

# Bendamustina

Bezares RF, Solessi MS, Ledesma LI

Hospital General de Agudos Dr. T. Alvarez. CABA

E-mail raybezares@gmail.com



**NUEVAS  
DROGAS**

Fecha de recepción: 20/10/2012  
Fecha de aprobación: 06/11/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 3: 193-199  
Septiembre-Diciembre, 2012

## Resumen

Aunque en los últimos 20 años se han alcanzado grandes progresos en la terapéutica de las neoplasias linfoides con la introducción de regímenes de poliquimioterapia y la adición de agentes biológicos, todavía constituye un desafío encontrar combinaciones más efectivas y menos tóxicas que produzcan remisiones completas prolongadas y sean útiles incluso en pacientes recaídos o con enfermedad refractaria. La bendamustina, un agente alquilante potente y potencialmente bifuncional, se introduce como una nueva opción para el manejo de estas neoplasias. Este fármaco posee un mecanismo de acción antitumoral complejo y diferente al de los otros agentes alquilantes que le permite funcionar incluso frente a la presencia de mutaciones de la p53. Ha demostrado actividad frente a LLC, LCM y LNH indolentes, tanto en pacientes vírgenes de tratamiento como en refractarios a quimioterapias convencionales y además, ha probado tener sinergismo con rituximab.

**Palabras claves:** Bendamustina, LLC, LNH, quimioterapia

## Abstract

While in the past 20 years were made great progress in the therapy of lymphoid neoplasms with the introduction of combination chemotherapy regimens and the addition of biological agents, is still a challenge to find combinations more effective and less toxic that produce complete and prolonged remissions even in patients with relapsed or refractory disease. Thus bendamustine, is introduced as a new option for the management of these neoplasms. This drug has a complex antitumor mechanism of action that allows function even against the presence of p53 mutations. It has demonstrated activity against CLL, MCL and indolent NHL, both in naive patients as in refractory

to conventional chemotherapies, and also has also proven to be synergistic with rituximab.

**Key words:** Bendamustine, CLL, NHL, chemotherapy

## INTRODUCCIÓN E HISTORIA DEL DESARROLLO DE LA BENDAMUSTINA

Corría el año 1963 cuando, durante el apogeo de la guerra fría, se cerraron las fronteras de Alemania del Este a las escasas drogas oncológicas disponibles provenientes desde Europa occidental y Norteamérica, lo que llevó a las autoridades de la República Democrática Alemana a encargar el desarrollo de una nueva molécula a los científicos Ozegowsky y Krebs. La intención de éstos fue producir una mostaza nitrogenada menos tóxica pero no menos efectiva que otros alquilantes, sintetizando la 4-(5-[bis(2-cloroetil) amino]-1metil-2-Benzimidazolyl)hidrocloro ácido butírico, o simplemente bendamustina (Be)<sup>1</sup>. Esta droga, que fue desarrollada hace ya más de 40 años, estuvo disponible para su estudio y utilización recién en 1990 cuando se produjo la reunificación de este país. Desde ese momento son muchos los estudios que se han realizado con Be en los cuales se han obtenido importantes respuestas en una variedad de neoplasias "B" y tumores sólidos<sup>2</sup>.

## Estructura molecular y mecanismo de acción

La particular estructura híbrida de la Be contiene 3 componentes activos (Figura 1): el grupo cloroetila-

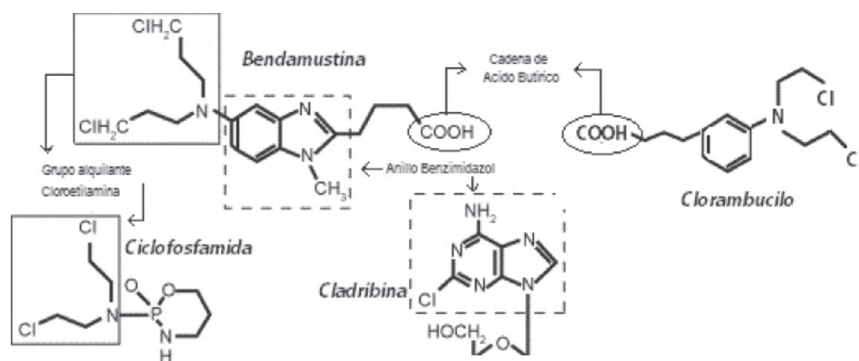


Fig. 1.- Estructura química. Comparación con Cl, CFM y cladribina.

