

INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION
LATIN AMERICA

ASCO 2008

Destiques para Médicos



Notícias do Encontro ASCO 2008

Novos e atualizados dados em terapias novas e convencionais para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado ou refratário/recidivado foram apresentados no encontro de 2008 da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), realizado de 30 de maio a 3 de junho, em Chicago, Illinois, EUA. As apresentações incluíram relatórios de dados de estudos clínicos de novos agentes em terapia combinada, resultados preliminares de novos agentes-alvo, discussões do papel do transplante de células-tronco, incluindo os efeitos de novos agentes na coleta de células-tronco e continuação de pesquisas sobre como melhor determinar fatores de risco e personalizar a terapia em uma época de uso crescente do perfil de expressão gênica e outras técnicas moleculares. A sessão educacional deste ano abrangeu controvérsias acerca do tratamento inicial de mieloma múltiplo, período de terapia de alta dose em mieloma e terapia adaptada ao risco de mieloma. Também houve apresentações de pôsteres sobre estes e outros tópicos de interesse aos médicos que tratam pacientes com mieloma múltiplo.

Mieloma Recém-Diagnosticado

Controvérsias acerca do tratamento inicial de mieloma múltiplo

Na sessão educacional, S. Vincent Rajkumar, Mayo Clinic, Rochester, EUA, encorajou os médicos a considerarem o paciente como um todo e levarem em consideração o tratamento de suporte, qualidade de vida, toxicidades terapêuticas e a própria doença. Discutiu sobre a escolha da terapia inicial, que deve ser guiada pelo paciente ser ou não um candidato para o transplante. Para os pacientes que são candidatos a transplante, Dr. Rajkumar acredita que talidomida mais dexametasona não é algo satisfatório devido à toxicidade. Novas opções com taxas de resposta iguais ou melhores e toxicidade inferior podem incluir lenalidomida mais dexametasona em baixa dose, bortezomibe mais dexametasona, e outros regimes com bortezomibe, por exemplo, bortezomibe com talidomida mais dexametasona (VTD). Para os pacientes candidatos a transplante, observou que há combinações, tais como bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona, que têm taxas de resposta altas, embora não comprometam a coleta de células-tronco.

Dr. Rajkumar enfatiza que dexametasona em alta dose como um agente único e a terapia combinada vincristina/doxorubicina/ dexametasona (VAD) não devem ser mais utilizadas. Observou que

talidomida/dexametasona oferece dose oral conveniente. Bortezomibe provavelmente não é uma opção para pacientes em áreas remotas que não possam viajar. O risco de trombose venosa profunda é mais alto para talidomida e lenalidomida do que para outras terapias. Neuropatia é um risco para todas as combinações, com exceção de lenalidomida/dexametasona. Para pacientes com insuficiência renal, a lenalidomida, por ser eliminada pelos rins, pode não ser a melhor opção. Apresentações sobre o uso de lenalidomida e bortezomibe em pacientes com insuficiência renal são discutidas posteriormente.

Dr. Rajkumar acredita que as opções estão mudando para os pacientes que não sejam candidatos a transplante. Até recentemente, melfalana mais prednisona era a conduta padrão para esse grupo de pacientes. Melfalana / prednisona mais talidomida (MPT) é melhor que melfalana / prednisona ou MEL100 (melfalana 100 mg/m²), de acordo com um estudo do grupo francês *Intergroupe Francophone du Myelome (IFM)*. O estudo VISTA recentemente relatado mostrou que bortezomibe mais melfalana / prednisona (VMP) é melhor que somente melfalana / prednisona. Para auxiliar na escolha do tratamento, Dr. Rajkumar sugeriu considerar a via de administração e o risco de trombose venosa profunda do paciente. Tanto MPT como VMP têm um risco associado de neuropatia periférica, e ambos os regimes podem ser usados em pacientes com insuficiência renal. VMP não apresenta nenhum risco de trombose venosa profunda, mas é administrado via intravenosa. Para o uso de MPT é necessária a profilaxia de trombose venosa profunda.

