

BENDAMUSTINA, UN AGENT ALCHILANT RECENT ȘI CU POTENȚIAL RIDICAT ÎN TRATAMENTUL LIMFOAMELOR MALIGNNE NON-HODGKINIENE (LMNH)

Ana-Maria Vlădăreanu*, Delia Popescu**, Mirela Lăcătuș***

REZUMAT

Bendamustina a fost descoperită în anii '60 de către Ozeponski și echipa sa de la Institutul de Terapie Microbiologică și Experimentală din Jena - Germania. Scopul sintezei a fost obținerea unui agent alchilant bifuncțional. Un avantaj major al noului compus față de clorambucil, de exemplu, este solubilitatea sa în apă. Anger și colaboratorii (18) au publicat rezultatele inițiale ale folosirii clinice cu succes a bendamustinei la pacienții cu plasmocitom. Bendamustina a fost comercializată din anul 1993 (Ribosepharm) sub denumirea de Ribomustin. Începe să fie folosită pe scară tot mai largă în tratamentul LMNH.

Cuvinte cheie: bendamustina, tratamentul LMNH.

ABSTRACT

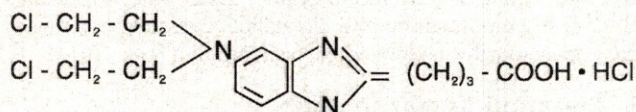
The bendamustine - a recent alkylating agent with high potential in nonhodgkinian malignant lymphoma treatment

Bendamustin was discovered in the sixties by Ozeponski and his research team from Jena Microbiological and Experimental Therapy Institute - Germany. The aim of its synthesis was to obtain a bifunctional alkylating agent. Water solubility was the major advantage of the new compound (comparatively to Chlorambucil for example). Anger et al. (18) have published the initial results of Bendamustin's successfully clinical use in patients with plasmacytoma. Ribosepharm launched Bendamustin on the market in 1993, on the trade name of Ribomustin. It has begun to be widely used in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas.

Key words: bendamustin, treatment of non-Hodgkin's lymphomas.

Farmacologie - mecanism de acțiune

Bendamustina este un agent alchilant bifuncțional cu proprietăți antineoplazice și citolitice. Este format prin combinarea unei grupări N-mustard (agent alchilant cu toxicitate redusă datorită afinității pentru electroni), un inel benzimidazol (analog purinic) și acid alkanecarboxilic (hidrosolubil) (vezi fig. 1).



Eficacitatea este datorată, în principal, crosslinkării prin alchilare de lanțurile de DNA simplu și dublu catenar. Aceasta produce o perturbare a funcției de matrice a DNA și a sintezei DNA. Se produc, de asemenea, crosslinkări între DNA și proteine și chiar între proteine. Nu se știe încă dacă inelul benzimidazol posedă proprietăți antimetaboliți adiționale (5, 9, 17, 18).

Farmacocinetică

Este aplicabilă doar administrarea i.v. După administrare se leagă de proteinele plasmatică (de albumină preferențial) în proporție de 95% (4, 12, 13). Legarea bendamustinei de proteine nu este afectată de hipoalbuminemie, vârsta peste

70 ani sau stadii tumorale avansate (3). Nu se produce cumulare în țesuturi (13, 14). Nu există informații privind penetrarea în LCR, transferul transplacentar sau excreția în lapte.

După administrarea în bolus i.v. a bendamustinei în doze terapeutice uzuale, nivelurile plasmatică înregistrează o curbă exponențială bifazică. Primul timp de înjumătățire este între 6 și 10 minute, iar al 2-lea între 28 și 36 minute (12, 13).

Bendamustina este metabolizată hepatic (hidroxi-bendamustina, dihidroxi-bendamustina, beta-hidroxi-bendamustina, hidroxi-beta-hidroxi-bendamustina, N-dimetil-bendamustina, doi metaboliți polari și un metabolit apolar) și eliminată în mică măsură pe cale biliară (metaboliți polari în principal), deci nu trebuie folosită în cazul pacienților cu afectare parenchimatooasă hepatică severă și icter. Eliminarea este rapidă, bifazică și predominant renală, de aceea citostaticul nu trebuie administrat pacienților cu afectare renală.

