

O que há de novo?

Bendamustina (Ribomustin® - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.) para leucemia linfocítica crônica de células B e linfoma não Hodgkin

Alessandra Russo de Freitas

Leucemia e linfoma são conhecidos como hematopatias malignas. Os cânceres de células linfoides incluem desde os mais indolentes, com um avanço lento da doença, até os mais agressivos. A leucemia se origina a partir de células da linhagem linfóide no sangue e medula óssea; e o linfoma acomete as células do sistema imunológico, com a característica de formação de tumores sólidos^{1,2}.

Bendamustina é um fármaco utilizado em oncologia, registrado no Brasil, em 2016³. No país, o medicamento recebeu o nome comercial de Ribomustin®, sendo fabricado por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Bendamustina faz parte da classe dos agentes alquilantes⁷, mas também possui estrutura química semelhante aos agentes análogos da purina⁸, tendo sido descoberta e sintetizada, em 1963, na Alemanha. O medicamento foi administrado pela primeira vez, em 1969, em pacientes com mieloma múltiplo e, mais tarde, introduzido para o tratamento de linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin indolentes⁹.

Bendamustina foi aprovada pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) com base nos resultados apresentados por um ensaio clínico randomizado multicêntrico, aberto, de fase III, realizado em 2009, onde foi avaliada sua eficácia em comparação à clorambucila, em pacientes

com leucemia linfocítica crônica ainda não tratados^{10,11}.

Bendamustina é considerada tratamento de primeira escolha para pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica de células B e com estadiamento da doença de graus B e C, conforme o sistema de classificação de Binet, para os quais a quimioterapia combinada de fludarabina não seja adequada^{8,12}.

Leucemia linfocítica crônica de células B

Leucemia linfocítica crônica de células B (LLC-B) é uma das hematopatias malignas mais comuns no mundo ocidental. Manifesta-se, sobretudo, em adultos idosos (67 a 72 anos)^{8,13-15}, porém, é crescente a incidência da doença em estágio inicial e com mínimos sintomas, em jovens. O aumento de novos casos em pacientes jovens talvez esteja associado à realização mais frequente de testes sanguíneos que acabam por diagnosticar a doença precocemente¹⁶.

A LLC-B se caracteriza pela proliferação de células maduras monoclonais da linhagem linfóide B (CD5+ CD23+) no sangue, medula óssea, em órgãos linfoides secundários e baço^{11,16,17}. O diagnóstico é dado quando existe a presença de ao menos 5×10^9 linfócitos B por litro, no sangue periférico^{13,16,18}. Trata-se de doença para a qual ainda não existe

cura¹⁴. Evolui com hepatomegalia, esplenomegalia, surgimento de linfonodos aumentados, anemia e trombocitopenia^{11,18}.

Não é recomendado o tratamento farmacológico da LLC-B em estágio inicial, quando ainda não há sinais e sintomas^{18,19}. Pacientes diagnosticados neste estágio têm uma expectativa de vida de mais de 10 anos, enquanto aqueles com a doença em curso ou que tenham a doença em estágio avançado (escala de estadiamento de Rai de II a IV, ou de Binet B e C^{jjj}) têm uma mediana de expectativa de vida de dois a sete anos¹¹.

Atualmente, além dos quimioterápicos da classe dos agentes alquilantes (clorambucila) e análogos das purinas (fludarabina)²¹, o arsenal terapêutico utilizado para o tratamento da LLC-B inclui o uso de anticorpos monoclonais, como rituximabe¹⁹ em combinação com quimioterápicos, e também novos fármacos que visam receptores específicos em proteínas envolvidas na sinalização, desenvolvimento e funcionamento das células B, como o inibidor de tirosina quinase de Bruton (BTK – *Bruton's tyrosine kinase*), o ibrutinibe^{17,22,23}.

O desfecho primário desejável para os pacientes a serem tratados^{kkk} é maximizar a remissão completa da doença¹⁸, porém, a definição do desfecho primário para ensaios clínicos de fase III irá depender do estado físico do paciente. Por exemplo, desfechos primários como remissão completa, ausência de mínima doença residual, ou sobrevivência global, podem ser adequados àqueles pacientes com boas condições físicas. Para

pacientes com pior condição física, com comorbidades, idosos frágeis, os desfechos mais adequados seriam tempo para progressão da doença ou qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL)¹⁸.

