywne	n	ORR (%)	CR (%)	Mediana odpowiedzi (miesiące)
Heider i wsp., 2001 [28]	Wznowa/oporność	58	73	11	16
Friedberg i wsp., 2008 [29]	Wznowa/oporność	76	77	34	7
Kahl i wsp., 2010 [30]	Wznowa/oporność	100	84	32	9
Weidmann i wsp. [35], 2002	Wznowa/oporność Agresywne NHL	18	44	17	4,5

ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR — całkowita remisja

Tabela 3. Bendamustyna i rytuksymab (BR) w nawrotowych indolentnych chłoniakach nieziarniczych**Table 3.** Bendamustine and rituximab (BR) in relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma

Autorzy	Faza badania	n	Schemat	ORR (%)	CR/CRu (%)
Weide i wsp. [32], 2002	II	57	BMR	89	35
Robinson i wsp. [3], 2008	II	67	BR	92	55
Rummel i wsp. [31], 2005	II	63	BR	90	60
Fowler i wsp. [34], 2011	II	63	VBR	88	53
Friedberg i wsp. [33], 2011	II	30	VBR	83	50

ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR — całkowita remisja; CRu (*CR unconfirmed*) — niepotwierdzona CR; BMR — bendamustyna, mitoksantron, rytuksymab; VBR — velcade, bendamustyna, rytuksymab

no wybrane badania z zastosowaniem BEN w terapii chłoniaków nawrotowych.

Bendamustyna w opornych i nawrotowych postaciach przewlekłej białaczki limfocytowej

Skuteczność i toksyczność BEN w opornych oraz nawrotowych postaciach CLL stały się przedmiotem licznych wieloośrodkowych badań. Wykazano, że ORR u chorych z CLL leczonych BEN w monoterapii bądź w schematach skojarzonych z innymi cytostatykami wynosi 65–93%, natomiast odsetek CR — 7–29% [39, 40]. Nadal brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania BEN.

Bergmann i wsp. [41] stosowali bendamustynę w dawce 100 mg/m² (dni 1. i 2.) u chorych z progresją lub nawrotem CLL leczonych wcześniej chloramficylem lub fludarabiną. U 37% pacjentów przerwano terapię ze względu na pojawienie się objawów związanych z toksycznością. Odsetek odpowiedzi w badanej grupie wynosił 56%. Podobne wyniki dotyczące ORR na leczenie uzyskali Lissitchkov i wsp. [42], stosując BEN w monoterapii w tej samej dawce. W przeciwieństwie do populacji anali-

zowanej przez Bergmana i wsp. niższy był odsetek powikłań toksycznych. Wynik ten jest prawdopodobnie związany z leczeniem, jakiemu pacjenci byli wcześniej poddani (u chorych nie stosowano analogów puryn w terapii pierwszej linii) [42].

Celem kolejnych badań była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa BEN w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Bendamustyna wykazuje nieznaczna oporność krzyżową z analogami puryn i lekami alkilującymi, co daje możliwość zastosowania schematów z substancjami o podobnym mechanizmie działania [1]. Köppler i wsp. [43] podjęli próbę leczenia 22 chorych z oporną lub nawrotową CLL, kojarząc BEN z mitoksantronem (rekomendowane dawki: mitoksantron 10 mg/m² w 1. dniu, BEN 150 mg/m² w dniach 2. i 3.). U 86% pacjentów potwierdzono CR lub remisję częściową (PR, *partial remission*) [43].

