

# Rola bendamustyny w przewlekłej białaczce limfocytowej ze szczególnym uwzględnieniem chorych w podeszłym wieku

## The role of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia with particular focus on the treatment of elderly patients

Krzysztof Warzocha<sup>1</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>1, 2</sup>, Bożena Katarzyna Budziszewska<sup>1, 2</sup>, Marek Dudziński<sup>3</sup>, Dariusz Wołowicz<sup>4</sup>, Andrzej Pluta<sup>5</sup>, Sławomira Kyrzcz-Krzemień<sup>6</sup>, Iwona Hus<sup>7</sup>, Tadeusz Robak<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>3</sup>Oddział Hematologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina, Rzeszów

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

<sup>5</sup>Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny Hematologii Onkologicznej, Brzozów

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

### Streszczenie

*Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszą postacią białaczki diagnozowanej u osób dorosłych. Wybór schematu leczenia oraz jego intensywność powinny być dostosowane indywidualnie do każdego chorego, z których większość ma ponad 65 lat i często wiele schorzeń współistniejących. Bendamustyna (BEN) jest odkrytym na nowo cytostatykiem łączącym właściwości fizykochemiczne oraz farmakologiczne leków alkilujących i analogów purynowych. W niniejszym artykule skoncentrowano się na omówieniu właściwości BEN, analizie skuteczności tego leku w CLL oraz ocenie profilu bezpieczeństwa substancji i miejsca w leczeniu chorych na CLL.*

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka limfocytowa, bendamustyna, leczenie, refundacja leku

*Hematologia 2014; 5, 4: 285–295*

### Abstract

*Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common form of leukemia diagnosed in adults. Selecting the proper treatment regimen, and its intensity should be adjusted individually for each patient — most of them are over 65 years-old and have often multiple comorbidities. Bendamustine (BEN) is rediscovered cytotoxic agent combining physicochemical and pharmacological properties of alkylating agents and purine analogues. This article focuses on the presentation of the substance, the analysis of effectiveness of BEN in CLL and the assessment of the drug safety profile and its role in the treatment of patients with CLL.*

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, bendamustine, treatment, drug reimbursement

*Hematologia 2014; 5, 4: 285–295*

**Adres do korespondencji:** Krzysztof Warzocha, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14; 02–776 Warszawa, tel.: 22 34 96 176, faks: 22 34 96 178, e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

## Wprowadzenie

W Europie Zachodniej, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie najczęstszą chorobą nowotworową układu chłonnego u osób dorosłych jest przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). Definiuje się ją jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości równej lub większej niż  $5 \times 10^9$  G/l lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej, wtórnej do zajęcia szpiku [1]. Choroba charakteryzuje się wyjątkowo zróżnicowanym przebiegiem klinicznym, od przebiegającej bezobjawowo (ok. 30% chorych), do postaci szybko postępującej z objawami mogącymi bezpośrednio zagrażać życiu chorego. W schematach terapeutycznych w leczeniu chorych na CLL wykorzystuje się chemioterapeutyki cechujące się różnymi mechanizmami działania. Jednym z leków ostatnio zarejestrowanych jest bendamustyna (BEN) — substancja odkryta już pół wieku temu. Cechuje ją połączenie budowy oraz właściwości leków alkilujących i analogów purynowych [2]. Jej roli do tej pory precyzyjnie nie określono w międzynarodowych rekomendacjach, tym niemniej jest to lek o udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych i zaleca się jego stosowanie w wybranych sytuacjach klinicznych.

Za najistotniejszy parametr decydujący o rozpoczęciu leczenia chorych na CLL uważa się stopień zaawansowania klinicznego tej choroby

oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet, lub zmodyfikowanej klasyfikacji Rai (tab. 1). Rozpoznanie CLL nie jest jednoznacznym wskazaniem do rozpoczęcia terapii [3]. W badaniach dowiedziono bowiem, że rozpoczynanie leczenia u niewykazujących objawów chorych w stadium A według klasyfikacji Binet nie wpływa na wydłużenie czasu ich przeżycia [4]. Jeżeli chory na CLL nie spełnia kryteriów do rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*), to może jedynie pozostać pod obserwacją (tab. 2).

Celem terapeutycznym u większości chorych na CLL jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, *progression-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*). W badaniach klinicznych definiuje się także łączny odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), który jest sumą CR i remisji częściowej (PR, *partial remission*). Jedyną metodą, która pozwala na wyleczenie chorego, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

Wyróżnia się dwie skrajne grupy chorych, czyli starszych pacjentów z upośledzoną wydolnością narządów i poważnymi chorobami współistniejącymi (u których celem leczenia jest łagodzenie objawów i minimalizowanie toksyczności leczenia) oraz młodszych pacjentów z prawidłową wydolnością narządów i bez chorób współistniejących (u których

**Tabela 1.** Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai i Binet

**Table 1.** The staging of chronic lymphocytic leukemia — Rai and Binet classification

| Klasyfikacja Rai  |                       |
|---|-----------------------|
| Parametr  | Stopień zaawansowania |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l   | 0                     |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia  | I                     |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i spleno- i/lub hepatomegalia                                     | II                    |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i stężenie hemoglobiny < 11 g/dl*                                 | III                   |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l*                                       | IV                    |
| Klasyfikacja Binet  |                       |
| Zajęcie ≤ 2 obszarów tkanki chłonnej**  | A                     |
| Zajęcie > 2 obszarów tkanki chłonnej**  | B                     |
| Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*                                      | C                     |
| Zmodyfikowana klasyfikacja Rai  |                       |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l   | Niskie ryzyko         |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia                        | Pośrednie ryzyko      |
| Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i stężenie hemoglobiny < 11 g/l i/lub małopłytkowość (< 100 G/l)* | Wysokie ryzyko        |

