

EDVAN DE QUEIROZ CRUSOÉ

**ANÁLISE DAS TAXAS DE RESPOSTA DE DIFERENTES ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO ANTES E APÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO
DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO RECÉM DIAGNÓSTICADOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Santa Casa de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em medicina.

SÃO PAULO

2012

EDVAN DE QUEIROZ CRUSOÉ

**ANÁLISE DAS TAXAS DE RESPOSTA DE DIFERENTES ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO ANTES E APÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO
DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO RECÉM DIAGNÓSTICADOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Santa Casa de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em medicina.

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Sérgio Chiattonne**

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Crusoé, Edvan de Queiroz

Análise das taxas de resposta de diferentes esquemas de quimioterapia de indução antes e após transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados./ Edvan de Queiroz Crusoé. São Paulo, 2012.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Carlos Sérgio Chiattoni

1. Mieloma múltiplo 2. Talidomida 3. Ciclofosfamida 4. Dexametasona 5. Quimioterapia de indução 6. Transplante autólogo

BC-FCMSCSP/44-12

AGRADECIMENTOS

A Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e ao curso de pós graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo por permitirem que o estudo fosse realizado em suas dependências.

Aos pacientes que serviram de rica fonte para realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Carlos Sérgio Chiattonne, por seu exemplo de vida profissional e filosofia de trabalho. Por compartilhar sua visão e grande experiência e pela paciência e apoio com a tese.

À Professora Doutora Vânia de Tietch Moraes Hungria, mentora, por depositar confiança, incentivo e estímulo constante. Pela amizade e carinho. Por compartilhar seu conhecimento e experiência. Por sempre haver acreditado no grupo de gamopatias. Valeu chefe!

Às Doutoradas Adri, Aninha, Manu, e Pri pela amizade, por toda a ajuda e carinho. Pelo tempo disponibilizado para ouvir minhas ladainhas, sorte que falo pouco, pelas discussões e pela construção. Por nosso dia-dia.

Às Doutoradas Fabiana e Maria Paula pela amizade e por compartilhar a carga laboral deste trabalho. Muito do que esta aqui é culpa de vocês. Muito obrigado.

À Eliana Miranda pela amizade e carinho. Por toda a ajuda e paciência com os dados estatísticos, pelo aprendizado e conselhos, pelos telefonemas, skypes, emails,..... My dear!

Aos meus pais pela vida, amor, pelo incentivo e paciência. Por permitirem a construção de meu caminho como sempre desejei e pelos ensinamentos da solidez familiar.

Aos meus irmãos, cunhado e cunhada, sobrinhos pela paciência, conselhos e carinho.

A Daniela, por ser minha inspiração, força e disposição para todos os momentos. Pela paciência, e amor aos nossos filhos.

Aos amigos e familiares pela amizade, apoio e compreensão dos momentos de ausência.

A todas as pessoas que diretamente ou indiretamente tornaram possível a realização deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de Sobrevida global estimada em 5 anos de acordo com a quimioterapia de indução após TACPH	40
Figura 2	Curva de Sobrevida livre de progressão estimada em 5 anos de acordo com a quimioterapia de indução após TACPH	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios diagnósticos para MM do IMWG	5
Quadro 2	Estadiamento prognóstico de Durie- Salmon	7
Quadro 3	Estadiamento prognóstico International Staging System (ISS)	7
Quadro 4	Critérios de resposta (EBMT/CIBMTR)	21
Quadro 5	Critérios de resposta (IMWG)	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência de alterações citogenéticas detectados no MM	9
Tabela 2	Características clínicas dos pacientes com MM recém diagnosticados de acordo com o esquema de quimioterapia de indução	34
Tabela 3	Características clínicas dos pacientes com MM recém diagnosticados de acordo com o esquema de quimioterapia de indução	35
Tabela 4	Avaliação das taxas de resposta de acordo com os esquemas de quimioterapia de indução antes do TACPH	36
Tabela 5	Avaliação das taxas de resposta após quimioterapia de indução antes do TACPH separado em dois grupos: \geq RPMB <i>versus</i> outra resposta	37
Tabela 6	Avaliação das taxas de resposta de acordo com a quimioterapia de indução após a realização do TACPH	38
Tabela 7	Avaliação das taxas de resposta de acordo com a quimioterapia de indução após realização do TACPH separando em dois grupos: \geq RPMB <i>versus</i> outra resposta	39
Tabela 8	Ganho real de resposta global de acordo com o esquema de quimioterapia antes e após o TACPH	39
Tabela 9	Análise univariada dos fatores associados com sobrevida livre de progressão	42
Tabela 10	Análise multivariada dos fatores associados com sobrevida livre de progressão	42
Tabela 11	Análise univariada dos fatores associados com sobrevida global	43
Tabela 12	Análise multivariada dos fatores associados com sobrevida global	43

ABREVIATURAS

ABMTR	<i>“Myeloma Working Committee of the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry”</i>
Ca	cálcio
CLMTF	<i>“Committee of the Chronic Leukemia and Myeloma Task Force”</i>
CM	componente monoclonal
CTD	ciclofosfamida, talidomida, dexametasona
CVAD	ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dexametasona
DE	doença estável
DS	Durie-Salmon
DCEP	dexametasona, ciclofosfamida, etoposideo, platina
EBMT	<i>“Myeloma Subcommittee of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation”</i>
ECOG	<i>“Eastern Cooperative Oncology Group”</i>
FISH	<i>“fluorescente in situ hybridization”</i>
FLC	<i>“free light chain”</i>
GBRAM	grupo brasileiro de mieloma múltiplo
GMSI	gamopatia monoclonal de significado indeterminado
Hb	hemoglobina sérica
IF	imuno fixação
IBMTR	<i>“International Bone Marrow Transplant Registry”</i>
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G

IGH	cadeia pesada de imunoglobulina
IgM	imunoglobulina M
IL	interleucina
IMWG	“International Myeloma Work Group”
ISCMSP	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
ISS	“ <i>International Staging System</i> ”
K	cadeia leve Kappa
L	cadeia leve lambda
MM	mieloma múltiplo
MO	medula óssea
MP	melfalan, prednisona
MRC	conselho de pesquisa médica do Reino Unido
PAD	velcade, adriamicina, dexametasona
RC	resposta completa
RG	resposta global
RM	resposta mínima
RP	resposta parcial
RPMB	resposta parcial muito boa
RVD	revlimide, velcade, dexametasona
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SG	sobrevida global
SLD	sobrevida livre de doença
SLE	sobrevida livre de evento
SLP	sobrevida livre de progressão
SWOG	“ <i>Southwest Oncology Group</i> ”

TACPH	transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas
TAD	talidomida, adriamicina, dexametasona
TD	talidomida, dexametasona
TMO	transplante de medula óssea
VAD	vincristina, adriamicina, dexametasona
VAMP	vincristina, adriamicina, metilprednisolona
VD	velcade, dexametasona
VCD	velcade, ciclofosfamida, dexametasona
VR	valor de referência
VTD	velcade, talidomida, dexametasona

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2 Revisão da literatura	4
1.2.1 Definição de mieloma múltiplo	
1.2.2 Fatores prognósticos no mieloma múltiplo	
1.2.2.1 Fatores relacionados ao paciente	
1.2.2.2 Fatores relacionados ao clone tumoral	
1.2.3 Tratamentos do mieloma múltiplo	
1.2.3.1 Esquemas de tratamento de indução para pacientes elegíveis ao TACPH	
1.2.3.2 Quimioterapia em altas doses e resgate com TACPH	
1.2.4 Avaliação de resposta após tratamento do mieloma múltiplo	
1.2.5 Correlação da evolução das taxas de resposta com sobrevida	
3. OBJETIVOS.....	24
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
4.1 Critérios de inclusão	
4.2 Critérios de exclusão	
4.3 Análise estatística	
5. RESULTADOS.....	31
5.1 Características gerais dos pacientes ao diagnóstico	
5.2 Avaliação da taxa de resposta após esquema de quimioterapia de indução	
5.3 Avaliação da taxa de resposta após quimioterapia em altas doses seguido de TACPH	
5.4 Avaliação do incremento de resposta durante a linha de tratamento proposta	
5.5 Impacto das taxas de resposta após TACPH na sobrevida dos pacientes	

5.6 Resultados da análise de regressão de Cox para SG e SLP

6.	DISCUSSÃO.....	44
7.	CONCLUSÕES.....	52
8.	ANEXOS.....	54
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
	RESUMO	70
	ABSTRACT	71
	APÊNDICES	72

1. Introdução

1. Introdução

O tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) é definido em grande parte pela idade e pelo estado geral do paciente ao diagnóstico. Entretanto, um planejamento terapêutico baseado nas características genético-moleculares do MM, como estudo fenotípico, cariotípico e genético, vêm ganhando maior importância nos últimos anos. ⁽¹⁾ O emprego de melfalano, isolado ou em combinação com prednisona, representou o primeiro avanço importante no tratamento desta doença, ainda que só uma minoria dos pacientes (em torno de 5%) alcança a remissão completa (RC), e, inevitavelmente em todos os casos observam-se recaídas da doença com mediana de sobrevida de 2 a 3 anos. ⁽²⁻³⁾ O emprego de combinações de fármacos como vincristina, doxorrubicina, dexametasona, seguido de altas doses de quimioterapia (principalmente melfalano) e resgate com transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACPH) ampliou as expectativas no tratamento do MM, com obtenção de remissões completas em 10-40% dos casos e com sobrevida global (SG) de 54-58 meses. ⁽³⁻⁸⁾ Desta maneira, produziu-se uma mudança no tratamento de pacientes mais jovens. ^(3,8-9) O surgimento de novos fármacos está modificando as perspectivas de tratamento de resgate do MM resistente e representam a chave para novos esquemas de tratamento em primeira linha para pacientes elegíveis ou não ao TACPH. ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Entre os novos fármacos destacam-se a talidomida e seus análogos, além dos inibidores de proteassoma, como o bortezomibe⁽¹²⁾. Devido à evolução nos tratamentos, a qualidade de resposta passou a ser cada vez melhor, gerando uma mudança nos parâmetros para avaliação da mesma. Os exames para detecção do componente monoclonal tornaram-se mais sensíveis, como a imunofixação sérica e urinária, além da dosagem da cadeia leve livre sérica. Assim, surgiram os novos critérios de respostas desenvolvidos pelo

International myeloma working group (IMWG), que é o mais utilizado atualmente. ⁽¹³⁾

Essa nova categorização dos critérios de resposta permitiu melhor integração entre diferentes grupos, possibilitando o uso de uma mesma linguagem. O presente estudo visou avaliar as respostas obtidas pelos pacientes na indução e após TACPH, comparando três diferentes combinações de quimioterapia para indução.

A despeito dos novos fármacos, o MM segue como uma doença incurável. Portanto, a busca por melhores combinações terapêuticas e estudo dos mecanismos de doença e resistência tornaram-se os objetivos prioritários de vários grupos de pesquisa.

1.2 Revisão da Literatura

1.2.1 Definição do mieloma múltiplo

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia de células B caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais na medula óssea (MO). As células mielomatosas secretam uma imunoglobulina de caráter monoclonal que pode ser detectada no soro e/ou na urina. Além disso, como consequência da sua interação com o microambiente da MO, os plasmócitos clonais causam o aumento da atividade osteoclástica que se traduz na presença de lesões ósseas. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

O MM representa aproximadamente 1% de todas as doenças neoplásicas e 15% de todas as neoplasias hematológicas. ⁽¹⁵⁾ A incidência atual é de 4,3 casos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos, ⁽¹⁵⁾ sendo duas vezes mais comum em afro-americanos comparado aos caucasianos. Também é mais comum em homens do que em mulheres e a mediana de idade ao diagnóstico é de 66 anos. ⁽¹⁶⁾

No Brasil, uma análise transversal dos pacientes portadores de MM evidenciou idade mediana ao diagnóstico de 60,5 anos, prevalência em homens maior do que nas mulheres (50,3% e 49,7%, respectivamente), uma discreta prevalência em caucasianos (83,3%) quando comparados aos de etnia africana e outras. ⁽¹⁷⁾

O diagnóstico do MM sintomático baseia-se na identificação de 10% ou mais de plasmócitos monoclonais na MO ou presença de plasmocitoma em biópsia de tecido associado a componente monoclonal sérico ou urinário. Além disso, evidência de dano em órgão-alvo representado por hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesão lítica conforme descrito no quadro 1. ⁽¹³⁾

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para MM do IMWG¹³

Plasmócitos monoclonais na MO $\geq 10\%$ e/ou plasmocitoma	
Presença da proteína monoclonal sérica e/ou urinário - Se proteína M não é detectada, a plasmocitose medular deve ser $\geq 30\%$ ou plasmocitoma detectado por biópsia	
Evidência de lesão em órgãos-alvo (atribuídas à proliferação plasmocitária) - Presença de um ou mais dos seguintes fatores:	
Hipercalcemia:	Cálcio sérico $> 10,5$ mg/dL ou $0,25$ mmol/L $>$ VR $>$ normal
Insuficiência Renal:	Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL
Anemia	Hb < 10 g/dL ou queda > 2 g/dL do valor normal
Lesão óssea	Osteólise ou osteoporose com fraturas compressivas -Se a lesão ocorre de plasmocitoma solitário ou osteoporose, a plasmocitose medular precisa ser $\geq 30\%$

Fonte: IMWG BJH (2003)

1.2.2 Fatores prognósticos no mieloma múltiplo

A sobrevida dos pacientes com MM é muito variável, desde poucos meses até mais de 10 anos, com uma mediana de três anos. ⁽¹⁴⁾ Esta variabilidade está associada a uma série de fatores prognósticos, e seu conhecimento têm importância para algumas finalidades como: 1- proporcionar uma informação mais individualizada a cada paciente sobre seu prognóstico e de sua doença; 2- identificar grupos de risco com o intuito de adaptar melhores tratamentos a cada

grupo particular; e 3- detectar associações entre as características biológicas do clone tumoral e o comportamento clínico com finalidade de melhor entendimento da patogenia dessa doença.