mino, alquilante común a otros agentes como la ciclofosfamida (CFM), el clorambucilo (Cl) y el melfalán; la cadena de ácido butírico, que también comparte con el Cl y; el anillo benzimidazol, que estabiliza la molécula y podría conferirle una actividad antitumoral única, con cierto efecto de antimetabolito debido a su similitud con los análogos de nucleósidos<sup>2</sup>. La Be, así como otros agentes alquilantes, induce entrecruzamiento de las hebras de ADN (principalmente intracadena) distorsionando la doble hélice, lo cual impide su replicación y transcripción, llevando a la muerte celular de no mediar mecanismos reparadores<sup>3</sup>. En respuesta a la exposición a Be se ha observado una mayor proporción de células detenidas en Fase S (con objetivo de reparar el ADN mediante la activación de la vía de escisión de bases) lo cual sugiere que a concentraciones equitóxicas, Be induce un profundo y sostenido daño a la doble cadena (por alteración en los sistemas de reparación) cuando se la compara con carmustina, Cl y CFM. Por otra parte, exhibe baja inducción de aberraciones cromosómicas en las células hematopoyéticas de la médula ósea. En cuanto a la acción de antimetabolito que le conferiría el anillo benzimidazol, aún no existe evidencia científica suficiente como para afirmar que Be tendría un efecto "dual", combinando el efecto de los alquilantes con el de los antimetabolitos<sup>4</sup>.

En un ensayo piloto realizado en el IMEX, CONICET (Nannini P y col, datos no publicados), se cultivaron células "in vitro" de dos pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) con diferentes dosis de Be. Se observó una mayor sensibilidad de los linfocitos "B" en relación a "NK" o "T", y dentro de estos últimos una mayor sensibilidad de la subpoblación "T" CD8<sup>+</sup>. Al comparar con fludarabina (Flu) no se observaron diferencias significativas entre la muerte celular de los linfocitos "B" entre las drogas, sin embargo se observó una diferencia significativa

en la viabilidad de las células "T" a las 48 y 72 hs en favor de Be, lo cual podría inferir que dicha droga resulta menos nociva para el sistema "T".

La Be demostró una particular forma de inducir una variedad de genes proapoptóticos dependientes de p53, incremento en la expresión de genes involucrados en la reparación del ADN y una importante regulación negativa en genes relacionados con los controles de los pasos mitóticos en comparación con CFM y Cl<sup>5</sup>. El tratamiento con Be induce la expresión de p21 y NOXA, genes inductores de apoptosis dependientes de P53, en una manera superior a la observada con CFM o Cl. También se observa aumento en la expresión de p53 total, p53 fosforilada y Bax superior a los otros agentes alquilantes con los cuales fue comparada. Estos hallazgos sugieren que Be es un potente inductor de apoptosis por medio de mecanismos dependientes de p53. A fin de dilucidar si este fármaco cuenta con otros mecanismos de inducción a la apoptosis se realizó un estudio preclínico utilizando 13 líneas celulares de LLC y Linfoma de Manto (LCM) en donde se demostró que Be es capaz de inducir apoptosis por vías dependientes e independientes de caspasas, lo que demuestra que la droga puede inducir apoptosis en células con alteraciones funcionales de p53<sup>6</sup>. En las líneas celulares que presentan p53 activa, B induce la expresión de PUMA y NOXA, en cambio en células con mutación de p53 induce expresión de NOXA pero no de PUMA, con activación de Bax y Bak. Estos mecanismos condicionan despolarización de la membrana mitocondrial, activación de caspasa 3 y generación de stress oxidativo lo cual promueve la liberación de factores inductores de apoptosis (AIF) que conducen a la vesiculización y contracción de la membrana nuclear, primeros pasos de la apoptosis. Estos estudios demuestran que Be actúa de manera sinérgica con los análogos de nucleósidos y esta

