

# BENDAMUSTIN UMJESTO KARMUSTINA PRI KONDICIONIRANJU KOD AUTOLOGNE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – USPOREDBA TOKSIČNOSTI I INFEKTIVNIH KOMPLIKACIJA

## USE OF BENDAMUSTIN INSTEAD OF CARMUSTIN IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION CONDITIONING – TOXICITY AND INFECTIOUS COMPLICATIONS COMPARISON

IVAN ZEKANOVIĆ<sup>1</sup>, NADIRA DURAKOVIĆ<sup>2</sup>, MARTINA MORIĆ PERIĆ<sup>1</sup>,  
SANDRA BAŠIĆ-KINDA<sup>2</sup>, DUBRAVKA SERTIĆ<sup>2</sup>, RANKA SERVENTI SEIWERTH<sup>2</sup>,  
SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK<sup>2,3</sup>, PAVLE RONČEVIĆ<sup>2</sup>, IVO RADMAN<sup>2</sup>, MARIJO VODANOVIĆ<sup>2</sup>,  
ALEN OSTOJIĆ<sup>2</sup>, GORAN RINČIĆ<sup>4</sup>, INES BOJANIĆ<sup>2</sup>, VLATKA PERIŠA<sup>3</sup>, DOMINIK LOZIĆ<sup>5</sup>,  
VEDRANA GAČIĆ<sup>6</sup>, IVANA BUDISAVLJEVIĆ<sup>7</sup>, IGOR AURER<sup>2</sup>

**Deskriptori:** Transplantacija krvotvornih matičnih stanica; Hodgkinova bolest – liječenje; Ne-Hodgkinov limfom – liječenje; Karmustin – nuspojave, terapijska primjena; Bendamustin – nuspojave, terapijska primjena; Kombinirani protutumorski kemoterapijski protokoli – terapijska primjena; Transplantacijsko kondicioniranje – metode; Mukozitis – etiologija; Trombociti – djelovanje lijeka; Autologna transplantacija

**Sažetak.** Unatrag nekoliko godina u hematologiji i onkologiji globalno sve češći problem postaje prikladna opskrba „starijim i manje zanimljivim“ kemoterapeutima. Zbog povremene nestašice karmustina, jednog od osnovnih kemoterapeutika pri kondicioniranju prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (ATKS) u oboljelih od limfoma, u našem se centru od 2016. godine on zamjenjuje bendamustinom. U ovom radu retrospektivno analiziramo tijek ATKS-a u 41 bolesnika koji su primili karmustin u sklopu protokola BeEAM te ga uspoređujemo s tijekom ATKS-a u 40 bolesnika koji su primili karmustin u sklopu protokola BEAM. Medijan oporavka vrijednosti neutrofila ( $> 0,5 \times 10^9/l$ ) u skupini koja je primila bendamustin iznosio je 11 dana, dok je u skupini kondicioniranoj karmustinom iznosio 10 dana. Medijan oporavka vrijednosti trombocita ( $> 20 \times 10^9/l$ ) bio je duži kod skupine koja je primala bendamustin (16 prema 13 dana) te su ti bolesnici bili duže ovisni o transfuzijama eritrocita (7 prema 5 dana). Infektivne komplikacije nisu bile češće nakon primjene bendamustina, ali smo nakon primjene karmustina imali veću pojavu mukozitisa II. – III. stupnja (35% prema 12%). Nakon primjene bendamustina zabilježen je jedan slučaj nefrotoksičnosti i kardiotoksičnosti terapije, dok kod primjene karmustina te komplikacije nisu zabilježene. Pri upotrebi bendamustina kod kondicioniranja u naših bolesnika u ovom trenutku nije utvrđena znatnija hematološka toksičnost u odnosu prema karmustinu, ali su prisutni dulji period oporavka vrijednosti trombocita te niža incidencija mukozitisa.