Przedmiotem kilku analiz stała się również terapia BEN w połączeniu z rytuksymabem — 62 chorych z oporną lub nawrotową CLL otrzymywało BEN (70 mg/m² w dniach 1. i 2.) z rytuksymabem (375 mg/m² w czasie pierwszego cyklu i 500 mg/m² w kolejnych cyklach). Uzyskano 77% ORR i 14% CR. Ciekawe rezultaty uzyskano, analizując obec-

ność zmian cytogenetycznych. Wśród chorych z delecją 11q stwierdzono odpowiedź u 92% pacjentów, w przypadku trisomii chromosomu 12 odpowiedź uzyskano u 100% pacjentów, natomiast w grupie z delecją 17p ORR wynosił 44%. Zgon wynikający bezpośrednio z powikłań toksycznych leczenia dotyczył 3,7% chorych [44].

Iannitto i wsp. [4] przeprowadzili retrospektywną analizę skuteczności BEN w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem u chorych z opornymi lub nawrotowymi postaciami CLL. Badana grupa objęła 109 pacjentów; u 43% potwierdzono wznowę choroby, natomiast u 57% — pierwotną oporność na leczenie. W monoterapii BEN zastosowano u 22 chorych, a 87 chorych poddano leczeniu według schematu RB. U 69% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, w tym 28% CR. W grupie chorych leczonych terapią skojarzoną BR, ORR był znamienne wyższy. Mediana OS wynosiła 16,8 miesiąca w całej badanej grupie, mediana czasu utrzymywania się uzyskanej odpowiedzi — 13 miesięcy, natomiast mediana PFS — 16 miesięcy. Śmiertelność związaną z leczeniem stwierdzono u 3,7% chorych, podobnie jak w cytowanym wcześniej badaniu [4]. Wydaje się, że skojarzenie BEN z rytuksymabem daje pozytywny efekt poprzez synergiczne, proapoptotyczne działanie w stosunku do komórek nowotworowych.

Bendamustyna stanowi korzystną opcję terapeutyczną u pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami CLL. Odznacza się wysokim profilem bezpieczeństwa i umiarkowaną toksycznością, najczęściej pod postacią mielosupresji. Działanie mielosupresyjne BEN zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania innych cytostatyków wywołujących supresję szpiku kostnego, u chorych leczonych wcześniej chemioterapią oraz w starszym wieku. Rekomendowane dawki BEN to 100 mg/m² przez 2 kolejne dni, w cyklach 28-dniowych (6 cykli leczenia). W przypadku toksyczności hematologicznej bądź niehematologicznej 3. stopnia dawka powinna zostać zmniejszona do 50 mg/m². Schematy z zastosowaniem BEN są skuteczne zarówno u chorych leczonych wcześniej fludarabiną, jak i u pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi. Możliwość kojarzenia BEN z innymi lekami o odmiennym mechanizmie działania potęguje efekt przeciwnowotworowy i umożliwia przełamanie oporności na stosowane wcześniej leczenie.

Bendamustyna w opornych i nawrotowych postaciach szpiczaka plazmocytoowego

Bendamustyna, wykazująca aktywność cytotoxyczną u pacjentów z nowotworami układu chłonnego, okazała się skutecznym lekiem również u chorych z PCM. Knop wsp. [45] analizowali efektywność BEN w grupie 31 pacjentów z nawrotem PCM po auto-HSCT. Początkowa dawka BEN wynosiła 60 mg/m² z eskalacją do 100 mg/m² (2 dni w cyklach 28-dniowych). W całej badanej grupie ORR wynosił 55%, a PFS — 26 tygodni. U pacjentów otrzymujących BEN w dawkach 90 i 100 mg/m² PFS wyniósł 36 tygodni. Tolerancja leczenia była dobra, a powikłania infekcyjne 2. stopnia wystąpiły jedynie u 2 pacjentów. Mediana odpowiedzi na terapię wynosiła 8 miesięcy (zakres 4–15 miesięcy) [45].