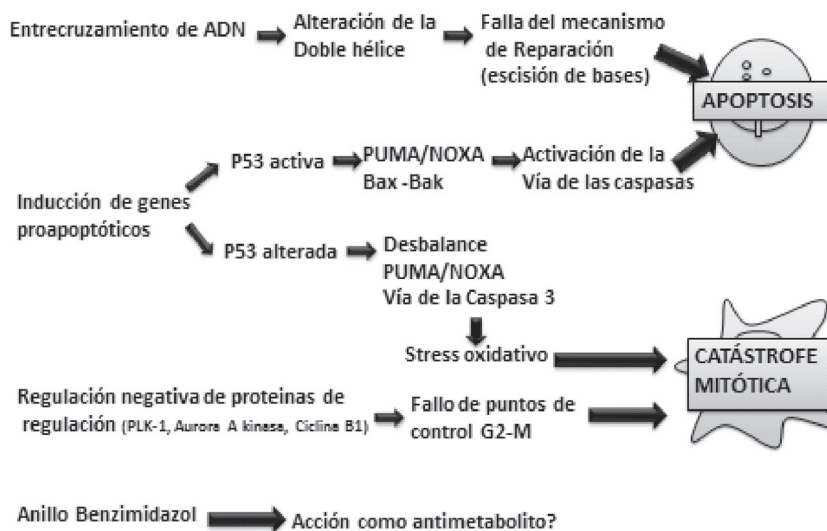


Fig. 2.– Mecanismo de acción de la Bendamustina.

combinación resulta efectiva en las líneas celulares de LLC y LCM con p53 mutada que son resistentes a la quimioterapia convencional<sup>6</sup>. Por último, el perfil génico de las células expuestas a Be evidenció una regulación negativa en varias proteínas críticas para el pasaje de la Fase G2 a M incluyendo la polo-like kinasa 1 (PLK1), Aurora A kinasa y ciclina B1<sup>5,6</sup>. Esto conduce a un fallo en los puntos de control G2-M por lo que las células activan la apoptosis mediante una vía denominada “catástrofe mitótica” que ocurre durante la transición metafase/anafase y se caracteriza por producir necrosis<sup>7</sup>.

Todos estos hallazgos sugieren que Be presentaría un mecanismo de acción antitumoral multifacético y diferente al de los otros agentes alquilantes causando un extenso y prolongado daño del ADN (primariamente mediante el entrecruzamiento) seguido por otros tres mecanismos secundarios: (1) inhibición de varios puntos de chequeo de la mitosis; (2) reparación ineficiente del ADN; y (3) activación de la apoptosis por mecanismos dependientes de la p53 (Figura 2)<sup>6</sup>. Como resultado las células ingresan a la mitosis con extenso daño del ADN desencadenando la “catástrofe mitótica”. La inducción de la catástrofe mitótica en conjunto con la activación de la vía intrínseca de la apoptosis podrían explicar la actividad que muestra este fármaco in vitro frente a células resistentes a otros y, además sugiere la existencia de combinaciones potencialmente sinérgicas como por ejemplo con análogos de purinas y otros alquilantes<sup>6,7</sup>. En estudios preclínicos demostró un efecto sinérgico con rituximab (R), lo cual apoyó el

diseño de estudios clínicos que combinan estos dos agentes<sup>8,9</sup>. Por último se podría concluir que Be, debido a su particular forma de interacción con el ADN, presenta resistencia cruzada incompleta con otros alquilantes, y no presenta resistencia cruzada con otros citotóxicos, demostrando actividad frente a Linfomas No Hodgkin (LNH) refractarios a quimioterapias convencionales como CFM, doxorubicina, etopósido y cisplatino<sup>4,5</sup>.