\*Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunizacyjnym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową;

\*\*jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę



ona zaprogramowaną śmierć komórek (apoptozę) oraz wywołuje katastrofę mitotyczną. Wszystkie leki alkilujące (np. nitrogranulogen, cyklofosfamid, chlorambucyl) zawierają grupę 2-choloetyloaminową, która odpowiada za proces uszkodzania łańcucha kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) oraz rozrywanie wiązań krzyżowych DNA z białkami. Obecność dodatkowego rodnika alkilowego skutkuje wytwarzaniem wiązań poprzecznych między nukleotydami guaninowymi, co wywołuje znacznie poważniejsze uszkodzenia DNA. Następuje utrata możliwości skutecznej naprawy kwasu nukleinowego i ekspresji genów niezbędnych w regulacji cyklu komórkowego [13]. Niemożliwa staje się również replikacja DNA — całość procesów określa się mianem katastrofy mitotycznej. W przeciwieństwie do innych leków alkilujących BEN nie powoduje pobudzenia naprawy DNA zależnej od alkilotransferazy O<sup>6</sup>-alkiloguaniny DNA (enzym protekcyjny ochraniający komórki przed skutkami działania leków alkilujących) [14]. Mała toksyczność BEN jest również związana z obecnością pierścienia purynowego podstawionego w miejsce benzenu (występującego w cząsteczkach klasycznych związków alkilujących). Tego rodzaju podstawienie nie powoduje zmniejszenia skuteczności terapeutycznej, pozwala natomiast na uniknięcie wielu działań toksycznych zwykle przypisywanych lekom alkilującym [15]. W badaniach nad oceną wpływu BEN na komórki nowotworowe wykazano, że liczba pęknięć nici DNA wywołana przez ten lek jest znacznie większa niż powstałych w wyniku działania leków alkilujących, a powstałe w ten sposób uszkodzenia są znacznie trudniejsze do naprawy [9, 13]. Blokada naprawy DNA przez BEN i zahamowanie ekspresji genów regulujących cykl komórkowy powoduje zatrzymanie ich rozwoju w fazie G2/M. W związku z tym dochodzi do zwiększenia aktywności leku w komórkach, w których klasyczna apoptoza jest nieaktywna ze względu na delecje lub mutacje genu *TP53* albo obecność inhibitora kaspaz — wyjaśnia to mechanizm przełamania przez BEN oporności na klasyczne leki alkilujące [13]. Wyniki badań sugerują, że BEN dwukierunkowo indukuje mitochondrialny szlak apoptozy w nowotworach z komórek B — na drodze kaspazozależnej, jak również kaspazoniezależnej [16].

Bendamustyna jest metabolizowana w wątrobie (efekt pierwszego przejścia) z udziałem cytochromu P450, natomiast eliminacja dokonuje się głównie przez nerki; 20–45% podanej dawki jest wydalane z moczem [2, 17, 18]. Celowe wydaje się zachowanie ostrożności u chorych z niewydolnością nerek lub z ciężkim uszkodzeniem wątroby [17]. Procesy hydroksylacji prowadzą do

powstania pochodnych:  $\beta$ -hydroksybendamustyny (cytotoksyczna), hydroksy- $\beta$ -hydroksybendamustyny oraz dwóch nieaktywnych metabolitów — hydroksy- lub dwuhydroksybendamustyny. Demetylacja pierścienia benzoimidazolowego powoduje powstanie niewielkiej ilości N-demetylobendamustyny [13]. Bendamustyna stosowana w dawkach terapeutycznych wiąże się z białkami osocza w ponad 95%. Aktywność terapeutyczną wykazuje jedynie forma niezwiązana z białkami.

W badaniach Matthiasa i wsp. [19] czas połowicznego rozpadu BEN ( $T_{1/2\alpha}$ ) wynosił 6–10 minut, natomiast  $T_{1/2\beta}$  — około 30 minut. Po dożylnym podaniu leku objętość dystrybucji ( $V_d$ ) wynosiła 15,8–20,5 l, zaś średni klirens BEN po jej zastosowaniu w dawce 0,5–5 mg/kg mc. — 49,6 l/h. Bendamustyna stosowana u chorych na indolentne chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, w 1. i 2. dniu 3-tygodniowego cyklu, wykazywała trójfazową eliminację, przy  $T_{1/2}$  wynoszącym 40 min, a maksymalne stężenie leku w surowicy wynosiło 6 mg/ml. Owen i wsp. [20] oraz Rasschaert i wsp. [21] przedstawili natomiast profil farmakokinetyczny leku podawanego jednorazowo co 3 tygodnie w dawce 260 mg/m<sup>2</sup>;  $T_{max}$  wynosił 32,3 minuty,  $T_{1/2}$  — 37,8 minuty,  $V_d$  — 14,2 l, a klirens leku — 287,8 ml/min [20, 21].