1.2.2.1 Fatores relacionados ao paciente

A idade é um dos principais fatores de prognóstico. Os pacientes entre 60 e 70 anos possuem uma melhor sobrevida quando comparados com aqueles de maior idade. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Além da idade, outro importante fator prognóstico é o *performance status*. Há uma clara vantagem para aqueles pacientes com ECOG ≤ 2 . ⁽¹⁶⁾

Foram desenvolvidos sistemas de estadiamento baseados nos achados clínicos e laboratoriais dos pacientes para avaliação do prognóstico. Desde 1975, o estadiamento de Durie-Salmon (DS) tem sido usado para estratificar o prognóstico e, indiretamente, quantificar a massa tumoral em pacientes com MM. ⁽²¹⁾ Os pacientes são categorizados em estádios I, II e III, dependendo do grau de anemia, hipercalemia sérica, nível sérico e urinário do componente monoclonal (CM) e presença de lesões líticas. São ainda subdivididos em estágio A ou B, dependendo do nível sérico de creatinina (quadro 2). ⁽²¹⁻²²⁾ É um sistema que perdura na aplicabilidade clínica, mas que possui algumas limitações. As principais são na caracterização e quantificação das lesões líticas, que por ser observador dependente podem apresentar erro de interpretação, além de alguns casos que só apresentam uma única fratura como sintoma de doença, já estabelecendo pior prognóstico. ⁽²¹⁻²²⁾

Em 2005, Greipp e col. desenvolveram um novo sistema de estadiamento denominado *International Staging System* (ISS). ⁽²³⁾ Este sistema categoriza os pacientes em três diferentes grupos prognósticos baseado apenas nos níveis séricos

da β 2-microglobulina e albumina resumidos no quadro 3.⁽²²⁻²³⁾ Além disso, foi capaz de estratificar a sobrevida global dos pacientes, mesmo após uso de terapia em altas doses e de novos agentes quimioterápicos.⁽²³⁾ No estadio I a mediana de sobrevida é de 62 meses, no estadio II de 44 meses e no estádio III de 29 meses.⁽²³⁾ Hungria e col. (2008) confirmaram a aplicabilidade do ISS numa coorte com dados de 1117 pacientes brasileiros com diagnóstico de MM no período de 1998 a 2004, e demonstraram a aplicabilidade desse escore prognóstico para nossa casuística.⁽¹⁷⁾

Quadro 2 – Estadiamento prognóstico de Durie-Salmon²¹

Estadio	Critérios
I	Baixa massa tumoral ($<0,6$ células $\times 10^{12}/m^2$) Todos os seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Hb $>10,5$g/dL • Cálcio ≤ 12mg/dL • IgG < 5g/dL ou IgA < 3g/dL • Proteinúria de Bence Jones <4g/24h • Ausência de lesões ósseas maiores
II	Intermediário (entre estadio I e III)
III	Alta massa tumoral ($1,2$ células $\times 10^{12}/m^2$) Qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Hb $<8,5$g/dL • Cálcio sérico >12mg/dL • IgG > 7g/dL ou IgA >5g/dL • Proteinúria de Bence Jones > 12g/24h • Múltiplas lesões líticas ou fraturas

Fonte: Durie and Salmon. Cancer (1975)

Quadro 3 – Sistema de estadiamento prognóstico - International Staging System (ISS)²³

Estadio	Critérios
I	β 2-microglobulina sérica $< 3,5$ mg/ dL e albumina $\geq 3,5$ g/dL
II	Não preenchem os critérios dos estádios I e III
III	β 2-microglobulina sérica $\geq 5,5$ mg/ dL

Fonte: Griep et al. JCO (2005)

1.2.2.2 Fatores relacionados ao clone tumoral

Morfologia dos plasmócitos mielomatosos:

Vários grupos demonstraram uma associação entre a morfologia mais imatura (plasmoblástica) e o pior prognóstico, havendo um comportamento mais agressivo e menor sobrevida nestes casos. ⁽²⁴⁾ Além disso, a presença de um padrão difuso de infiltração da MO também se relaciona com um pior prognóstico. ⁽²⁵⁾

Índice proliferativo do plasmócito clonal:

A capacidade proliferativa do plasmócito mielomatoso avaliada mediante um índice proliferativo, demonstrou ser um dos fatores prognósticos mais importantes nos pacientes com MM. ⁽²⁵⁻²⁹⁾ As mutações do RAS e os níveis elevados do receptor solúvel da IL-6 contribuem para um maior índice proliferativo do plasmócito tumoral e uma menor sobrevida. ⁽²⁴⁾ Estudos mais recentes sugerem a suplantação deste efeito adverso com altas doses de quimioterapia. Mas a presença de plasmócitos circulantes no sangue periférico, quando não significar a simples perda de moléculas de adesão, e o índice proliferativo elevado associam-se com uma menor sobrevida após transplante autólogo. ⁽³⁰⁾

Alterações citogenéticas:

Os estudos citogenéticos desempenham um importante papel na avaliação prognóstica de várias neoplasias hematológicas, especialmente das leucemias agudas mieloblásticas e linfoblásticas, e em muitos casos proporcionam informações importantes para a tomada de decisões terapêuticas ⁽³¹⁻³²⁾.

A análise do cariótipo por citogenética convencional é difícil no MM devido à escassez do número de metáfases dos plasmócitos mielomatosos. Assim, os estudos com conclusões relevantes sobre a influência das alterações citogenéticas na evolução e no prognóstico destes pacientes são raros. ⁽³³⁻³⁴⁾ Estudos mais recentes que complementaram a análise por citogenética convencional com estudo citogenético pela técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), passaram a fornecer informação mais abrangente sobre a influência das alterações genéticas no prognóstico do MM. ⁽³⁵⁻³⁷⁾

A hipodiploidia e a presença de cariótipos com varias alterações concomitantes (complexas) influenciam de forma negativa o prognóstico do MM. ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Entretanto, as trissomias dos cromossomos 9, 11 e 17 estão associadas à maior sobrevida. ⁽³⁷⁾

As translocações que envolvem a cadeia pesada de imunoglobulina (IGH) possuem uma importante correlação com o prognóstico no MM, e são identificadas numa freqüência de 50-73%. A tabela 1 demonstra as translocações mais freqüentes e quais são os genes envolvidos. ⁽³⁸⁾

Tabela 1 - Freqüência de alterações citogenéticas detectadas no MM

Alterações	Genes envolvidos	Freqüência
Translocações de IGH		50-73%
t(11;14)	<i>CCND1/IGH</i>	15%
t(4;14)	<i>FGFR3-MMSET/IGH</i>	15%
t(14;16)	<i>IGH/CMAF</i>	5%
t(6;14)	<i>CCND3/IGH</i>	3%
t(14;20)	<i>IGH/MAFB</i>	2%

Monossomia /Del 13	<i>RB1</i>	30-55%
Deleção de 17p13	<i>P53</i>	10%

A t(11;14)(q11;q32) está associada a uma melhor sobrevida em alguns estudos, especialmente nos pacientes tratados com altas doses de quimioterapia e transplante autólogo, enquanto em outros trabalhos associa-se a uma sobrevida similar aos doentes sem alterações citogenéticas.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ As translocações t(4;14)(p16;q32) e t(14;16)(q32;q23), especialmente a primeira, constituem um fator prognóstico desfavorável para os pacientes tratados com dose de quimioterapia padrão ou elevada.^(41,43) Além disso, baseados em alguns resultados preliminares, a t(14;20) está associada com um prognóstico adverso.⁽⁴⁸⁾ A deleção do braço longo do cromossomo 13 se associava a uma pior sobrevida, principalmente quando identificado por técnica de cariótipo por bandeamento que indica uma elevada carga tumoral e um clone mais proliferativo.^(37,45-46) Entretanto, com os novos tratamentos, essa alteração parece estar suplantada. Dados recentes demonstram que a deleção do 13q isolada na identificação por FISH não possui valor prognóstico.⁽³⁵⁾ As deleções ou mutações do gene p53 (cromossomo 17) estão associadas com progressão da doença, o que pode ser reflexo de uma doença mais agressiva e refratária ao tratamento. Esses pacientes possuem uma sobrevivência curta, independente da modalidade terapêutica utilizada.^(35,43,47) Outras alterações complexas, envolvendo C-MYC, K-RAS parecem estar associadas com uma menor sobrevivência.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ A categorização prognóstica por cariótipo está se tornando importante, inclusive como uma tentativa de uso na clínica para guiar o tratamento dos pacientes.⁽⁵²⁾

Imunofenótipo das células mielomatosas:

A influência prognóstica do imunofenótipo foi pouco estudada. ^(26,51) Entretanto, alguns estudos estão demonstrando o poder de determinados antígenos nesse sentido. A expressão de CD19 e de imunoglobulinas de superfície (que identificam plasmócitos imaturos) estão associadas com um prognóstico desfavorável. ^(51,53) Além disso, a baixa expressão de CD44 está associada com a disseminação extramedular dos plasmócitos malignos ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾, e a expressão de CD28 está relacionada com uma fase altamente proliferativa da doença. ^(53-54,56) Diferentemente, a presença de CD117 (receptor de c-kit) e de CD56 se associa com prognóstico mais favorável. ⁽⁵³⁾

1.2.3 Tratamentos do mieloma múltiplo

O padrão de tratamento do MM vem mudando substancialmente ao longo do tempo, e ainda é iniciado apenas nos casos de MM sintomático. Porém existem trabalhos sugerindo novas condutas de indicação terapêutica para os casos de MM assintomático e de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) com risco elevado. ⁽⁵⁷⁾ Os primeiros trabalhos que evidenciaram algum benefício com o tratamento específico dos pacientes sintomáticos foram realizados no fim da década de 50 e início dos anos 60. ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ Estes estudos levaram ao desenvolvimento do tratamento clássico com a combinação de melfalano e prednisona (MP) no início dos anos 70, chegando a estabelecer uma vantagem de seis meses na sobrevida global (SG) para o braço randomizado com MP. ⁽⁶⁰⁾ Este esquema demonstrou uma taxa de resposta completa (RC) < 5%. Até então não se tinha conhecimento sobre o impacto prognóstico de se atingir melhores respostas após o tratamento. O conceito de melhores respostas (RC) começou a ganhar importância, sendo mais bem difundido após a introdução de tratamento com quimioterapia em altas doses seguido de

resgate com TACPH. Um dos primeiros estudos randomizados com quimioterapia em altas doses foi publicado por Attal e col., e demonstrou 38% de RC *versus* 14% na quimioterapia convencional, além de maior SG e sobrevida livre de doença (SLD) para os pacientes que realizaram transplante. ⁽⁶¹⁾ Desde então, o uso de quimioterapia em altas doses e resgate com TACPH é considerado como terapia de primeira linha para pacientes susceptíveis a este tratamento.

1.2.3.1 Esquemas de tratamento de indução para pacientes elegíveis ao TACPH

A definição dos pacientes elegíveis ao TACPH se baseou na capacidade dos pacientes serem submetidos à quimioterapia em altas doses durante os ensaios clínicos. Correspondem aos pacientes mais jovens (idade < 65 anos) e que apresentavam melhor *performance status* e sem comorbidades limitantes.

A linha de tratamento para pacientes susceptíveis ao TACPH é composta classicamente pelo tratamento de indução seguido das quimioterapias em altas doses. Como os agentes alquilantes podem comprometer as células progenitoras hematopoéticas, optou-se pela escolha de esquemas de indução sem os mesmos para não ocorrer prejuízo na coleta e, conseqüentemente, impossibilidade de realizar a quimioterapia em altas doses e resgate com TACPH. O esquema mais utilizado na fase de indução do MM em pacientes elegíveis ao TACPH até recentemente foi à combinação de vincristina, doxorubicina e dexametasona -VAD, ou suas várias modificações. Alguns estudos demonstraram resposta global, \geq resposta parcial (RP), pós-indução de 50-60% e a RC variando de três a 13%. ⁽⁶²⁾ Os efeitos colaterais mais comuns deste esquema são mielossupressão, neuropatia pela vincristina, e toxicidade cardíaca pela doxorubicina. Além disso, há

necessidade de acesso venoso central para a administração de tal esquema, aumentando o risco de complicações como trombose e infecção.⁽⁶²⁾

Devido a este cenário, a busca por novos tratamentos de indução tornou-se um alvo importante. Em todos os diferentes regimes utilizados para o tratamento do MM, os corticosteróides são descritos como um dos componentes mais ativos. A comparação de VAD *versus* dexametasona como esquema de indução foi similar quanto à resposta, consolidando, portanto, o pensamento do corticóide (dexametasona) como principal agente na combinação VAD, e possibilitando o uso de dexametasona como agente isolado, ainda que com respostas insatisfatórias se comparado às combinações com novos agentes.⁽⁶³⁾ A vincristina como agente isolado demonstrou atividade limitada em pacientes com MM refratário.⁽⁶⁴⁾ Os antracíclicos, por sua vez, demonstraram atividade como agentes isolados, mas também com taxas de respostas insatisfatórias.⁽⁶⁵⁾

A introdução de novos agentes como talidomida, lenalidomida e bortezomibe ao armamentário terapêutico do MM trouxe avanços no tratamento de indução desta doença. As novas drogas possibilitaram melhora na qualidade e duração de resposta dos pacientes elegíveis ao transplante. Alguns desses estudos evidenciam vantagem na sobrevida livre de progressão correlacionando com melhores respostas na indução.⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾

- Talidomida como esquema de indução para TACPH:

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico que em princípios dos anos 60 foi utilizado para mulheres grávidas no intuito de prevenir vômitos. Seu uso de forma incorreta foi responsável por um dos maiores desastres farmacológico da

historia da medicina que foi o surgimento de má formações dos membros fetais (focomelia). Recentemente, este fármaco despertou um novo interesse devido a sua propriedade antiangiogênica e imunomoduladora. O racional para seu uso em MM foi justamente o fato de possuir grande efeito antiangiogênico.⁽⁷¹⁾ Como toda nova droga, investigadores iniciaram sua terapêutica com pacientes com doença avançada e/ou refratária.⁽⁷²⁾ O seu uso combinado a dexametasona em estudos subseqüentes evidenciou grande sinergismo dos fármacos, com taxas de respostas entre 50 e 55%, o que permitiu avanço para seu uso em primeira linha.⁽⁷³⁻⁷⁶⁾

O uso da terapia combinada de talidomida e dexametasona (TD) como esquema de indução para pacientes elegíveis ao transplante mostrou-se superior ao VAD e surgiu como alternativa terapêutica nos pacientes submetidos ao TACPH.⁽⁷⁷⁾ Cavo e colaboradores (2005) demonstraram uma maior taxa de resposta global (> RP) em pacientes que foram submetidos ao esquema TD quando comparado ao esquema VAD (76% *versus* 52%; $p < 0.001$).⁽⁶⁷⁾ O grupo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) demonstrou uma melhor taxa de resposta nos pacientes submetidos ao esquema TD quando comparados ao uso de dexametasona isolada (58% *versus* 42%; $p = 0.0164$).⁽⁷⁸⁾ A principal preocupação quanto ao tipo de tratamento realizado na indução diz respeito à toxicidade hematológica e, conseqüentemente, ao possível prejuízo na coleta de células tronco hematopoéticas. O uso da talidomida na indução demonstrou baixa toxicidade hematológica permitindo sua rápida incorporação aos esquemas de indução.
(4,7,9,62,66,78)

