

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

MIELOMA MÚLTIPLO: AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE RESPOSTA FRENTE AOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS CTD (CICLOFOSFAMIDA, TALIDOMIDA E DEXAMETASONA) E VCD (BORTEZOMIB, CICLOFOSFAMIDA E DEXAMETASONA)

Suelen Vigolo

Porto Alegre, junho de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

MIELOMA MÚLTIPLO: AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE RESPOSTA FRENTE AOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS CTD (CICLOFOSFAMIDA, TALIDOMIDA E DEXAMETASONA) E VCD (BORTEZOMIB, CICLOFOSFAMIDA E DEXAMETASONA)

Trabalho apresentado como requisito parcial para aprovação na Disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aluno: Suelen Vigolo

Professor Orientador: Diogo André Pilger

Co-orientador: Joice Zuckermann

Porto Alegre, junho de 2015.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora.

MIELOMA MÚLTIPLO: AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE RESPOSTA FRENTE AOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS CTD (CICLOFOSFAMIDA, TALIDOMIDA E DEXAMETASONA) E VCD (BORTEZOMIB, CICLOFOSFAMIDA E DEXAMETASONA)

Suelen Vigolo¹; Joice Zuckermann²; Rosane Isabel Bittencourt³; Lúcia Silla³; Diogo André Pilger¹

¹ Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

² Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente:

Prof. Dr. Diogo André Pilger

Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Avenida Ipiranga, 2752, sala 304E, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000

E-mail: diogo.pilger@ufrgs.br

Resumo

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia clonal de células B caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea. O uso de altas doses de quimioterapia seguida do Transplante de Células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo continua sendo o tratamento padrão para essa doença. A Talidomida e o Bortezomib estão entre os medicamentos mais recentemente utilizados e quando combinados com outros fármacos, como Ciclofosfamida e Dexametasona, constituem os esquemas de indução CTD e VCD, respectivamente. Entretanto, estudos sobre eficácia e segurança desses protocolos são escassos. Esquemas contendo Talidomida são amplamente utilizados e estão disponíveis no sistema público de saúde, porém esquemas contendo Bortezomib, apesar de demonstrarem resultados promissores, inclusive para pacientes com alto e intermediário risco, ainda não são disponibilizados no sistema público devido ao elevado custo.

Objetivos: Avaliar as características clínicas e taxas de respostas obtidas com os esquemas de indução CTD e VCD em pacientes com MM e elegíveis ao TCTH autólogo, identificando a possibilidade de padronização do Bortezomib no tratamento do MM.

Métodos: Foram analisados 43 pacientes com diagnóstico de MM, sendo 29 pacientes tratados com CTD e 14 tratados com VCD como protocolos de indução entre janeiro de 2010 e março de 2015. Foram analisadas características demográficas e de estadiamento dos pacientes, frequência das comorbidades, bem como taxas de respostas atingidas em cada ciclo de indução.

Resultados: Observou-se taxas de RPMB/RC obtidas com VCD significativamente superior ao esquema CTD. A presença de comorbidades foi semelhante nos dois grupos, com exceção da insuficiência renal que foi mais prevalente no grupo VCD. Na análise individual de cada grupo, 78,3% dos pacientes tratados com VCD e 48,3% dos tratados com CTD realizaram o TCTH autólogo, sendo que 45,5% tratados com VCD apresentaram RC antes do TCTH autólogo enquanto somente 7,1% dos tratados com CTD apresentaram a mesma condição antes do transplante ($p=0,023$). A progressão de doença e óbito após TCTH autólogo não apresentaram diferença entre os grupos.

Conclusão: Na população estudada, VCD demonstrou respostas melhores e mais rápidas que o esquema CTD. Além disso, o grupo que utilizou VCD foi encaminhado ao TCTH autólogo com uma condição clínica melhor, sugerindo que o Bortezomib apresente indicação de padronização em pacientes com MM. Entretanto, para a inclusão do Bortezomib nas estratégias terapêuticas do sistema público são necessários mais estudos, com maior número de pacientes e em condições clínicas diversas, além de análise de custo-efetividade.

Palavras- chave: MM, Talidomida, Bortezomib, TCTH autólogo, resposta.