Knauf *et al* (2009)¹¹ realizaram um ensaio clínico que objetivou avaliar eficácia comparativa entre bendamustina e clorambucila em pacientes com LLC-B ainda não tratados, com graus B e C na escala de estadiamento de Binet. No estudo em questão, havia cerca de 70% dos participantes, tanto no braço bendamustina, quanto no clorambucila, com o grau B da doença, caracterizados como pacientes que possuem maior expectativa de sobrevivência.

Para melhor entendimento, o estadiamento de grau B, segundo Binet, envolve pacientes com contagem de hemoglobina de 100 g/L ou mais, e plaquetas de 100×10^9 /L ou mais; ou organomegalia maior do que a definida como estágio A (ou seja, três ou mais linfonodos envolvidos, ou aumento do baço e do fígado). O grau C compreende pacientes com taxa de hemoglobina menor do que 100 g/L e/ou contagem de plaquetas menor do que 100×10^9 /L, independentemente de organomegalia¹⁸. A presença de anemia e/ou trombocitopenia caracteriza insuficiência da medula óssea e pior prognóstico para o paciente¹⁸.

No ensaio clínico de Knauf *et al*¹¹, observando-se os resultados para o desfecho taxa global de resposta, que equivaleu ao somatório dos casos de resposta completa^{lll} ao tratamento, resposta nodular parcial e resposta

^{jjj} Há dois sistemas de classificação para se determinar o estágio da leucemia linfocítica crônica, o de Rai e o de Binet^{14, 18, 20}

^{kkk} Os pacientes elegíveis para o tratamento farmacológico são aqueles com graus de estadiamento conforme escala de Binet B e C, e de Rai I, II, III e IV¹⁸

^{lll} No estudo, não foi definido o que consideraram resposta completa e resposta parcial, mas referiu-se ao Guia para Diagnóstico e Tratamento de Leucemia Linfocítica Crônica, que por sua vez, caracteriza o que vem a ser resposta ao tratamento, recidiva e doença refratária. O Guia informa que a avaliação da resposta completa ao tratamento deve incluir um minucioso exame físico, bem como exames de sangue e da medula¹⁸⁽⁵⁾. Este protocolo também informa que um dos desfechos desejáveis é a remissão completa da doença, caracterizada por contagem de linfócitos no sangue periférico abaixo de 4×10^9 /L; ausência de linfadenopatia significante à palpação (por exemplo, um linfonodo > 1,5 cm); ausência de hepatomegalia ou esplenomegalia ao exame físico; ausência de sintomas constitucionais e valores de contagem dos seguintes elementos do sangue: neutrófilos maior do que $1,5 \times 10^9$ /L sem a necessidade de fatores de crescimento exógenos; contagem de plaquetas maior do que 100×10^9 /L sem a necessidade de fatores de crescimento exógenos; contagem de hemoglobina maior do que 110 g/L sem transfusão de hemácias ou necessidade de eritropoetina exógena, todos estes parâmetros avaliados, no mínimo, dois meses depois de terminado o tratamento farmacológico. Para pacientes em ensaio clínico, aspiração e biópsia da medula devem ser realizadas, no mínimo, dois meses depois do último tratamento, além da comprovação de se ter obtido os resultados clínicos e laboratoriais que caracterizam a remissão completa da doença.⁹

parcial ao tratamento, identificou-se maior número de casos de resposta completa ao tratamento em pacientes com grau B de estadiamento [RR=13,07 (IC 95% 4,16 a 41,01)] segundo Binet, pacientes com expectativa de vida maior, cuja mediana de sobrevivência é de 7 anos²⁴. Os pacientes com grau C de estadiamento, segundo Binet, têm mediana de sobrevivência de 3,5 anos, pois já apresentam anemia e/ou trombocitopenia, indicando início de insuficiência da medula óssea²⁴.

Em relação ao segundo desfecho primário, sobrevivência livre de progressão da doença, o grupo bendamustina obteve mediana de 21,6 meses *versus* 8,3 meses no grupo clorambucila. O ensaio clínico foi encerrado com 35 meses de seguimento¹². Os resultados deste desfecho foram apresentados sob a forma de gráfico e englobaram os dados obtidos em relação aos pacientes com estadiamento B e C, não sendo possível afirmar se a bendamustina apresentou, de fato, melhor resposta em relação ao tempo de sobrevida livre da doença nos pacientes com LCC-B de grau C.