No intuito de avaliar melhor eficácia da combinação de talidomida, Garcia Sanz e colaboradores (2004) realizaram estudo com associação de talidomida,

ciclofosfamida e dexametasona (CTD) em 71 pacientes com MM refratário ou em recaída. Concluiu-se que o esquema CTD aumentou as taxas de resposta e também o tempo de duração de resposta. ⁽⁷⁹⁾

Partindo da observação de melhora na resposta com esquema de tripla combinação com talidomida, Sidra G. e colaboradores (2006) também avaliaram o esquema CTD como terapia de indução em pacientes com MM recém diagnosticados, além dos pacientes com doença refratária e em recaída. Foram avaliados 62 pacientes submetidos de dois a seis ciclos de CTD. Pelos critérios de resposta da EBMT, 52 pacientes (83,8%) atingiram \geq RP, 13 pacientes (21%) RPMB, seis pacientes (9,7%) obtiveram resposta menor (RM) e em apenas quatro (6,5%) houve falha. Com uma mediana de seguimento de 24 meses, a taxa de sobrevida global foi de 69,8% e nenhum caso de óbito foi relacionado ao tratamento. ⁽⁸⁰⁾

Observou-se que a adição da ciclofosfamida ao esquema VAMP (vincristina+adriamicina+metilprednisolona), aumentou as taxas de resposta na indução de pacientes com MM elegíveis ao TMO. ^(7,81) A partir deste achado, Morgan e colaboradores (2010) desenvolveram um estudo randomizado que comparou a eficácia do esquema CVAD (VAD associado a ciclofosfamida) ao esquema CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) e concluiu que a terapia de indução com CTD apresentou melhores taxas de resposta global e maiores taxas de RC, comparado ao CVAD, além de apresentar taxas semelhantes de sobrevida global e sobrevida livre de doença. ⁽⁸²⁾ Devido ao pouco tempo de seguimento, ainda não foi possível analisar as diferenças quanto às sobrevidas. Estes resultados são semelhantes aos obtidos em estudos de regimes de indução com bortezomibe e lenalidomida, nos quais a taxa globais de resposta após indução são de

aproximadamente 79-93% e taxa de resposta \geq RPMB é de 32-62% ^(68-73,79). Além disso, as terapias de indução avaliadas neste estudo (CTD e CVAD) demonstraram taxas de efeitos adversos semelhantes. Foi observado no grupo CTD uma maior incidência de constipação e sonolência, o que é consistente com os efeitos adversos da talidomida. ⁽⁸²⁾ No entanto, o esquema CTD é associado à menor mielossupressão do que o CVAD o que contribui com a redução nos casos de infecção, maior facilidade na coleta de células tronco e diminuição no tempo de internação hospitalar. ⁽⁸⁴⁾

Ainda no contexto das triplas combinações com talidomida, outro estudo importante foi a comparação da associação de TAD (talidomida+adriamicina+dexametasona) *versus* a combinação clássica do VAD. ⁽⁸⁵⁾ Este estudo demonstrou vantagem para a tripla combinação com talidomida para melhores respostas na indução e no pós TACPH, além de evidenciar vantagem nas sobrevidas livre de evento e livre de progressão, para o braço que realizou o esquema TAD como indução. ⁽⁸⁵⁾

- Bortezomibe como esquema de indução para TACPH:

O bortezomibe é o primeiro inibidor de proteassoma descrito na literatura, e o segundo novo agente disponível para investigação em tratamento de primeira linha dos pacientes elegíveis ao TACPH. Tem como alvo a subunidade 26S do proteassoma atuando na inibição do complexo proteinase multi- catalítico envolvido na degradação de proteínas intracelulares. Varias dessas proteínas estão envolvidas com bloqueio do ciclo celular, expressão gênica, apoptose, resposta imune e angiogênese. A melhor inibição descrita é do fator de transcrição NF-KB através do iKB, não degradado pelo proteassoma. ⁽⁸⁶⁾ Os primeiros estudos com esse fármaco

em pacientes elegíveis a TMO realizaram comparações entre a dupla combinação de bortezomibe+dexametasona (VD) *versus* VAD, *versus* VAD+dexa+ciclofosfamida+etoposideo+cisplatina (DCEP) como consolidação *versus* VD+DCEP, seguido de TMO. As repostas globais e \geq RPMB pós indução foram significativamente melhores no braço VD. Essa melhor resposta na indução se traduziu em melhor resposta após TMO. Quanto à segurança, a incidência de eventos mais graves foi similar entre os grupos, entretanto a toxicidade hematológica e morte por toxicidade foram mais freqüentes no grupo VAD. ⁽⁶⁸⁾ A adição de uma terceira droga a combinação VD (VTD- talidomida, PAD-doxorrubicina, RVD- lenalidomida, ou VCD- ciclofosfamida) tem sido testada em alguns estudos fase II, e os resultados parecem ser ainda melhores, com taxas de resposta global de 90% e RC até 24%. Um dos estudos fase III que comparam uma tripla combinação com bortezomibe, PAD *versus* VAD, demonstrou clara vantagem nas repostas \geq RPMB para o grupo PAD tanto na indução quanto no pós TMO. Além disso, demonstrou vantagem na sobrevida livre de progressão (SLP). Outros três estudos fase III comparam VTD *versus* TD e todos evidenciam vantagem significativa para o braço VTD quanto às melhores repostas na indução, assim como pós TMO, além de melhor sobrevida livre de progressão (SLP) em um desses estudos. ^(68-69,85,87-90)

Devido à dificuldade do acesso ao bortezomibe para os pacientes do sistema único de saúde, uma boa opção para o nosso serviço foi utilizar a talidomida como droga de escolha para as induções do TMO.

1.2.3.2 Quimioterapia em altas doses e resgate com TACPH:

O conceito de quimioterapia em altas doses seguido de resgate com transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas para o MM foi desenvolvido nos anos 1980 ^(61,91), tornando-se o tratamento padrão de primeira linha para pacientes jovens nos meados dos anos 90. O uso de melfalano intravenoso aplicado em altas doses foi capaz de produzir RC em um grupo de pacientes com doença de alto risco. ⁽⁶¹⁾ Entretanto, esse tratamento leva a um período muito prolongado de mielossupressão com neutropenia. Para suplantar o longo período de neutropenia induzida pelo melfalano em altas doses, Barlogie e col. (1986) e Attal e Harousseau (1996) propuseram um suporte/resgate com células progenitoras autólogas, que foi explorado inicialmente em pacientes com doença em recaída, mas logo introduzido para pacientes com diagnóstico de novo. ⁽⁴⁻⁹²⁾ O ganho de resposta foi superior no grupo de pacientes submetidos à quimioterapia em altas doses quando comparado com quimioterapia convencional. Essa resposta gerou impacto positivo na sobrevida dos pacientes. Uma meta análise que incluiu 2411 pacientes de estudos randomizados e controlados comparando quimioterapia convencional *versus* altas doses demonstrou resultados similares quanto à sobrevida global, mas vantagem na sobrevida livre de progressão para quimioterapia em altas doses. ⁽⁹³⁾ Existem variações quanto à forma de utilização de quimioterapia em altas doses nos diferentes estudos. Alguns estudos realizaram a combinação de melfalano com algum outro quimioterápico ou radioterapia. ^(4-5;7-8;95-96) O uso de transplante autólogo duplo seqüencial demonstrou melhora das respostas, inclusive com aumento da SLP em três estudos. ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾ Entretanto, grande parte da comunidade científica considera esses resultados marginais e questionam sobre custo e morbidade do transplante autólogo duplo de medula óssea. ⁽¹⁰⁰⁾ O tratamento com quimioterapia em altas doses estabelecido pela maioria dos

investigadores foi com uso de melfalano na dose de 200mg/m² seguido de TACPH simples como resgate, sugerindo um segundo transplante para pacientes com respostas pobres (inferiores a RPMB) após o primeiro. ⁽¹⁰¹⁾

1.2.4 Avaliação de Resposta após tratamento do MM

A evolução terapêutica desde a introdução de agentes alquilantes até o TACPH e as novas drogas vem fazendo com que uma maior parte dos pacientes com MM em tratamento obtenha melhores respostas. Com isso, tornou-se necessária uma mudança na definição e evolução dos critérios de resposta. A uniformização dos critérios de resposta é algo desejável, uma vez que facilita a comparação de estudos e/ou estratégias terapêuticas entre os diferentes centros. ⁽¹⁰²⁾

Inicialmente, a definição de resposta foi baseada na variação dos níveis séricos do componente M e/ou excreção de cadeia leve urinária. ⁽¹⁰²⁾ O primeiro grupo que desenvolveu e padronizou os critérios de resposta foi o *Committee of the Chronic Leukemia and Myeloma Task Force* (CLMTF) do Instituto Nacional de Câncer dos EUA em 1968. O principal parâmetro de resposta era a redução do componente M em pelo menos 50%. Já em 1972, o *Southwest Oncology Group* (SWOG) definiu “resposta objetiva” como a redução de pelo menos 75% do componente M sérico e/ou diminuição de pelo menos 90% da excreção da cadeia leve urinária, sustentada por dois meses. ⁽¹⁰³⁾ Entretanto, tais critérios não foram facilmente incorporados à prática clínica. ⁽¹⁰²⁾

Outra tentativa de definição de resposta foi proposta na década de 80 pelo conselho de pesquisa médica do Reino Unido (MRC), que avaliava a eficácia do

tratamento baseado na proporção de pacientes que atingiam uma fase de platô (período de estabilidade após a quimioterapia, no qual não ocorre progressão da doença).⁽¹⁰⁴⁾ Esse conceito como indicador de resposta satisfatória não foi bem aceito pela comunidade científica e perdeu aplicabilidade para seu uso.

Durante as fases iniciais da evolução de tratamento, nenhum grupo definia critérios de resposta/remissão completa (RC), uma vez que a RC era raramente alcançada com as terapias empregadas. A introdução de novos regimes terapêuticos como VAD e altas doses de melfalano permitiram um aumento da taxa de desaparecimento do componente M, e conseqüentemente o critério de RC passou a ser formulado.^(61,105)

Vários grupos criaram suas próprias definições de RC,^(4,106) entretanto, todos eles concordavam que deveria haver componente M indetectável no sangue ou na urina associado a plasmocitose medular <5%. Alguns grupos se basearam na avaliação do componente M pela eletroforese de proteínas e outros na imunofixação ou imunoeletroforese.⁽¹⁰²⁾

Posteriormente, houve uma formulação de novos critérios de resposta, progressão e recaída, proposto pelo EBMT (*Myeloma Subcommittee of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*), ABMTR (*Myeloma Working Committee of the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry*) e IBMTR (*International Bone Marrow Transplant Registry*). Esses critérios foram baseados nos desenvolvidos anteriormente, com algumas modificações. A resposta, progressão e recaída eram baseadas na variação dos níveis séricos do componente M, que seria avaliado a cada seis semanas, além da excreção de cadeia leve urinária. Os critérios estão descritos no quadro 4.⁽¹⁰²⁾

Quadro 4 - Critérios de resposta da EBMT/ABMTR/IBMTR¹⁰²

RC	<ul style="list-style-type: none">✓ ausência de proteína monoclonal sérica ou urinária por IF, mantido por 6 semanas✓ MO < 5% de plasmócitos✓ sem evento novo de lesão osteolítica✓ desaparecimento de plasmocitomas
RP	<ul style="list-style-type: none">✓ redução ≥ 50% componente monoclonal, mantido por 6 semanas✓ redução da excreção de cadeia leve urinária ≥ 90% ou < 200mg, mantido por 6 semanas✓ redução ≥ 50% no tamanho do plasmocitoma (se existente)✓ sem evento novo de lesão osteolítica
RM	<ul style="list-style-type: none">✓ redução de 25-49% componente monoclonal, mantido por 6 semanas✓ redução 50-89% da excreção de cadeia leve urinária, mantido por 6 semanas✓ MM não secretor: 25-49% redução dos plasmócitos na MO (analisado por biópsia de MO)✓ redução 25-49% no tamanho do plasmocitoma (se existente)✓ sem evento novo de lesão osteolítica
Platô	<ul style="list-style-type: none">✓ valores estáveis (variando menos que 25%) mantidos por 3 meses
Recaída	<ul style="list-style-type: none">✓ aparecimento do componente M detectado por IF ou eletroforese✓ ≥ 5% plasmócitos na MO✓ novas lesões osteolíticas✓ hipercalcemia
Progressão	<ul style="list-style-type: none">✓ aumento ≥25% do componente monoclonal✓ aumento ≥25% da excreção de cadeia leve urinária✓ aumento ≥25% plasmócitos na MO✓ novas lesões osteolíticas ou plasmocitomas✓ hipercalcemia

Abreviaturas: **RC**, Resposta Completa; **RP**, Resposta Parcial; **RM**, Resposta Mínima; **IF**, imunofixação; **MO**, medula óssea. **Fonte:** Bladé et al. BJH, (1998)

Somente no ano de 2006, a IMWG reconheceu a importância de uniformizar os critérios de resposta. Baseado nos critérios da EBMT com a aplicação de

algumas mudanças, este grupo determinou os novos critérios de avaliação de resposta. Uma mudança importante foi a eliminação da necessidade de confirmação, a cada seis semanas, das variações séricas do componente M. Além disso, foi introduzido um novo conceito de resposta mais profunda, devido aos melhores tratamentos aplicados. A RCs (resposta completa estrita) significa a normalização da dosagem sérica de cadeias leves livres (FLC) e a RPMB (resposta parcial muito boa) significa redução de $\geq 90\%$ do componente M sérico. Entretanto, esse novo critério deixou de levar em consideração as respostas mínimas. Os critérios da IMWG podem ser visualizados na tabela 6.⁽¹³⁾

Com o advento da RCs, RPMB e a incorporação do FLC houve melhor avaliação das taxas de resposta às novas opções terapêuticas. Conseqüentemente, melhores comparações de estudos avaliando a duração de resposta e as sobrevidas podem ser realizadas. Atualmente o critério da IMWG é o mais amplamente aceito para avaliação de resposta do MM.⁽¹³⁾

Quadro 5- Critérios de resposta do IMWG¹³

RCs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IF sérica e urinária: negativas ▪ Desaparecimento de plasmocitomas ▪ Ausência de plasmócitos na MO confirmado por IH ou IF ▪ FLC normal
RC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IF sérica e urinária: negativas ▪ Desaparecimento de plasmocitomas ▪ $\leq 5\%$ de plasmócitos na MO
RPMB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IF sérica e/ou urinária: positiva ▪ EFP s/ pico ou ▪ Redução $\geq 90\%$ do comp. M sérico + comp. M urinário $< 100\text{mg}/24\text{h}$
RP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redução do componente M sérico $\geq 50\%$ e ▪ Redução do componente M urinário $\geq 90\%$ ou $p/ < 200\text{mg}/24\text{h}$ ▪ Componente M não mensurável: <ul style="list-style-type: none"> ➔ Redução $\geq 50\%$ FLC ➔ Redução $\geq 50\%$ plasmócitos MO (se FLC não mensurável) ▪ Se presente, redução $\geq 50\%$ do plasmocitoma
DE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não preenche critérios p/ RCs, RC, RPMB, RP ou DP

PD

- Aumento $\geq 25\%$ no: componente M sérico e/ou componente M urinário e/ou plasmócitos MO
- Desenvolvimento de novas lesões ósseas e plasmocitomas, ou aumento no tamanho das pré-existentes.
- MM não secretor: aumento $> 10\text{mg/dL}$ no FLC

- Hipercalcemia (Ca sérico $>11,5\text{ mg/dL}$ atribuído ao MM)

Abreviaturas: **RCs:** Resposta Completa estrita; **RC:** Resposta Completa; **RPMB:** Resposta Parcial Muito Boa; **RP:** Resposta Parcial; **DE:** Doença Estável; **PD:** Progressão de doença; **FLC:** *free light chain* (cadeias leves livres) **Fonte:** Durie et al. Leukemia (2006)

Todas as categorias de resposta devem ser confirmadas com repetição consecutiva do exame a qualquer momento antes da instituição de novo tratamento. Avaliação da medula óssea não precisa ser confirmada.