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia clonal de células B caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea e pela presença da proteína monoclonal no soro e na urina. Representa 1% do total de neoplasias e aproximadamente 13% das neoplasias hematológicas.¹ As principais manifestações clínicas associadas ao MM são doença óssea, insuficiência renal, anemia, hipercalcemia e um aumento do risco de infecções.^{1,3}

Atualmente, existem diversos esquemas terapêuticos disponíveis para o tratamento do MM.⁴ No entanto, a quimioterapia de indução, seguida da quimioterapia em altas doses e do Transplante de Células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo continua sendo o tratamento padrão para essa doença.^{5,6} Alguns estudos de fase II sugerem o uso de esquemas com três medicamentos na etapa de indução⁷ e geralmente, são utilizadas quatro classes de fármacos: corticosteróides, agentes alquilantes, imunomoduladores e inibidores de proteassoma.⁸ Os inibidores de proteassoma, como o Bortezomib e os imunomoduladores, como a Talidomida, são medicamentos mais recentes e representam grandes avanços clínicos no tratamento do MM.^{9,11}

A Talidomida apresenta menores efeitos tóxicos e não interfere na mobilização das células que serão transplantadas como acontece nas terapias convencionais. Ainda, é ativa em pacientes idosos com MM recém diagnosticados, principalmente quando combinada com outros agentes, como a Dexametasona. Por esses motivos, a Talidomida foi rapidamente incorporada aos esquemas terapêuticos, podendo ser utilizada tanto em recaída de MM como na doença recém diagnosticada e atualmente está disponível no sistema público de saúde brasileiro, sendo uma opção de terapia de indução antes da realização do TCTH autólogo.^{5,12} O esquema Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona (CTD) é um protocolo que apresenta maior eficácia e melhores taxas de resposta que VAD (Vincristina, Doxorrubicina e Dexametasona), esquema considerado por muito tempo a terapia de indução padrão antes do transplante. Além disso, esse esquema apresenta menor mielossupressão que o esquema Melfalano e Prednisona (MP).^{1,12} Embora alguns estudos apontem bons resultados como terapia de indução conseguindo prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, outros mostram que a Talidomida não apresenta uma melhora na sobrevida global.¹² O principal efeito adverso associado à Talidomida é a neuropatia periférica caracterizada pela dormência e dor nas mãos, pés e pernas. Outros efeitos relacionados ao uso são: Trombose Venosa Profunda (TVP) e embolia pulmonar relacionada, sonolência, fadiga e constipação.^{13,15}

O Bortezomib (Velcade®) foi o primeiro inibidor de proteassoma aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) com indicação para o tratamento de MM e linfoma do manto.^{16,17} Atua na via da ubiquitina-proteassoma inibindo a ação do

proteassoma 26S, uma enzima que degrada proteínas anormais, principalmente as que envolvem o ciclo celular.^{16,18} Em janeiro de 2005, o Bortezomib foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com MM, porém esse medicamento ainda não é disponibilizado no sistema público de saúde brasileiro e seu custo é bastante elevado.¹⁹ Desde a introdução do Bortezomib na década de 2000, houve grande mudança nas opções de tratamento e os resultados clínicos se mostraram promissores tanto para MM recorrente/refratário¹³ como para os recentemente diagnosticados.^{20,21} Além de ser considerado tratamento de primeira linha em pacientes elegíveis ou não ao TCTH autólogo,¹⁸ o uso do Bortezomib é sugerido na terapia de manutenção devido a um aumento da sobrevida quando comparado aos medicamentos convencionais.^{17,21} O regime Bortezomib, Ciclofosfamida e Dexametasona (VCD) apresenta bons resultados e respostas rápidas. A neuropatia periférica é encontrada como efeito adverso ao esquema, porém essa toxicidade demonstra-se gerenciável e reversível.^{20,22} Protocolos com Bortezomib seguido de TCTH autólogo e terapia de manutenção são indicados para pacientes de alto risco, intermediário risco ou que apresentem a translocação t(4;14) devido não somente à capacidade de apresentar boas taxas de Resposta Completa (RC) mas também de conseguir sustentar essa resposta. Assim, VCD ou um esquema semelhante contendo Bortezomib seria a terapia de escolha para esse subgrupo de pacientes. Esse esquema também tem especial valor e é de escolha como terapia inicial em pacientes com insuficiência renal aguda devido à nefropatia de cadeia leve, pois a farmacocinética e a via metabólica primária do Bortezomib não são afetadas pela insuficiência renal.^{17,21,23} Embora neuropatia periférica e trombocitopenia sejam os principais efeitos adversos, o Bortezomib tem baixa relação com o aumento do risco de tromboembolismo.^{11,24}

Até o presente momento, poucos estudos compararam diretamente os esquemas CTD e VCD, considerando os aspectos clínicos dos pacientes, indicação de uso de cada protocolo e a possibilidade de padronização do Bortezomib na rotina de tratamento do MM.