**Descriptors:** Hematopoietic stem cell transplantation; Hodgkin disease – therapy; Lymphoma, non-Hodgkin – therapy; Carmustine – adverse effects, therapeutic use; Bendamustine hydrochloride – adverse effects, therapeutic use; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use; Transplantation conditioning – methods; Mucositis – etiology; Blood platelets – drug effects; Transplantation, autologous

**Summary.** Inadequate supply of „old and less interesting“ chemotherapeutic agents is becoming a global issue in hemato-oncology today. In 2016 we were faced with occasional carmustin shortage, one of the most commonly used in autologous transplant conditioning regimens for lymphoma in our centre, so we decided to use bendamustin instead. We performed a retrospective analysis of 41 patients treated at our centre who had received bendamustin within BeEAM protocol and compared them with 40 patients who had received carmustin within BEAM protocol. Both protocols were used as conditioning protocols before autologous stem cell transplantation. Neutrophil recovery median following transplantation ( $ANC > 0,5 \times 10^9/l$ ) was 11 days in the bendamustin group in comparison to 10 days in the carmustin group. Platelets recovery median following transplantation ( $PLT > 20 \times 10^9/l$ ) was longer in the bendamustin group (16 vs. 13 days) as was blood transfusion dependency (7 vs. 5 days). Infectious complications were not more frequent after bendamustin, but grade II–III mucositis was more frequent in patients who received carmustin (35% vs. 12%). Follow-

Rad je izrađen u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

<sup>1</sup>Opća bolnica Zadar (Ivan Zekanović, dr. med.; Martina Morić Perić, dr. med.), <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Nadira Duraković, dr. med.; prim. Sandra Bašić-Kinda, dr. med.; prim. Dubravka Sertić, dr. med.; prim. Ranka Serventi Seiwerth, dr. med.; prof. dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; Pavle Rončević, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; Marijo Vodanović, dr. med.; Alen Ostojić, dr. med.; dr. sc. Ines Bojanić, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.), <sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera

u Osijeku, KBC Osijek (prof. dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; dr. sc. Vlatka Periša, dr. med.), <sup>4</sup>KBC Sestre milosrdnice, Zagreb (Goran Rinčić, dr. med.), <sup>5</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Dominik Lozić, dr. med.), <sup>6</sup>Sveučilišna klinička bolnica Mostar (Vedrana Gačić, dr. med.), <sup>7</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (Ivana Budisavljević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Zekanović, Odjel za hematologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar; e-mail: [ivan.zekanovic1@gmail.com](mailto:ivan.zekanovic1@gmail.com)

Primljeno 4. lipnja 2018., prihvaćeno 5. studenoga 2018.

ing bendamustin we had one reported case of nephrotoxicity and cardiac toxicity, not reported with carmustin. Bendamustin has shown similar hematologic toxicity compared to carmustin but a longer platelet recovery period and a lower mucositis incidence.