1.2.5 Correlação da evolução das taxas de resposta com as taxas sobrevida

A literatura já acumulou evidência suficiente em estudos com MM para demonstrar a correlação entre o grau de resposta à terapia e correlação em longo prazo, incluindo sobrevida livre de progressão, livre de evento e sobrevida global.⁽¹⁰⁸⁾ Durante os primeiros tratamentos com melhor eficácia para o MM o objetivo maior era controle da doença enquanto que as RC ocorriam ocasionalmente. O reflexo disso era uma mediana de sobrevida entre 2-3 anos. A introdução de terapias em altas doses com resgate TACPH, nos fins dos anos de 1980 e início dos 1990, produziu três mudanças importantes no horizonte do MM: 1- resposta completa em 15-30% dos pacientes, 2- possibilidade de longos períodos livre de tratamento com excelente qualidade de vida e 3- prolongamento da sobrevida em um ano.⁽¹⁰⁹⁾ A incorporação de novos tratamentos como imunomoduladores (talidomida e lenalidomida) e os inibidores de proteassoma (bortezomibe), no fim dos anos de 1990 e início dos 2000, causou ainda maior mudança no grau de resposta, sendo observado em alguns estudos RC de até 45% após indução o que contribuiu para dobrar a sobrevida dos pacientes com MM quando comparados com os períodos anteriores.⁽¹⁰⁹⁾ Apesar de todo o progresso terapêutico atualmente apenas uma pequena fração de pacientes obtém uma remissão maior do que dez anos independente do tratamento realizado.

3. Objetivos

3. Objetivos

- Comparar as taxas de resposta obtidas na indução após três esquemas diferentes de quimioterapia (TD: talidomida + dexametasona; CTD: ciclofosfamida + talidomida + dexametasona; e VAD: vincristina + doxorrubicina + dexametasona) em pacientes com MM recém diagnosticados elegíveis ao TACPH.

- Comparar as taxas de resposta obtidas após a realização de TACPH em pacientes com MM recém diagnosticados submetidos aos esquemas de quimioterapia de indução.

4. Casuística e Métodos

4. Casuística e Métodos

Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes com MM recém diagnosticados submetidos a três diferentes esquemas de quimioterapia de indução seguidos de TACPH. Este estudo comparativo histórico de diferentes esquemas de indução que foram realizados ao longo de seis anos na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Os dados analisados correspondem ao período de agosto de 2004 a dezembro de 2011. O diagnóstico dos pacientes e a avaliação de resposta foram realizados de acordo com os critérios propostos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG). Entretanto, os casos com resposta completa estrita não puderam ser avaliados devido a impossibilidade de realização da pesquisa de cadeias leves livres (FLC). Foram considerados como resposta global (RG) os casos que obtiveram resposta \geq RP pelos critérios da IMWG + presença de RM dos critérios da EBMT. Foram utilizados como fontes de dados os prontuários localizados no registro de Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), além das planilhas de acompanhamento dos pacientes utilizadas pelo ambulatório de gamopatias. Foi desenvolvida uma planilha para registro de dados dos pacientes no ano de 2009, com recurso escrito e digital, que passou a ser o modelo do banco de dados do ambulatório de gamopatias da ISCMSP. A planilha de registro de dados pode ser visualizada no anexo 1 e 2. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética local em 31/08/2011 com parecer de aprovação localizado no anexo 3.

Foram analisados os dados referentes ao diagnóstico baseados na conduta investigativa do nosso serviço através de revisão de prontuários e análise de planilhas do ambulatório de gamopatias. Seguem abaixo os principais dados compilados:

- Dados epidemiológicos (idade e gênero)
- Categorização do subtipo de cadeia de imunoglobulina
- Estadiamentos prognósticos de Durie e Salmon, e *International Staging System* (ISS)
- Tipo de terapia de indução
- Número de ciclos na indução

- Taxa de resposta alcançada com o esquema proposto após fase de indução e demais interferências causadas por essas variáveis.
- Taxa de resposta alcançada após TACPH.
- Ganho de resposta durante a linha de tratamento.

Os casos que obtiveram aumento da resposta após TACPH ($RP \rightarrow \geq RPMB$), comparados com a resposta pré TMO, foram definidos como melhora da resposta. Casos que mantiveram resposta parcial muito boa foram considerados como melhora.

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos aos seguintes esquemas de indução: VAD, TD e CTD. Os esquemas de indução com suas respectivas doses e duração estão descritos abaixo:

- VAD ambulatorial: vincristina 0,4 mg/dia + doxorubicina 9 mg/m²/dia por 4 dias + Dexametasona 40mg/dia nos dias 1- 4, 9-12, 17-20. (até oito ciclos de indução)
- TD: talidomida 100-200mg/dia + dexametasona 40mg/semana a cada 28 dias. (até oito ciclos de indução)
- CTD: ciclofosfamida 50mg/dia + talidomida 100-200mg/dia + dexametasona 40mg/semana a cada 28 dias. (até oito ciclos de indução)

Os pacientes do grupo VAD foram submetidos a transplante no período de agosto 2004 a setembro de 2009, e os dados de 28 pacientes foram extraídos do estudo randomizado para TACPH seguido de manutenção com talidomida+dexametasona ou dexametasona (GBRAM 0001), com registro no *clinical trials* NCT01296503. O grupo TD realizou transplante de maio 2007 a junho de 2011, com extensão até o ano de 2011 devido a outro estudo realizado no nosso serviço para análise da angiogenese em biopsia de medula óssea pré e pós tratamento com talidomida. Por fim, o grupo CTD realizou TACPH desde fevereiro de 2009 até o momento atual. Realizamos análise do impacto das respostas após TMO na sobrevida livre de progressão e sobrevida global, assim como análise do impacto do

ganho de resposta após TMO. A análise de resposta após TACPH foi realizada no D+100. Também foram realizadas análises de regressão por Cox, para avaliar a interferência de algum fator (variáveis) que pudesse estar influenciando na sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Foram selecionados na análise univariada fatores com $p \leq 0,15$, e os mesmos fatores são analisados posteriormente na análise multivariada.

Dos pacientes que realizaram esquema VAD e participaram do estudo GBRAM 0001, 27 foram randomizados para manutenção com talidomida+dexametasona ou dexametasona. Os pacientes que realizaram indução com TD ou CTD e que obtiveram resposta < RPMB após o TACPH, seguiram em manutenção com talidomida entre seis e 12 meses, baseados no protocolo da instituição.

4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com MM sintomáticos recém diagnosticados submetidos a esquema de indução seguido de TACPH no período de agosto de 2004 a dezembro de 2011. A indicação de início do tratamento foi para os pacientes sintomáticos. Entretanto, casos com plasmocitoma \geq a 10 cm e em localização pélvica, ou localização no sistema nervoso central, também possuem indicação para iniciar tratamento. Os pacientes receberam um dos seguintes esquemas de indução realizado na ISCMSP ou em outras instituições: VAD ambulatorial, TD ou CTD. Os pacientes com esquema CTD foram todos provenientes da ISCMSP. A ciclofosfamida foi administrada de forma oral continua com dose de 50mg/dia. Este protocolo foi baseado no estudo randomizado conduzido nesta instituição para pacientes com MM não elegíveis ao TACPH utilizando diferentes combinações com talidomida (GBRAM0002), com registro no *clinical trials* NCT01532856.

Os casos foram incluídos em seqüência regressiva da última e atual linha de indução que é o CTD, até a primeira linha que era o VAD. Após análise inicial dos dados foram incluídos maior quantidade de pacientes do grupo VAD que realizaram mais do que quatro ciclos de indução. O intuito dessa nova inclusão foi equilibrar os braços quanto ao número de ciclos realizados na indução e eliminar possível viés quanto à influência da quantidade de tratamento na taxa de resposta após a indução.

4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os seguintes casos:

- Pacientes que realizaram algum outro esquema de indução que não os citados nos critérios de inclusão.
- Pacientes que realizaram mais do que oito ciclos de indução antes do TACPH.
- Pacientes submetidos ao TACPH previamente.

4.3 Análise estatística

A análise foi baseada em dados de abril de 2012. Variáveis dicotômicas foram comparadas pelo método de Fisher ou pelo qui-quadrado, enquanto as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste ANOVA (três grupos) ou teste t de *student* (dois grupos). A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da data de TACPH até a data da morte ou data do último contato com o paciente. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi calculada a partir da data do TACPH até a data da progressão, recaída, morte, independente da causa e data do último seguimento. A SG e SLP foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier*, e as diferenças na sobrevida foram comparadas pelo teste de *log-rank*. A análise de regressão por Cox, através do método forward Wald, foi aplicada para identificar quais variáveis seriam preditivas tanto na SG quanto na SLP. O valor de p, para ambos os lados, foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

O programa estatístico utilizado para análises e construção de gráficos foi o SPSS versão 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

5. Resultados

5. Resultados

Foram incluídos 106 pacientes com diagnóstico de MM que receberam esquema quimioterápico de indução e que, posteriormente, foram submetidos ao TACPH na ISCMSP no período de agosto de 2004 e dezembro de 2011. Destes, foram excluídos oito pacientes que realizaram indução somente com dexametasona, e seis pacientes que realizaram indução com bortezomibe. Foram excluídos ainda outros três pacientes que foram submetidos ao TACPH anteriormente, e sem análises prévias de resposta ao esquema de indução, resultando numa amostra analisável de 89 (84%) pacientes sendo 72 da própria Santa Casa e outros 17 pacientes externos encaminhados para realizar o TACPH nesta instituição.

5.1. Características gerais dos pacientes

A média e mediana de idade ao diagnóstico foi de 55,5 (\pm 7,9) e 55,9 (30-70) anos, respectivamente. Quanto ao gênero, 44 (49,4%) foram do sexo feminino e 45 (50,6%) do sexo masculino.

A análise do subtipo de cadeia de imunoglobulina evidenciou 44 (49,4%) pacientes com IgG (K ou L), 22 (24,7%) com IgA (K ou L), um (1,1%) paciente com IgM, 17 (19,1%) pacientes com cadeias leves (K ou L) e três (3,4%) pacientes não identificados como portadores de componente monoclonal por eletroforese de proteínas e imunofixação sérica e urinária, classificados assim como não secretores. Dois (2,2%) casos foram não especificados quanto ao subtipo de cadeia de imunoglobulina ao diagnóstico.

A distribuição quanto aos esquemas de indução foi: VAD com 39 (43,8%) pacientes, TD com 31 (34,8%) pacientes e CTD com 19 (21,3%) pacientes.

As variáveis de gênero, idade, estadio ISS, estadio DS e número de ciclos foram cotejadas entre os três esquemas de indução para garantirmos sua comparabilidade, ou seja, havendo uma distribuição similar entre os grupos, (o valor do $p > 0,05$), possibilitaria a comparabilidade das respostas dos três esquemas como proposto no objetivo do trabalho visualizados na tabela 2.

Tabela 2- Características clínicas dos pacientes com MM recém diagnosticados de acordo com o esquema de quimioterapia de indução

Variáveis	VAD (n= 39)	TD (n= 31)	CTD (n= 19)	p-valor
Gênero: Masc	19	14	12	0,45
Fem	20	17	07	
Idade (média, DP)	53 (\pm 8)	56 (\pm 8)	58 (\pm 6)	0,09
*Estádio DS: I-A	01	00	00	0,46
II-A	02	05	02	
III-AB	36	25	17	
*Estádio ISS: I	11	06	04	0,29
II	17	09	03	
III	07	06	07	

* Há dados faltantes. **Abreviaturas:** DS, Durie e Salmon; ISS, *International Staging System*; VAD, vincristina, doxorrubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasoma.

Por grupo, a mediana de idade para o VAD foi de 54 (30-68) anos, TD 56 (41-69) anos e CTD 58 (48-70) anos ($p= 0,09$), com distribuição equilibrada para os sexos dentro dos grupos ($p= 0,45$). A classificação quanto ao estadiamento prognóstico de Durie-Salmon teve frequência similar entre os grupos ($p= 0,48$). Um paciente (1,1%) encontrava-se no estágio IA e pertencia ao grupo VAD, sendo indicado tratamento devido tamanho de plasmocitoma > 10 cm em região de coluna sacral. Nove pacientes (10,1%) foram classificados como estágio II (A), e 78 (87,6%) pacientes foram classificados como estágio III (A ou B). Um paciente do grupo TD não teve estadio avaliado ao diagnóstico. Quanto ao estadiamento ISS, houve equilíbrio quanto à distribuição entre os diferentes grupos ($p=0,29$). Vinte e um

(23,6%) pacientes apresentavam-se no estadio 1, 29 (32,6%) pacientes foram classificados como estadio 2 e 20 (22,5%) pacientes foram classificados com estadio 3. Devido a não realização da dosagem de beta 2-microglobulina, 19 (21,3%) pacientes não puderam ser avaliados quanto ao estadiamento ISS.