### Bendamustyna w 1. linii leczenia chorych na CLL

Zarejestrowanym w Polsce wskazaniem do podawania BEN jest leczenie 1. linii chorych na CLL w stadium B lub C według klasyfikacji Binet, u których nie zaleca się stosowania schematów chemioterapii zawierających fludarabinę lub inny analog puryn. W tym kontekście szczególnie ważne wydają się wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego przedstawione przez Knauf i wsp. [22]. W badaniu tym porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania BEN i chlorambucylu u nieleczonych wcześniej chorych na CLL w stadium B lub C według klasyfikacji Binet. Wykazano większą skuteczność BEN w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>/dobę stosowanej w 1. linii leczenia w porównaniu z chlorambucylem; ORR (68% v. 31%) i CR (31% v. 2%) były istotnie większe w grupie leczonej BEN w niż w grupie leczonej chlorambucylem. Różnice w zakresie ORR dotyczyły zarówno chorych w stadium B (71% v. 34%), jak i w stadium C według Binet (61% v. 22%). Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy u chorych leczonych BEN niż u przyjmujących chlorambucyl (odpowiednio: 21,2 miesiąca v. 8,8 miesiąca). Od-

setek odpowiedzi u osób starszych (> 65. rż.) był podobny jak u chorych młodszych. U chorych leczonych BEN częściej dochodziło do wystąpienia objawów niepożądanych (toksyczność hematologiczna 3.–4. stopnia), jednak odsetek ciężkich zakażeń był mały w obu badanych grupach (8% *v.* 3%). Istotnie większa skuteczność kliniczna BEN w porównaniu z chlorambucylem oraz występujące u znacznej części chorych na CLL inne istotne choroby towarzyszące sprawiają, że BEN pozostaje lekiem z wyboru w tych szczególnych sytuacjach klinicznych. Co więcej, leczenie BEN nie wymaga stosowania profilaktyki przeciwniekcyjnej. Bendamustynę w 1. linii można również rozważyć u młodszych osób obciążonych chorobami towarzyszącymi, a także, z zachowaniem ostrożności, u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Zdanie autorów jest zbliżone zarówno z wytycznymi ESMO (*European Society for Medical Oncology*), jak i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dotyczącymi tych grup chorych [23, 24].

Bendamustyna może być kojarzona z innymi lekami. Najczęściej badanym połączeniem jest BEN z rytuksymabem (schemat BR, BEN w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2., rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym cyklu i 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach). Badanie Fischer i wsp. [25] obejmowało 117 nieleczonych wcześniej chorych, u których zastosowano schemat BR; ORR wynosił 90,9% (w tym 32,7% CR), a po 15 miesiącach 75% chorych nadal pozostawało w remisji. W badaniu CLL10 dokonano bezpośredniego porównania schematu BR ze schematem opartym na fludarabinie (FCR, fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Wyniki tego badania (NCT00769522, badanie kliniczne III fazy) przedstawiono w trakcie Zjazdu *American Society of Hematology* w 2013 roku. W badaniu tym wykazano mniejszą skuteczność schematu BR w porównaniu z FCR w odniesieniu do odsetka CR i PFS przy równocześnie mniejszej toksyczności [26]. Obecnie trwa również badanie MaBLE (NCT01056510), w którym schemat BR jest porównywany z chlorambucylem stosowanym łącznie z rytuksymabem u 600 nieleczonych wcześniej chorych. Wciąż trwają badania nad innymi kombinacjami BEN, w tym z alemtuzumabem, ofatumumabem czy też połączenie fludarabiny ze schematem BR [27]. W praktyce klinicznej obecnie najczęściej stosuje się BEN w skojarzeniu z rytuksymabem, choć — jak dotychczas — nie udowodniono wprost wyższej skuteczności takiego połączenia w porównaniu z BEN w monoterapii.

### Odębności w leczeniu chorych w podeszłym wieku

Schemat FCR to standard leczenia 1. linii u chorych na CLL, jednak nie jest odpowiedni dla wszystkich pacjentów. W badaniu opublikowanym przez Keatinga i wsp. [28] w 2005 roku wiek powyżej 70 lat był jednym z najważniejszych czynników złego rokowania u chorych leczonych według schematu FCR.

Autorzy niniejszego artykułu zalecają, aby wybór leczenia 1. linii u osób w podeszłym wieku uzależnić od całościowej oceny kondycji pacjenta bez względu na wiek metrykalny. Najbardziej optymalna, zwłaszcza u chorych powyżej 75. roku życia, jest całościowa ocena geriatryczna (CGA, *comprehensive geriatric assessment*) [29]. Obejmuje ona ocenę codziennego funkcjonowania i sprawności fizycznej na podstawie skal ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ADL (*activity of daily living*), iADL (*instrumental activity of daily living*), ocenę chorób współistniejących według skal Charlson (CCI, *Charlson's Comorbidity Index*) lub CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*) lub oraz ocenę funkcji poznawczych, stanu emocjonalnego, stanu odżywienia, zespołów geriatrycznych i sytuacji socjoekonomicznej. Całościowa ocena geriatryczna jest czasochłonna i wymaga pracy zespołu wielodyscyplinarnego, dlatego w onkologii rekomenduje się podejście dwustopniowe. Pierwszą ocenę przesiewową przeprowadza się w celu wyłonienia pacjentów w dobrej kondycji (*fit*) z użyciem skal ECOG, ADL, CIRS-G lub CCI oraz klirensu kreatyniny. U pozostałych chorych ocenę należy uzupełnić o dodatkowe elementy CGA w celu wyodrębnienia pacjentów, których kondycja określana jest jako *less fit*, a którzy mogą być jeszcze kwalifikowani do chemioterapii, oraz pacjentów w złej kondycji (*frail*), u których należy zastosować leczenie objawowe [30].