Embora os resultados dos estudos mostrem que a eficácia da dexametasona de baixa dose com lenalidomida deve se aplicar ao seu uso em outras combinações, dexametasona de alta dose pode ser adequada para pacientes com doença refratária / recidivada. Dr. Rajkumar também discutiu sobre o objetivo da terapia para mieloma. Ele acredita que o objetivo do tratamento deve ser a resposta completa, a qual deve ter algum valor prognóstico. No entanto, ele alerta que os pacientes não devem ser prejudicados por receberem mais medicamentos para se obter a resposta completa. É importante a sobrevida global, além da taxa de resposta. Alguns pacientes com mieloma podem progredir bem se suas doenças forem convertidas em um estado como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado.

A resposta completa é estabelecida pela imunofixação, que requer inspeção visual de bandas no gel. Isso resulta em determinações que não são precisas ou podem não ser comparáveis entre observadores ou estudos. O papel crucial da resposta completa para pacientes com mieloma de alto risco identificado pelo GEP-70 (*Gene Expression Profiling - Perfil de Expressão Gênica*) é discutido posteriormente. Finalmente, Dr. Rajkumar discutiu sobre a duração da terapia. Essa deve ser determinada pelos dados obtidos de estudos clínicos controlados, tolerabilidade de regimes, e viabilidade do uso de um dado regime em longo prazo. Algumas terapias não podem ser usadas indefinidamente, embora dexametasona em baixa dose sirva para manutenção em longo prazo. Entende-se que o uso de bortezomibe/dexametasona e talidomida/dexametasona deve ser limitado à indução pré-transplante ou até que uma resposta máxima seja alcançada.

Terapias baseadas em lenalidomida

Estudo randomizado de lenalidomida mais dexametasona em alta dose versus lenalidomida mais dexametasona em baixa dose em mieloma recém-diagnosticado (e4a03), um estudo coordenado pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG - Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste, dos Estados Unidos): Análise de resposta, sobrevida, e resultado com terapia primária e com transplante de células-tronco (resumo 8504).

Dr. Rajkumar apresentou uma análise referencial de dados do estudo ECOG E4A03 randomizando 445 pacientes com mieloma recém-diagnosticado para lenalidomida mais dexametasona (padrão) em alta dose (n=223) versus dexametasona em baixa dose (n=222). Após 4 meses de tratamento, os pacientes ou deixaram o estudo para transplante de células-tronco ou continuaram sob terapia. O propósito dessa análise era determinar se a sobrevida global elevada vista com dexametasona em baixa dose devia-se à terapia lenalidomida/dexametasona ou ao transplante de células-tronco. A análise referencial mostrou que lenalidomida/dexametasona era altamente ativa em mieloma recém-diagnosticado independente da idade do paciente ou elegibilidade para o transplante. O tratamento com dexametasona em baixa dose primária, continuado além de 4 ciclos, tem alta atividade, com taxa de resposta global = 89%, incluindo resposta completa com imunofixação negativa = 22%, resposta parcial muito boa/resposta

completa = 56%. A taxa de sobrevida global de 2 anos foi de 93% entre pacientes que receberam terapia primária com dexametasona em baixa dose. Isso é comparável aos resultados originais da intenção de tratar no braço dexametasona em baixa dose e aos pacientes que receberam dexametasona em alta dose ou dexametasona em baixa dose para 4 ciclos e, então, foram submetidos ao transplante de células-tronco. Esses resultados fornecem uma justificativa para estudos prospectivos futuros comparando novos agentes ao transplante de células-tronco. Dr. Rajkumar sugeriu que a questão mais importante que os pacientes enfrentam hoje, na era de novos medicamentos, é se ainda precisam do transplante, uma hipótese que pode ser testada no futuro.