Quanto ao perfil de segurança da bendamustina, de um total de 23 pacientes, 18 do grupo bendamustina e cinco do grupo clorambucila foram retirados do ensaio por terem apresentado sinais e sintomas de toxicidade inaceitáveis ou devido ao balanço dano-benefício desfavorável. As reações adversas mais frequentes e que levaram ao encerramento da participação de pacientes no estudo foram reações de hipersensibilidade, envolvendo o tecido cutâneo e subcutâneo (em nove pacientes tratados com bendamustina e em dois tratados com clorambucila). Dois pacientes do grupo bendamustina desenvolveram reações de hipersensibilidade de grau 3^{mmm}, fato que não ocorreu em

paciente do grupo clorambucila. As reações adversas mais frequentes foram as hematológicas, com maior número de eventos no grupo bendamustina (neutropenia em 27%, trombocitopenia em 25% e anemia em 22% dos pacientes) do que no grupo clorambucila (neutropenia em 14%, trombocitopenia em 21% e anemia em 14% dos pacientes)¹¹. Neutropenia de graus 3 e 4, conforme classificação do grupo de trabalho do Instituto Nacional do Câncer, ocorreu em 23% dos pacientes do grupo bendamustina contra 16% de casos no grupo clorambucila. Infecções de graus 3 e 4 também foram mais frequentes no grupo tratado com bendamustina do que no grupo clorambucila, 8% *versus* 3%, respectivamente. Houve relato do aparecimento de um novo câncer durante o seguimento, um carcinoma brônquico, em um paciente tratado com bendamustina. Foram também relatados dois casos de síndrome de lise tumoralⁿⁿⁿ em pacientes, ao receberam o primeiro ciclo de bendamustina¹¹.

Após a publicação dos resultados deste ensaio clínico¹¹, cujo acompanhamento dos pacientes foi inicialmente de 35 meses, o pesquisador retomou o seguimento dos pacientes, totalizando então uma mediana de 54 meses de seguimento ao final⁸. Foi publicado um novo artigo com estes dados, no ano de 2012⁸. Novas avaliações foram feitas e novos desfechos determinados, como a sobrevivência global. Foram resgatados os dados de 244 pacientes (129 pacientes do grupo bendamustina e 115 pacientes do grupo clorambucila), dos 247 que ainda estavam vivos (131 pacientes do grupo bendamustina e 116 pacientes do braço clorambucila). Ao final deste estudo de seguimento, a conclusão foi que a taxa de sobrevivência global foi ligeiramente melhor no grupo bendamustina,

^{mmm} Critério de toxicidade hematológico usual, do Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.¹⁸

ⁿⁿⁿ A síndrome de lise tumoral é caracterizada pela destruição maciça de células malignas e consequente liberação do seu conteúdo no espaço extracelular.²⁵

porém, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa⁸. A interrupção precoce do seguimento do ensaio clínico principal¹¹, conforme observado na edição da *La Revue Prescrire* (2011)²⁴, “pode ter tendenciado a uma superestimativa dos benefícios” a favor da bendamustina, nos dados apresentados em 2009¹¹.

Foi realizado um ensaio clínico aberto, multicêntrico, de fase III, para avaliar a eficácia comparativa entre bendamustina e fludarabina²⁶, no tratamento de pacientes com LLC-B refratários à terapia de primeira escolha ou que tivessem recidiva da doença após este tratamento. Pacientes com estadiamento de graus B e C da doença, conforme escala de Binet, foram recrutados para este estudo. O desfecho primário avaliado foi o tempo de sobrevivência livre de progressão da doença; já os desfechos secundários foram as taxas de remissão da doença e de sobrevivência global, bem como a tolerabilidade medida por meio da frequência e grau de toxicidade relacionados ao uso do medicamento²⁶.