U chorych na CLL najpowszechniej stosowaną ilościową skalą oceny czynności życiowych jest skala ECOG (tab. 3). Stan ogólny powyżej 2 według ECOG świadczy o złej kondycji chorego. Skala ADL (tab. 4) służy ocenie jakościowej podstawowych czynności życiowych chorego. Pacjent z liczbą punktów poniżej 5 w skali ADL jest oceniany jako niesprawny. Skala iADL (tab. 5), dotycząca złożonych czynności życiowych, służy ocenie dynamiki zmian kondycji pacjenta w trakcie trwania choroby i leczenia [31, 32]. Skal ADL i iADL do tej pory nie wykorzystywano powszechnie w onkologii do oceny kondycji pacjenta, ale wydaje się, że mogą się przyczynić do dokładniejszej stratyfikacji chorego na CLL do odpowiedniego leczenia.

Tabela 3. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Table 3. The scale of efficiency by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

| Punktacja | Opis chorego  |
|-----------|---|
| 0         | Sprawny, zdolny do samodzielnego wykonywania codziennych czynności                                  |
| 1         | Obecne objawy choroby, może chodzić i wykonywać lekką pracę   |
| 2         | Zdolny do wykonywania czynności osobistych, niezdolny do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia    |
| 3         | W ograniczonym stopniu zdolny do wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia |
| 4         | Spędza w łóżku cały dzień; konieczna opieka innej osoby   |
| 5         | Zgon  |

Tabela 4. Skala oceny podstawowych czynności w życiu codziennym (ADL) — skala Katza

Table 4. Scale evaluation of basic activities of daily living (ADL) — Katz's scale

| Czynność   | Samodzielność chorego |     |
|--|-----------------------|-----|
|  | Tak                   | Nie |
| Kąpanie się                                      | 1                     | 0   |
| Ubieranie się i rozbieranie się                  | 1                     | 0   |
| Korzystanie z toalety                            | 1                     | 0   |
| Wstawanie z łóżka i przemieszczanie się na fotel | 1                     | 0   |
| Samodzielne jedzenie                             | 1                     | 0   |
| Kontrolowane wydalanie moczu i stolca            | 1                     | 0   |

PUNKTACJA:

- 5–6 pkt.— sprawny
- 3–4 pkt.— umiarkowanie niesprawny
- ≤ 2 pkt.— znacznie niesprawny

Najczęściej stosowane skale oceny chorób współistniejących to CCI (tab. 6) i CIRS-G (tab. 7) [33, 34]. Skala CIRS-G została użyta w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na CLL przez *German CLL Study Group* (GCLLSG) do oceny chorób współistniejących. Punkt odciążenia o wartości 6 pozwolił na zróżnicowanie pacjentów w dobrej i złej kondycji (*fit i frail*) [35]. Niemniej jednak zastosowanie CIRS-G z punktem odciążenia 6 wymaga jeszcze dalszej walidacji w populacji pacjentów z CLL w codziennej praktyce klinicznej. Należy pamiętać, że istotnym parametrem oceny wydolności narządowej nieujętych w wyżej wymienionych skalach jest klirens kreatyniny. Grupa GCLLSG zaproponowała wartość klirensu kreatyniny powyżej 70 ml/min jako świadcząca o wystarczającej wydolności nerek.

Ocena chorego z wykorzystaniem powyższych skal pozwala na dostosowanie intensywności leczenia do stanu ogólnego pacjenta z jak najkorzystniejszą proporcją korzyści do potencjalnego ryzyka.

Tabela 5. Skala oceny złożonych czynności życia codziennego (iADL) — skala Lawtona

Table 5. The instrumental activity of daily living (iADL) — Lawton's scale

| Pytanie   | Odpowiedź  |                    |                     |
|---|------------|--------------------|---------------------|
|   | Bez pomocy | Z niewielką pomocą | Nie jestem w stanie |
| 1. Czy potrafisz korzystać z telefonu?                              | 3          | 2                  | 1                   |
| 2. Czy jesteś w stanie dotrzeć do miejsc poza odległością spaceru?  | 3          | 2                  | 1                   |
| 3. Czy wychodzisz na zakupy po artykuły spożywcze?                  | 3          | 2                  | 1                   |
| 4. Czy możesz samodzielnie przygotować sobie posiłki?               | 3          | 2                  | 1                   |
| 5. Czy możesz samodzielnie wykonywać prace domowe (np. sprzątanie)? | 3          | 2                  | 1                   |
| 6. Czy możesz samodzielnie majsterkować/wyprać swoje rzeczy?        | 3          | 2                  | 1                   |
| 7. Czy samodzielnie przygotowujesz i przyjmujesz leki?              | 3          | 2                  | 1                   |
| 8. Czy samodzielnie gospodarujesz pieniędzmi?                       | 3          | 2                  | 1                   |

Maksymalnie 24 pkt. Ogólna liczba punktów ma znaczenie tylko w odniesieniu do konkretnego chorego; jej spadek w czasie świadczy o pogarszaniu się stanu ogólnego