Considerando este cenário, o objetivo principal deste estudo é comparar a resposta terapêutica de pacientes com MM e indicação ao TCTH autólogo frente aos protocolos de indução CTD e VCD.

Método

População

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, que incluiu a análise de prontuários de 43 pacientes com diagnóstico de MM pelos critérios do Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 2010 e março de 2015. Foram incluídos no estudo pacientes de

ambos os sexos, maiores que 18 anos, com diagnóstico de MM e indicação ao TCTH autólogo e que utilizaram os esquemas de indução CTD ou VCD previamente ao transplante. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através do número 976.094.

Avaliações

A resposta foi determinada após cada ciclo de tratamento, a partir do terceiro ciclo, com base no *International Myeloma Working Group* (IMWG). Especificamente, RC foi definida como imunofixação negativa, desaparecimento de plasmocitomas em tecidos moles e $\leq 5\%$ de plasmócitos na medula óssea. Resposta Parcial Muito Boa (RPMB) foi definida como redução $\geq 90\%$ da proteína monoclonal no soro e $< 100\text{mg}/24\text{h}$ na urina, eletroforese negativa e imunofixação positiva. Resposta Parcial (RP) foi definida quando redução do pico monoclonal $\geq 50\%$ no soro e $\geq 90\%$ na urina de 24h ou $< 200\text{mg}/24\text{h}$. A categoria Resposta Mínima (RM) foi determinada quando a redução do pico monoclonal no soro foi $\geq 25\%$ e $\leq 49\%$ ou a redução da proteína M na urina de 24h de 50% a 89%. Doença Estável (DE) foi atribuída quando não se encaixam nenhum dos critérios anteriores. A classificação Progressão de Doença (PD) foi definida quando houve um aumento de 25% do valor mais baixo de resposta.²⁴ A fim de facilitar a realização das análises, as taxas de resposta foram agrupadas de modo que PD, DE, RM e RP compuseram um grupo e RPMB e RC compuseram outro grupo.

A neuropatia estava descrita nos prontuários segundo os critérios do IMWG; grau I caracterizada por leve parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função, grau II por parestesia moderada, interferindo com a função, grau III por parestesia grave e grau IV por parestesia incapacitante.

Métodos estatísticos

A análise dos dados foi realizada por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 20.0. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos utilizando o Teste Exato de Fisher. Foi utilizado ainda, o teste U de Mann-Whitney para as variáveis numéricas. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Características dos pacientes

Foram incluídos no estudo 43 pacientes com diagnóstico de MM, sendo 29 pacientes tratados com CTD e 14 tratados com VCD, em sua maioria do sexo masculino (67,4%). A principal faixa etária ao diagnóstico foi de 51-60 anos (51,2%) e a média de idade dos pacientes tratados com CTD foi de 57,1 anos e dos pacientes tratados com VCD foi de 53,6 anos ($p=0,726$). Do total de pacientes, 87,8% foram classificados no

estágio III do SDS, enquanto que 66,7% estavam no estágio III pelo ISS. As características demográficas e de estadiamento dos pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e de estadiamento dos pacientes.

| Variável | Total | CTD | VCD | p valor |
|---|-----------|-----------|-----------|---------|
| Sexo | | | | |
| Masculino | 29(67,4%) | 20(69,0%) | 9(64,3%) | 1,000 |
| Feminino | 14(32,6%) | 9(31,0%) | 5(35,7%) | |
| Cor | | | | |
| Branco | 36(83,7%) | 25(86,2%) | 11(78,6%) | 0,665 |
| Negro | 7(16,3%) | 4(13,8%) | 3(21,4%) | |
| Procedência | | | | |
| Porto Alegre e região metropolitana | 31(72,1%) | 21(72,4%) | 10(71,4%) | 1,000 |
| Interior do estado do Rio Grande do Sul | 12(27,9%) | 8(27,6%) | 4(28,6%) | |
| Idade de diagnóstico do MM | | | | |
| < 40 anos | 1(2,3%) | 1(3,4%) | 0(0,0%) | 0,407 |
| 41-50 anos | 8(18,6%) | 4(13,8%) | 4(28,6%) | |
| 51-60 anos | 22(51,2%) | 14(48,3%) | 8(57,1%) | |
| 61-70 anos | 12(27,9%) | 10(34,5%) | 2(14,3%) | |
| ISS | | | | |
| I | 1(2,5%) | 0(0,0%) | 1(10,0%) | 0,355 |
| II | 12(30,8%) | 9(31,0%) | 3(36,0%) | |
| III | 26(66,7%) | 20(69,0%) | 6(69,0%) | |
| SDS | | | | |
| IIA | 4(9,8%) | 2(6,9%) | 2(16,7%) | 0,054 |
| IIB | 1(2,4%) | 1(3,4%) | 0(0,0%) | |
| IIIA | 22(53,7%) | 19(65,5%) | 3(25,0%) | |
| IIIB | 14(34,1%) | 7(24,1%) | 7(58,3%) | |