A mediana de ciclos utilizados na indução pelo grupo de pacientes com esquema VAD foi três ciclos (1-5) e a média de 3,4 (\pm 1), enquanto o grupo TD teve uma mediana de quatro ciclos (1-8) e a média de 3,6 (\pm 1.8) e o grupo CDT quatro ciclos (2-8) de mediana e a média de 3,94 (\pm 1) ciclos. Não apresentando diferença estatística entre os grupos.

Ademais, quando agrupados os ciclos até quatro e cotejados os tipos de indução, não foram observadas diferenças ($p= 0,65$). Os achados epidemiológicos estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3- Características clínicas dos pacientes com MM recém diagnosticados de acordo com o esquema de quimioterapia de indução.

Variáveis		VAD	TD	CTD	P
Subtipo de Cadeia de Imunoglobulina	IgG	19 (48,7)	16 (51,6)	9 (47,3)	0,97
	IgA	10 (25,6)	7 (22,6)	5 (26,3)	
	IgM	1 (2,6)	0	0	
	Cadeia leve	7 (17,9)	6 (19,3)	4 (21)	
	Não secretor	2 (5,1)	1 (3,2)	0	
Plasmocitoma	NA	0	1 (3,2)	1 (5,2)	0,03
	Sim	5	5	4	
	Não	19	15	15	
Número de Ciclos	NA	15	11	00	0,65
	Até 4 ciclos	34	27	18	
	> 4 ciclos	05	04	01	
Tempo seguimento	Média (DP)	41 (\pm 22)	14 (\pm 9)	7 (\pm 6)	0,0001
Situação final	Vivos	28	27	19	0,02
	Óbitos	11	4	0	
Total		39	31	19	89

Abreviaturas: Ig, imunoglobulina; NA, não avaliados; DP, desvio padrão; VAD, vincristina, doxorubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasoma.

5.2 Avaliação da taxa de resposta após esquemas de quimioterapia de indução

Na análise da resposta global (\geq RP+RM) alcançada após os diferentes esquemas de indução, observamos que houve diferença entre os grupos com vantagem para o grupo CTD sobre TD e VAD sobre TD, mas não foi observada diferença entre VAD e CTD ($p= 0.005$). O grupo VAD apresentou um paciente (2,5%) com RC, cinco (12,8%) com RPMB, 29 (74,3%) com RP e um (2,5%) paciente com RM. No grupo VAD dois (5%) pacientes não foram avaliados quanto à resposta. As taxas de resposta alcançadas no grupo TD foram de quatro (12,9%) pacientes com RC, doze (38,7%) com RPMB, 10 (32,2%) com RP e nenhum com RM. Um (3,2%) paciente apresentou doença progressiva. Neste grupo, quatro (12,9%) pacientes não foram avaliados quanto à resposta. No grupo CTD nenhum paciente atingiu RC, entretanto, onze (57,8%) pacientes alcançaram RPMB, seis (31,5%) pacientes obtiveram RP e um (5,2%) paciente obteve RM. Um (5,2%) paciente não foi avaliado quanto à resposta no grupo CTD. As avaliações da resposta estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Avaliação das taxas de resposta de acordo com os esquemas de quimioterapia de indução antes do TACPH

	VAD	TD	CTD	Total
RC	1 (2,5%)	4 (12,9%)	0	5
RPMB	5 (12,8%)	12 (38,7%)	11 (57,8%)	28
RP	29 (74,3%)	10 (32,2%)	6 (31,5%)	45
RM	1 (2,5%)	0	1 (5,2%)	2
DE/PD	1 (2,5%)	1 (3,2%)	0	2
Não avaliado	2 (5%)	4 (12,9%)	1(5,2%)	7
Total	39 (100%)	31 (100%)	19 (100%)	89

Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; RC, resposta completa; RPMB, resposta parcial muito boa; RP, resposta parcial; RM, resposta mínima; DE, doença estável; PD, progressão de doença.

p= 0,005

Quanto às melhores respostas (\geq RPMB) a vantagem foi superior para os grupos CTD e TD sobre o VAD com $p < 0,0001$. Não foi observada vantagem entre os grupos TD e CTD. A análise de melhores respostas excluiu os pacientes não avaliados e demonstrou resposta no grupo VAD em seis (16,2%) pacientes com RC/RPMB. No grupo TD, 16 (59,2%) pacientes atingiram RC/RPMB, e no grupo CTD 11 (61,1%) obtiveram RC/RPMB, resumidos na tabela 5.

Tabela 5 - Avaliação das taxas de resposta após quimioterapia de indução antes do TACPH separando em dois grupos: \geq RPMB *versus* outra resposta

	VAD	TD	CTD	Total
RC/RPMB	6 (16,2%)	16 (59,2%)	11 (61,1%)	33
RP/RM/DP/DE	31 (83,7%)	11 (40,7%)	7 (38,8%)	49
Total	37 (100%)	27 (100%)	18 (100%)	82

Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; RC, resposta completa; RPMB, resposta parcial muito boa; RP, resposta parcial; RM, resposta mínima; DE, doença estável; PD, progressão de doença.

$p < 0,0001$

Não foi observada nenhuma diferença entre as taxas de respostas entre os grupos quanto a influencia de algum fator como do sexo, idade, ISS ou DS. Não foram comparadas as toxicidades entre os diferentes esquemas de indução.

5.3 Avaliação da taxa de resposta após quimioterapia de alta dose seguido de transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TACPH)

Na análise das respostas obtidas após o transplante, observamos que a resposta global (\geq RM) foi vantajosa para o braço CTD sobre TD e VAD, e do braço VAD sobre TD ($p = 0,006$). No grupo VAD, observou-se RC em um (2,5%) paciente, RPMB em 16 (41%) e RP em 15 (38,4%) pacientes. Um (2,5%) paciente obteve RM,

dois (5,1%) apresentaram DP ou DE e quatro (10,2%) não foram analisados. No grupo TD, 11 (35%) pacientes obtiveram RC, 11 (35%) RPMB, dois (6,4%) RP, dois (6,4%) DP/DE e cinco (16%) pacientes não foram analisados. No grupo CTD, dois (10,5%) pacientes obtiveram RC, 10 (52,6%) obtiveram RPMB, seis (31,5%) RP e um (5,2%) DP/DE como pode ser visualizado na tabela 6.

Tabela 6- Avaliação das taxas de resposta de acordo com a quimioterapia de indução após a realização do TACPH

	VAD	TD	CTD	Total
RC	1 (2,5%)	11 (35,4%)	2 (10,5%)	14
RPMB	16 (41%)	11 (35,4%)	10 (52,6%)	37
RP	15 (38,4%)	2 (6,4%)	6 (31,5%)	23
RM	1 (2,5%)	0	0	1
DE / PD	2 (5,1%)	2 (6,4%)	1 (5,2%)	5
NA	4 (10,2%)	5 (16,1%)	0	9
Total	39 (100%)	31 (100%)	19 (100%)	89

Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasoma; RC, resposta completa; RPMB, resposta parcial muito boa; RP, resposta parcial; RM, resposta mínima; DE, doença estável; PD, progressão de doença.

p < 0,006

Após a exclusão de pacientes não avaliados, a análise de melhores respostas (\geq RPMB) demonstrou uma vantagem significativa para os braços CTD e TD *versus* VAD, e vantagem TD *versus* CTD ($p= 0,01$). No grupo VAD, 17 (48,5%) pacientes obtiveram \geq RPMB contra 22 (84%) pacientes do grupo TD e 12 (63,1%) pacientes do grupo CTD visualizado na tabela 7.

Tabela 7- Avaliação das taxas de resposta de acordo com a quimioterapia de indução após realização do TACPH separando em dois grupos: \geq RPMB *versus* outra resposta

	VAD	TD	CTD	Total
RC/RPMB	17 (48.5%)	22 (84.6%)	12 (63.1%)	51
RP/RM/DP/DE	18 (51.4%)	4 (15.3%)	7 (36.8%)	29
Total	35 (100%)	26 (100%)	19 (100%)	80

Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasoma; RC, resposta completa; RPMB, resposta parcial muito boa; RP, resposta parcial; RM, resposta mínima; DE, doença estável; PD, progressão de doença. $p= 0,01$

5.4 Avaliação do incremento de resposta durante a linha de tratamento proposta

Na análise de ganho real de resposta através da comparação do pré e do pós TACPH, observou-se uma mudança de resposta para todos os grupos. Entretanto, realizando-se a mesma análise com agrupamento de pacientes que utilizaram na indução talidomida (CTD+TD) *versus* o VAD, foi confirmada a diferença significativa ($p= 0,01$) visualizada na tabela 8.

Tabela 8 - Ganho real de resposta global de acordo com o esquema de quimioterapia antes e após o TACPH

	VAD	TD + CTD	Total
Sim	17 (48,5%)	34 (75,5%)	51
Não	18 (51,5%)	11 (24,5%)	29
Total	35 (100%)	45 (100%)	80

Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasoma. $p= 0,01$

5.5 Impacto das taxas de resposta após TACPH na sobrevida dos pacientes

A taxa de sobrevida global estimada em cinco anos, de acordo com o esquema de indução, foi de 100% no grupo CTD, 69% no grupo VAD e 43% no grupo TD. Não foi observada significância estatística ($p= 0,14$) conforme figura 1. Porém, a sobrevida livre de progressão estimada em cinco anos foi significativamente maior ($p= 0,05$) para o braço CTD, como vemos na figura 2. Quando o grupo CTD é excluído da análise das sobrevidas, a SG demonstra vantagem para VAD com $p= 0,08$ e SLP $p= 0,01$.

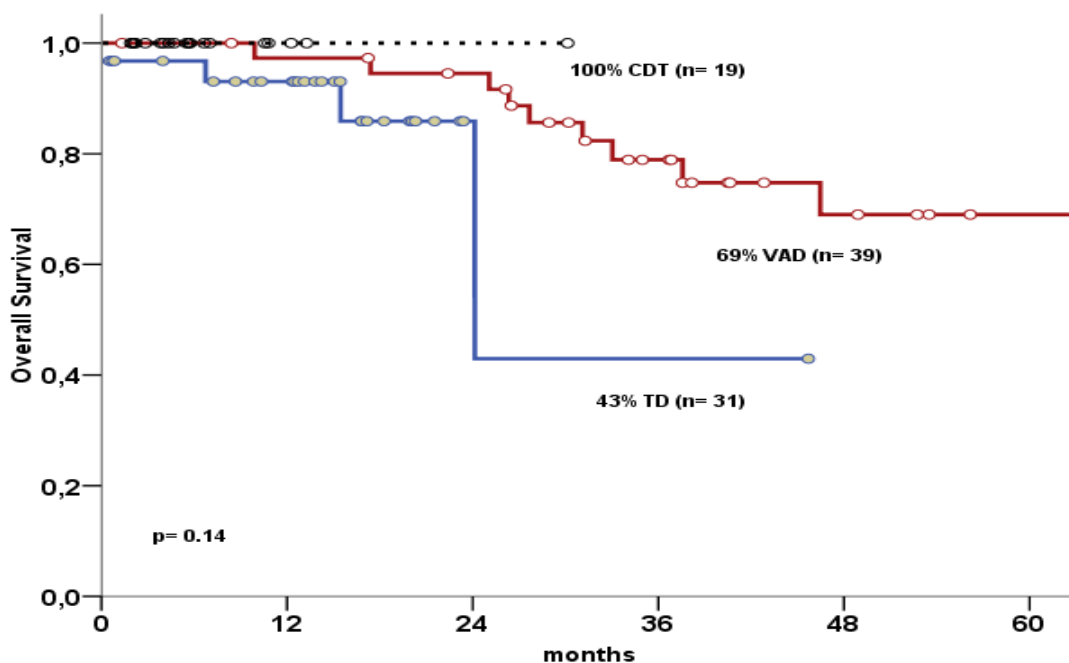


Figura 1: Curva de Sobrevida Global estimada em cinco anos de acordo com a quimioterapia de indução após TACPH.

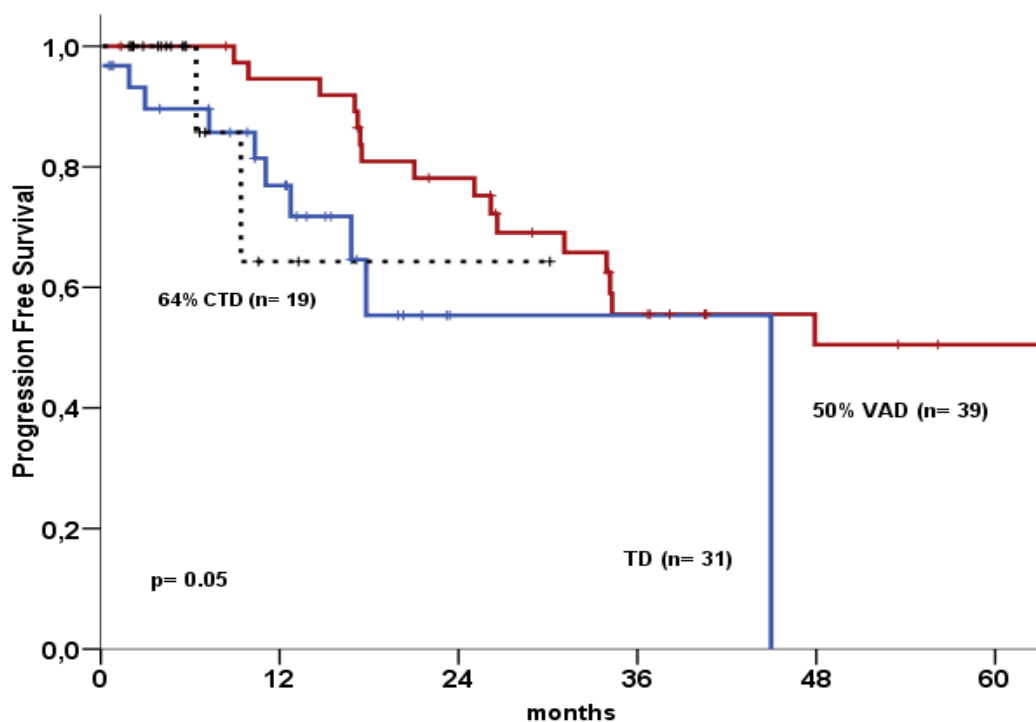


Figura 2: Curva de Sobrevida Livre de Progressão estimada em cinco anos de acordo com a quimioterapia de indução após TACPH.