**Tabela 6.** Indeks chorób towarzyszących/współistniejących według Charlson (CCI) [33]**Table 6.** Charlson's Comorbidity Index (CCI) [33]

| Jednostka chorobowa                                  | CCI |
|--|-----|
| Zawał serca  | 1   |
| Zastoinowa niewydolność serca                        | 1   |
| Choroba naczyń obwodowych                            | 1   |
| Choroba naczyń mózgowych                             | 1   |
| Otępienie  | 1   |
| Przewlekła choroba płuc                              | 1   |
| Choroba tkanki łącznej                               | 1   |
| Choroba wrzodowa                                     | 1   |
| Choroba wątroby o łagodnym nasileniu                 | 1   |
| Cukrzyca bez powikłań narządowych                    | 1   |
| Niedowład połowicy                                   | 2   |
| Choroby nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu   | 2   |
| Cukrzyca z powikłaniami narządowymi                  | 2   |
| Inne choroby nowotworowe bez przerzutów              | 2   |
| Białaczka  | 2   |
| Chłoniak   | 2   |
| Choroba wątroby o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu | 2   |
| Inne choroby nowotworowe z przerzutami               | 3   |
| AIDS   | 6   |

AIDS (acquired immune deficiency syndrome) — zespół nabytego niedoboru odporności

## Bendamustyna w 2. i kolejnych liniach leczenia chorych na CLL

Ocena skuteczności leczenia u chorych na CLL wymaga wyboru kryteriów rozróżnienia między chorobą oporną na leczenie (*refractory*) a nawrotem choroby (*relapse*). Przyjęcie odpowiedniej definicji, na podstawie danych naukowych, jest szczególnie ważne w świetle obowiązujących w Polsce wskazań katalogowych do refundacji BEN. Autorzy niniejszej publikacji optują za przyjęciem propozycji przedstawionej przez Hallek i Pflug [36]:

- wczesny nawrót (oporność na leczenie) — nawrót w okresie krótszym niż rok po chemioterapii lub krótszym niż 2 lata po immunochemioterapii;
- późny nawrót — nawrót po upływie roku od chemioterapii lub 2 lat od immunochemioterapii.

Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku po zakończeniu leczenia 1. linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, natomiast późniejszy nawrót lub

progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia 1. rzutu. Wczesny nawrót choroby wiąże się ze złym rokowaniem. Skuteczność terapii kolejnych linii zależy od wielu czynników, między innymi okresu klinicznego, biologicznych czynników prognostycznych, liczby wcześniejszych linii terapii, czasu od poprzedniego leczenia, rodzaju stosowanych leków i oporności na wcześniejsze leczenie.

Skuteczność i toksyczność BEN w opornej/nawrotowej postaci CLL były przedmiotem wielu badań klinicznych. Stwierdzono, że ORR u chorych na CLL leczonych BEN w monoterapii bądź w schematach skojarzonych z innymi cytostatykami wynosi 65–93%, natomiast odsetek CR — 7–29% [37, 38]. Ze względu na nieznaczną oporność krzyżową BEN z analogami purynowymi i lekami alkilującymi możliwe jest stosowanie kombinacji z substancjami o podobnym mechanizmie działania [15]. W badaniu Köppler i wsp. [39] analizowano przypadki 22 chorych na oporną lub nawrotową CLL leczonych BEN z mitoksantronem. U 86% pacjentów potwierdzono CR lub PR. Duże nadzieje budzi skojarzenie BEN z rytuksymabem. W jednym z badań 62 chorych z oporną lub nawrotową CLL otrzymywało BEN (70 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2.) z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym cyklu i 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach). Uzyskano 77% ORR i 14% CR. Wartościowych danych dostarczyła analiza podgrup pod kątem obecności wybranych zmian cytogenetycznych. W grupie 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 [25].

W retrospektywnym badaniu Iannitto i wsp. [10] oceniano BEN w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem u chorych na CLL oporną lub nawrotową. Bendamustynę w monoterapii otrzymywało 22 chorych, zaś 87 leczono według schematu BR. U 69% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, w tym 28% CR. W grupie chorych poddanych terapii skojarzonej stwierdzono znamienne wyższy ORR. Mediana OS wynosiła 16,8 miesiąca w całej badanej grupie, mediana czasu utrzymywania się uzyskanej odpowiedzi — 13 miesięcy, natomiast mediana PFS — 16 miesięcy [10].

Dotychczas nie określono ścisłych wytycznych dotyczących dawkowania BEN w nawrotowej/opornej postaci CLL. Bergmann i wsp. [40] stosowali BEN w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> (dni 1. i 2.)

Tabela 7. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) [33]

Table 7. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) [33]