### Farmacocinética

La Be presenta un importante metabolismo hepático por el citocromo P450 de donde se generan 2 metabolitos, la gamahidroxi-bendamustina cuya actividad antitumoral es similar a la droga sin metabolizar y, la N-demetilbendamustina con una citotoxicidad de 5 a 10 veces menor<sup>10</sup>. Luego de aplicación IV el 95% se une a albúmina y se inactiva. Solo la droga libre es activa. Aproximadamente del 20 al 30% de la droga se elimina por orina y el 40% se excreta por vía biliar<sup>11</sup>. Presenta vida media corta, de 30 a 40 minutos<sup>12</sup>. Los estudios farmacocinéticos no han evidenciado acumulación y su depuración no se ve alterada en pacientes con insuficiencia moderada hepática ni renal, sin embargo, dada la falta de evidencia y ensayos clínicos, se debe evitar el uso de dicha molécula en pacientes con clearance de creatinina  $\leq 40$  ml/hora, con elevación de las transaminasas 2.5 veces de los valores normales, o cuando la bilirrubina exceda el triple de su valor máximo considerado normal<sup>12</sup>.

En los diversos estudios que se han realizado a fin de determinar la dosis y esquema óptimos se ha concluido que la dosis varía de 70 a 120 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 cada 4 semanas. Debe individualizarse la misma según las características del paciente, ya que es de vital importancia considerar si este fármaco será utilizado en primera línea o en pacientes que ya recibieron tratamientos previos, como también si se lo combinará con otras drogas como el R dado que éste tiende a aumentar su toxicidad hematológica<sup>12</sup>. En LLC la dosis es de 100 mg/m<sup>2</sup> cuando es utilizada como monoterapia en primera línea o en recaídos/refractarios que no recibieron Flu; por otro lado se utiliza 90 mg/m<sup>2</sup> en primera línea cuando se asocia con R. Se disminuye la dosis a 70 mg/m<sup>2</sup> para pacientes con LLC recaídos/refractarios si recibieron Flu previamente o si se va a asociar R. En LNH recaídos/refractarios se utiliza 120 mg/m<sup>2</sup> como monoterapia y 90 mg/m<sup>2</sup> cuando se asocia a R. Con respecto al esquema, el fraccionamiento en 2 días mejora la tolerabilidad. Se considera 260 mg/m<sup>2</sup> como la máxima dosis tolerada, con toxicidad cardiovascular encima de ella<sup>13</sup>.

### Toxicidad de la bendamustina

Por lo general Be es bien tolerada siendo la toxicidad hematológica la más importante. Friedberg y col<sup>14</sup> reportaron un 47% de neutropenia grado 3-4 (con sólo un 7% de neutropenias febriles), trombocitopenia grado 3-4 en el 24% y anemia grado 3 en un 9%. Dentro de las toxicidades no hematológicas más frecuentes se hallan las náuseas, fatiga, vómitos, fiebre, diarrea y constipación, la mayoría de grado moderado. Kahl y col<sup>15</sup> reportaron que el 40% de los pacientes requirieron reducción de la dosis por la presencia de efectos adversos, principalmente neutropenia y trombocitopenia. El 61% presentaron neutropenia grado 3-4 y el 25% trombocitopenia grado 3-4 constituyendo ésta la principal causa de discontinuidad del tratamiento (9%). Se estima que el 2 al 3% de los pacientes presentan rash cutáneo, generalmente en el primer ciclo, con buena respuesta al tratamiento con corticoides y antihistamínicos.

Debido que Be tiene un efecto alquilante la aparición de segundas neoplasias es un efecto adverso potencial. Rummel y col<sup>16</sup> reportaron recientemente en el estudio STIL NHL 1 la ausencia de segundas neoplasias en un período de observación de 4 años. Serán necesarios estudios con seguimiento a largo plazo a fin de determinar la frecuencia de estas complicaciones.

### Rol emergente en el manejo de neoplasias linfoproliferativas

**LLC.** El rol de Be en la LLC se encuentra en continua evolución. Los primeros estudios fueron realizados en pacientes con enfermedad recaída/refractaria, administrando 50 o 60 mg/m<sup>2</sup> (según la edad) por 5 días consecutivos cada 28 días. Se obtuvieron respuestas globales (RG) 75% con 36% de remisiones completas (RC), pero este esquema resultó ser mielotóxico (51% de leucopenia grado 3-4 con 13% de muerte por sepsis)<sup>17</sup>. Luego se estudiaron esquemas con 70 mg/m<sup>2</sup> o 100 mg/m<sup>2</sup> por 2 días cada 28 días demostrándose RG de 56-67%, con RC en 13-29%<sup>17,18</sup>.