ISS- Sistema de Estadiamento Internacional; SDS- Sistema Durie&Salmon

As comorbidades apresentadas pelos pacientes também foram avaliadas. Na análise global dos dois grupos observou-se que 37,9% dos pacientes que utilizaram CTD e 21,4% dos que utilizaram VCD não apresentava nenhuma outra condição clínica associada ($p=0,324$). Dos 14 pacientes que utilizaram VCD, 7 apresentavam doença renal enquanto que dos 29 que utilizaram CTD, 3 apresentavam a mesma condição ($p=0,007$); observou-se ainda a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), doença renal, pneumopatia, Diabetes Mellitus (DM) e cardiopatia, não sendo estatisticamente diferente entre os dois grupos. Quatro pacientes apresentavam duas ou mais comorbidades dentre as citadas anteriormente (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência das comorbidades entre os dois grupos de tratamento.

| Variável | CTD n (%) | VCD n (%) | p valor |
|-------------------------|--------------|--------------|---------|
| HAS | 5(17,2%) | 5(35,7%) | 0,252 |
| DM | 5(17,2%) | 1(7,1%) | 0,645 |
| Pneumopatia | 4(13,8%) | 0(0,0%) | 0,286 |
| Cardiopatia | 4(13,8%) | 0(0,0%) | 0,286 |
| Doença renal | 3(10,3%) | 7(50,0%) | 0,007 |
| Mais de uma comorbidade | 2(6,9%) | 2(14,3%) | 0,585 |
| Sem comorbidade | 11(37,9%) | 3(21,4%) | 0,324 |

HAS-Hipertensão Arterial Sistêmica; DM-Diabetes Mellitus

Resposta aos tratamentos

Os pacientes realizaram de 2 a 8 ciclos de indução, sendo que o grupo CTD realizou em média $5,2 \pm 1,2$ ciclos e o grupo VCD realizou em média $5,9 \pm 1,7$ ciclos ($p=0,131$).

Após o terceiro ciclo de indução, 76,9% dos pacientes tratados com VCD atingiram RPMB/RC; já para os pacientes tratados com CTD, somente 32,0% atingiram essa resposta neste ciclo. No quarto ciclo de tratamento, ainda se observa uma diferença grande em relação à resposta entre os dois grupos, embora não mais estatisticamente significativa, com taxas superiores para VCD em relação ao esquema CTD. Após o quinto ciclo de tratamento, o esquema VCD atinge 100% de RPMB/RC permanecendo essa taxa após o sexto ciclo. Já o regime CTD, atingiu 90,9% de resposta ao final do sexto ciclo. (Gráfico 1 e Tabela 3)

Tabela 3. Taxa de respostas atingidas com CTD e VCD em cada ciclo de indução.

| | Taxa de resposta | CTD n (%) | VCD n (%) | p valor |
|----------------|------------------|--------------|--------------|---------|
| Ciclo 3 | PD, DE, RM,RP | 17(68,0%) | 3(23,1%) | 0,016 |
| | RPMB, RC | 8(32,0%) | 10(76,9%) | |
| Ciclo 4 | PD, DE, RM,RP | 10(40,0%) | 1(7,7%) | 0,060 |
| | RPMB, RC | 15(60,0%) | 12(92,3%) | |
| Ciclo 5 | PD, DE, RM,RP | 5(21,7%) | 0(0,0%) | 0,150 |
| | RPMB, RC | 11(78,3%) | 18(100,0%) | |
| Ciclo 6 | PD, DE, RM,RP | 2(9,1%) | 0(0,0%) | 0,542 |
| | RPMB, RC | 20(90,9%) | 11(100,0%) | |

CTD-Ciclofosfamida,Talidomida,Dexametasona; VCD-Bortezomib,Ciclofosfamida,Dexametasona; RC-Resposta Completa; RPMB-Resposta Parcial Muito Boa; RP- Resposta Parcial; RM-Resposta Mínima; DE-Doença estável; PD-Progressão de Doença