Essa apresentação foi discutida por Madhav V. Dhodapkar, Universidade de Yale, EUA, que observou ser importante lembrar que E4A03 do ECOG foi um estudo de indução com um desfecho primário de taxa de resposta e toxicidade. A sobrevida global não foi um desfecho primário, e 55% dos pacientes deixaram o estudo dentro de 6 meses, logo, a mediana da duração da terapia foi de 48 meses. Portanto, deve-se ser cuidadoso ao olhar esses resultados baseados em subpopulações de números pequenos de pacientes. No entanto, essa análise levanta uma interessante questão: por que a sobrevida global é superior apesar da taxa de resposta com dexametasona em baixa dose ser inferior? Isso poderia ser devido à alta toxicidade com dexametasona em alta dose, levando a uma taxa de óbito por toxicidade precoce e redução da duração da resposta relacionada à toxicidade. Uma duração da resposta inferior resulta em uma liberação global menor de ambos os medicamentos. A toxicidade pode diminuir a capacidade dos pacientes de tolerar terapias de salvamento. Isso se traduz em último caso em um efeito antitumoral reduzido e uma proporção maior de pacientes com óbitos precoces devido à doença progressiva. Dr. Dhodapkar concordou que o efeito da dexametasona em baixa dose na sobrevida com ou sem transplante de células-tronco precoce precisa ser testado em um estudo especificamente desenhado para tratar desse assunto, o qual exigirá um seguimento mais longo.

Um estudo randomizado do Southwest Oncology Group (SWOG - Grupo de Oncologia do Sudoeste, dos Estados Unidos) comparando dexametasona a lenalidomida + dexametasona como tratamento de mieloma múltiplo recém-diagnosticado:

Impacto de anormalidades citogenéticas na eficácia de lenalidomida/dexametasona, e resultados atualizados do estudo global (resumo 8521)

Jeffrey A. Zonder, Instituto do Câncer Karmanos, Detroit, EUA, apresentou resultados de SWOG S0232, originalmente planejado para uma inclusão de 500 pacientes não tratados, com uma análise interina após os primeiros 300. Esse estudo foi fechado após uma análise interina precoce quando 198 pacientes foram randomizados devido à liberação dos dados do estudo do ECOG. Os dados de seguimento ainda não estão completos. Esse estudo examinou prospectivamente o efeito de cariótipo anormal e análises cromossômicas de alta resolução (definidas como deleção de cromossomos 13 e / ou 17 por hibridização *in situ* fluorescente - FISH) em uma sobrevida livre de progressão de 1 ano e sobrevida global. Dr. Zonder concluiu que citogenética ainda é importante. Pacientes em qualquer braço com anormalidades citogenéticas tiveram sobrevida livre de progressão e sobrevida global inferior. Pacientes com cariótipo anormal tratados com lenalidomida / dexametasona tiveram sobrevida livre de progressão e sobrevida global menor comparados com aqueles sem cariótipo anormal. Pacientes com cariótipo anormal tratados com lenalidomida / dexametasona tiveram sobrevida livre de progressão e sobrevida global maior comparado com aqueles em dexametasona isolada. As análises cromossômicas de alta resolução por FISH como definidas nesse estudo parecem não levar em conta essa diferença. O pequeno tamanho da amostra também foi uma preocupação.

Terapias baseadas em bortezomibe

Eficácia da indução com CyBorD (ciclofosfamida, bortezomibe, dexametasona) em mieloma múltiplo recém-diagnosticado (resumo 8517) Craig B. Reeder, Mayo Clinic, Scottsdale, EUA

Nesse estudo fase II de braço único em pacientes com mieloma recém-diagnosticado, CyBorD foi usado como terapia de indução para 4 ciclos seguido pelo transplante de célula-tronco autóloga. Não foram apresentados dados de sobrevida. CyBorD produziu uma resposta rápida conforme medido pela redução percentual da proteína do mieloma. A maioria das respostas ocorreu dentro dos 2 primeiros ciclos da terapia. Uma resposta, sendo pelo menos maior ou igual à resposta parcial muito boa, ocorreu em 71% dos 28 pacientes avaliados (de 33 incluídos) que

completaram 4 ciclos de terapia. Resposta quase completa mais resposta completa ocorreram em 46% desses pacientes. Todos os 21 pacientes nos quais houve a tentativa de coleta de células-tronco tiveram pelo menos um número adequado de células. Dos 18 pacientes transplantados que foram avaliados, a taxa de resposta completa / resposta quase completa foi de 72%. Dez pacientes não foram transplantados. Toxicidades comuns de grau 3 e 4 relacionadas a CyBorD incluem anemia, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicemia, diarreia, hipocalcemia, neuropatia periférica e trombose. O estudo foi reaberto para mais 30 pacientes. A dose de bortezomibe foi alterada de duas para uma por semana, e a dose de dexametasona é reduzida após os 2 primeiros ciclos. Esse regime será estudado em um estudo randomizado de 3 braços (CRVD - ciclofosfamida / lenalidomida / bortezomibe / dexametasona - versus RVD - lenalidomida / bortezomibe / dexametasona - versus CyBorD) de terapia inicial para mieloma.