Liječ Vjesn 2018;140:303–306

Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ATKS) kojoj prethodi kondicioniranje kemoterapijom visokog intenziteta terapija je izbora u liječenju kemoosjetljivih limfoma u relapsu.<sup>1</sup> Prema podacima EBMT-a (engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) iz 2014. godine, učinjene su 20.704 autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica, od kojih 6004 bolesnicima koji su bolovali od ne-Hodgkinova limfoma te 1863 bolesnicima s Hodgkinovim limfomom. Podaci su prikupljeni iz 656 centara u 47 država,<sup>2</sup> što govori u prilog širokoj potrebi za ovakvim oblikom liječenja. Dosad se pri kondicioniranju najčešće upotrebljavao protokol BEAM koji kombinira primjenu karmustina, etopozida, citarabina i melfalana. Međutim, u svijetu se sve češće javlja problem nestašice i otežane nabave „starih i manje zanimljivih“ kemoterapijskih lijekova.<sup>3</sup> Jedan je od takvih lijekova i karmustin, čija je nabava posljednjih nekoliko godina otežana. S obzirom na povremene nestašice lijeka, centri u kojima se provodi transplantacija krvotvornih matičnih stanica počeli su primjenjivati brojne druge kemoterapijske protokole. Do sada su objavljeni rezultati studija koje su procjenjivale toksičnost protokola, ali i njihovu učinkovitost, mjerenu sveukupnim preživljenjem (OS) i vremenom do progresije bolesti (PFS), no riječ je o relativno malenim serijama bolesnika.<sup>4</sup> Tako se odabir protokola za kondicioniranje najčešće temelji na iskustvu pojedinog centra te u ovom trenutku ne postoji konsenzus koji protokol treba rabiti pri kondicioniranju kod autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u oboljelih od limfoma.<sup>5</sup> Od 2016. godine u KBC-u Zagreb pri kondicioniranju se prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi umjesto karmustina počeo primjenjivati bendamustin u sklopu protokola BeEAM (kombinacija bendamustina, etopozida, citarabina, melfalana). Bendamustin je bifunkcionalni, citotoksični spoj sa strukturalnom sličnošću alkilirajućim agensima i purinskim analogima. Rabi se u liječenju kronične limfocitne leukemije, indolentnih ne-Hodgkinovih limfoma, Hodgkinova limfoma i multiplog mijeloma. Učinkovit je i u bolesnika refraktornih na terapiju konvencionalnim alkilirajućim agensima.<sup>6</sup> Iako mehanizmi njegova djelovanja još nisu do kraja razjašnjeni, zna se da se poput drugih bifunkcionalnih alkilirajućih agensa križno veže za DNK te prekida vezu između jednostrukih i dvostrukih uzvojnica, dok su studije *in vitro* pokazale da kod bendamustina dolazi do dugotrajnijeg cijepanja veza u usporedbi s karmustinom i ciklofosfamidom.<sup>7</sup> U svojem smo centru dosad primijenili bendamustin pri kondicioniranju ukupno 41 bolesnika te smo, s obzirom na do sada limitiran broj objavljenih podataka o njegovu sigurnosnom profilu, učinkovitosti i toksičnosti,<sup>11,12</sup> odlučili učiniti retrospektivnu analizu rezultata u usporedbi s prethodno rabljenim karmustinom.

### Bolesnici i metode

Retrospektivno smo analizirali podatke bolesnika liječenih u našem centru koji su primali bendamustin pri kondicioniranju prije autologne transplantacije krvotvornih

matičnih stanica od 2016. do kraja 2017. godine te ih usporedili s 40 uzastopnih bolesnika što su primili karmustin pri kondicioniranju u prethodnom periodu, od 2014. do kraja 2015. godine. Svi su bolesnici prije transplantacije postigli najmanje parcijalnu remisiju osnovne bolesti osim jednog bolesnika, liječenog zbog T-staničnog ne-Hodgkinova limfoma, koji je nakon provedene dvije linije kemoterapije i dalje imao prisutnu infiltraciju koštane srži osnovnom bolešću.

Značajke bolesnika, stadij bolesti i linije terapije prikazani su na tablici 1.

Tablica 1. Kliničke značajke bolesnika  
Table 1. Patients clinical characteristics

	BEAM (N = 40)	BeEAM (N = 41)
Muškarci/Men	14 (35%)	22 (53%)
Žene/Women	26 (65%)	19 (46%)
Hodgkinov limfom /Hodgkin lymphoma	11 (27%)	11 (25%)
Ne-Hodgkinov limfom /Non-Hodgkin lymphoma	29 (72%)	30 (73%)
Stadij bolesti/Disease stage:		
Kompletna remisija /Complete remission	26 (65%)	24 (58%)
Parcijalna remisija /Partial remission	14 (35%)	16 (39%)
Refraktorna bolest /Refractory disease	0	1 (2%)
Linija terapije/Line of therapy:		
1.	10 (25%)	13 (31%)
2.	25 (64%)	23 (56%)
3.	3 (7%)	4 (9%)
4.	2 (5%)	1 (2%)

Kondicioniranje protokolom BEAM provedeno je karmustinom u dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> jednokratno (-7 dana), etopozidom u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 4 dana (od -6 do -3 dana), citarabinom u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati tijekom 4 dana (-6 do -3 dana) te melfalanom u dozi od 140 mg/m<sup>2</sup> -2 dana. Svi su bolesnici nakon ATKS-a primali filgrastim u dozi od 5 µg/kg tjelesne težine na dan do oporavka vrijednosti neutrofila.