Pönisch i wsp. [46] przedstawili rezultaty badania I fazy, w którym oceniali skuteczność schematu złożonego z BEN, talidomidu oraz prednizonu (BPT) u chorych z opornym lub nawrotowym PCM, zarówno po konwencjonalnej chemioterapii, jak i po auto-HSCT. Analiza objęła 28 pacjentów w stadium zaawansowania IIIA/IIIB według kryteriów Durie-Salmona. Bendamustynę podawano w stałej dawce 60 mg/m² w dniach 1., 8. oraz 15., prednizon — w dawce 100 mg w dniach 1., 8., 15. i 22., natomiast talidomid — w 3 różnych dawkach (50 mg, 100 mg, 200 mg). Cykle powtarzano w odstępach 28-dniowych. Uzyskano 86% ORR, w tym 14% CR i 71% PR. Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie uzyskania odpowiedzi na terapię między chorymi stosującymi talidomid w dawkach 50 mg i 100 mg a pacjentami przyjmującymi dawkę 200 mg. Efekt leczenia był jednakowy w grupie z nawrotem po konwencjonalnej chemioterapii i w grupie po auto-HSCT. Mediana PFS wynosiła 11 miesięcy, natomiast mediana OS — 19 miesięcy. Autorzy potwierdzili jednak istotnie statystycznie dłuższe OS u pacjentów z potwierdzonym nawrotem PCM po standardowym leczeniu cytostatyicznym (32 miesiące *v.* 16 miesięcy w grupie leczonej auto-HSCT). Cykl BPT był dobrze tolerowany przez pacjentów, a odsetek poważnych powikłań toksycznych — niewielki [46].

W innym doniesieniu tych samych autorów oceniano skuteczność BEN w skojarzeniu z bortezomibem. Analizowano grupę 46 pacjentów z opornym/nawrotowym PCM w stadiach II i III według

Durie-Salmona. Chorzy otrzymywali BEN w dawce 60–80 mg/m² przez 2 dni, bortezomib — w dawce 1,3 mg/m² (w dniach: 1., 4., 8., 11.) i prednizon — w dawce 100 mg (w dniach: 1., 2., 4., 8. i 11.). Mediana cykli, jakie otrzymywali wcześniej pacjenci, wynosiła 2; u 10 chorych stwierdzono nawrót choroby po auto-HSCT, natomiast u 9 chorych — po auto- i allogenicznej HSCT. Terapia BVP okazała się skuteczna u 78% badanych. U 4 pacjentów potwierdzono stabilną chorobę, u 6 pacjentów — cechy progresji. U 22 chorych przed rozpoczęciem terapii BVP występowały małopłytkowość, leukopenia bądź anemia i w tej grupie badanych uzyskano gorsze rezultaty w odniesieniu do PFS oraz OS [47].

Interesujące wyniki otrzymali Fenk i wsp. [48], którzy u 50 pacjentów z opornym lub nawrotowym PCM stosowali początkowo bortezomib w monoterapii. U chorych, którzy po pierwszym cyklu terapii bortezomibem nie uzyskali co najmniej małej odpowiedzi, do leczenia dołączano deksametazon, a przy dalszym braku efektu — BEN. Skojarzony cykl BDB zastosowano ostatecznie u 7 chorych z wynikiem ORR równym 57%. Jak wykazali Lentzsch i wsp. [49] w badaniu I fazy, BEN w skojarzeniu z nowszym analogiem talidomidu — lenalidomidem i deksametazolem również wykazuje skuteczność, pozwalając na uzyskanie odpowiedzi u 67% pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami PCM.

Bendamustyna to lek dobrze tolerowany, o dużej aktywności cytotoksycznej w stosunku do komórek szpiczakowych. Wykazuje skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych z konwencjonalnymi cytostatykami, ale także z lekami immunomodulującymi, których plejotropowe działanie odgrywa obecnie istotną rolę w terapii PCM. Dużym atutem BEN jest brak oporności krzyżowej z innymi substancjami alkilującymi czy antracyklinami, co umożliwia stosowanie schematów skojarzonych. Mimo licznych doniesień dotyczących efektywności i toksyczności BEN u pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami PCM brakuje większych analiz odnoszących się do jej skuteczności u chorych z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi, którzy stanowią szczególną populację chorych z PCM.