Regimes com lenalidomida e bortezomibe

Segurança e eficácia de lenalidomida, bortezomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado: Um estudo fase I/II (resumo 8520)

Paul G. Richardson, Instituto do Câncer Dana-Farber, Boston, EUA, discutiu um estudo fase I/II definindo a dose máxima tolerada e taxa de resposta para lenalidomida / bortezomibe / dexametasona em pacientes não tratados previamente que poderiam ser submetidos ao transplante de células-tronco autólogas. Foram apresentados dados sobre segurança, resposta e coleta de células-tronco preliminares. Foram incluídos 68 pacientes na fase I e II, 33 na fase I, 35 na fase II. A mediana da idade foi de 58 anos, mas a população de pacientes incluiu indivíduos de até 86 anos. Na fase I havia duas toxicidades dose-limitantes no nível de dose 4 relacionadas à dexametasona em alta dose. Nível de dose 4M foi acrescentado com base nos resultados do estudo de dexametasona em baixa dose do ECOG. Na fase II, 35 pacientes deveriam ser incluídos na dose máxima tolerada ou dose máxima planejada após a fase I, com 10 pacientes na dose máxima tolerada. Não houve toxicidades inesperadas, nem neuropatia periférica de grau 4, uma incidência de 5% de trombose venosa profunda / embolia pulmonar, e nenhuma mortalidade relacionada ao tratamento.

A resposta parece ser durável, mas o tempo de seguimento é curto (mediana de 5 meses). Tempo até a progressão, sobrevida livre de progressão e sobrevida global ainda não foram alcançados. Células-tronco foram coletadas de 15 pacientes, com dados sobre 13, e dados de enxertia estão pendentes. Transplante de células-tronco nesses 15 pacientes teve uma evolução sem precedentes até hoje. Respostas por fase/nível de dose (sujeitas à confirmação) estão resumidas na Tabela 1.

Planos futuros incluem análises adicionais para citogenética, proteômica, e perfil de expressão gênica. Estudos de combinações baseadas em lenalidomida/bortezomibe/dexametasona estão em andamento, incluindo o estudo EVOLUTION fase I/II de lenalidomida/bortezomibe/ dexametasona e ciclofosfamida/bortezomibe/ lenalidomida/dexametasona em pacientes recém-diagnosticados. Estudos de fase III de lenalidomida/bortezomibe/dexametasona estão em processo ou planejados.

Mieloma Recidivado ou Refratário/Recidivado Terapias baseadas em lenalidomida

Análise final de MM-014: Lenalidomida como agente único em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário (resumo 8524)

Mohamad. A. Hussein, Instituto de Pesquisa e do Câncer Moffitt, Tampa, EUA, apresentou a análise final de um estudo de braço único, aberto, multicêntrico para determinar a eficácia e segurança de monoterapia de lenalidomida em pacientes com mieloma refratário/recidivado. Para a população com intenção de tratar (n=222), a taxa de resposta completa + resposta parcial foi de 26%, doença estável ocorreu em 48%, e a taxa de resposta global foi de 44%. Resposta completa + resposta parcial para a população avaliada para eficácia (n=183) foi de 32%, com 48% de doença estável e taxa de resposta global de 51%. A mediana do tempo da primeira resposta foi de 2,8 meses e a da duração da resposta foi de 13 meses tanto para a população com intenção de tratar como a população avaliável para eficácia. Tempo de progressão mediano foi de 5,2 meses para a população com intenção de tratar, e 10,4 meses para respondentes (resposta completa+resposta parcial+MR, n=98). Sobrevida livre de progressão foi de 4,9 meses versus 10,4 meses, e sobrevida global foi de 23,2 meses versus 28,0 meses. Sobrevida global mediana para toda a população foi de 23,3 meses,

com 37% de pacientes prosseguindo para terapia de dexametasona de dose alta e transplante de células-tronco.