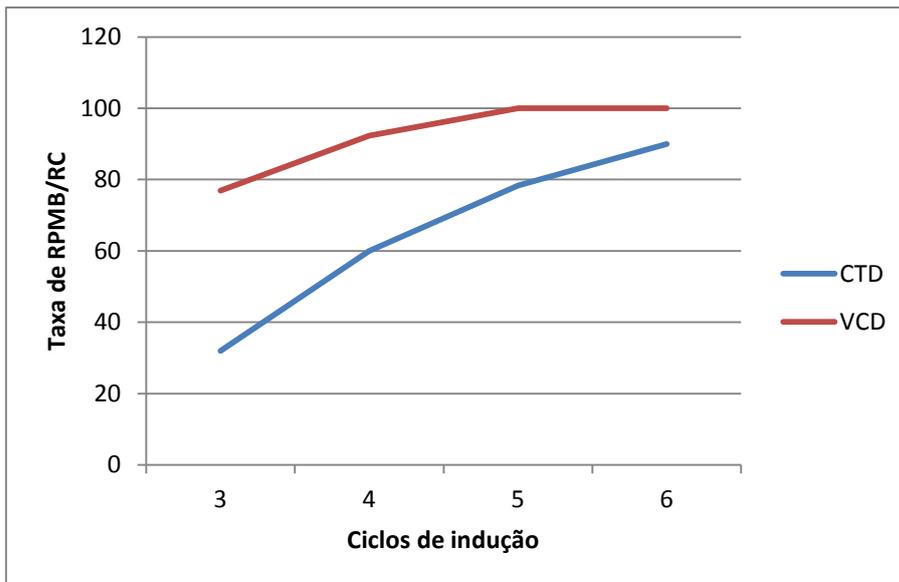


Gráfico 1. Evolução das taxas de repostas com CTD e VCD após os ciclos de indução 3, 4, 5 e 6

A frequência de realização de TCTH autólogo em cada grupo, bem como os parâmetros clínicos anterior e de resposta pós transplante também foram avaliados. Dos 29 pacientes que utilizaram CTD, 14 (48,3%) realizaram o TCTH autólogo, enquanto dos 14 pacientes tratados com VCD, 11 (78,6%) também realizaram o procedimento. Na avaliação clínica anterior ao transplante, 7,1% dos pacientes que utilizaram CTD estavam em RC enquanto que 45,5% dos que utilizaram VCD apresentavam a mesma condição ($p=0,023$). Foram avaliados ainda o percentual de óbito e a progressão da doença após o TCTH autólogo, não evidenciando nenhuma diferença entre os dois grupos (Gráfico 2 e Tabela 4).

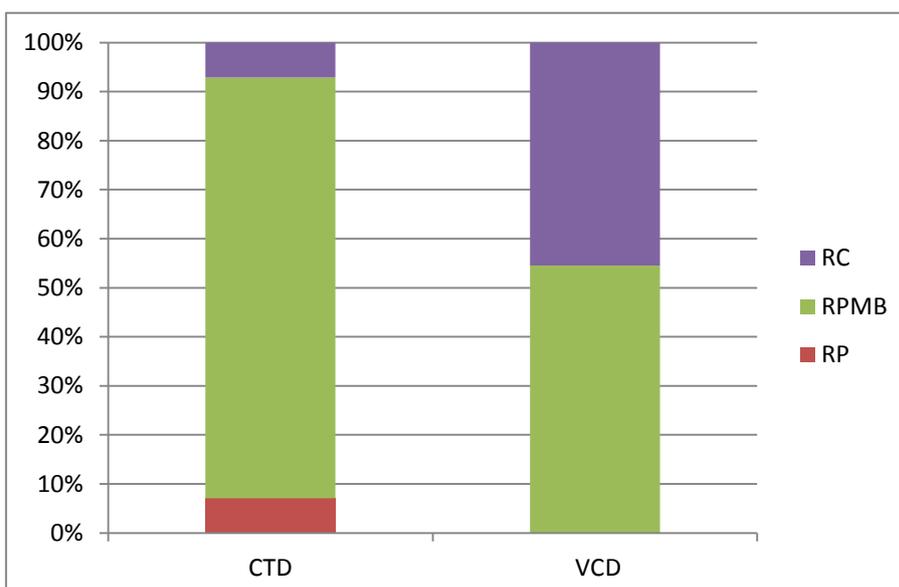


Gráfico 2. Taxas de resposta pré TCTH autólogo obtidas com os esquemas terapêuticos CTD e VCD após 6 ciclos de indução.