Indicațiile și aplicațiile bendamustinei în tratamentul LMNH

Spectrul ei de aplicare în tratamentul LMNH este larg, incluzând:

1. LMNH de grad mic, intermediar și mare de malignitate, formele refractare sau în recădere (predominant în combinații)
2. LMNH de grad mic de malignitate (cu masă

* Dr. Ana-Maria Vlădăreanu, medic primar hematologie clinică și hemobiologie, Șef de lucrări UMF „Carol Davila”, Clinica de Hematologie Colțea, București

** Prof. Dr. Delia Popescu, medic primar hematologie clinică și hemobiologie, Profesor UMF „Carol Davila”, Clinica de Hematologie Colțea, București

*** Mirela Lăcătuș, medic rezident

tumorală mare) în tratamentul de primă intenție)

1. Eficacitatea clinică a bendamustinei în combinație cu vincristina și prednisolonul, așa numita cură BOP, a fost studiată de Ruffert și colab. (50) pe un lot de 31 pacienți cu LMNH refractare, progresive (11 pacienți în stadiile IIIA/IIIB, 20 în stadiile IVA/IVB), histologic heterogeni (10 cu LMNH grad mic, 12 cu grad intermediar, 9 cu grad înalt), cu tratament anterior (9 cu Knospe, 23 cu COP, 15 cu CHOP-Bleo), cu recăderi multiple (14 cu o recădere, 8 cu 2 recăderi, 9 cu 3 recăderi).

S-a administrat tratament polichimioterapic, conform următoarei scheme BOP (tabelul 1), cu repetare în a 22-a zi:

Tabel 1 Schema BOP

Bendamustina	60 mg/mp în piv scurtă (1 h) în zilele 1 - 5 sau 100 mg/mp iv în zilele 1-3
Vincristina	1,4 mg/mp iv în ziua 1 (până la maxim 2 mg)
Prednisolon	100 mg/mp iv în zilele 1 - 5

Rezultatele studiului relevă eficiența regimului terapeutic în tratamentul de linia a 2-a sau a 3-a la pacienții cu LMNH refractare la schemele Knospe, COP, CHOP-Bleo (tabel 2).

Tabel 2 După Ruffert și colab. (15)

Număr pacienți	31
RC/n (%)	12 (38,7%)
RP/n (%)	16 (51,6%)
RC+RP/n (%)	38 (90,3%)
Boală progresivă/n (%)	3 (9,6%)

Pacienții cu remisiune completă au înregistrat o durată a remisiunii cuprinsă între 5 și 24 luni (în medie 12,4 luni), iar pacienții cu remisiune parțială o durată între 1 și 19 luni (în medie 9,8 luni). Rata totală a supraviețuirii a fost de 68% în perioada de urmărire. LMNH au constituit cauza morții la doar 13% din pacienți.

Evaluarea rezultatelor studiului, luând în considerare gradele de malignitate, a relevat faptul că, deși nu s-a obținut nici o remisiune completă pentru LMNH de grad mic, toți pacienții au intrat în remisiune parțială. Durata remisiunii până la prezentarea rezultatelor studiului a fost între 3 și 19 luni.

S-au obținut remisiuni complete la 6 pacienți cu LMNH grad intermediar și respectiv 5 pacienți cu LMNH grad înalt, iar remisiuni parțiale la 5, respectiv la 2 pacienți. Rezultatele obținute în cazurile acestor pacienți trebuie subliniate în mod special, deoarece acestora li s-au administrat anterior atât schemele COP, cât și CHOP-Bleo și, deci, se poate presupune că nu a existat rezistența încrucișată la ciclofosamidă, doxorubicină și clorambucil.