5.6 Resultados da Análise de Regressão de Cox para SG e SLP

A análise de regressão por Cox identificou alguns fatores que influenciaram a SLP e a SG. A análise univariada para SLP, cujo $p \leq 0,15$, resultou nos seguintes fatores: gênero masculino com RR de 1,79 (IC: 0,84-3,80); a presença de plasmocitomas ao diagnóstico com RR de 3,36 (IC: 1,21-9,27); indução por esquema VAD com RR de 0,36 (IC: 0,16-0,85); indução por esquema TD com RR de 2,52 (IC: 1,08-5,88); e menor número de coletas de aférese com RR= 0,58 (IC: 0,29-1,13), resumidos na tabela 9.

Tabela 9 - Análise univariada dos fatores associados com Sobrevida Livre de Progressão

Fator	Valor-P	OR	95% IC
Idade #	0,90	1,00	0,96-1,04
Gênero (masculino)	0,13	1,79	0,84-3,80
ISS= I	0,62	0,77	0,28-2,13
ISS= II	0,83	0,91	0,38-2,16
ISS= III	0,43	1,46	0,56-3,78
Plasmocitoma	0,01	3,36	1,21-9,27
Indução= VAD	0,02	0,36	0,16-0,85
Indução= TD	0,03	2,52	1,08-5,88
Indução= CTD	0,59	1,51	0,33-6,89
Número de ciclos	0,54	0,90	0,64-1,26
Número de células	0,33	0,96	0,89-1,04
Melhora da resposta indução →TMO	0,24	0,64	0,30-1,36
Número de coletas	0,11	0,58	0,29-1,13

variável contínua. Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorrubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; ISS, *International Staging System*; OR, *overall ratio*; IC, intervalo de confiança.

Na análise multivariada os fatores que mantiveram influência na SLP foram:

a presença ou não de plasmocitoma (RR= 5,51 p= 0,006); indução com TD ou CTD (RR= 3,82 p= 0,05) e melhora das respostas entre indução e pós TMO (RR= 0,33 p= 0,03), visualizados na tabela 10.

Tabela 10- Análise multivariada dos fatores associados com Sobrevida Livre de Progressão

Fator	Valor-P	OR	95% IC
Plasmocitoma	0,006	5,51	1,63-18,56
Indução= TD ou CTD	0,05	3,82	0,99-14,7
Melhora da resposta Indução →TMO	0,03	0,33	0,11-0,93

Abreviaturas: TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; TMO, transplante de medula óssea; OR, *overall ratio*; IC, intervalo de confiança.

A análise univariada dos fatores que influenciaram na SG, cujo $p \leq 0,15$, resultaram: estadio ISS= III com RR 3,87 (IC: 1,11-13,4); Indução por esquema TD com RR 3,76 (IC: 0,92-15,3) descritos na tabela 11.

Tabela 11 - Análise univariada dos fatores associados com Sobrevida Global

Fator	Valor-P	OR	95% IC
Idade #	0,42	0,97	0,91-1,03
Gênero (masculino)	0,54	1,39	0,47-4,06
ISS= I	0,21	0,27	0,03-2,16
ISS= II	0,49	0,64	0,18-2,30
ISS= III	0,03	3,87	1,11-13,4
Plasmocitoma	0,42	0,50	0,09-2,77
Indução= VAD	0,18	0,38	0,09-1,56
Indução= TD	0,06	3,76	0,92-15,3
Indução= CTD	0,61	0,04	0,000-10277,0
Número de ciclos	0,25	0,71	0,40-1,27
Número de células	0,54	0,97	0,87-1,07
Melhor da resposta indução → TMO	0,24	0,51	0,16-1,58
Número de coletas	0,22	0,53	0,19-1,46

variável contínua. Abreviaturas: VAD, vincristina, doxorrubicina, dexametasona; TD, talidomida e dexametasona; CTD, ciclofosfamida, talidomida e dexametasoma; ISS, *International Staging System*; OR, *overall ratio*; IC, intervalo de confiança, TMO, transplante de medula óssea.

Na análise multivariada, o fator que permaneceu influenciando a SG foi o estadio ISS igual a III com RR de 4,13 ($p = 0,02$) descrito na tabela 12.

Tabela 12 - Análise multivariada dos fatores associados com Sobrevida Global

Fator	Valor-P	OR	95% IC
--------------	----------------	-----------	---------------

ISS = III	0,02	4,13	1,16-14,7
-----------	------	------	-----------

Abreviaturas: ISS, International Staging System; OR, overall ratio; IC, intervalo de confiança.

Não foram realizadas análises dos dados quanto ao tipo de mobilização e quanto ao esquema e tempo de manutenção após TACPH. Vinte e sete pacientes que realizaram indução com VAD foram randomizados para manutenção devido à participação em estudo randomizado. Outros quatro pacientes do grupo TD e um paciente do grupo CTD que obtiveram resposta < RPMB após TACPH seguiram com uso de talidomida em tratamento de manutenção entre seis e 12 meses, baseados no protocolo de tratamento do ambulatório de gamopatias da ISCMSP.

6. Discussão

6. Discussão

No presente estudo realizou-se uma análise retrospectiva das respostas entre três diferentes esquemas de tratamento de indução antes e após TACPH em pacientes com MM de novo diagnóstico. O grupo médico do ambulatório de gamopatias da ISCMSP vem utilizando diferentes esquemas de tratamento para esse tipo de paciente ao longo dos anos, baseando-se nos resultados da literatura. Até o presente momento não havia nenhuma análise do nosso serviço comparando os diferentes esquemas de tratamento utilizados com intuito de confirmar a existência de um esquema quimioterápico mais eficiente com relação ao grau de resposta antes e após o transplante. Outra análise realizada foi à influência dessas respostas na sobrevida dos pacientes, assim como a influência dos ganhos de resposta intra grupos na sobrevida.

Este é um estudo retrospectivo, transversal, não controlado e não pareado. Os tempos de seguimento dos grupos são diferentes entre si e isso pode influenciar nos resultados encontrados. A análise dos dados epidemiológicos que contemplam gênero, idade, subtipo de cadeia de imunoglobulina e estadiamento foram equivalentes aos dados observados na literatura mundial⁽¹³⁾, incluindo-se aqui aos dados do único estudo realizado no Brasil.⁽¹⁷⁾ Conforme resultados encontrados na literatura, houve equilíbrio entre os grupos quando comparados os números de ciclos realizados na indução.

Tendo em vista que todos os pacientes deste trabalho realizaram TACPH, as taxas de resposta alcançadas pelos pacientes na indução foram na quase totalidade dos casos de pelo menos RP. No nosso centro a resposta \geq RP é considerada suficiente para a realização do TMO. Do total de pacientes que fizeram TACPH, dois obtiveram (resposta mínima) RM e dois apresentaram doença estável

(DE) na fase de indução pré TACPH. Esses pacientes que obtiveram resposta < RP foram encaminhados ao transplante por ainda ser a melhor possibilidade terapêutica apresentada no momento. ⁽¹⁰⁷⁾ Portanto, não foram registrados aqui os casos de falha na indução pré TMO, e a principal análise das respostas recaem sobre as taxas respostas \geq RPMB entre os grupos. Um paciente com estágio de DS IA também realizou tratamento por se tratar de paciente com plasmocitoma \geq 10cm em região pélvica- sacral.

Considerando-se uma análise com intenção de tratamento, a taxa de resposta \geq RPMB dos pacientes submetidos ao esquema VAD e TD após indução foi de 15,3% e 51,6%. Cavo e colaboradores (2005) acharam resultados de taxa de resposta inferiores alcançadas para o grupo TD, quando comparadas com as respostas do grupo TD do nosso estudo. Foi um estudo de desenho similar ao nosso, sendo retrospectivo histórico que comparou VAD *versus* TD. A taxa final de resposta \geq RPMB foi de 14% no grupo VAD e de 19% no TD ⁽⁶⁷⁾. Em estudo randomizado comparando VAD *versus* TD, Macro e colaboradores (2006) evidenciaram resposta \geq RPMB de 7% para VAD e 25% para TD. ⁽⁸⁸⁾ Entretanto, Jimenez-Zepeda e colaboradores (2006) também compararam esses dois esquemas de indução e as taxas de resposta \geq RPMB foram mais próximas às encontradas com as da nossa avaliação, com 37,5% no grupo TD *versus* 21% no grupo VAD. ⁽⁷⁷⁾ A superioridade da resposta do grupo TD do nosso estudo quando comparada com os anteriores pode se dever a não inclusão para a análise dos casos com falha de indução.

Analisando os dados do esquema CTD no presente estudo, observou-se uma taxa de resposta (\geq RPMB) de 57,8% no pré TMO. O uso do esquema CTD vem sendo difundido em outros centros brasileiros para o tratamento de indução dos

pacientes com MM elegível ao TACPH, além de uso por outros grupos em diferentes países. ^(62,79-80) Entretanto, ainda não há consenso quanto à forma de aplicação da ciclofosfamida sendo discutido o seu uso oral *versus* venoso, além de doses em pulsos semanais *versus* contínua. Nosso protocolo é baseado no desenho do estudo randomizado para pacientes com MM não elegíveis ao TACPH (GBRAM 0002) conduzido na ISCMSP. A aplicação oral é fácil e de forma contínua permite que o paciente realize consultas de reavaliação mensal, sem a necessidade das tomadas de medicamento em pulso semanais. Além disso, demonstrou boa tolerabilidade, e a despeito da não avaliação de eventos adversos, em nenhum caso o tratamento foi suspenso devido a toxicidade por ciclofosfamida. Apesar de existirem poucos artigos que utilizaram esquema CTD como indução para pacientes elegíveis ao TMO, nossa resposta foi superior ao principal trabalho descrito até o momento. O racional é de que uma tripla combinação com talidomida melhorasse a resposta, e conseqüentemente uma melhor condição para encaminhar ao TACPH.

Morgan e colaboradores (2010) compararam CTD com CVAD e a taxa de resposta \geq RPMB foi de 43,2% no grupo de CTD comparado a 27,5% no grupo CVAD. ⁽⁸²⁾ Sidra e colaboradores (2006) avaliaram a taxa de resposta do CTD em pacientes recém diagnosticados, refratários a outros esquemas e em recaída e encontraram uma taxa de resposta \geq RPMB de 21%. ⁽⁸⁰⁾

O resultado do uso do esquema de combinação tripla (CTD) como indução, tanto no nosso estudo como na literatura, são semelhantes aos alcançados nos esquemas de indução com bortezomibe e lenalidomida, que demonstraram uma taxa de resposta \geq RPMB variando de 32 e 62%. ^(68-69, 83-85,87-90,110)

A comparação do ganho real de resposta entre o pré e o pós TMO vem sendo demonstrada em vários trabalhos com os diferentes esquemas de indução.

Alguns desses estudos evidenciaram a importância da melhora das respostas com o uso de quimioterapia em altas doses, além de que melhores respostas na indução refletiram em melhores SLP.^(69,111-113) Macro e colaboradores (2006) apresentaram resultados de um estudo randomizado comparando TD versus VAD. Demonstrou que houve aumento de resposta significativo no braço VAD após realização de quimioterapia em altas doses, equilibrando a vantagem de melhor resposta global que existia para o braço TD na fase de indução. Quanto as respostas \geq RPMB, não houve aumento significativo para o braço TD nesse estudo.⁽⁸⁸⁾ Lockhost e colaboradores (2010) compararam combinação de talidomida+doxorrubicina+dexametasona (TAD) *versus* o clássico VAD. Observaram aumento de resposta após uso de quimioterapia em altas doses para ambos os braços, mas com vantagem de resposta e SLE para o braço TAD tanto na indução quanto no pós TACHP.⁽⁸⁵⁾ Em outro estudo publicado recentemente, Morgan e colaboradores (2012) compararam CTD *versus* CVAD na indução para pacientes elegíveis ao TMO. Evidenciaram um ganho de resposta quando comparado resposta \geq RP entre o pré e pós TMO, para ambos os grupos de tratamento. Porém, mantendo vantagem quanto à resposta para o grupo CTD. No nosso estudo, quando analisamos o ganho de resposta \geq RP comparando-se o pré e pós TMO notou-se um ganho de resposta para todos os grupos, com vantagem estatisticamente significativa para CTD. Constatamos efetividade no ganho de resposta após a realização da quimioterapia em altas doses, mesmo nos grupos com obtenção de boas respostas após indução.

A taxa de sobrevida global estimada em cinco anos foi maior no grupo CTD (100%), quando comparado com os outros dois grupos, não havendo significância estatística. É provável que o menor tempo de seguimento e o número de pacientes

do braço CTD estejam influenciando no resultado. Morgan e col. (2012) ainda não conseguiram evidenciar vantagem nas sobrevidas para o esquema CTD devido ao mesmo impedimento, que é o curto tempo de seguimento.⁽⁸²⁾ Outro fator que pode justificar a não diferença de sobrevida entre os grupos é o poder do TACPH de equilibrar as taxas de resposta entre os diferentes esquemas, dando ganho de respostas aos pacientes com pior resultado na indução, o que corresponderia ao grupo VAD e TD.

Um estudo que comparou TAD (talidomida + doxorrubicina + dexametasona) *versus* VAD, e que tinha como objetivo primário a comparação da SLE entre os dois braços, evidenciou não só melhor SLE, mas também melhores respostas na indução para a combinação que levou talidomida. Ou seja, a influência de melhores respostas na indução refletindo na sobrevida.⁽¹¹³⁾ Quanto a SLP, no nosso estudo ficou demonstrada vantagem para o grupo CTD, frente ao VAD e TD. Outros trabalhos demonstraram melhor SLP para alguns esquemas como TAD, e outras combinações com velcade e lenalidomida.