Tabela 4. Comparação de variáveis entre os tratamentos após o TCTH autólogo.

| Variável | CTD n (%) | VCD n (%) | p valor |
|---|--------------|--------------|---------|
| Realização TCTH autólogo | 14(48,3%) | 11(78,6%) | 0,099 |
| Progressão da doença após TCTH autólogo | 14(48,3%) | 4(28,6%) | 0,414 |
| Óbito após TCTH autólogo | 6(20,7%) | 4(28,6%) | 0,623 |

Toxicidade

A neuropatia periférica, um efeito adverso ao uso da Talidomida e do Bortezomib, também foi avaliada. No total, 19 pacientes (67,9%) tratados com CTD e 10 pacientes (71,5%) tratados com VCD manifestaram essa condição clínica. Apenas os graus 1 e 2 da doença foram observados, sem evidência de diferença entre os grupos de tratamento ($p=1,000$).

Discussão

No presente estudo, foram avaliadas as características clínicas e de resposta dos pacientes com MM frente a dois protocolos de tratamento distintos, CTD e VCD. Devido à disponibilidade e padronização, aproximadamente dois terços dos pacientes brasileiros com MM são tratados com a Talidomida no sistema público de saúde e a incorporação de novos agentes tem se tornada restrita.⁵ Realidade semelhante foi observada também em nossos resultados e as características destes pacientes foram comparadas para indicar a possibilidade de incorporação do Bortezomib nos protocolos de tratamento do MM, como alternativa à Talidomida, considerando seu eventual melhor desempenho.

A dificuldade em utilizar o Bortezomib é percebida nesse estudo quando analisados o número de pacientes que utilizou cada um dos esquemas; os pacientes que utilizaram VCD ($n=14$) correspondem aproximadamente à metade dos que utilizaram CTD ($n=29$). Na população analisada, o uso do VCD é disponibilizado para os pacientes mediante uma solicitação realizada pela equipe médica junto à Comissão de Medicamentos (COMEDI) com justificativa. Para tanto, os pacientes precisam atender a alguns critérios, tais como apresentar um pior quadro geral, com presença de outras comorbidades, especialmente doença renal. Na comparação dos pacientes dos dois grupos, observou-se uma maior frequência de comorbidades entre aqueles que utilizaram CTD, embora a presença de doença renal tenha sido prevalente no grupo VCD o que justifica a solicitação do Bortezomib para o tratamento desses pacientes, já

que regimes com Bortezomib são indicados para pacientes de alto e intermediário risco. Esta condição clínica parece ter sido, neste caso, um critério maior para dispensação do medicamento, considerando especialmente o fato deste medicamento não apresentar metabolismo renal.

Observou-se que o esquema VCD apresenta respostas mais rápidas e profundas que o esquema CTD visto que as RPMB/RC são atingidas com apenas 3 ciclos de indução, já evidenciando diferenças em relação ao grupo VCD. Além disso, o esquema VCD atinge 100% de RPMB/RC e é capaz de manter essa resposta após o sexto ciclo, enquanto que o esquema CTD não alcança 100% de RPMB/RC mesmo ao final deste período. Essa comparação sugere a superioridade do protocolo VCD tanto em relação à profundidade de resposta quanto à rapidez em que esta ocorreu. Em um estudo semelhante com 33 pacientes com MM recém diagnosticados que utilizaram o esquema VCD, foram encontrados bons resultados pois com apenas 8 semanas de tratamento houve uma diminuição de 80% de proteína M no soro ou urina. Os pacientes que completaram 4 ciclos de tratamento apresentaram uma taxa de resposta global de 96% sendo que 71% obtiveram maior ou igual RPMB. Além disso, terminados os 4 ciclos, 46% dos pacientes apresentaram RC ou uma resposta próxima da RC.²⁰

Outra característica comum do MM é o fato do diagnóstico ocorrer quando a doença já está em estágio mais avançado. Diversos estudos demonstram que mais que 70% dos pacientes são diagnosticados com MM quando a doença encontra-se no estágio III de SDS.^{1,2,25} Crusoe e colaboradores avaliaram o estadiamento de risco em um estudo retrospectivo de análise de prontuários e, apesar de não encontrar uma diferença estatisticamente significativa, a maioria dos pacientes encontrava-se na fase III tanto de SDS quanto de ISS. No presente estudo, foi observada uma condição semelhante, na qual 66,7% estavam no estágio III de ISS e 87,8% no estágio III de SDS apontando novamente para um diagnóstico tardio.