Toleranța subiectivă a fost foarte bună, toxicitățile apărute fiind în ordinea incidenței: granulocitopenie (35,4%), tromboflebită după injectarea i.v. în bolus (35,4%), greață/vomă (19,3%), trombopenie (16,1%), diaree (16,1%), febră (16,1%), infecții (16,1%), exantem (12,9%), hipotensiune (12,9%), fără alopecie, fără afectarea enzimelor hepatice, fără sângerări.

2. În tratamentul de primă intenție al LMNH, bendamustina a fost folosită tot în combinația BOP.

Un alt studiu de faza III, recent încheiat, prospectiv

randomizat și multicentric a fost efectuat pentru a compara eficacitatea chimioterapiei cu BOP versus COP în limfoame centroblastice-centrocitice, centrocitice și imunocitoame limfoplasmocitoide, în stadii avansate și netratate anterior.

Au fost comparate cele două scheme de tratament (repetate în ziua 22).

Rezultatele analizei finale a celor 162 pacienți evaluabili au relevat o eficacitate înaltă a ambelor tipuri de tratament (BOP: 22% RC, 44% RP și COP: 20% RC, 56% RP). După o perioadă de urmărire, cu medie de 20 luni (0 - 54 luni), s-au înregistrat 59% pacienți fără recădere după schema BOP și 35% după schema COP, iar supraviețuirea globală 73% (BOP) și 84% (COP). În ceea ce privește toleranța, schema BOP a fost superioară în ceea ce privește alopecia (3,6% versus 48,3%) și leucopenia (19,1% versus 33,8%).

3. O altă schemă de administrare a bendamustinei este în monoterapie. 39 pacienți tratați anterior, cu LMNH grad mic, dar avansate (III - IV) și cu multiple recăderi, au fost tratați cu bendamustina 120 mg/mp în piv scurtă de 1 h, în zilele 1 și 2 (7, 8). Tratamentul anterior a constat în ciclofosamidă, ifosfamidă, antraciclină, clorambucil, etoposid și alcaloizi vinca. S-au obținut remisiuni complete la 4 din 32 pacienți evaluabili, 53% au obținut remisiuni parțiale (17 pacienți), iar 19% (6 pacienți) au rămas staționari. Durata medie a remisiunii a fost de 10 luni. Efectele adverse au fost în general medii și au fost limitate la mielosupresie, toxicități gastrointestinale (greață/vomă) și reacții alergice, fără alopecie, cardio sau neurotoxicitate.

În tabelul 3 sunt redată cele mai importante studii clinice care au folosit bendamustina în terapie unică sau în combinații cu idarubicina, dexametazona, etoposid, mitoxantrona, metotrexat în tratamentul LMNH refractare și cu diferite grade de malignitate.

Toleranță și reacții adverse

Bendamustina este, în general, bine tolerată, alopecia apărând foarte rar în monoterapie. Este bine suportată chiar și în combinații cu alte citostatice, ceea ce poate avea un impact pozitiv asupra vieții pacientului (7, 8, 18).

1. Sistemul hematopoietic

Leucopenia, care este de obicei reversibilă și trombopenia apar relativ frecvent în cursul terapiei, însă scăderea leucocitelor este cea mai pronunțată. Minimul leucocitelor și trombocitelor este atins după 14 - 20 zile, iar regenerarea măduvei durează 3 - 5 săptămâni. Un nou ciclu al chimioterapiei cu bendamustina se instituie doar la un număr al leucocitelor = 4000/mm³ și al trombocitelor = 100.000/mm³.

Ocazional, pot scădea și limfocitele. Raportul CD4+/CD8+ poate fi scăzut, imunodepresia determinând un risc crescut al infecțiilor (ex. herpes zoster).

Scăderea hemoglobinei este întâlnită relativ frecvent, rareori până la apariția anemiei. Ocazional poate produce anemie hemolitică. Rar poate determina pancitopenie, întârzierea recuperării leuco și trombopeniei.

2. Tractul gastrointestinal

Grețurile și vărsăturile sunt întâlnite foarte frecvent, însă rareori de intensitate mare (doar la doze crescute). Acestea pot fi prevenite prin administrare de antiemetice. Ocazional s-au raportat inapetență, constipație, diaree.

Tabelul 3.