Profil toksyczności i bezpieczeństwo stosowania chlorowodoru bendamustyny w monoterapii

Częstość i rodzaj działań niepożądanych związanych ze stosowaniem BEN zależą od dawki leku, rodzaju nowotworu oraz poprzedzającego sposobu leczenia (leczenie pierwszorazowe *v.* kolejna linia).

Wykazano, że mielosupresja po BEN częściej dotyczy chorych na CLL niż chorych na PCM czy nowotwory lite [26, 42, 50]. Z tego powodu chorzy na CLL otrzymują mniejsze dawki BEN — 60–100 mg/m² w 2 pierwszych dniach cyklu. Podeszły wiek i/lub obecność schorzeń współistniejących u chorych na CLL często ograniczają możliwość intensywnej chemioterapii.

W badaniach nad zastosowaniem BEN w terapii pierwszego rzutu w CLL wykazano, że jest ona znacznie skuteczniejsza niż chlorambucyl i cechuje się akceptowalnym profilem toksyczności. W randomizowanym, europejskim badaniu CLL III fazy do głównych działań niepożądanych należały objawy hematologiczne, częstsze w grupie chorych leczonych BEN w porównaniu z leczonymi chlorambucylem. Neutropenia w stopniach 3. i 4. wystąpiła u 37 (23%) pacjentów otrzymujących BEN i u 16 (11%) przyjmujących chlorambucyl. Granulocytarny czynnik wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) zastosowano tylko w 23 z 783 cykli w grupie leczonej BEN (3%) i w 2 z 733 cykli (0,3%) w grupie przyjmującej chlorambucyl. W obu grupach nie stwierdzono różnic w częstości występowania poważnych zakażeń. Z powodu niedokrwistości w stopniach 3. i 4. (w grupach leczonych, odpowiednio: BEN — 3% i chlorambucyl — 1%), erytropoetynę zastosowano odpowiednio w 0,5% i 0,3% wszystkich cykli w danej grupie. Małopłytkowość wystąpiła odpowiednio u 12% i 9% chorych. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były nieco częstsze u pacjentów przyjmujących BEN niż u stosujących chlorambucyl. Co ciekawe, badacze nie wykluczali stosowania BEN u chorych, u których stwierdzono dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna wystąpiła tylko u 1% chorych [17].

W przypadku zastosowania BEN w postaci odpornej lub nawrotowej CLL, zwłaszcza u chorych leczonych wcześniej fludarabiną, może dochodzić do szybszego wyczerpania rezerwy szpikowej i pojawienia się toksyczności hematologicznej [4, 6]. Dlatego w tej grupie chorych, zarówno leczonych BEN w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem, GCLLSG zaleca zmniejszenie dawki BEN do 70 mg/m² podawanych co 28 dni w 1. i 2. dniu cyklu. Taka strategia znacząco ogranicza częstość powikłań [41].

Analiza wyników dwóch badań II fazy, obejmująca 176 chorych z nawrotowym/opornym NHL leczonych BEN w monoterapii, pozwoliła ocenić bezpieczeństwo i tolerancję tego leku. Toksyczność hematologiczna w stopniach 3. i 4. dotyczyła: neutropenii (34%), małopłytkowości (15%) i niedokrwistości (10%). W badanych grupach opisano 34 przy-