| Choroby |  | Punkcja  |   |   |   |
|---------|--|--|---|---|---|
| 1.      | Choroby serca  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 2.      | Nadciśnienie tętnicze (oceniane na podstawie ciężkości; uszkodzenia narządowe oceniane oddzielnie)   | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 3.      | Choroby naczyń   | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 4.      | Choroby hematologiczne (układów krwiotwórczego i chłonnego)  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 5.      | Choroby układu oddechowego (płuc, oskrzeli, tchawicy)  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 6.      | Choroby oczu i otolaryngologiczne (uszu, nosa, gardła, krtani)   | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 7.      | Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego (przełyku, żołądka, dwunastnicy, trzustki; nie obejmuje cukrzycy)   | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 8.      | Choroby dolnego odcinka przewodu pokarmowego (jelit; przepukliny)  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 9.      | Choroby wątroby i dróg żółciowych  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 10.     | Choroby nerek  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 11.     | Choroby układu moczowo-płciowego (moczowodu, pęcherza moczowego, cewki moczowej, gruczołu krokowego, narządów płciowych)   | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 12.     | Choroby skóry i układu szkieletowo-mięśniowego   | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 13.     | Choroby neurologiczne (mózgu, rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych)  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 14.     | Choroby endokrynologiczne i metaboliczne (cukrzyca, choroby tarczycy, otyłość, zaburzenia elektrolitowe, zakażenia układowe, zatrucia) oraz choroby gruczołu piersiowego | 1  | 2 | 3 | 4 |
| 15.     | Choroby psychiczne (otępienie, depresja, niepokój, pobudzenie/majaczenie, psychoza)  | 1  | 2 | 3 | 4 |
| Punkty  | Dysfunkcja   | Ocena chorób współistniejących   |   |   |   |
| 0       | Brak   | Funkcja narządu (układu) prawidłowa  |   |   |   |
| 1       | Łagodna  | Obecność choroby (upośledzenia funkcji) wymagającej lub niewymagającej leczenia, dobre rokowanie, prawidłowa aktywność chorego (np.: zmiany skórne, przepukliny, żylaki odbytu)                  |   |   |   |
| 2       | Umiarkowana  | Obecność choroby (upośledzenia funkcji) wymagającej leczenia, dobre rokowanie, ograniczona aktywność chorego (np.: kamica żółciowa, cukrzyca, złamania)  |   |   |   |
| 3       | Ciężka   | Obecność choroby (upośledzenia funkcji) wymagającej natychmiastowego leczenia, niepewne rokowanie, istotne ograniczenie aktywności chorego (np.: zastoinowa niewydolność krążenia, rozedma płuc) |   |   |   |
| 4       | Bardzo ciężka  | Stan zagrożenia życia, złe rokowanie (np.: zawał serca, krwawienie z przewodu pokarmowego, udar mózgu)   |   |   |   |

u chorych z progresją lub nawrotem CLL leczonych wcześniej chlorambucylem lub fludarabiną. Konieczność przerwania terapii nastąpiła u 37% pacjentów z powodu nieakceptowalnej toksyczności; ORR w badanej grupie wyniósł 56% [40]. W innych badaniach wykazano równie wysoki odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania BEN w tej samej dawce, jednak przy niższym odsetku działań toksycznych. Sugeruje się, że ma to związek z innymi schematami terapii zastosowanymi u tych chorych w poprzednich liniach leczenia [41].

Podsumowując, schematy oparte na BEN są rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL. Cechuje je stosunkowo niewielka toksyczność przy dużej skuteczności. Schematy z zastosowaniem BEN

są skuteczne zarówno u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych fludarabiną. Rekomendowane dawki BEN w opornej/nawrotowej postaci CLL — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem — to 70 mg/m<sup>2</sup> przez 2 kolejne dni w cyklach 28-dniowych (6 cykli leczenia). U chorych, których wcześniej nie leczono fludarabiną, możliwe jest zastosowanie w monoterapii dawki 100 mg/m<sup>2</sup> [42]. W przypadku toksyczności hematologicznej bądź niehematologicznej większej niż 2. stopnia dawka powinna zostać zmniejszona do 50 mg/m<sup>2</sup>. Możliwość kojarzenia BEN z innymi lekami o odmiennym mechanizmie działania potęguje efekt przeciwnowotworowy i umożliwia przełamanie oporności na stosowane wcześniej leczenie.



## Bendamustyna — profil bezpieczeństwa

Częstość i rodzaj działań niepożądanych związanych ze stosowaniem BEN zależą od dawki leku, rodzaju nowotworu oraz poprzedzającego sposobu leczenia (1. linia *v.* kolejna linia leczenia). Przede wszystkim BEN wykazuje działanie mielosupresyjne, co należy do najczęstszych działań niepożądanych tego leku. Niemniej jednak profil toksyczności BEN jest akceptowalny, przy znacznie większej skuteczności niż skuteczność chlorambucylu. W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy stwierdzono, że najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem BEN jest toksyczność hematologiczna, która występowała znamienne częściej niż u pacjentów leczonych chlorambucylem. Neutropenia w 3. i 4. stopniu według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wystąpiła u 37 (23%) pacjentów otrzymujących BEN i u 16 (11%) przyjmujących chlorambucyl. Konieczność zastosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) dotyczyła 2 z 733 cykli u pacjentów leczonych chlorambucylem i w 23 z 783 cykli u chorych poddanych terapii BEN. Między badanymi grupami nie stwierdzono jednak żadnych różnic związanych z częstością występowania poważnych zakażeń. W 0,5% cykli chorym leczonym BEN podawano erytropoetynę z powodu niedokrwistości w 3. i 4. stopniu (3% tego rodzaju działania niepożądanego w grupie leczonej BEN). Chorzy przyjmujący chlorambucyl otrzymywali erytropoetynę w 0,3% cykli w tej grupie, natomiast niedokrwistość 3. i 4. stopnia występowała wśród nich z częstością 1%. Małopłytkowość wystąpiła u 12% leczonych BEN i u 9% chorych poddanych terapii chlorambucylem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były nieco częstsze u pacjentów przyjmujących BEN niż chlorambucyl. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna wystąpiła u 1% chorych [22].