Autori	Pacienți	Doză	Rezultate
Bremer 1999 (2)	102 cu LMNH grad mic, pretratați (clorambucil, ciclofosamidă, meelfalan)	50-60 mg/mp zilele 1-5	11% RC, 66% RP, 20% neschimbat, 4% boală progresivă
Konig et al. 1999 (11)	14 cu LMNH grad mic sau LLC, pretratați, cu recădere	70 mg/mp zilele 1-3+dexa oral 8-8-4 mg/mp zilele 1-4+ idarubicin iv 6 mg/mp zilele 1-2 se repetă în ziua 22	29% RC, 50% RP, 0% neschimbat, 21% boală progresivă
Kuffert 1999 (16)	38 cu LMNH grad mic, din care 12 pretratați	100 mg/mp ziua 1+ etoposide oral 50 mg zilele 1-5 se repetă în ziua 22	67% RC, 30% RP, 0% neschimbat, 3% boală progresivă
Blumenstegel et al. 1998 (1)	22 cu recădere sau lipsă de răspuns la tratamentul anterior	50-60 mg/mp în zilele 1-5+ vincristin 2 mg ziua 1+ prednisolon 100 mg/mp zile 1-5 se repetă în ziua 29	45%RC, 41% RP, 14% neschimbat
Heck et al. 1998 (6)	31 pretratați cu LMNH grad mic	100 mg/mp zilele 1-3, parțial în combinație cu mitoxantrona	7% RC, 52% RP, 22% neschimbat, 19% boală progresivă
Kahl et al. 1997 (10)	23 cu LMNH grad înalt cu recădere sau care nu au răspuns la trat. anterior	60 mg/mp zilele 1-3+ mitoxantrona, metotrexat, prednisolon se repetă în ziua 29	13% RC, 35% RP, 4% neschimbat, 48% boală progresivă

3. Sistemul nervos central

Ocazional pot apărea astenie, fatigabilitate, neuropatie periferică și polineuropatie. La doze foarte mari sunt întâlnite confuzie, anxietate, letargie, amețeli, iar în cazuri individuale scăderea pragului percepției senzației dureroase.

4. Reacții alergice

Au fost înregistrate cu frecvență destul de mică. Se pot întâlni și reacții alergice generalizate sau chiar șoc anafilactic. Simptomele și semnele constau în: frisoane, febră, vărsături, dispnee, tahicardie, cianoză, rash cutanat (uneori generalizat), hipotensiune, șoc.

5. Sistemul cardiovascular

Ocazional poate apărea disfuncție cardiacă (aritmii, palpitații) sau circulatorie (hipotensiune arterială). Rareori dozele mari au fost urmate de simptome anginoase sau de IMA.

6. Piele, mucoase

În cazuri izolate s-au înregistrat eritem, rash cutanat, flush facial, iritații mucoase (stomatită). Alopecia are frecvență redusă, fiind prezentă mai ales în cazul polichimioterapiei și este reversibilă. În majoritatea monoterapiilor este foarte rară sau nu apare.

7. Reacții locale

Iritațiile locale și tromboflebitele apar ocazional, în special după injectarea i.v. în bolus, dar pot fi reduse prin administrare în piv de 30 - 60 min. S-au raportat cazuri izolate de necroză după administrare accidentală paravasculară.

8. Alte reacții adverse

Izolau fost raportate: uscăciunea gurii, anmalii ale gustului (disgeuzii), febră, infecții, flushing, transpirații profuze, creșterea enzimelor hepatice (TGO, TGP, bilirubină), creșterea creatininei, urei, fosfatazei alcaline, disfuncții pulmonare, pneumonie. În cazuri rare: afectare hepatică, sindrom de liză tumorală, sepsis și dureri colicative în abdomenul inferior.