Esses dados corroboram o elevado número de comorbidades presentes nestes pacientes, algumas delas diretamente decorrentes do próprio MM, como a insuficiência renal, característica de estágios mais avançados da doença de base. Considerando a totalidade de comorbidades apresentadas pelos pacientes, não há diferença entre os grupos de tratamento. Na avaliação da resposta atingida anterior à realização do TCTH autólogo percebemos que 7,1% dos pacientes que utilizaram CTD estavam em RC enquanto que 45,0% dos que realizaram VCD atingiram essa mesma resposta, evidenciando que esses pacientes foram encaminhados ao TCTH autólogo com uma condição clínica melhor.

Os objetivos do TCTH autólogo são melhorar a qualidade da resposta, aumentar a sobrevida livre de progressão e, sobretudo, a sobrevida global e essas premissas tornam o TCTH autólogo tratamento padrão para pacientes mais jovens. Entretanto,

além da idade, características genéticas, estágio da doença, comprometimento renal e preferência do paciente são avaliados de forma individual e criteriosa ao tomar essa decisão.^{7,8,24} Este estudo demonstra que 48,3% dos pacientes que utilizaram CTD realizaram o TCTH autólogo, enquanto que uma porcentagem maior (78,3%) dos pacientes que fizeram uso do VCD também realizaram o procedimento. Essa diferença não mostrou-se significativa, porém, considerando a realização do TCTH autólogo um parâmetro desejável para o sucesso do tratamento, VCD demonstra superioridade ao esquema CTD. Os dados de sobrevivência global não estão disponíveis devido ao curto tempo de seguimento, porém, apesar dessa limitação, mantem-se a percepção em relação aos bons resultados demonstrados por VCD e adquiridos até o momento.

O MM é um doença característica do idoso, e conforme dados brasileiros prévios a idade média ao diagnóstico é de 60,5 anos.^{1,2,25} Nosso estudo demonstrou que 51,2% dos pacientes realizaram o diagnóstico do MM na faixa etária de 51-60 anos, estando a maioria na faixa etária entre 51-70 anos (79,1%), indicando semelhança aos dados encontrados na literatura. Não foi encontrada uma diferença de média de idade ao diagnóstico significativa entre os esquemas de tratamento, demonstrando uma homogeneidade na população em estudo. Estudos apontam que a prevalência do MM é um pouco maior no sexo masculino, embora ocorra tanto em homens como em mulheres.² Nesta população analisada, 67,4% eram do sexo masculino, novamente reforçando os achados de outros estudos.

A neuropatia periférica é um efeito associado tanto ao uso da Talidomida quando do Bortezomib, sendo encontrada em aproximadamente 50% dos pacientes. A neuropatia induzida pela Talidomida é dependente de dose e cumulativa; já a decorrente do uso do Bortezomib tem relação com a dose, horário e via de administração.⁸ Estudos recentes demonstram que a neurotoxicidade gerada pelo Bortezomib pode ser diminuída com administração uma vez por semana em vez de duas vezes por semana e através da administração do medicamento por via subcutânea em vez da via endovenosa.² Embora apenas os graus 1 e 2 tenham sido evidenciados, este estudo demonstrou, em geral, altas taxas de neuropatia periférica, atingindo em torno de 70% dos pacientes, com ambos os esquemas de indução, sem diferença significativa entre eles. Desta forma, quando avaliada isoladamente, não justifica a incorporação do Bortezomib.

Uma importante limitação deste estudo consistiu no baixo número de pacientes avaliados em cada esquema terapêutico, o que pode, de forma variada, ter prejudicado a comparação entre os grupos. Em parte, isso decorre da dificuldade na realização de estudos com pacientes com doenças graves e alta taxa de morbidade como o MM. Além disso, foram considerados somente pacientes que eram elegíveis ao TCTH autólogo, justamente para avaliar o comportamento frente aos diferentes esquemas terapêuticos. Outro parâmetro a ser considerado é a dificuldade de

comparação dos nossos resultados com os de outros estudos devido à grande variedade de combinações de medicamentos e protocolos terapêuticos utilizados no tratamento do MM.

Destaca-se ainda a necessidade de inclusão de outras variáveis, especialmente laboratoriais, como medida de acompanhamento dos pacientes tratados com os diferentes protocolos, além de critérios de custo-efetividade para seleção do Bortezomib

Conclusão

Na população com MM avaliada neste estudo, observamos que o esquema utilizando o inibidor de proteassoma, Bortezomib, apresenta respostas mais rápidas e melhores que o esquema contendo a Talidomida, sugerindo que o protocolo VCD seja um esquema superior ao esquema CTD, sobretudo para os pacientes com insuficiência renal. Progressão da doença e óbito foram semelhantes entre os grupos. Os efeitos adversos relacionados à neuropatia periférica também foram semelhantes para os dois grupos de tratamento. Entretanto, a justificativa para incorporação do uso do Bortezomib para todos os pacientes com MM e elegíveis ao TCTH autólogo necessita da ampliação do número de pacientes avaliados, com condições de comorbidades diversas e, eventualmente, em estágios mais precoces de evolução da doença. Além disso, é necessária uma avaliação da relação custo-efetividade, considerando o elevado custo do Bortezomib em comparação à Talidomida.