padki zakażeń, w tym oportunistycznych spowodowanych przez wirusa opryszczki, grzyby z rodzaju *Candida sp.*, wirusa cytomegalii, *Pneumocystis jiroveci*, prątki gruźlicy i prątki atypowe. Toksyczność niehematologiczna w stopniach 3. i 4. dotyczyła takich objawów, jak: nudności (4%), wymioty (2%), zmęczenie (14%) i biegunka (5%). W obu badaniach, z powodu wystąpienia działań niepożądanych, konieczne było opóźnienie cykli leczenia (20%) oraz zmniejszenie dawki leku ze 120 mg/m² do 90 mg/m² (20%), a u 28% chorych leczenie przerwano przed jego planowanym zakończeniem. W rezultacie około połowa chorych otrzymała zaplanowane 6 cykli leczenia [29, 30]. Wyniki tych badań stały się podstawą opracowania algorytmu dawkowania BEN, zależnego od sytuacji klinicznej, minimalizującego toksyczność hematologiczną, a tym samym — konieczność odroczenia leczenia lub zmniejszenia dawki leku [19].

Próby stosowania BEN w leczeniu nawrotowych lub opornych postaci agresywnych NHL opisali w swojej pracy badacze, którzy zastosowali lek w dawce 120 mg/m² co 21 dni, nie powodując istotnych powikłań w badanej grupie. Toksyczność była akceptowalna. U 2 chorych leczenie przerwano z powodu małopłytkowości i leukopenii 4. stopnia. U pozostałych chorych toksyczność hematologiczna w stopniu 4. wystąpiła pod postacią: małopłytkowości (8,3% cykli), granulocytopenii (6,7% cykli), niedokrwistości (3,3% cykli). Opóźnienie leczenia lub zmniejszenie dawki leku dotyczyło 21% podanych cykli leczenia [19].

Profil toksyczności i bezpieczeństwo stosowania chlorowodoru bendamustyny w leczeniu skojarzonym

Na podstawie wyników badań II fazy, oceniających leczenie skojarzone BEN i rytuksymabem u chorych na oporną lub nawrotową postać w CLL, wydaje się, że toksyczność leczenia skojarzonego jest podobna, jak monoterapii BEN. Poważne zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu występowały rzadko, z częstością nieprzekraczającą 6,5% (neutropenia — 6,5%, małopłytkowość — 6,1%, niedokrwistość — 4,9%). Autorzy zalecają stosowanie w terapii skojarzonej z rytuksymabem dawki 70 mg/m² bendamustyny, co 28 dni, w 1. i 2. dniu cyklu [29, 44]. U chorych dobrze tolerujących leczenie dawkę można zwiększyć do 90 mg/m² w 1. i 2. dniu cyklu [44].

W 2005 roku przedstawiono wyniki badania, w którym uczestniczyło 63 chorych z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka. Chorzy otrzymywali do 4 cykli BR co 28 dni. Toksyczność była niewielka. Nie stwierdzono powikłań narządowych.

Leukopenia w stopniach 3. i 4. wystąpiła w 35 (16%) z 216 cykli, małopłytkowość — w 3% cykli, a niedokrwistość — w 1% cykli. Stwierdzono łagodne nasilenie działań toksycznych w przypadku objawów niehematologicznych (stopnie 1. i 2. wg WHO). Lekkie nudności (stopień 1.) obserwowano w 43% podanych cykli; niektórzy pacjenci zgłaszali lekkie, ale ciągle nudności przez tydzień po leczeniu. Łysienie (stopień 1.) odnotowano jedynie u 2% pacjentów. Żaden chory nie zmarł z powodu powikłań związanych z leczeniem [31].

Inną strategią leczenia nawrotowego lub opornego FL było zastosowanie kombinacji bortezomib, BEN i rytuksymab. Do badania II fazy VERTICAL zakwalifikowano 63 pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane wynikały z toksyczności hematologicznej. U 25% pacjentów zgłoszono neutropenię w stopniach 3. i 4., u 14% — małopłytkowość, a u 3% — anemię. Do innych działań niepożądanych związanych z leczeniem, występujących głównie w stopniach 1. i 2., należały: nudności (79%), zmęczenie (65%), biegunka (57%) i wymioty (44%). W przypadku 17 (27%) pacjentów stwierdzono poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym jeden zgon w następstwie posocznicy [34].