O tempo de seguimento e o número de casos exercem uma forte influência na análise por regressão de Cox. No nosso estudo os braços TD e CTD possuem um curto tempo de seguimento quando comparado com VAD. Analisando-se outros fatores de possível interferência nas sobrevidas, entretanto, confirmou-se que melhora das respostas no pré e pós TMO para todos os braços refletem positivamente na SLP, com diminuição do risco para evento em 67%. Lockhost e col. (2010) demonstraram que melhores respostas reduzem o risco para evento.⁽¹¹³⁾ Porém, em outro estudo, Kumar e col. (2008) não demonstraram que melhores respostas na indução interferem na redução do número de eventos na SLP.⁽¹¹⁴⁾ Identificamos dois fatores independentes com impactos negativos na SLP que foram

à presença de plasmocitoma ao diagnóstico, além do uso de TD e CTD na indução. Existem algumas evidências na literatura que indicam a presença ou não de plasmocitoma associado ao diagnóstico de MM pode influenciar na SLP. Bladé e col. (2011) relacionam o pior prognóstico de pacientes com surgimento de plasmocitomas na recaída, além de resposta insatisfatória para re-tratamento desses pacientes com imunomoduladores. ⁽¹¹⁵⁾ Isso pode justificar o impacto negativo da associação de plasmocitoma e esquemas com talidomida no nosso estudo. Ou seja, o tratamento de pacientes que ao diagnóstico apresentem plasmocitoma deveria possuir como base outras quimioterapias que não os agentes imunomoduladores. A tendência de realizar quimioterapias no modelo do VAD podem ser mais eficientes nesses tipos de apresentação da doença. Outro fator que pode levar ao impacto negativo dos esquemas TD e CTD, pode ser o curto tempo de seguimento desses grupos. Em único estudo fase III publicado na literatura que comparou CTD versus CVAD, Morgan e col. (2012) evidenciaram vantagem na SLP para o braço CTD. ⁽⁸²⁾

Quanto à sobrevida global, constatamos que o ISS III foi um fator adverso independente. Observamos que o IC é amplo, demonstrando que a amostra do grupo em estudo é pequena. Pesquisadores de Arkansas (2001, 2006), nos estudos do *total therapy 2* e 3, também identificam como fator adverso independente o ISS III em análise multivariada. ^(12,112)

Portanto, a progressão dos esquemas de tratamento realizados no ambulatório de gamopatas da ISCMSP foi justificada com a obtenção de melhores respostas com a combinação CTD, o que acabou refletindo numa melhora da SLP. Além disso, essa mudança implicou numa melhor qualidade no tratamento para os pacientes devido à substituição de um esquema quimioterápico de aplicação

intravenosa (VAD) para tratamento oral (CTD), com redução das possíveis complicações associadas ao primeiro. Seguiremos com análise de dados, dentre eles eventos adversos, interferência dos esquemas de indução e mobilização sobre o quantitativo de células coletadas como seqüência futura do estudo aqui apresentado. Além disso, um maior tempo de seguimento e maior casuística poderão resultar em dados mais consistentes.

7. Conclusões

7. Conclusões

- Os esquemas de quimioterapia de indução TD e CTD alcançaram taxas de resposta melhores (\geq RPMB) que o esquema VAD antes e após o TACPH nos pacientes com MM recém diagnosticados tratados na ISCMSP.
- Houve ganho de resposta após o TACPH em todos os braços de indução, mas significativo apenas no braço CTD.
- Houve vantagem na SLP estimada em cinco anos para o esquema CTD versus TD e VAD.

8. Anexos

Anexo-1

PACIENTES - (CADASTRO DADOS E CONSULTAS)

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

MS Sans Serif 8

ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES

Codigo

Nome

Registro

Data Nascimento

Idade

Data Diagnostico

Data inicial tratamento

Gamopatia

DS

ISS

Plz Diag

Hb

Plaqueta

Ca

Sorologia hcv

Sorologia hiv

Sorologia hvb

Imunofixação sérica

Imunofixação urinária

Observação

Consulta(s) Realizado(s)

Data Consulta	Hb diag	Plaqueta diag	Ca_diag	crea	IgA	IgM	IgG	PCR	beta 2	EFP data	alb	alfa1	alfa2	beta	gama

Excluir Consulta Selecionada

Registro: 14 de 1

Anexo- 2

FOLHA DE ROSTO PRONTUÁRIO PACIENTES AMBULATORIO DE GAMOPATIAS
SANTA CASA-SP

NOME/Registro: _____
(_____)

EXAMES INICIAIS:

Data Nascimento:

Componente Monoclonal Valor: _____ IgG _____ IgA _____ IgM _____ Kappa _____

Lambda _____

IF serica= _____ IF urinária= _____

Calcio _____ Creatinina _____ Hb _____

Plaq _____

Lesões óssea: _____

Plasmocitose medular: _____ % Morfologia _____

ALB _____

Citogenética/FISH _____

Beta 2 –

Microglobulina _____

ISS _____ Durie Salmon _____ Karnovsky _____

ECOG _____

Peso _____ Altura _____ SC _____

EFP- DATA() alfa1= alfa2= Beta1= Beta2=

gama=

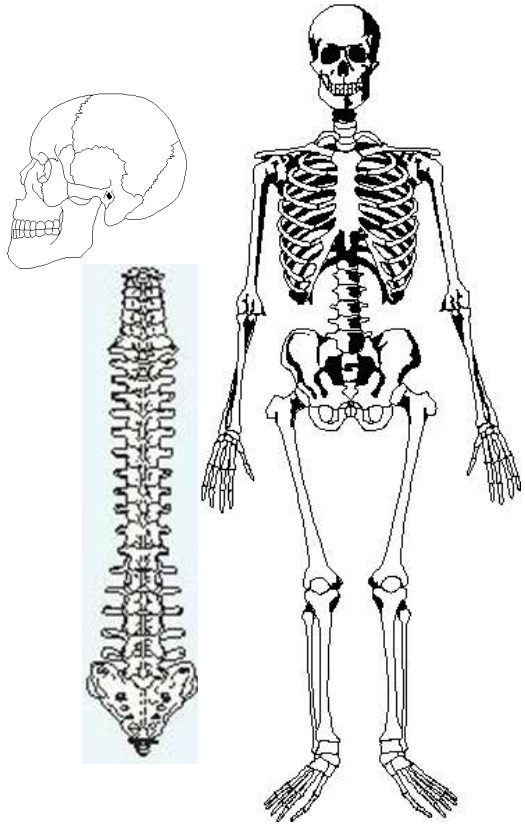
DATA	DIAGNÓSTICO	Bisfosfonato	TRATAMENTO	RESP

ANEXO- 2
 FOLHA DE ROSTO PRONTUÁRIO PACIENTES AMBULATORIO DE GAMOPATIAS
 SANTA CASA-SP

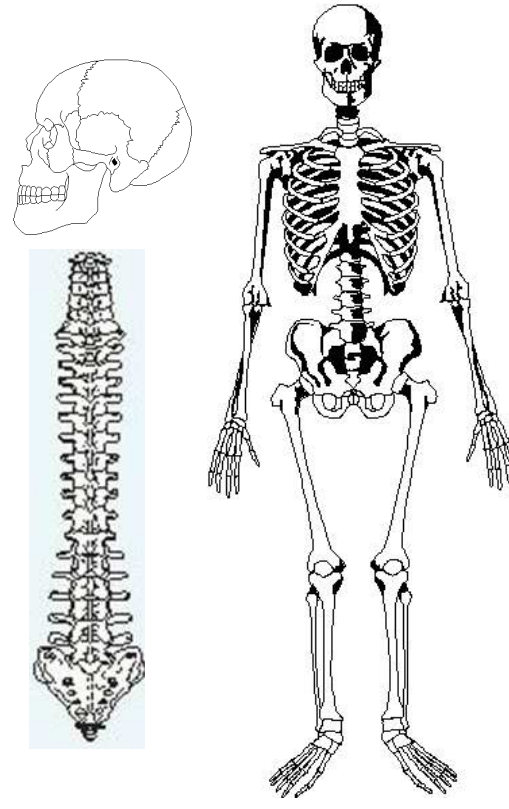
Nome-	
Rg-	

Data-
 Tratamento-
 Tipo Exame-

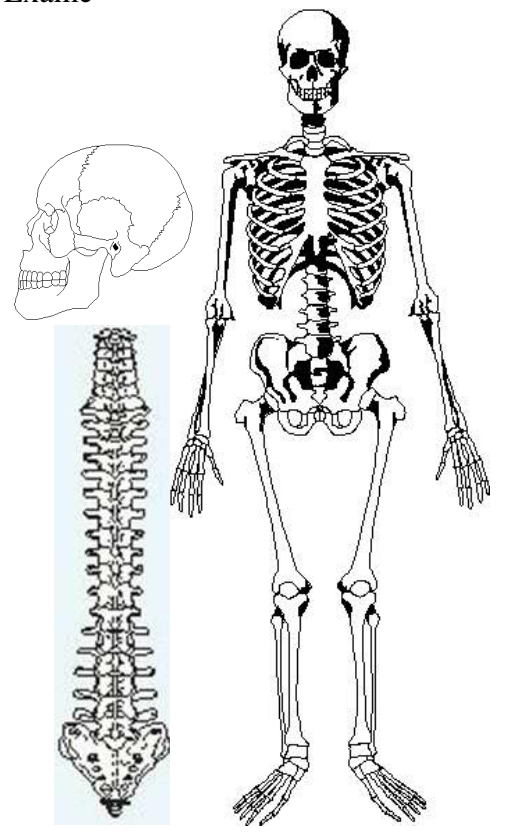
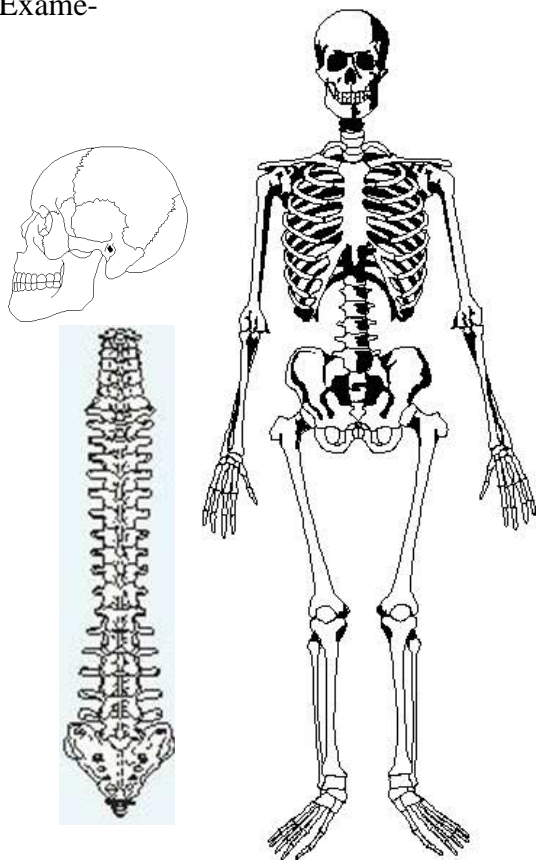
Data-
 Tratamento-
 Tipo de Exame-



Data-
Tratamento-
Tipo Exame-



Data-
Tratamento-
Tipo Exame



Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

- 1- Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011;118: 3205-11
- 2- Alexanian R, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma. *Semin.Hematol*. 1995;32:20-30.
- 3- San Miguel JF, Blade CJ, Garcia-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999;84:36-58.
- 4- Attal, M., Harousseau, J.L., Stoppa, A.-M., Sotto, J.-J., Fuzibet, J.-G., Rossi, J.P.F., et al. for the Intergroup Francais du Myelome A prospective randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *NEJM*. 1996; 335: 91–97.
- 5- Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106 :3755-9.
- 6- Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M, Avvisati G, Andriani A, Barbui T, et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 1991;9: 444-8.
- 7- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *NEJM*. 2003;348: 1875-83.
- 8- Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004;104:3052-7..
- 9- Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group.Blood*. 2000 Jan 1;95(1):7-11.
- 10- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004;104:607-618.
- 11- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat.Rev.Cancer*. 2002;2:175-187.
- 12- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *NEJM*. 2003;348:2609-17.

- 13- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757
- 14- Boccadoro M, Pileri A. Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 1997;11:111-131.
- 15- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *NEJM.* 2004;351:1860-1873.
- 16- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
- 17- Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. International Myeloma Working Group Latin America. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2008;93:791-2.
- 18- Blagosklonny MV, Pardee AB. The restriction point of the cell cycle. *Cell Cycle* 2002;1:103-110.
- 19- Musgrove EA. Cyclins: roles in mitogenic signaling and oncogenic transformation. *Growth Factors* 2006;24:13-19.
- 20- Brenner H, Gonds A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008;111:2521-6.
- 21- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842–854.
- 22- Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Curr Probl Câncer* 2009; 33:7-64.
- 23- Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–3420.
- 24- Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood.* 1998;91:2501-7.
- 25- Pich A, Chiusa L, Marmont F, Navone R. Risk groups of myeloma patients by histologic pattern and proliferative activity. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:339-347.
- 26- San Miguel JF, García-Sanz R, González M, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood.* 1995 ;85:448-55.

27- Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood*. 1993;81:3382-3387.

28- García-Sanz R, González-Fraile MI, Mateo G, Hernández JM, López-Berges MC, de las Heras N, et al. Proliferative activity of plasma cells is the most relevant prognostic factor in elderly multiple myeloma patients. *Int J Cancer*. 2004 10;112:884-9.

29- Fabian P, Kren L, Nenutil R. Determination proliferative activity of myeloma cells in histologic material. *Cesk Patol*. 2004;40:46-49.

30- Gertz MA, Witzig TE, Pineda AA, Greipp PR, Kyle RA, Litzow MR. Monoclonal plasma cells in the blood stem cell harvest from patients with multiple myeloma are associated with shortened relapse-free survival after transplantation. *Bone Marrow Transplant*.1997;19:337-342.

31- Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92:2322-33.

32- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leucemia with the Philadelphia chromosome. *NEJM*. 2001;344:1038-42.

33- Gutiérrez NC, Hernández JM, García JL, Almeida J, Mateo G, González MI, et al. Correlation between cytogenetic abnormalities and disease characteristics in multiple myeloma: monosomy of chromosome 13 and structural abnormalities of 11q are associated with a high percentage of S-phase plasma cells. *Haematologica*. 2000;85:1146-52.

34- Laï JL, Zandecki M, Mary JY, Bernardi F, Izydorczyk V, Flactif M, et al. Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. *Blood*. 1995;85:2490-7.

35- Gutierrez NC, Garcia-Sanz R, San Miguel JF. Molecular biology of myeloma. *Clin Transl Oncol*. 2007;9:618-624.

36- Pantou D, Rizou H, Tsarouha H, Pouli A, Papanastasiou K, Stamatellou M, et al. Cytogenetic manifestations of multiple myeloma heterogeneity. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005 ;42:44-57.

37- Pérez-Simón JA, García-Sanz R, Tabernero MD, Almeida J, González M, Fernández-Calvo J, et al. Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: A FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood*. 1998;91:3366-71.