El Grupo Alemán inició un estudio randomizado fase II comparando Be (100 mg/m<sup>2</sup>, por 2 días cada 28 días) con Flu (25 mg/m<sup>2</sup>, por 5 días cada 28 días) en pacientes vírgenes de Flu recaídos a un esquema previo (principalmente CI), obteniéndose RG del 78% (RC 29%) y supervivencia libre de progresión (SLP) de 83 semanas en la rama Be en comparación con RG 65% (RC 10%) con SLP de 64 semanas en la rama Flu. Se presentó una mayor incidencia de toxicidad hematológica grado 3-4 con Be pero sin diferencias en la ocurrencia de infecciones en ambas ramas. Con estos resultados la Be se posicionó como una alternativa razonable en segunda línea<sup>19</sup>.

De manera similar Be también demostró buena actividad como monoterapia en pacientes vírgenes de tratamiento. En un estudio fase III, abierto y aleatorizado realizado por Knauf y col<sup>18</sup> se comparó Be (100 mg/m<sup>2</sup>, por 2 días cada 28 días) con CI (0.8 mg/kg, días 1 y 15 cada 28 días) en 319 pacientes con enfermedad avanzada (Binet B o C). La media de edad fue de 64 años. Se obtuvo RG de 68% (RC 31%) en la rama Be en comparación con 31% (RC 2%) con CI (P < 0.0001). También se demostró que el tratamiento con Be prolongó la SLP (21.2 meses versus 8.8; P < 0.0001) y el tiempo libre de tratamiento. Si bien se detectó una mayor incidencia de toxicidad hematológica con Be (en particular linfopenia) la tasa de infecciones fue relativamente baja en ambas ramas (8% versus 3%). Estos resultados fueron la base para que la FDA apruebe Be para LLC en 1ª línea.

Con respecto a la combinación con R todavía no se han realizado estudios que comparen RB versus FCR en 1ª línea. El Grupo Alemán realizó un estudio multicéntrico fase II donde se comparó la combinación de Be (70 mg/m<sup>2</sup>, por 2 días) con R (375mg/m<sup>2</sup> en el primer ciclo y 500 mg/m<sup>2</sup> en los subsecuentes) en 81 pacientes con LLC recaída/refractaria<sup>20</sup>. El esquema fue bien tolerado (sólo 12% desarrollaron



neutropenia grado 3-4, con 4% de muertes por infecciones). Se detectaron 77% de RG (14,5% RC) incluso en 7 de 9 pacientes refractarios a esquemas con Flu. Se obtuvo un 44% de RG en el grupo de pacientes con delección 17p. En base a estos buenos resultados actualmente el mismo grupo inició un estudio similar en 117 pacientes vírgenes de tratamiento utilizando Be 90 mg/m<sup>2</sup> por 2 días y R con igual esquema por 6 ciclos<sup>21</sup>. Se han obtenido 91% de RG (33% de RC), el 76% logró mantener la respuesta luego de 18 meses del tratamiento, y el 43% de los pacientes con delección 17p obtuvieron respuesta parcial (RP). Estos resultados son favorablemente comparables con los obtenidos con FCR en primera línea. Actualmente el mismo grupo está realizando un estudio Fase III randomizado, multicéntrico, comparando 6 ciclos de RBe con FCR en pacientes vírgenes de tratamiento (NCT00769522). Así también existe otro estudio en curso que compara RBe con R-Cl en primera línea (NVT01056510).

**Linfoma Folicular (LF) y Linfoma de Manto.** La Be ha demostrado ser altamente efectiva en el tratamiento del LNH indolente recaído/refractario y del LCM aún en aquellos refractarios a R o que recibieron tratamiento previo con otros alquilantes<sup>14,22,23</sup>. De acuerdo a estas demostraciones, Be actualmente se ha convertido en una alternativa efectiva en pacientes que han progresado luego de recibir tratamiento con R-CHOP.