Inaczej wygląda profil toksyczności i związane z tym dawkowanie BEN w leczeniu pierwszego rzutu PCM w skojarzeniu z prednizonem. W randomizowanym badaniu II fazy porównano leczenie BEN w dawce 150 mg/m² w dniach 1. i 2. w skojarzeniu z prednizonem (BP) z klasycznym leczeniem według schematu MP. Zarówno BP, jak i MP były ogólnie dobrze tolerowane, chociaż zapalenie błony śluzowej oraz nudności i wymioty występowały nieco częściej w grupie z BP. Współistnienie niewydolności nerek nie wpływało na zwiększenie toksyczności BEN, dlatego nie było konieczne zmniejszenie dawki zależne od klirensu kreatyniny. Toksyczność hematologiczna była niewielka w obu grupach chorych. Bendamustyna nie powodowała ani wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, ani neuropatii obwodowej. U żadnego chorego nie było konieczne przerwanie leczenia [19, 26].

Toksyczność niehematologiczna BEN jest nieznaczna. Opisywane są, co prawda, liczne możliwe działania niepożądane, ale zwykle stopień ich nasilenia jest niewielki. Najczęstsze są nudności i wymioty, które występują odpowiednio u 70% i 40% chorych. Tylko u 4% osiągnęły 3. stopień [29, 30]. U wszystkich chorych otrzymujących BEN zaleca się profilaktykę przeciwwymiotną z zastosowaniem antagonistów receptora 5-HT₃ [19]. Rutynowe stosowanie profilaktyki zespołu lizy guza, ze względu na bardzo rzadkie występowanie tego powikłania,

nie jest zalecane. Wyjątkiem mogą być chorzy z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza osoby z niewydolnością nerek [19]. Inne powikłania związane z samą infuzją leku, takie jak: gorączka, dreszcze, bóle mięśni, spadek ciśnienia tętniczego, występują w około 10% przypadków. Zwykle pojawiają się w trakcie pierwszych 3 cykli leczenia i ustępują samoistnie w czasie 24 godzin. W niektórych przypadkach konieczne jest zastosowanie glikokortykosteroidów. W sytuacji wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych leczenie należy przerwać. Brakuje badań oceniających wpływ BEN na ludzki układ rozrodczy i płód, ale próby przeprowadzone na gryzoniach wykazały zmniejszenie masy ciała i malformację płodu. Dlatego BEN zakwalifikowano do leków przeciwwskazanych w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować metody kontrolujące prokreację w czasie leczenia BEN [19].

Bendamustynę cechuje umiarkowana toksyczność hematologiczna. Terapii tym lekiem nie należy rozpoczynać przy liczbie neutrofilii mniejszej niż $1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ i liczbie płytek mniejszej niż $75 \times 10^3/\mu\text{l}$. W przypadku pojawienia się małopłytkowości co najmniej 3. stopnia wymagane jest zmniejszenie dawki leku. Lek ten powoduje mniej powikłań infekcyjnych niż R-CHOP u chorych na NHL i nie więcej niż chlorambucyl w CLL. Dlatego w trakcie terapii tym lekiem nie zaleca się rutynowego stosowania czynnika wzrostu ani profilaktyki przeciwbakteryjnej. Dotychczasowe, wstępne dane wskazują, że BEN nie ogranicza możliwości kolekcji komórek macierzystych do auto-HSCT.

Należy podkreślić, że dane uzyskane we wcześniejszych pracach nad BEN, ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji (kilka lat od rejestracji leku), nie pozwalają jednoznacznie określić odległych skutków leczenia, takich jak indukowanie wtórnych zespołów mielodysplastycznych czy białaczek.

Podsumowanie

Bendamustyna jest jednym z najbardziej obiecujących leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych układu chłonnego. Wysoka skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem sprawiła, że terapia tym lekiem została włączona do standardów postępowania według NCCN i ESMO. W pierwszej linii leczenia indolentnych NHL efektywność BR jest porównywalna do efektywności R-CHOP. Podobnie bardzo obiecujące wyniki obserwuje się w pierwszej linii leczenia chorych z CLL i PCM.