Zawsze należy zwrócić uwagę na wcześniejsze leczenie chorego — stosowanie BEN w nawrotowej/opornej CLL wymaga ostrożności, gdy wcześniej stosowano schemat zawierający fludarabinę. Dochodzi bowiem do szybszego wyczerpania się rezerwy szpikowej [10, 43]. Zaleca się wtedy zmniejszenie dawki BEN (w mono- lub polichemioterapii) do 70 mg/m<sup>2</sup> co 28 dni w 1. i 2. dniu cyklu w celu redukcji liczby powikłań [40].

W dwóch badaniach II fazy obejmujących chorych z nawrotowymi/opornymi NHL przeanalizowano 176 chorych pod kątem toksyczności BEN. Toksyczność hematologiczna w 3. i 4. stopniu według

WHO dotyczyła neutropenii (34%), małopłytkowości (15%) i niedokrwistości (10%). W badanych grupach opisano 34 przypadki zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych spowodowanych przez wirusa opryszczki, grzyby pleśniowe (*Candida sp.*), wirusa cytomegalii, *Pneumocystis jiroveci*, prątki gruźlicy i prątki atypowe. Toksyczność niehematologiczna w 3. i 4. stopniu według WHO dotyczyła takich objawów, jak: nudności (4%), wymioty (2%), zmęczenie (14%), biegunka (5%). W obu badaniach z powodu wystąpienia działań niepożądanych konieczne było opóźnienie cykli leczenia (20%) i zmniejszenie dawki leku ze 120 mg/m<sup>2</sup> do 90 mg/m<sup>2</sup> (20%), a u 28% chorych leczenie przerwano przed jego planowanym zakończeniem [44, 45].

Istotnym aspektem oceny bezpieczeństwa stosowania danego leku jest analiza toksyczności w terapii skojarzonej z innymi lekami. Do najczęściej stosowanych połączeń należy BR. Wyniki badań II fazy sugerują, że toksyczność leczenia skojarzonego jest zbliżona do występującej podczas monoterapii BEN. Poważne zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu według WHO występowały rzadko (neutropenia — 6,5%, małopłytkowość — 6,1%, niedokrwistość — 4,9%). Autorzy publikacji sugerują stosowanie BEN w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w terapii skojarzonej z rytuksymabem co 28 dni w 1. i 2. dniu cyklu [45, 46]. U chorych dobrze tolerujących leczenie dawkę można zwiększyć do 90 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 2. dniu cyklu [46].

W piśmiennictwie jest mało danych dotyczących toksyczności niehematologicznej BEN. Zwykle stopień nasilenia takich działań niepożądanych jest niewielki. W tej grupie mieszczą się nudności (70% pacjentów) i wymioty (40% pacjentów) [45, 46], które można kontrolować za pomocą antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> (zalecany profilaktycznie podczas leczenia BEN) [42]. Do innych częstych powikłań (10% pacjentów) zalicza się: gorączkę, dreszcze, bóle mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego. Najczęściej ustępują one samoistnie w ciągu 24 godzin od momentu wystąpienia, w rzadkich przypadkach istnieje konieczność stosowania glikokortykosteroidów.

Do tej pory nie przeprowadzono badań służących ocenie wpływu BEN na ludzki układ rozrodczy i płód, ale w próbach przeprowadzonych na gryzoniach wykazano zmniejszenie masy ciała i malformację płodu. Z tego względu BEN zakwalifikowano do leków przeciwwskazanych w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia BEN powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne.

Autorzy artykułu zalecają rozpoczęcie leczenia BEN, gdy liczba neutrofilów jest większa

niż 1,5 G/l i liczba płytek krwi przekracza 75 G/l. W przypadku pojawienia się małopłytkowości co najmniej 3. stopnia według WHO wymagane jest zmniejszenie dawki leku. Brakuje zaleceń dotyczących rutynowego podawania G-CSF bądź stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej. Bendamustyna nie ogranicza możliwości kolekcji komórek macierzystych do autologicznego przeszczepienia (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Niezbadane są odległe skutki leczenia za pomocą BEN, takie jak wywoływanie wtórnych nowotworów, w tym zespołów mielodysplastycznych i białaczek.

### Bendamustyna — refundacja leczenia

W aktualnym załączniku do rozporządzenia ministra zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.>) BEN jest refundowana w leczeniu chorych na CLL (C91.1) w ramach katalogu chemioterapii. Wskazania katalogowe do refundacji BEN obejmują:

- 1) stadium choroby B lub C według klasyfikacji Binet — leczenie 1. rzutu u chorych, u których nie zaleca się stosowania schematów chemioterapii zawierających fludarabinę oraz
- 2) leczenie 2. i kolejnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym według skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie zawierało BEN.

Oporność nie jest zdefiniowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia, co daje szerokie możliwości interpretacyjne. Z punktu widzenia lekarza prowadzącego finansowanie leczenia w ramach katalogu chemioterapii jest najwygodniejszą formą refundacji, ponieważ płatnik nie narzuca dodatkowych (jak np. w programie lekowym) wymogów dotyczących monitorowania odpowiedzi i indywidualnego raportowania wyników leczenia. Prowadząc leczenie, trzeba się kierować wyłącznie wskazaniami medycznymi. Ponadto w takim systemie finansowania nie ma formalnych przeszkód, by rozliczać BEN w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi refundowanymi w CLL, w tym przede wszystkim z rytuksymabem (którego dotyczy mi.in. katalogowe wskazanie C91). Katalog chemioterapii obejmuje również leczenie wspomagające (G-CSF, erytropoetyny, immunoglobuliny dożylnie i podskórne, przetoczenia preparatów krwio pochodnych), które można sumować w ramach rozliczenia chemioterapii zawierającej BEN.