Embora seja um tratamento de elevado custo, a melhora na qualidade de vida dos pacientes e o provável controle da doença a longo prazo são elementos que sugerem a possibilidade de inclusão do Bortezomib como mais uma alternativa para o tratamento do MM.

Referências

1. Palumbo A, Cerrato C. **Diagnosis and therapy of multiple myeloma.** Korean J Intern Med. 2013;28(3):263-73.
2. Vincent Rajkumar S. **Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management.** Am J Hematol. 2014;89(10):999-1009.
3. Munshi NC, Anderson KC. **New strategies in the treatment of multiple myeloma.** Clin Cancer Res. 2013;19(13):3337-44.
4. Rodríguez MRL, Combariza J, Casas CP, Reveiz L, Buendía J, Carvajal AM, et al. **First line therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis (hem-oncolgroup study).** Appl cancer res. 2012;32(4):122-41.

5. Crusoe Ede Q, Higashi F, Padilha MP, Miranda EC, Quero AA, Almeida Mde S, et al. **Outcomes of autologous transplantation for multiple myeloma according to different induction regimens.** Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36(1):19-24.
6. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, et al. **Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma.** J Clin Oncol. 2013;31(2):247-55.
7. Gozzetti A, Candi V, Papini G, Bocchia M. **Therapeutic advancements in multiple myeloma.** Front Oncol. 2014;4:241.
8. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. **European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma.** haematologica. 2014;99(2):232-42.
9. Ahn J-S, Jung S-H, Lee S-S, Ahn S-Y, Yang D-H, Kim Y-K, et al. **Clinical Outcome of Bortezomib Retreatment in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.** BioMed research international. 2014;2014.
10. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. **Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents.** Leukemia. 2013;27(10):1959-69.
11. Lin M, Hou J, Chen W, Huang X, Liu Z, Zhou Y, et al. **Improved Response Rates with Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Observational Study in Chinese Patients.** Advances in therapy. 2014;31(10):1082-94.
12. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. **Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation.** Blood. 2011;118(5):1231-8.
13. Ria R, Reale A, Solimando AG, Mangialardi G, Moschetta M, Gelao L, et al. **Induction therapy and stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma.** Stem cells international. 2012;2012.
14. Svetlana Balkanov K, Sotirova T, Genadieva SS, Cevreska L, Stojanovik A, Balkanov T. **Adverse effects of thalidomide administration, in patients with myeloma multiplex?** Mater Sociomed. 2014;26(2):134-6.
15. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. **The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation.** Health Technol Assess. 2011;15(41):1-204.
16. Buac D, Shen M, Schmitt S, Kona FR, Deshmukh R, Zhang Z, et al. **From bortezomib to other inhibitors of the proteasome and beyond.** Curr Pharm Des. 2013;19(22):4025-38.
17. Mujtaba T, Dou QP. **Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib.** Discov Med. 2011;12(67):471-80.
18. Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC. **Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations.** Curr Oncol. 2014;21(4):e573-603.
19. Andrade Conti M. Parecer Técnico-Científico. **Uso do bortezomibe no tratamento do mieloma múltiplo refratário.** Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2010

20. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. **Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial.** *Leukemia*. 2009;23(7):1337-41.
21. Ria R, Reale A, Vacca A. **Novel agents and new therapeutic approaches for treatment of multiple myeloma.** *World J Methodol*. 2014;4(2):73-90.
22. Ong SY, Ng HY, Surendran S, Linn YC, Chen Y, Goh YT, et al. **Subcutaneous bortezomib combined with weekly cyclophosphamide and dexamethasone is an efficient and well tolerated regime in newly diagnosed multiple myeloma.** *British journal of haematology*. 2014.
23. Uttervall K, Duru AD, Lund J, Liwing J, Gahrton G, Holmberg E, et al. **The Use of Novel Drugs Can Effectively Improve Response, Delay Relapse and Enhance Overall Survival in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment.** *PloS one*. 2014;9(7):e101819.
24. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. **International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation.** *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(6):587-600.
25. Hungria VTdM, Crusoe EdQ, Quero AA, Sampaio M, Maiolino A, Bernardo WM. **Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira-2012.** *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2013;35(3):201-17.