Os eventos adversos de grau 3 e 4 mais comuns foram neutropenia (60%), trombocitopenia (39%) e anemia (20%), os quais foram controlados com redução de dose ou interrupção da terapia e suporte de fatores de crescimento. Apenas 4% dos pacientes desenvolveram neutropenia febril e trombose venosa profunda, embora terapia anticoagulante não tenha sido exigida. Não ocorreu neuropatia periférica de grau 3 ou 4 relacionada ao tratamento. Dr. Hussein concluiu que a monoterapia com lenalidomida resultou em benefício significativo em longo prazo para pacientes com mieloma recidivado ou refratário e teve um perfil de segurança controlável.

Respostas observadas em longo prazo com terapia de lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (resumo 8525)

Paul Richardson apresentou um estudo de seguimento em longo prazo de pacientes remanescentes em terapia no estudo MM-007, que formou a plataforma para os estudos fase III MM-009/010. A taxa de resposta global foi de 25%, resposta completa de 4%, resposta parcial de 13%, resposta mínima de 9%. A sobrevida livre de progressão foi relativamente curta em 4,6 meses, mas a sobrevida global em 27 meses foi descrita como impressionante. A análise em longo prazo não foi planejada originalmente, mas foi realizada em pacientes ainda em terapia após a mediana de 4,1 anos. De maio de 2002 a julho de 2003, 102 foram incluídos no estudo, e 15 ainda estavam em terapia, sendo este um número muito pequeno de pacientes. A maioria dos pacientes recebeu terapia uma vez por dia, alguns receberam doses duas vezes ao dia, e 9 pacientes também receberam dexametasona. Foi determinado previamente que, embora a resposta tenha sido semelhante, as doses duas vezes ao dia levariam a uma maior mielosupressão e teriam um perfil de segurança inferior. Não foi feito seguimento para pacientes que saíram do regime de estudo. A sobrevida global não foi incluída no plano de seguimento original.

Todos os pacientes tiveram reduções ou interrupções da dose de lenalidomida, mas todos permaneceram no medicamento do estudo.

Resposta completa + resposta parcial foi de 73% global, com 67% de resposta completa + resposta parcial para apenas lenalidomida, e resposta completa + resposta parcial de 78% para lenalidomida + dexametasona. A mediana da duração da resposta foi >36,4 meses. O evento adverso de grau 3 e 4 mais comuns foi neutropenia (67%). Não foram relatadas trombocitopenia, anemia, neuropatia periférica ou trombose venosa profunda, de grau 3 ou 4. Dr. Richardson concluiu que, devido à subpopulação de pacientes responsivos a lenalidomida com ou sem dexametasona poder permanecer no tratamento por pelo menos 4,1 anos, lenalidomida pode ser considerada uma terapia efetiva, durável e bem tolerada para pacientes com mieloma recidivado/refratário fortemente pré-tratados. Essa terapia de longo prazo requer monitoração cuidadosa para eventos adversos e ajuste apropriado da dose, a qual pode otimizar a tolerância ao medicamento e o potencial para manter a resposta de longo prazo. Ele também sugeriu que o papel de lenalidomida na terapia de manutenção pode ser importante.

Efeito da lenalidomida na função renal

A eficácia e segurança de lenalidomida mais dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário com função renal comprometida (resumo 8542)

Donna M. Weber, Centro de Câncer MD Anderson, Houston, EUA, apresentou um pôster sobre uma análise de subpopulação de dados compilados a partir de recentes estudos fase III, MM-009 e MM-010, em pacientes com mieloma recidivado ou refratário que tiveram graus variáveis de insuficiência renal. Desfechos da eficácia do tempo até a progressão, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, bem como segurança, foram avaliados baseados em estratificação pela depuração de creatinina. De 704 pacientes incluídos no estudo, 353 pacientes randomizados para receber lenalidomida/dexametasona foram os sujeitos de uma subanálise baseada no grau de comprometimento renal. Níveis do comprometimento renal foram definidos pela depuração de creatinina em mL por minuto, e estão apresentados na Tabela 2, que inclui um resumo dos resultados.