### Podsumowanie

Ponieważ współczesne schematy leczenia chorych na CLL umożliwiają jego indywidualizację zależnie od stanu klinicznego pacjenta, chorób współistniejących, wyników badań dodatkowych oraz sytuacji socjalno-ekonomicznej, BEN powinna być rozważana jako alternatywa terapeutyczna u osób obciążonych dodatkowymi schorzeniami, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku. Ponadto głównym wskazaniem do stosowania schematów opartych na BEN są przeciwwskazania do stosowania schematów zawierających fludarabinę. Przy podejmowaniu decyzji o rodzaju terapii istotną kwestią jest również rozważenie zakresu wskazań refundacyjnych.

### Piśmiennictwo

1. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute — Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
2. Korycka-Wolowiec A., Robak T. Pharmacokinetic evaluation and therapeutic activity of bendamustine in B-cell lymphoid malignancies. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2012; 8: 1455–1468.
3. García-Escobar I., Sepúlveda J., Castellano D., Cortés-Funes H. Therapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: state of the art and future perspectives. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 80: 100–113.
4. Dighiero G., Maloum K., Desablens B. i wsp. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1506–1514.
5. seer.cancer.gov. NCI Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program; SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp 15 maja 2014 roku.
6. Shanafelt T.D., Kay N.E. Comprehensive management of the CLL patient: a holistic approach. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2007: 324–331.
7. Boettcher S., Fischer K., Stilgenbauer S. i wsp. Quantitative MRD assessments predict progression free survival in CLL patients treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab — a prospective analysis in 471 patients from the randomized GCLLSG CLL8 Trial. *Blood* 2008; 112: abstrakt 326.
8. Robak T., Hus I., Błoński J. i wsp. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. — raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG–CLL. *Acta Haematol. Pol.* 2014; 45: 221–239.
9. Strumberg D., Harstrick A., Doll K., Hoffmann B., Seeber S. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 415–421.
10. 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.

11. Knauf W. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 165–174.
12. Cheson B.D., Rummel M.J. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1492–1501.
13. Kalaycio M. Bendamustine. *Cancer* 2009; 115: 473–479.
14. Leoni L.M., Bailey B., Reifert J. i wsp. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 309–317.
15. Gandhi V. Metabolism and mechanisms of action of bendamustine: rationales for combination therapies. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 4–11.
16. 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.
17. Preiss R., Teichert J., Seidel A. i wsp. Pharmacokinetics and toxicity profile of bendamustine in myeloma patients with end-stage renal disease. *Hematol. J.* 2003; 4 (supl. 1): abstrakt 394.
18. Preiss R., Sohr R., Matthias M., Brockmann B., Huller H. [The pharmacokinetics of bendamustine (Cytostasane) in humans]. *Pharmazie* 1985; 40: 782–784.
19. Matthias M., Preiss R., Sohr R., Possinger K. Pharmacokinetics of bendamustine in patients with malignant tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14: 458.
20. Owen J., Melhem M., D'Andrea D., Darwish M. Population pharmacokinetics of bendamustine and metabolites in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacol. Ther.* 2008; 83: S54–S55.
21. 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.
22. 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.
23. Eichhorst B., Dreyling M., Robak T., Montserrat E., Hallek M.; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (supl. 6): vi50–vi54.
24. Zelenetz A.D., Abramson J.S., Advani R.H. i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: 288–334.
25. Fischer K., Cramer P., Busch R. i wsp. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3559–3566.
26. Eichhorst B., Fink A.-M., Busch R. i wsp. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2013; 122: 526–526.
27. Montserrat E., Moreno C., Esteve J., Urbano-Ispizua A., Gine E., Bosch F. How I treat refractory CLL. *Blood* 2006; 107: 1276–1283.
28. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
29. Bernabei R., Venturiero V., Tarsitani P., Gambassi G. The comprehensive geriatric assessment: when, where, how. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2000; 33: 45–56.
30. Extermann M., Wedding U. Comorbidity and geriatric assessment for older patients with hematologic malignancies: a review of the evidence. *J. Geriatr. Oncol.* 2012; 3: 49–57.
31. Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W., Jackson B.A., Jaffe M.W. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914–919.
32. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179–186.
33. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.
34. Pamelee P.A., Thuras P.D., Katz I.R., Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in geriatric residential population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 43: 130–137.
35. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
36. Hallek M., Pflug N. State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Rev.* 2011; 25: 1–9.
37. 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: S86.
38. Aivado M., Schulte K., Henze L., Burger J., Finke J., Haas R. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 19–22.
39. Köppler H., Fuss H., Hurtz H.J. i wsp. Bendamustine plus mitoxantrone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a multicentre phase II study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br. J. Haematol.* 2012; 158: 238–241.
40. 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.
41. Lissichkov T., Arnaudov G., Peytchev D., Merkle K. Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 99–104.
42. 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.
43. 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.
44. 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. *Cancer* 2010; 116: 106–114.
45. 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.
46. Fischer K., Cramer P., Busch R. i wsp. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3209–3216.