O tempo de sobrevivência livre de progressão da doença foi de 20,1 meses no grupo bendamustina *versus* 14,8 meses no grupo fludarabina [RR=0,87 (IC 95% 0,60 – 1,27)]²⁵. Reações adversas como mielossupressão, febre e infecções, ocorreram em extensão semelhante nos dois grupos estudados (bendamustina e fludarabina), com exceção para a diminuição da quantidade de plaquetas (graus 1 e 2) que foi mais prevalente no grupo bendamustina²⁶.

Linfoma não Hodgkin

O linfoma é uma hematopatia maligna que se origina a partir da linhagem de células linfoides, e se diferencia das leucemias pelo fato de formar tumores sólidos a partir de linfonodos, dentre outros tecidos linfoides¹.

Os linfomas não Hodgkin (LNH) podem ser categorizados a partir do tipo de linhagem de células linfoides, se de células B ou T; conforme o avanço e prognóstico da doença, sendo então tipificados como indolentes (de curso prolongado e menores taxas de cura) ou agressivos (de avanço rápido e com maior chance de cura). O linfoma não Hodgkin englobam uma grande quantidade de subtipos da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) listou mais de 40 destes, que são classificados do ponto de vista histopatológico, imunológico, biológico e genético²⁷⁻³¹. Há variados sistemas para classificação dos LNH, como os de Kiel, o REAL³¹ e o da OMS^{32,33}, e, entre estes, uma proposta de categorização simplificada, elaborada por pesquisadores da Universidade do Texas²⁷, a partir da tipificação inicial em LNH indolentes (de baixo grau) e agressivos (de alto grau). Foram agrupados como linfomas de baixo grau aqueles com características de linfoma linfocítico de células pequenas^{PPP} e de linfoma folicular de células pequenas clivadas³⁵; e, como de alto grau, os com características de linfomas de células grandes, o linfoma de Burkitt e os linfomas linfoblásticos. Cada uma destas denominações englobou subtipos de LNH classificados segundo o sistema REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*)³¹.

Em 2008, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de bendamustina para o tratamento de pacientes portadores de linfomas não Hodgkin indolentes³⁶ e refratários ao tratamento inicial com rituximabe ou rituximabe + quimioterapia. Em 2010, este medicamento foi também aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicine Agency* – EMA) para as mesmas indicações⁽⁷⁾. Importante ressaltar que o registro deste anti-

^{PPP} Trata-se de uma variação da leucemia linfocítica crônica, que, conforme alguns sistemas de classificação dos linfomas não Hodgkin, equivale à LLC-B.^{34, 31}

⁹⁹⁹ Como um caso de linfoma de Burkitt.³⁸

neoplásico, nos Estados Unidos da América e na União Europeia, baseou-se em um único estudo aberto e não controlado, de fase II, onde foram tratados 74 pacientes³⁸ com variados subtipos de linfoma não Hodgkin (linfoma folicular, linfoma linfocítico de células pequenas, linfoma de zona marginal, doença transformada^{qqq})³⁸.

O desfecho primário do estudo de Friedberg *et al* (2008) foi a taxa de resposta global ao tratamento com bendamustina. Setenta e quatro dos 76 pacientes tratados foram avaliados, obtendo-se 77% de resposta global ao tratamento³⁵.

Em resumo, há poucos dados referentes ao uso da bendamustina em monoterapia para o tratamento da LLC-B e LNH; para este último grupo de hemopatias malignas, as evidências científicas³⁷⁻⁴⁰ sobre seu uso são estudos com alto risco de viés (sem cegamento, sem grupo controle). Dados de segurança referentes ao uso deste medicamento mostram que o mesmo apresenta maior incidência de casos de mielossupressão, infecções e surgimento de novos cânceres^{11,12,38}.