Houve reduções mais freqüentes da dose à medida que o comprometimento renal aumentou. A trombocitopenia foi mais acentuada em pacientes

com comprometimento renal, portanto, as contagens de plaquetas devem ser monitoradas cuidadosamente. Lenalidomida melhorou a função em 68% dos pacientes com comprometimento renal em pelo menos 1 nível dentro de 4 meses conforme estimado pela resposta da depuração de creatinina de pico. Lenalidomida foi associada a uma melhora a partir de qualquer categoria de comprometimento renal para a categoria “sem comprometimento renal” em 47% dos pacientes com comprometimento renal na visita basal. Em pacientes com mieloma recidivado ou refratário independente do comprometimento renal, lenalidomida é eficaz conforme medido pela resposta, tempo até a progressão, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Lenalidomida melhora a sobrevida global em um grau menor em pacientes com comprometimento renal grave. Estudos futuros são necessários para definir a eficácia e segurança de lenalidomida mais dexametasona em pacientes com comprometimento renal.

Efeito da terapia baseada em bortezomibe na função renal

Efeito de doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) mais bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo com insuficiência renal (resumo 8562)

Joan Bladé, Hospital Clínico, Barcelona, Espanha, apresentou um pôster em nome dos investigadores do estudo DOXIL-MMY-3001 sobre uma análise de subgrupo retrospectiva de uma subpopulação de pacientes com mieloma recidivado/refratário no estudo randomizado fase III, comparando PLD mais bortezomibe com bortezomibe isolado. Insuficiência renal foi definida como depuração de creatinina <60 mL/min (n=193); função renal adequada foi definida como depuração de creatinina =60 mL/min (n=453). PLD mais bortezomibe resultou em mediana do tempo até a progressão significativamente mais longa comparado com bortezomibe isolado (331 dias versus 190 dias para função renal inadequada e 270 dias versus 190 dias para função renal adequada).

PLD mais bortezomibe foi associado com taxas de respostas mais altas em ambos os grupos do que bortezomibe isolado. Uma melhora estável, estatisticamente expressiva e clinicamente significativa da visita basal em depuração de creatinina média foi observada em pacientes no subgrupo de insuficiência renal tratados tanto com PLD mais bortezomibe quanto bortezomibe isolado

Uma melhora estável, estatisticamente expressiva e clinicamente significativa da visita basal em depuração de creatinina média foi observada em pacientes no subgrupo de insuficiência renal tratados tanto com PLD mais bortezomibe quanto bortezomibe isolado. A ocorrência da anemia de grau 3 e 4 e diarreia foi maior em pacientes com insuficiência renal, mas a incidência da síndrome mão-pé foi menor.

Regimes com lenalidomida e bortezomibe

Estudo fase II de lenalidomida, bortezomibe, e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou recidivado e refratário (resumo 8545)

Dr. Irene Ghobrial, Instituto do Câncer Dana-Farber, Boston, EUA, apresentou um pôster sobre uma avaliação de tempo até a progressão seguindo combinação Revlimid/Velcade/ dexametasona em pacientes com mieloma recidivado ou recidivado/refratário (Dr. Kenneth Anderson era o autor sênior). Objetivos secundários serviram para: avaliar taxa de resposta objetiva (resposta completa + resposta quase completa + resposta parcial muito boa + resposta parcial + resposta mínima), duração da resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global; avaliar tolerabilidade e toxicidade; identificar possíveis indicadores para melhor definir o mecanismo de ação para a combinação; avaliar prospectivamente os marcadores de coagulação em pacientes com mieloma que estão recebendo terapia; e correlacionar marcadores de hipercoagulabilidade com resultados dos pacientes. Foi necessária a terapia de anticoagulação com aspirina diária, 81 mg ou 325 mg. Em pacientes para quem há alguma preocupação com relação ao risco trombótico, tromboprofilaxia de dose completa foi recomendada com coumadin (RNI alvo 2 a 3), ou heparina de baixo peso molecular para os primeiros 4 ciclos seguida por aspirina.