- 38- Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, Picken E, Santana-Dávila R, González-Paz N, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003 ;17:427-36.
- 39- Fassas AB, Spencer T, Sawyer J, Zangari M, Lee CK, Anaissie E, et al. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2002;118:1041-7.
- 40- García-Sanz R, Orfão A, González M, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. Prognostic implications of DNA aneuploidy in 156 untreated multiple myeloma patients. Castellano-Leonés (Spain) Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol*. 1995 ;90:106-12.
- 41- Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood*. 2002;100:1579-83.
- 42- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14) (p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood*. 2005;106:2837-40.
- 43- Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003 ;101:4569-75.
- 44- Barillé-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, et al. Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:248-78.
- 45- Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*. 2000;95:4008-10.
- 46- Shaughnessy J, Jacobson J, Sawyer J, McCoy J, Fassas A, Zhan F, et al. Continuous absence of metaphase-defined cytogenetic abnormalities, especially of chromosome 13 and hypodiploidy, ensures long-term survival in multiple myeloma treated with Total Therapy I: interpretation in the context of global gene expression. *Blood*. 2003 ;101:3849-56.
- 47- Drach J, Ackermann J, Fritz E, Krömer E, Schuster R, Gisslinger H, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood*. 1998;92:802-9.
- 48- Liu P, Leong T, Quam L, Billadeau D, Kay NE, Greipp P, et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood*. 1996;88:2699-706.

- 49- Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, Minvielle S, Harousseau JL, Bataille R. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*. 2001;98:3082-3086.
- 50- Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, Qi Y, Brents LA, Roschke A, et al. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:228-33.
- 51- Omede P, Boccadoro M, Fusaro A, Gallone G, Pileri A. Multiple myeloma: 'early' plasma cell phenotype identifies patients with aggressive biological and clinical characteristics. *Br J Haematol*. 1993;85:504-513.
- 52- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc*. 2007 ;82:323-41.
- 53- Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010 ;78:239-52.
- 54- Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Robillard N, Harousseau JL, Rapp MJ, Juge-Morineau N, et al. Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells. *Blood*. 1994;84:2597-603.
- 55- Pellat-Deceunynck C, Barillé S, Puthier D, Rapp MJ, Harousseau JL, Bataille R, et al. Adhesion molecules on human myeloma cells: significant changes in expression related to malignancy, tumor spreading, and immortalization. *Cancer Res*. 1995;55:3647-53.
- 56- Robillard N, Jego G, Pellat-Deceunynck C, Pineau D, Puthier D, Mellerin MP, et al. CD28, a marker associated with tumoral expansion in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 1998;4:1521-6.
- 57- Reece DE. An update of the management of multiple myeloma: the changing landscape. *Hematology* 2005;20:3.412-20.
- 58- Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1958;68:1128-1132
- 59- Maas RE. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep*. 1962;16:257-259.
- 60- Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*. 1969 ;208:1680-5.

61- Selby, P.J., MacElwain, T.J., Nandi, A.C., Perren, J.J., Powles, R.L., Tillyer, C.R., et al. Multiple myeloma treated with high-dose intravenous melphalan. *British Journal of Haematology*, 1987; 66, 55–62.

62- Mellqvist UH, Lenhoff S, Johnsen HE, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G, et al. Nordic Myeloma Study Group. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer*. 2008 ;112:129-35.

63- Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Geyer S, et al. Single agent dexamethasone for pre-stem cell transplant induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2004 ;34:485-90.

64- Jackson DV, Case LD, Pope EK, White DR, Spurr CL, Richards F 2nd, et al. Single agent vincristine by infusion in refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1985;3:1508-12.

65- Rodger S, Nilsson B, Westin J. Do anthracyclines have a role in the therapy of multiple myeloma? *Hematol J* 2000; 1: 422–426.

66- Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010;115:3655-63.

67- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;106:35-9.

68- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4621-9.

69- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376:2075-85.

70- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29-37.

71- Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2000;26:351-362.

72- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *NEJM.* 1999;341:1565-71

73- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica.* 2001;86:399-403.

74- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20:4319-23.

75- Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003;21:16-19.

76- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica.* 2004 ;89:826-31.

77- Jimenez-Zepeda VH, Dominguez-Martínez VJ. Vincristine, doxorubicine and dexamethasone or talidomide plus dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma? *Eur J Haematol,* 2006 : 77 :239 -244

78- Myeloma Trialist's Collaborative group. Combination chemotherapy vs. Melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: na overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-3842.

79- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porrás JR, Hernandez JM. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2004; 18:856–863.

80- Sidra G, Williams CD, Russell NH, Zaman S, Myers B, Byrne JL. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone for patients with refractory, newly diagnosed or relapsed myeloma. *Haematologica.* 2006;91:862-3.

81- Raje N, Powles R, Kulkarni S, Milan S, Middleton G, Singhal S, et al. A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the addition of weekly cyclophosphamide (C-VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Br J Haematol.* 1997;97:153-60.

82- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell

transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012;97:442-50.

83- Palumbo A, Cavallo F, Ben Yehuda D, Omedè P, Siniscalchi A, Cavalli M, et al. A prospective, randomized study of melphalan, prednisone, lenalidomide (MPR) versus melphalan (200 mg/m²) and autologous transplantation (Mel200) on newly diagnosed myeloma patients: an interim analysis [abstract]. *Blood*. 2009;114:Abstract 350.

84- Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009;114:1729-35.

85- Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Dutch-Belgian HOVON; German GMMG. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93:124-7.

86- Teicher BA, Ara G, Herbst R, Palombella VJ, Adams J. The proteasome inhibitor PS-341 in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2638-45.

87- Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C, Montefusco V, Patriarca F, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation/maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:800-7.

88- Macro M, Divine M, Uzunban Y, et al: Dexamethasone thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: A randomized trial. *Blood* 108:22a, 2006 (abstr 57)

89- Rosinõl L, Cibeira MT, Martinez J, et al: Thalidomide/dexamethasone (TD) vs. bortezomib (Velcade)/thalidomide/dexamethasone (VTD) vs. VBMCP/VBAD/Velcade as induction regimens prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): results of a phase III PETHEMA/GEM trial. *Blood* 114:59a, 2009 (abstr 130)

90- Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al: Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 prospective randomized study. *J Clin Oncol* 28:576s, 2010 (suppl; abstr 8014)

91- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2:822-4

92- Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67:1298-301.

- 93- Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:183-96.
- 94- Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood.* 1998;92:3131-6.
- 95- Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol.* 2005;23:9227-33.
- 96- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006;24:929-36.
- 97- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *NEJM.* 2003;349:2495-502.
- 98- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2434-41.
- 99- Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoe GE, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. *Haematologica.* 2007;92:928-35.
- 100- Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:100-6.
- 101- Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol.* 2011;29:1898-906.
- 102- Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998;102:1115-23.

103- Alexanian, R., Bonnet, J., Gehan, E., Haut, A., Hewlett, J., Lane, M., et al. Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer*. 1972; 30, 382–389.

104- MacLennan, I.C.M., Chapman, C., Dunn, J. & Kelly, K. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet*, 1992; 339, 200–205.

105- Gore, M.E., Selby, P.J., Viner, C., Clark, P.I., Meldrum, M., Millar, B., et al. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*, 1989; ii, 879–881.

106- Schiller, G., Vescio, R., Freytes, C., Spitzer, G., Lee, M., Wu, C.H., et al. Autologous CD34-selected blood progenitor cell transplants for patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*. 1998; 21, 141–145.

107- Rosiñol L, García-Sanz R, Lahuerta JJ, Hernández-García M, Granell M, de la Rubia J, et al. on behalf of the PETHEMA/Spanish Myeloma Group. Benefit from autologous stem cell transplantation in primary refractory myeloma? Different outcomes in progressive versus stable disease. *Haematologica*. 2012 ;97:616-621

108- Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, de la Rubia J, García-Laraña J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:5775-82.

109- San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica*. 2011 ;96:1246-8.

110- Palumbo A, Gay F, Falco P, Crippa C, Montefusco V, Patriarca F, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation/maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:800-7.

111- Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; 116: 40.

112- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *NEJM*. 2006 ;354:1021-30

113- Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115:1113-20.

114- Kumar SK, Dingli D, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Impact of pretransplant therapy in patients with newly diagnosed myeloma undergoing autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:1013-9

115- Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol*. 2011;29:3805-12.

RESUMO

Crusoe, EQ. Análise das taxas de resposta de diferentes esquemas de quimioterapia de indução antes e após transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados (tese). São Paulo: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, 2012. 85f.

A evolução terapêutica no mieloma múltiplo vem possibilitando a obtenção de melhores respostas. Atualmente o tratamento de escolha para pacientes elegíveis é a quimioterapia em altas doses seguida de resgate com transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas. Na composição da linha de tratamento fazem parte ainda os esquemas de indução, e manutenção/consolidação quando necessário. No intuito de comprovar se os pacientes com MM apresentaram melhora na resposta com evolução dos tratamentos, realizamos uma análise histórica retrospectiva comparando as respostas obtidas na indução com diferentes esquemas de tratamento (VAD, TD e CTD), e após TACPH. Avaliamos ainda o impacto das respostas, dentre outros fatores na sobrevida global e livre de progressão. Foram analisados 89 pacientes submetidos ao TMO no período entre agosto de 2004 e dezembro de 2011, sendo 45 do sexo masculino e 44 do sexo feminino. A idade mediana ao diagnóstico foi de 55.9(30-70) anos. Trinta e nove pacientes realizaram esquema de indução com VAD, trinta e um com TD e 19 com CTD. Todos foram submetidos ao TMO, e realizaram mobilização com G-CSF. Uma parte do grupo VAD mobilizou com G-CSF + ciclofosfamida. As respostas \geq RPMB foram superiores para CTD e TD sobre VAD após indução. Na análise de melhores respostas \geq RPMB após o TMO, a vantagem de CTD e TD foi mantida. Observamos um incremento de resposta entre a indução e o pós TMO com vantagem para os pacientes que realizaram talidomida (CTD+TD). O grupo CTD apresentou vantagem significativa na sobrevida livre de progressão, quando comparado com TD e VAD. Na análise multivariada identificamos que a presença de plasmocitoma e a realização da indução com CTD e TD influenciaram negativamente na SLP. Entretanto, melhora nas respostas para todos os braços entre indução e o TMO influenciaram de forma positiva na SLP. A análise multivariada para sobrevida global identificou como fatores negativos a presença de ISS III. Em conclusão, identificamos que os esquemas TD e CTD alcançaram taxas de respostas \geq RPMB melhores que o VAD, tanto antes como após o TACPH, o que consolida a mudança e evolução dos tratamentos. Observamos ainda um ganho de resposta do pré para o pós TMO nos pacientes que realizaram TD e CTD. Houve ainda uma vantagem significativa para o esquema CTD versus TD e VAD na SLP estimada para 5 anos. A presença de plasmocitoma e a indução com CTD e TD, influenciaram negativamente a SLP. Entretanto, melhores respostas tanto na indução como após o TMO impactam positivamente na SLP. O estadiamento ISS III influenciou negativamente a SG.

Palavras chaves: 1. Mieloma múltiplo 2. Talidomida 3. Ciclofosfamida 4. dexametasona 5. Quimioterapia de indução 6. Transplante autólogo

ABSTRACT

Crusoe, EQ. Analysis of response rates between different regimens of induction chemotherapy before and after autologous hematopoietic progenitor cells transplantation patients with newly diagnosed multiple myeloma (thesis). São Paulo: Fellowship of Santa Casa de São Paulo, School of Medicine, Santa Casa de São Paulo, 2012.

The therapeutic evolution in multiple myeloma is allowing better response rate. Currently, the treatment of choice for eligible patients is high-dose chemotherapy followed by rescue with autologous hematopoietic progenitor cells. Induction regimen is part of pre ASCT treatment, and maintenance/consolidation when required also is included after it. In order to verify that MM patients showed improvement in response to new treatments, we conducted a retrospective historical analysis comparing the responses obtained after induction of different treatment regimens (VAD, TD and CTD), and after ASCT. We also evaluated the impact of responses, among other factors in overall and progression-free survival. We analyzed 89 patients undergoing ASCT between August 2004 and December 2011. 45 patients were male and 44 were female. The median age at diagnosis was 55.9 (30-70) years. Thirty-nine patients underwent induction with VAD scheme, thirty-one with TD and 19 with CTD. All patients underwent ASCT, and performed mobilization with G-CSF. Part of the VAD group mobilized with GCSF + cyclophosphamide. Responses \geq RPMB were higher for CTD and TD in comparison with VAD induction. In the analysis of best response \geq RPMB after ASCT, the CTD and TD advantage was maintained. We observed an increase in response between the induction and post ASCT with advantage for patients who underwent thalidomide treatment (CTD + TD). CTD group showed significant advantage in the progression-free survival, compared with TD and VAD. Plasmacytoma at diagnosis and induction with CTD and TD were identified as negative influences for PFS by cox multivariate analysis. However, response gain for all arms between induction and ASCT positively influenced SLP. ISS III was a negative factor for OS by cox multivariate analysis. In conclusion, we found that the TD and CTD schemes achieved better response rates \geq RPMB than VAD, before and after ASCT. This response improvement validates the change and evolution of the treatments in ISCMSP. We also observed a response gain between pre and post ASCT in patients who underwent TD and CTD schemes. There was also a significant advantage for the scheme CTD versus TD and VAD in the SLP estimated for 5 years. The presence of plasmacytoma and induction with CTD and TD, adversely affected the PFS. However, better results after induction and ASCT positively impact the PFS. The ISS stage III adversely affected the OS.

Keywords: 1. Multiple myeloma 2. Thalidomide 3. Cyclophosphamide 4. dexamethasone 5. Induction chemotherapy 6. Autologous transplantation.

Apêndices



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE S PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Rua Santa Isabel, 305, 4º andar - Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo – SP.
Tel.: (11) 2176-7689 E-mail: eticamedbernadete@santacasasp.org.br

São Paulo, **12 de março de 2012.**

Ilmo.(a).Sr. (a).

Dra. Fabiana Higashi

Departamento de Hemocentro

Projeto nº 240/11
Informe este número para
identificar seu projeto no CEP

O Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMSP, em **reunião ordinária**, dia **31/08/11** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu Projeto de Pesquisa: **"Análise do número de células CD34 + coletadas na mobilização com de diferentes esquemas de indução em pacientes com mieloma múltiplo candidatos ao transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas"** inicialmente em pendência e nesta data emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

Aprovado (Inclusive TCLE);

Com pendências há modificações ou informações relevantes a serem atendida em 60 dias, (enviar as alterações em duas cópias);

Retirado, (por não ser reapresentado no prazo determinado);

Não aprovado: e;

Aprovado (inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS - CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.



Prof. Dr. Nelson Keiske Ono

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa – ISCMSP

Conforme a Resolução 196/96, o relatório parcial deve ser apresentado de forma detalhada ao CEP, inicialmente em 12/09/2012 e a cada seis meses. Conforme ofício circular 0226/CONEP/CNS, datado de 29-10-2010, a suspensão de estudo e relatório final deverão ser apresentados conforme modelo elaborado pela CONEP. Impressos disponíveis em nosso site: www.santacasasp.org.br

RC