Kondicioniranje protokolom BeEAM provedeno je bendamustinom u dozi od 160 mg/m<sup>2</sup> tijekom 2 dana (-7 i -6 dana), etopozidom u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> na dan tijekom 4 dana (od -6 do -3 dana), citarabinom u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati tijekom 4 dana (-6 do -3 dana) te melfalanom u dozi od 140 mg/m<sup>2</sup> -2 dana. Svi su bolesnici nakon ATKS-a primali filgrastim u dozi od 5 µg/kg tjelesne težine na dan do oporavka vrijednosti neutrofila. Tijekom perioda aplazije svi su bolesnici boravili u jednokrevetnim sobama u režimu obrnute izolacije i dobivali antifungalnu, antibakterijsku i antiviralnu profilaksu prema institucionalnom protokolu. Razina hemoglobina transfuzijskom je potporom održavana > 80 g/l, a razina trombocita > 15 × 10<sup>9</sup>/l. Tijekom hospitalizacije bolesnicima su svakodnevno praćeni osnovni laboratorijski para-

metri i klinički su nadzirani radi ranog otkrivanja simptoma infekcija i toksičnosti.

Odgovor bolesti na terapiju procijenjen je prema Chesonovim kriterijima.<sup>8</sup> Toksičnost je procijenjena s pomoću CTCAE v4.0 (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).<sup>9</sup> Kliničke karakteristike bolesnika prikazane su deskriptivnom statistikom. Za usporedbu infektivnih komplikacija i toksičnosti upotrijebljena je statistička analiza  $\chi^2$ -testom, dok je za analizu vremena oporavka neutrofila, trombocita, eritrocita i broja limfocita pri otpustu te razdoblja do otpusta iz bolnice upotrijebljen Mann-Whitneyev test.

### Rezultati

Medijan infundiranih stanica CD34+ kod bolesnika koji su primili karmustin nije bio znatno viši od onog u skupine što je primala bendamustin ( $7,07 \times 10^6/\text{kg TT}$  prema  $7,06 \times 10^6/\text{kg TT}$ ), dok je medijan dana oporavka broja neutrofila ( $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) u skupini koja je primila karmustin iznosio 10 (9 – 16) dana, a kod bolesnika što su primili bendamustin oporavak broja neutrofila ( $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) iznosio je 11 (8 – 18) dana pri čemu razlika nije bila statistički značajna ( $P = 0,11$ ). Oporavak vrijednosti trombocita ( $> 20 \times 10^9/\text{l}$ ) kod skupine koja je primala karmustin iznosio je 13 (7 – 27) dana, a u bolesnika što su primili bendamustin 16 (8 – 30) dana čime je postignuta statistička značajnost ( $P = 0,004$ ). Jednak broj bolesnika u obje skupine bio je ovisan o transfuzijskoj potpori koncentratima eritrocita, ali je skupina koja je primala bendamustin dulje bila ovisna o transfuzijama koncentrata eritrocita (medijan 7 (4 – 20)) dana u usporedbi sa skupinom što je primala karmustin (medijan 5 (4 – 19)) dana ( $P = 0,2$ ). Kod skupine koja je primala karmustin 29 bolesnika (72%) imalo je dokumentiranu infekciju (27 (93%) sepsu i 2 (6%) bolesnika pneumoniju), dok je kod 9 (22%) bolesnika zabilježena febrilna neutropenija. U skupini koja je primila bendamustin 26 (63%) bolesnika imalo je dokumentiranu infekciju (16 (61%) sepsu, 3 (11%) pneumoni-

ju, 6 (23%) infekciju urinarnog trakta, a jedan bolesnik imao je apsces vrata), dok smo kod 9 (22%) bolesnika zabilježili epizodu febrilne neutropenije. Infektivne komplikacije nisu bile češće kod bolesnika koji su primali bendamustin ( $P = 0,38$ ). U 14 (35%) bolesnika koji su primili karmustin zabilježen je mukozitis, od čega je njih 13 imalo mukozitis II. stupnja, a jedan bolesnik III. stupnja (trebala mu je totalna parenteralna prehrana), dok je u skupini što je primala bendamustin razvoj mukozitisa II. stupnja zabilježen kod 5 (12%) bolesnika. Pojava mukozitisa bila je češća kod bolesnika koji su primali karmustin (35% prema 12%,  $P = 0,01$ ). Medijan dana do otpusta iz bolnice iznosio je 16 (raspon 12 – 26) dana kod skupine koja je primala karmustin, što je za dan kraće od skupine na bendamustinu u koje je medijan dana do otpusta iz bolnice iznosio 17 (raspon 11 – 32) dana. Broj limfocita pri otpustu bio je veći u skupini koja je primala karmustin ( $0,82 \times 10^9/\text{l}$  prema  $0,62 \times 10^9/\text{l}$ ,  $P = 0,68$ ). Skupina koja je primala bendamustin imala je po jedan slučaj kardiotoksičnosti III. stupnja i nefrotoksičnosti II. stupnja, no te komplikacije nisu zabilježene kod skupine što je primala karmustin. U toj smo skupini imali jedan smrtni slučaj povezan s autolognom transplantacijom, dok su u skupini koja je primala bendamustin bila dva takva smrtna slučaja. Rezultati su detaljno prikazani na tablici 2.