En un estudio donde se utilizó Be 120 mg/m<sup>2</sup> (por 2 días, cada 21 días) en pacientes con LNH indolente recaídos/refractarios, se obtuvo 73% de RG (RC11%)<sup>22</sup>. Más recientemente Friedberg y col<sup>14</sup> realizaron un estudio fase II sobre pacientes con LNH indolente refractarios a un esquema con R, el 80% en estadios III-IV y el 20% con LNH transformado. Reportaron 77% de RG (RC del 15% con 19% de RC no confirmadas) y la SLP fue de 8.3 meses en los pacientes con LNH indolente. En base a estos resultados se planificó un estudio fase III donde se utilizó Be como monoterapia en 100 pacientes con linfomas indolentes (LF 62%; LLC 16%; LNH marginal 21%) politratados (refractarios a esquemas con R), la mayoría en estadios avanzados (III-IV 76%). Se obtuvo 75% de RG (17% de RC) con una SLP de 9 meses. Se detectó un 61% de neutropenia grado 3-4, sin muertes relacionadas a infecciones<sup>23</sup>. Analizando los resultados de estos 3 estudios se evidencia que la Be es altamente efectiva en LNH refractarios a esquemas con R solo o asociado en distintas combinaciones (incluyendo otros alquilantes), con actividad comparable a la de la radioinmunoterapia<sup>24</sup>.

También se han testeado combinaciones con Flu en pacientes con LNH recaído/refractario, pero este

esquema no ha resultado eficaz dada la alta toxicidad hematológica que produce<sup>25</sup>. Por el contrario, el esquema RBe ha arrojado resultados promisorios con buena tolerancia. Existen dos estudios fase II donde se utilizó Be (90 mg/m<sup>2</sup>, días 2 y 3 cada 28 días) con R (375 mg/m<sup>2</sup> día 1) en los cuales se obtuvieron resultados similares. El estudio conducido por el Grupo de Estudio de Linfomas Indolentes (StiL) enroló 64 pacientes con LNH (LF, LCM, Linfoma Marginal y Linfoma Linfoplasmocítico)<sup>8</sup>. Se obtuvo RG del 90% (RC 60%, 50% en los pacientes con LCM) con SLP de 24 meses y sólo 16% de leucopenia grado 3-4. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio multicéntrico realizado sobre 66 pacientes recaídos a esquemas previos que incluyeran o no R<sup>9</sup>. Notablemente, aquellos pacientes previamente tratados con R presentaron un 86% de RG (35% RC). Finalmente Weide y col<sup>26</sup> combinaron RBe con mitoxantrona, concluyendo que la adición de esta última incrementa la toxicidad hematológica sin mejorar los resultados. En base a estos resultados el grupo StiL encaró 2 estudios randomizados fase III utilizando Be (90 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2 cada 28 días) con R (375mg/m<sup>2</sup> día 1). El primero de estos estudios comparó este esquema con RF (Flu 25 mg/m<sup>2</sup>, días 1-3) en 219 pacientes con LF, LCM o indolente recaídos.<sup>27</sup> Luego de un período de seguimiento medio de 33 meses se evidenció que RBe mejoró significativamente la SLP en un 50% en comparación con RF. El segundo de estos estudios comparó RB con el R-CHOP standard en 549 pacientes con LNH indolente o LCM vírgenes de tratamiento<sup>28</sup>. Si bien se obtuvieron RG similares entre las ramas RBe y R-CHOP (93.8% y 93.5% respectivamente) las RC fueron mayores en la rama RBe (40.1% y 30.8% respectivamente) así como también la SLP (54.8 meses y 34.8 meses respectivamente; p = 0.03). Luego de un período de seguimiento medio de 32 meses no se han observado diferencias significativas en las tasas de supervivencia, si bien se observó que el esquema RBe fue mejor tolerado ya que presentó menos neutropenia grado 3-4 (p < 0.0001) e infecciones que R-CHOP. Por otro lado cabe destacar que el esquema RBe no presentó los efectos adversos habituales del R-CHOP como la alopecia, neuropatía periférica y la estomatitis (p < 0.0001). Es en base a esta evidencia que se plantea que el esquema RBe podría potencialmente constituir un nuevo tratamiento standard para LNH indolente y LCM<sup>28</sup>.