Referências bibliográficas

1. Unicamp/Patologia geral. Leucemias e Linfomas [Internet]. [Acessado em 28 de agosto de 2017]. Disponível em: http://w2.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/db301_un5_Aula49Linfo-Leucemia2.pdf
2. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison Medicina Interna. 18ª. Vol. 01. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2013. 1341 p.
3. Portal I-Helps 3.0. His-Prós Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; [Acessado em 28 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.i-helps.com>.
4. Anvisa. [Acessado em 28 de agosto de 2017] Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
5. Anvisa. Lista de preços de medicamentos CMED [Internet]. 2017. [Acessado em 25 de setembro de 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2017-09-21.pdf/3391eee7-5c76-41cd-9761-a-d713199b09.
6. Anvisa. Perguntas frequentes preço de medicamentos CMED (Anvisa) [Internet]. [Acessado em 28 de agosto de 2017] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-preco-cap>
7. Drugdex System® Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. [Acessado em 28 de agosto de 2017] Disponível em: www.micromedexsolutions.com.
8. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* outubro de 2012;159(1):67-77.
9. Korycka-Wołowiec A, Robak T. Pharmacokinetic evaluation and therapeutic activity of bendamustine in B-cell lymphoid malignancies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* novembro de 2012;8(11):1455-68.
10. Chang JE, Kahl BS. Bendamustine for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* julho de 2012;13(10):1495-505.
11. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de setembro de 2009;27(26):4378-84.
12. Prescrire International. Bendamustine: inadequate or outdated date. 2012;21(125):64-5.
13. Cramer P, Hallek M, Eichhorst B. State-of-the-Art Treatment and Novel Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncol Res Treat.* 2016;39(1-2):25-32.
14. Barros JC. Chronic lymphocytic leukemia & overview. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* agosto de 2009;31(4):215-215.
15. Masiello D, Tulpule A. Bendamustine therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* julho de 2009;10(10):1687-98.
16. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* setembro de 2017;92(9):946-65.
17. Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M, et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol Lond Engl.* 2015;11(1):51-9.
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. 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.* 15 de junho de 2008;111(12):5446-56.

^{qqq} Como um caso de linfoma de Burkitt³⁸.

19. Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the era of targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia: impact on the practicing clinician. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de setembro de 2014;32(27):3039-47.
20. Barros JC. Chronic lymphocytic leukemia & overview. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. agosto de 2009;31(4):215-215.
21. Micromedex® Solutions. B-cell chronic lymphocytic leukemia [Internet]. Truven Health Analytics. [Acessado em 15 de setembro de 2017]. Disponível em: www.micromedexsolutions.com
22. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. novembro de 2015;100(11):1451-9.
23. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, Flinn IW, Burger JA, Tran A, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 7 de maio de 2015;125(19):2915-22.
24. La Revue Prescrire. Bendamustine (Levact®) les données insuffisantes ou dépassées. *Rev Prescrire*. 2011;31(338):897-1 a 897-5.
25. Darmon M, Malak S, Guichard I, Schlemmer B. Acute tumor lysis syndrome: a comprehensive review. *Rev Bras Ter Intensiva*. setembro de 2008;20(3):278-85.
26. Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, Heit W, Knauf W, Weiß J, et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. maio de 2013;92(5):653-60.
27. Hernández J, Krueger JEC, Glatstein E. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma: A Proposal. *The Oncologist*. 8 de janeiro de 1997;2(4):235-44.
28. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol*. maio de 2017;10(5):405-15.
29. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 6 de dezembro de 2012;120(24):4795-801.
30. Skarin AT, Dorfman DM. Non-Hodgkin's lymphomas: current classification and management. *CA Cancer J Clin*. dezembro de 1997;47(6):351-72.
31. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1º de setembro de 1994;84(5):1361-92.
32. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. [Acessado em 13 de setembro de 2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4002>.
33. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 de maio de 2016;127(20):2375-90.
34. Silla LMR. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. dezembro de 2005;27(4):263-6.
35. Milito CB, Morais JC, Nucci M, Pulcheri W, Spector N. Classification of non-Hodgkin's lymphoma: morphological and immunological study of 145 cases. *J Bras Patol E Med Lab*. 2002;38(4):315-324.
36. Gordon MJ, Lewis LD, Brown JR, Danilov AV. Bendamustine hydrochloride in patients with B-cell malignancies who have comorbidities - is there an optimal dose? *Expert Rev Hematol*. agosto de 2017;10(8):707-18.
37. Kouroukis CT, Crump M, MacDonald D, Larouche JF, Stewart DA, Johnston J, et al. An open-label expanded-access trial of bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma or previously untreated chronic lymphocytic leukemia: BEND-ACT. *Curr Oncol Tor Ont*. agosto de 2015;22(4):260-71.
38. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de janeiro de 2008;26(2):204-10.
39. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's-lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. novembro de 2002;128(11):603-9.
40. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*. 1º de janeiro de 2010;116(1):106-14.