65 pacientes foram incluídos; destes, 64 pacientes foram tratados e 55 pacientes foram avaliados para resposta. As melhores respostas até então são: resposta completa de 7%, resposta quase completa de 13%, resposta parcial de 38% incluindo resposta parcial muito boa de 9%, e resposta mínima de 20%. A taxa de resposta global é de 78%. A mediana da duração da resposta em pacientes responsivos é de 21 semanas. Medianas do tempo até a progressão, sobrevida livre de progressão e sobrevida global ainda não foram

alcançadas. Até o momento, 23% dos pacientes descontinuaram devido à doença progressiva, toxicidade ou outras razões. Toxicidades foram principalmente mielosupressão de grau 1 e 2, uma neuropatia periférica de grau 3, duas trombozes venosas profundas, duas fibrilações atriais de grau 3, um rash de grau 3. Um óbito durante o estudo foi possivelmente devido à pneumonia fúngica relacionada à dexametasona. Essa combinação é ativa nessa população de pacientes, que inclui pacientes com prévia lenalidomida, bortezomibe, talidomida, e transplante de células-tronco. A redução de dose de dexametasona foi necessária e o protocolo foi corrigido para uma dose menor de dexametasona. Estudos indicadores e estudos correlacionados estão em progresso.

Debatedor James R. Berenson, Instituto para Pesquisa de Mieloma e Câncer Ósseo, Los Angeles, EUA, entendeu que a duração da resposta de 21 semanas, de certa forma decepcionante, pode refletir a extensão do seguimento, e, embora as taxas de resposta completa/resposta quase completa sejam baixas, devem melhorar com um seguimento mais longo. Também refletiu sobre qual seria o custo do tratamento com relação ao benefício, questionando se este seria melhor que alternativas menos dispendiosas, incluindo bortezomibe/melfalana, VMP, lenalidomida /melfalana, BiRD (Biaxin [claritromicina] /Revlimid [lenalidomida] /dexametasona), VTD, ou outros. Dr. Berenson questionou se os medicamentos podem ser usados seqüencialmente com o mesmo benefício em longo prazo no lugar de uma só vez, e se isso pode fornecer uma plataforma da qual outros agentes seriam adicionados, por exemplo, agentes citotóxicos, incluindo ciclofosfamida, melfalana, PLD, ou novos agentes alvos.

Transplante de células-tronco

Bortezomibe/dexametasona versus VAD como indução antes do transplante de células-tronco autólogas em mieloma múltiplo não tratado previamente: Dados atualizados a partir do estudo IFM 2005/01 (resumo 8505)

Jean-Luc Harousseau, Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, França, apresentou os resultados de um estudo fase III de bortezomibe/dexametasona em comparação com VAD como indução antes do transplante de células-tronco autólogas em 482 pacientes com idade

inferior a 65 anos. Terapia de consolidação com dois ciclos de dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e platina (DCEP) também foi avaliada. Todos os pacientes foram submetidos a MEL200 (melfalana 200 mg/m), e transplante de células-tronco autólogas. Um segundo transplante, ou transplante de células-tronco autólogas ou transplante de células-tronco alogênicas com condicionamento de intensidade reduzida, foi realizado para pacientes sem pelo menos uma resposta parcial muito boa após o primeiro transplante de células-tronco autólogas. Tratamentos e resultados estão resumidos na Tabela 3.

Bortezomibe/dexametasona foi superior a VAD para todos os estágios do ISS (Sistema Internacional de Estadiamento) e para doenças de alto risco conforme medido por níveis altos de beta 2-microglobulina e deleção do cromossomo 13. Nesse seguimento inicial, diferenças entre braços de tratamento não são substanciais para sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Não houve diferenças evidentes em eventos adversos e eventos adversos sérios, nem descontinuação entre os braços. Coleta de células-tronco foi realizada após G-CSF (fator estimulador de colônias granulocitárias) isolado, e mais pacientes no braço bortezomibe/dexametasona precisaram de uma segunda coleta. Um estudo de bortezomibe/dexametasona versus bortezomibe/dexametasona mais talidomida acaba de ser iniciado.

Debatedora Suzanne Trudel, Universidade de Toronto, Canadá, concordou que a falha em demonstrar melhora no resultado pode refletir a necessidade para seguimento mais longo, embora resposta completa possa ser inadequada como um substituto para sobrevida global para pacientes que não sejam de alto risco.