Actualmente están en curso varios estudios fase III investigando la combinación de Be con R, ofatumumab, temsirolimus, bortezomib y lenalidomida, así como también se están evaluando los resultados del

mantenimiento con R post RBe en LF (NCT00877214). Es particularmente atractiva la combinación con bortezomib en el tratamiento de LCM y otros LNH indolentes ya que este agente como monoterapia ha demostrado buenos resultados en el tratamiento del LCM recaído/refractario<sup>29</sup>.

Así como ocurre en la LLC, constituye un desafío tratar pacientes añosos con LNH indolente o LCM en estadios avanzados. Es por ello que se inició un estudio multicéntrico fase II con RBe en 41 pacientes mayores de 75 años, donde se les administra 4 ciclos de Be y 6 de R<sup>30</sup>. Se obtuvieron RG del 88% (RC 35%) sin toxicidad hematológica excesiva por lo que sería una alternativa eficaz en este tipo de pacientes. Actualmente se está desarrollando otro estudio sobre la combinación de Be junto con lenalidomida y R en pacientes > 65 años con LCM (NCT00963534). Todos estos estudios aportarán evidencia sobre la utilidad de este fármaco en este grupo de pacientes.

**Linfoma B Difuso de Células Grandes (LDCGB).** Si bien el R-CHOP constituye el tratamiento standard de este linfoma, los resultados arrojados por los estudios realizados en LNH indolentes y LCM despertaron el interés en definir su potencial utilidad en esta patología, por lo cual actualmente existen varios estudios donde se utiliza el esquema RBe en pacientes recaídos/refractarios con LDCGB<sup>31</sup>. Resultados preliminares sugieren que la Be pudiera jugar un papel importante en el tratamiento de pacientes con LDCGB recaídos/refractarios no candidatos a trasplante o en pacientes añosos.

**Mieloma Múltiple (MM).** La Be ha demostrado efectividad en el tratamiento de esta patología<sup>32</sup>. En un estudio diseñado por Pönisch se aleatorizaron 131 pacientes a Be (150 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2) o melfalán (15 mg/m<sup>2</sup> día 1) cada 4 semanas. Ambas ramas recibieron corticoides. Se obtuvo un 32% de RC en la rama Be versus un 13% con melfalán (p = 0.007), sin diferencias en la SG. Actualmente están en curso varios estudios con nuevas combinaciones, siendo de particular interés los que la combinan con bortezomib<sup>33</sup>.

### Indicaciones aprobadas en Argentina

- LLC en primera línea.
- LNH indolente B progresado luego de 6 meses de tratamiento con un régimen que contenga R.
- MM en primera línea en EII con progresión a EIII, en pacientes > 65 años no candidatos a autotrasplante con neuropatía que impida la utilización de bortezomib o talidomida.

### Conclusión y direcciones futuras

La Be ha demostrado actividad clínica significativa en neoplasias B y tumores sólidos, su rol en el tratamiento de las neoplasias hematológicas se encuentra en continua evolución, constituyendo actualmente la droga más prometedora de los últimos cinco años para el tratamiento de LLC y LNH indolentes. Los estudios clínicos realizados en la década pasada han demostrado su alta efectividad como monoterapia o en combinación con R para el tratamiento de LLC, LNH indolente y LCM. En LLC ha demostrado ser superior a Cl por lo que constituye una buena opción para el tratamiento inicial de pacientes no candidatos a esquemas basados en Flu, especialmente aquellos añosos o con importantes comorbilidades. En los linfomas indolentes Be ha demostrado eficacia frente a pacientes recaídos/refractarios a esquemas con R con resultados comparables a los obtenidos con la radioinmunoterapia. Asimismo existen estudios recientes que evidencian que el esquema RBe podría ser superior al standard (R-CHOP) para el tratamiento de ciertos linfomas indolentes en términos de SLP y perfil de seguridad, lo cual la posiciona como una candidata ideal para el tratamiento de pacientes añosos o con daño cardíaco que impida la utilización de antraciclinas. Por último, Be ha demostrado una prometedora actividad en linfomas más agresivos como LCM y LDCGB lo cual la convierte en una alternativa para aquellos pacientes no candidatos a tratamiento intensivo.