Ważnym atutem tego leku w terapii postaci nawrotowych chłoniaków jest jego skuteczność

u chorych opornych na rytuksymab i leki alkilujące. Trwają badania nad optymalizacją dawki leku i próby skojarzenia nie tylko z rytuksymabem, ale także z lekami immunomodulującymi, w tym z bortezomibem czy lenalidomidem.

Bendamustyna jest cytostatykiem mało toksycznym, głównie o toksyczności hematologicznej, co umożliwia jego podawanie starszym pacjentom, ze schorzeniami współistniejącymi, ograniczającymi stosowanie antracyklin, alkaloidów *vinca* czy steroidów.

W dobie coraz wyższych kosztów leczenia przeciwnowotworowego należy także zauważyć, że koszt terapii BEN wydaje się niski, szczególnie w porównaniu z cenami nowych leków przeciwnowotworowych.

Piśmiennictwo

- Gandhi V. Metabolism and mechanism of action of bendamustine: rationales for combination therapy. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (supl. 13): 4–11.
- Leoni L.M., Balley B., Reifert J. i wsp. Bendamustine (Trenda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanism features compared with other alkylating agent. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 309–317.
- Robinson K.S., Williams M.E., van der Jagt R.H. i wsp. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4473–4479.
- Iannitto E., Morabito F., Mancuso S. i wsp. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *Br. J. Haematol.* 2011; 153: 351–357.
- Visani G., Malerba L., Stefani P.M. i wsp. BeEAM (Bendamustine, Cytarabine, Melphalan) prior to autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011, Aug 3 [artykuł dostępny *on-line*].
- Blumel S., Goodrich A., Martin C., Dang N.H. Bendamustine: a novel cytotoxic agent for hematologic malignancies. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2008; 12: 799–806.
- Knauf W. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 165–174.
- Cheson B.D., Rummel M.J. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1492–1501.
- Kalaycio M. Bendamustine. A new look at an old drug. *Cancer* 2009; 115: 473–479.
- Roue G., Lopez-Guerra M., Milpied P. i wsp. Bendamustine is effective in p53-deficient B-cell neoplasms and requires oxidative stress and caspase-independent signaling. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6907–6915.
- Barman Balfour J.A., Goa K.L. Bendamustine. *Drugs* 2001; 61: 631–638.
- Preiss R., Sohr R., Matthias M. i wsp. The pharmacokinetics of bendamustine (Cytostasane) in humans. *Pharmazie* 1985; 40: 782–784.
- Preiss R., Teichert J., Ponisch W. i wsp. Pharmacokinetics and toxicity profile of bendamustine in myeloma patients with end-stage renal disease. *Hematology J.* 2003; 4 (supl. 1): abstrakt 394.
- Matthias M., Preiss R., Sohr R. Pharmacokinetics of bendamustine in patients with malignant tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 458: abstrakt 1476.
- Owen J.S., Melhem M., D'Andrea D. i wsp. Population pharmacokinetics of bendamustine and metabolites in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Pharmacol. Ther.* 2008; 83 (supl. 1): 54–55.