### Rasprava

Nakon 2 godine primjene bendamustina u sklopu kondicioniranja koje prethodi autolognoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica učinjena je retrospektivna analiza bolesnika radi usporedbe toksičnosti bendamustina u odnosu prema dotad upotrebljavanom karmustinu. Iako smo kod bolesnika koji su primali bendamustin zabilježili duži period aplazije koštane srži, infektivne komplikacije i epizode febrilne neutropenije nisu bile češće od onih u skupini koja je primila karmustin. U studiji koju su proveli Visani i sur.<sup>10</sup> uspoređivana je toksičnost ovisna o dozi

Tablica 2. Oporavak broja neutrofila i posttransplantacijske komplikacije  
Table 2. Neutrophil recovery and post-transplant complications

	BEAM (N = 40)	BeEAM (N = 41)	P-vrijednost P value
Broj stanica CD 34+/Number of CD34+ cells ( $\times 10^6/\text{kg TT}$ )	7,07 (2,47 – 32,22)	7,06 (2,68 – 23,7)	
Oporavak broja neutrofila/Neutrophil recovery time ( $\text{ANC} > 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) (dan/day)	10 (9 – 16)	11 (8 – 18)	$P = 0,11$
Oporavak broja trombocita/Platelet recovery time ( $\text{trc} > 20 \times 10^9/\text{l}$ ) (dan/day)	13 (7 – 27)	16 (8 – 30)	$P = 0,004$
Potreba za transfuzijama koncentrata eritrocita/Red blood cell transfusion-dependency	25 (65%)	27 (65%)	$P = 0,75$
Trajanje transfuzijske potpore koncentratima eritrocita/Red blood cell transfusion-dependency duration (dan/day)	5 (4 – 17)	7 (4 – 20)	$P = 0,2$
Dokumentirana infekcija/Documented infections	29 (72%)	26 (63%)	$P = 0,38$
Febrilna neutropenija/Febrile neutropenia	9 (22%)	9 (21%)	$P = 0,95$
Mukozitis/Mucositis	14 (35%)	5 (12%)	$P = 0,001$
II. stupanj/Grade II	3 (7%)	5 (12%)	
III. stupanj/Grade III	1 (2%)	0	
Nefrotoksičnost/Nephrotoxicity	0	1 (2%) II. stupanj/Grade II	
Kardiotoksičnost/Cardiotoxicity	0	1 (2%) III. stupanj/Grade III	
Premještanje u jedinicu intenzivnog liječenja/Transfer to the intensive care unit	0	1 (2%)	
TRM	1 (2%)	2 (4%)	$P = 0,57$
Trajanje hospitalizacije/Duration of hospitalization (dan/day)	16 (12 – 26)	17 (11 – 32)	$P = 0,61$
Broj limfocita pri otpustu/Number of lymphocytes at hospital discharge ( $\times 10^9/\text{l}$ )	0,82	0,62	$P = 0,64$

Objašnjenje kratica/Abbreviations:

TT = tjelesna težina/body weight; TRM = smrtni ishod povezan s liječenjem/treatment-related mortality

kod 43 bolesnika koji su primili bendamustin prema protokolu BeEAM (160 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup> i 200 mg/m<sup>2</sup> na dane -7 i -6). U tom je istraživanju medijan oporavka broja neutrofila iznosio 10 dana (8 – 12), dok povišenje doze bendamustina nije dovelo do znatnijeg povišenja incidencije kardiotoksičnosti, nefrotoksičnosti III. – IV. stupnja te nisu zabilježeni smrtni ishodi povezani s transplantacijom. Prema nedavno objavljenoj francuskoj multicentričnoj studiji, provedenoj na 474 bolesnika s medijanom doze bendamustina od 197 mg/m<sup>2</sup> (50 – 250) na dane -7 i -6, zabilježeni su mukozitis (83,5%), gastroenteritis (53%), kožna toksičnost (34%), kolitis (29%), hepatotoksičnost (19%), pneumonitis (5%), poremećaj srčanog ritma (4%) i nefrotoksičnost iznad II. stupnja (27,9%). Ujedno je provedena multivarijatna analiza prema kojoj su kronična renalna insuficijencija i doza bendamustina viša od 160 mg/m<sup>2</sup> nezavisni prognostički čimbenici za akutno zatajenje bubrega.<sup>11</sup> U studiji koju su proveli Saleh i sur. bolesnici koji su primali bendamustin u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> imali su duže trajanje febriliteta i više proljeva.<sup>12</sup> U našoj skupini bolesnika pri primjeni bendamustina zabilježili smo jedan slučaj nefrotoksičnosti II. stupnja, a kod jednog bolesnika kardiotoksičnost III. stupnja: bolesnik je dobio supraventrikularnu tahikardiju koja je liječena medikamentno. Prema analizi provedenoj 2015. godine u Francuskoj, koja je uspoređivala toksičnost u 29 bolesnika što su primali bendamustin u sklopu protokola BeEAM i 58 bolesnika koji su primali karmustin u sklopu protokola BEAM, pri ukupnoj dozi bendamustina od 400 mg/m<sup>2</sup> zabilježena je nefrotoksičnost u periodu do dana reinfuzije matičnih stanica kod 9 (31%) bolesnika na bendamustinu, dok je u skupini koja je primala karmustin nefrotoksičnost zabilježena kod 3 (5%) bolesnika. U istom istraživanju zabilježena je i viša incidencija kardiotoksičnosti kod primjene bendamustina (10% prema 2%). Zbog zabilježene toksičnosti u istom je centru poslije odlučeno sniženje doze bendamustina na 160 mg/m<sup>2</sup> tijekom 2 dana uz pojačanu parenteralnu hidraciju prije početka kondicioniranja,<sup>13</sup> što je doza jednaka onoj koja je primijenjena u našem istraživanju.

### Zaključak

Primjena bendamustina prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica kod naših bolesnika nije pokazala znatniju hematološku toksičnost i nije zabilježen porast infektivnih komplikacija u odnosu prema skupini koja je primila karmustin. Pojava kardiotoksičnosti i ne-

frotoksičnosti uz bendamustin, očekivano s obzirom na objavljene podatke, svakako upućuje na potrebu pojačanog opreza pri primjeni bendamustina u kondicioniranju te eventualnu redukciju doze u bolesnika s prethodno zabilježenim teškoćama ili komorbiditetima.

### LITERATURA

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A i sur. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540–5.
2. Passweg JR, Baldomero H, Bader P i sur. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–92.
3. Maiolino A, Simões BP, de Castro CG Junior i sur. Paradoxes of hematology: When the old disappears and the new does not arrive. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39:1–3.
4. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K i sur. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(7):941–9.
5. Fernandez HF, Escalón MP, Pereira D, Lazarus HM. Autotransplant conditioning regimens for aggressive lymphoma: are we on the right road? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:505–13.
6. Leoni LM, Bailey B, Reifert J i sur. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):309–17.
7. 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(4):415–21.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME i sur.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86.
9. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostupno na: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
10. Visani G, Malerba L, Stefani PM i sur. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011;118:3419–25.
11. Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E i sur. Bendamustine – based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): Results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Am J Hematol* 2018;93:729–35.
12. Saleh K, Danu A, Koscielny S i sur. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. *Leuk Lymphoma* 2018;59(11):2580–7.
13. Garcia S, Coso D, Schiano de Collella JM i sur. Bendamustine-based conditioning for non-Hodgkin lymphoma autologous transplantation: an increasing risk of renal toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(2):319–21.