BIBLIOGRAFIE:

- Blumenstengel K., Fricke H.J., Kath R., Hoffken K.: „Bendamustin (B), Vincristin (O), Prednisolon (P) in relapsed and refractory low grade Non-Hodgkin-Lymphomas (NHL)“, Annals of Hematology, Suppl. II to vol. 77: S149, 1998
- Bremer K.: „Effective salvage chemotherapy in pretreated low grade NHL“, Annals of Oncology, Suppl. 3, vol. 10, 1999: 127
- Guttner J., Bruns G., Jugstand W.: „Onkogene Wirkung von ?-[1-Methyl-5-bis-(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäurehydrochlorid (Cytostasan®) bei der Maus - Oncogenicity of ?-[1-methyl-5-bis-(β-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride in mice“, Arch Geschwulstforsch 1974; 43/1: 16-21
- Haase D., Preiss R., Sohr R.: „Untersuchungen zur PlasmaeiweiBbindung von Bendamustin (Cytostasan®) and Ambazone“, Z Klin Med 1990; 45/14: 1267-1271
- Hartmann M., Zimmer C.H.: „Investigation of cross-link formation in DNA by the alkylating cytostatica IMET 3106, 3393 and 3943“, Biochim Biophys Acta 1972; 287: 386-389
- Heck H.K., PreiB J.H., Schmidt P.: „Bendamustine (B) and mitoxantron (MITX) in the treatment of low-grade NHL“, Deutsche Krebsgesellschaft e. V. - 23, Deutscher

Krebskongreß, Berlin, 8-12Juni 1998, abstract P2.29.04, J Cancer Res Clin Oncol 124/suppl: R 147, 1998

7. Heider A., Steffens F., Niederle N.: „Efficacy and toxicity of bendamustin in patients with relapsed low grade NHL“, second International Symposium Malignant Lymphomas, Munich, Ann Hematol 77/suppl 1: A 23, 1998

8. Heider A., Steffens F., Gauler T., Niederle N.: „Relapse therapy with bendamustin in patients with low grade NHL: efficacy and toxicity“, 34th Annual Meeting of ASCO, L.A., May 16-19 1998, abstract 101, Proc ASCO 17: 26a, 1998

9. Hesse G., Schulze W., Wachtel E.: „Zur Methodik der Bestimmung alkylierender Aktivitäten von N-Losten mit Nitrobenzylpyridin NBP in biologischem Material“, Pharmazie 1981; 36/9: 609-612

10. Kahl C., Herold M., Hoffkes H.G., Franke A.: „Bendamustine, methotrexate, mitoxantrone and prednisolone (BMMP) for the treatment of relapsed and refractory high-grade NHL“, Oncol 1997; 20: 406-408

11. König U., Junghanss C., Decker S.: „Response of refractory and relapsed low-grade NHL and Chronic Lymphocytic Leukemia to Dexa-BID, a Bendamustinhydrochloride containing regimen“, Annals of Oncology, suppl. 3, vol. 10, 1999: 132

12. Matthias M., Preiss R., Sohr R., Possinger K.: „Pharmacokinetics of bendamustine in tumour patients“, Wien, 9-12 Oktober 1994, abstract 376, Onkologie 17/suppl 2:94

13. Matthias M., Preiss R., Sohr R., Possinger K.: „Pharmacokinetics of bendamustine in patients with malignant tumours“, Proc ASCO 14: abstract 1476, 1995

14. Matthias M., Preiss R., Sohr R., Brockmann B., Huller H.: „Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Bendamustin (Cytostasan) am Menschen“, Pharmazie 1985; 40/11 (Sonderdruck): 782-784

15. Ruffert K., Jahn H., Syrbe G., Stauch M., Jorke D., Kuhn R.: „Cytostasan® (Bendamustin) as an alternative therapeutic approach to treat malignant NHL“, Z Klin Med 1989; 44/8: 671-674

16. Ruffert K.: „Therapy of low grade NHL with bendamustine and oral etoposide“, Annals of Oncology, 1999; suppl. 3, vol. 10: 125

17. Strumberg D., Harstrick A., Doll K., Hoffmann B., Seeber S.: „Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines“, Anti-Cancer Drugs 1996; 7: 415-421

18. Werner W.: „Cytostasan - a short summary from a chemical viewpoint“, Jena 1989 (data on file)