16. Rasschaert M., Schrijvers D., Van den Brande J. i wsp. A phase I study of bendamustine hydrochloride administered once every 3 weeks in patients with solid tumors. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 587–595.
17. Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A. i wsp. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4378–4384.
18. Fisher K., Cramer P., Stilgenbauer S. i wsp. Bendamustine combined with rituximab in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group. *Blood* 2009; 114: abstrakt 205.
19. Cheson B.D., Wendtner C.M., Pieper A. i wsp. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10: 21–27.
20. Herold M., Schulze A., Niederwieser D. i wsp. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 105–112.
21. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Bendamustine plus rituximab in superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas: final results of randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114: abstrakt 405.
22. Tajeja N. Bendamustine: safety and efficacy in the management of indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Med. Insights Oncol.* 2011; 5: 145–156.
23. Weidmann E., Neumann A., Fauth F. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1839–1844.
24. Anger G., Fink R., Fleischer J. i wsp. Vergleichsuntersuchungen zwischen cytotasan und cyclophosphamid bei der chronischen lymphadenose, dem plasmocytom, der lymphogranulomatose und dem bronchialkarzinom. *Dt. Gesundh.-Wesen* 1975; 30: 1280–1285.
25. Blumenstengel K., Ruffert K., Frincke H.J., Kath R., Höffken K. Bendamustine vs melphalan in the primary treatment of multiple myeloma (MM). A randomized, prospective study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1998; 124: 627–632.
26. Pönisch W., Mitrou P.S., Merkle K. i wsp. East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone — a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 205–212.
27. Levact, charakterystyka produktu leczniczego.
28. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 725–729.
29. Friedberg J.W., Cohen P., Chen L. i wsp. 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: 204–210.
30. Kahl B.S., Bartlett N.L., Leonard J.P. i wsp. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010; 116: 104–114.
31. Rummel M.J., Al-Batran S.E., Kim S.Z. i wsp. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low grade non Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3383–3389.
32. Weide R., Heymanns J., Gores A. i wsp. Bendamustine, mitoxantrone and rituximab (BMR): a new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphomas. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 327–331.
33. Friedberg J.W., Vose J.M., Kelly J.L. i wsp. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2807–2812.
34. Fowler N., Kahl B.S., Lee P. i wsp. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3389–3395.
35. Weidmann E., Kim S.Z., Rost A. i wsp. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1285–1289.
36. Vacirca J.L., Acs P.I., Shimkus B.J., Rosen P.J. Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: abstrakt 8041.
37. www.nccn.org (updates NHL guidelines).
38. Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 181–183.
39. Ferrajoli A., O'Brien S., Wierda W., Keating M. Treatment of patients with CLL 70 years old and older: A single center experience of 142 patients. *Leuk. Lymphoma* 2005; 46 (supl.): S95–S86.
40. Aivado M., Schulte K., Henze L., Burger J., Finke S., Haas R. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 19–22.
41. Bergmann M.A., Goebeler M.E., Herold M. i wsp. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica* 2005; 90: 1357–1364.
42. Lissichkov T., Arnaudov G., Peytchev D., Merkle K.H. Phase I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pretreated patients with B-chronic lymphocytic leukemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 99–104.
43. Köppler H., Heymanns J., Pandorf A., Weide R. Bendamustine plus mitoxantrone — a new effective treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia: results of phase I/II study. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 911–913
44. Fischer K., Stilgenbauer S., Schweighofer C.D. i wsp. Bendamustine in combination with rituximab for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2008; 112: abstrakt 330.
45. Knop S., Straka C., Haen M., Schwedes R., Hebart H., Einsele H. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005; 90: 1287–1288.
46. Pönisch W., Rozanski M., Goldschmidt H. i wsp. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 191–200.
47. Pönisch W., Bourgeois M., Wang S.Y. i wsp. A combination chemotherapy with bortezomib, bendamustine and prednisone for patients with refractory/relapsed multiple myeloma: an unicentric retrospective trial. *Haematologica* 2007; 92 (supl. 2): abstrakt 1178.
48. Fenk R., Michael M., Zohren F. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 2345–2351.
49. Lentzsch S., O'Sullivan A., Lalo S. i wsp. A phase I study of bendamustine combined with lenalidomide and dexamethasone in patients with refractory or relapsed multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1856.
50. Köster W., Stamatis G., Heider A. i wsp. Carboplatin in combination with bendamustine in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *Clin. Drug Invest.* 2004; 24: 611–618.