**Conflictos de Interés:** RFB Miembro Consejo Asesor Externo Laboratorios Roche Argentina, honorarios por conferencias Varifarma, Janssen. El resto de los autores no declaran conflictos de interés.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, -[1-methyl-5-bis(chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-2]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds. *ZblPharma* 1971; 110:1013-9.
2. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009; 27:1492-501.
3. O'Connor PM, Kohn KW. Comparative pharmacokinetics of DNA lesion formation and removal following treatment of L1210 cells with nitrogen mustards. *Cancer Commun* 1990; 2:387-94.
4. Strumberg D, Harstrick A, Doll K, Hoffmann B, Seeber S. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs* 1996; 7:415-21.
5. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008; 14:309-17.

6. Roue G, Lopez-Guerra M, Milpied P, et al. Bendamustine is effective in p53-deficient B-cell neoplasms and requires oxidative stress and caspase-independent signaling. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6907-15.
7. Chow KU, Boehrer S, Geduldig K, et al. In vitro induction of apoptosis of neoplastic cells in low-grade non-Hodgkin's lymphomas using combinations of established cytotoxic drugs with bendamustine. *Haematologica* 2001; 86:485-93.
8. Rummel MJ, Al-Batran S, Kim SZ, et al: 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.
9. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al: 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.
10. Teichert J, Baumann F, Chao Q, et al. Characterization of two phase I metabolites of bendamustine in human liver microsomes and in cancer patients treated with bendamustine hydrochloride. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59:759-70.
11. Teichert J, Sohr R, Baumann F, et al. Synthesis and characterization of some new phase II metabolites of the alkylator bendamustine and their identification in human bile, urine, and plasma from patients with holangiocarcinoma. *Drug Metab Dispos* 2005; 33:984-92.
12. Owen JS, Melhem M, Passarell JA, D'Andrea D, Darwish M, Kahl B. Bendamustine pharmacokinetic profile and exposure-response relationships in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66:1039-49.
13. Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anti-cancer drugs* 2001; 12(9):725-9.
14. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 204-10.
15. Kahl B, Bartlett NL, Leonard JP, et al: Bendamustine is safe and effective in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 110:406a, 2007 (abstr 1351).
16. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al: Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl); abstr 3).
17. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:48-54.
18. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:4378-84.
19. Niederle N, Balleisen L, Heit W. Bendamustine vs fludarabine as second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 2008; 19(suppl 4): Abstract 379.
20. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer C. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2008;112: Abstract 330.
21. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, Busch R, Balleisen L, Kilp J. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009;114: Abstract 205.
22. Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 2001; 12:725-9.
23. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010; 116:106-14.
24. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibrutinomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3262-9.
25. Koenigsmann M, Knauf W, Herold M, et al. Fludarabine and bendamustine in refractory and relapsed indolent lymphoma-a multicenter phase I/II trial of the East German Society of Hematology and Oncology (OSHO). *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1821-7.
26. Weide R, Hess G, Koppler H, et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1299-306.
27. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2010;116: Abstract 856.
28. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G. Bendamustine plus rituximab is 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 a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas). *Blood* 2009;114: Abstract 405.
29. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4867-74.
30. Rummel M, Heine K, et al. Efficacy and safety of bendamustine and rituximab in the treatment of indolent and mantle cell lymphomas in older patients. *J Clin Oncol* 08; 26(suppl): Abstract 8572.
31. Vacirca JL, Acs PI, Shimkus BJ, Rosen PJ. Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(15s): Abstract 8041.
32. Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al: 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 OSHO. *J Cancer Res Clin Oncol* 132: 205-212, 2006.
33. Fenk R, Michael M, et al: Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone, and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:2345-2351.