Além disso, pode ser difícil demonstrar melhora na sobrevida global na era de terapias efetivas de salvamento. Ela não acredita que bortezomibe/dexametasona deva ser considerado o tratamento de indução padrão antes de transplante de células-tronco autólogas, ao qual outros regimes incluindo novos agentes devem ser comparados nesse momento. Para se tornar a conduta padrão, um desfecho clinicamente relevante deve ser comprovado, como, por exemplo, qualidade de vida; diferença em custo-eficácia, observando-se que bortezomibe é um medicamento caro; e/ou redução do número de pacientes submetidos a um segundo transplante. Observou, no entanto, que um segundo

transplante não é a conduta padrão nos Estados Unidos e em muitos outros países. Finalmente, uma melhora na sobrevida livre de progressão e sobrevida global será necessária para que um efeito desse regime seja visto no tratamento do paciente.

Bortezomibe, doxorrubicina lipossomal peguilada e dexametasona (PAD) como terapia de indução antes do transplante de células-tronco autólogas de intensidade reduzida, seguido por lenalidomida e prednisona como consolidação e lenalidomida isolada como manutenção (resumo 8518)

Antonio P. Palumbo, Universidade de Torino, Itália, apresentou os resultados de PAD (**bortezomibe**, PLD, dexametasona) como terapia de indução antes do transplante de células-tronco autólogas comparado com bortezomibe/dexametasona, seguido por lenalidomida mais prednisona como terapia de consolidação, e, então, lenalidomida como agente único como terapia de manutenção em pacientes com idade entre 65 a 75 anos. Pacientes mais jovens que não podiam tolerar MEL200 também foram incluídos. Ciclofosfamida mais G-CSF foram usados para coleta de células-tronco. A taxa de resposta de 86 dos 105 pacientes incluídos após PAD foi de 21% de resposta completa/resposta quase completa e 59% de = resposta parcial muito boa; após PAD MEL100 (n=51) houve 59% de resposta completa/resposta quase completa e 88% de = resposta parcial muito boa. As taxas de resposta após PAD-MEL100-LP (n=34) foram 70% de resposta completa/resposta quase completa e 88% de = resposta parcial muito boa, portanto, observou-se que lenalidomida/prednisona aumenta a taxa de resposta.

Dr. Palumbo sugeriu que a idade de 70 anos deva ser o maior limite para esse regime. A maioria dos eventos adversos foi observada nos primeiros dois cursos, quando ocorreu uma maior citorredução. Eventos adversos de grau 3 e 4 incluem 12% de neutropenia, 15% de trombocitopenia, 15% de neuropatia periférica, 15% de infecções, 6% de trombozes venosas profundas, e 4% óbitos precoces. A sobrevida livre de evento estimada em 2 anos é de 83% e a sobrevida global estimada em 2 anos é de 92%. PAD-MEL100 é viável em pacientes com idade de 65 a 75 anos, mas um seguimento mais longo é necessário para determinar o limite mais elevado da idade do paciente. A consolidação de lenalidomida/prednisona melhora ainda mais a resposta após transplante de células-tronco autólogas.

Nesse regime, lenalidomida é um novo medicamento ao qual os pacientes ainda não foram expostos. Reduzindo a frequência de administração de bortezomibe para semanalmente pode reduzir a incidência de neuropatia periférica. Esse regime seqüencial pode se tornar uma nova estratégia, especialmente para pacientes que não podem tolerar um transplante de células-tronco autólogas de dose completa.

Aplicação para terapia de dose alta e transplante autólogo: período de terapia de alta dose em mieloma múltiplo

Na sessão educacional, Jean-Paul Fermand, Hospital Saint-Louis, Paris, França, descreveu a terapia de alta dose e transplante de células-tronco autólogas de alta dose como a conduta padrão, observando que há dados de estudo que tanto apóiam como não essa modalidade. Pacientes mais jovens e aqueles com função renal melhor podem se beneficiar mais, e pacientes recém-diagnosticados parecem ter uma taxa de sobrevida maior que 10 anos devido à introdução de novas terapias.

Dr. Fermand não acredita que haja dados suficientes para apoiar o risco e custos de transplantes duplos ou Tandem, para o que seriam necessários mais estudos. Outros estudos ainda necessários incluem a adição de bortezomibe ao transplante de células-tronco autólogas de alta dose com melfalana/prednisona, confirmação de marcadores moleculares associados com mau prognóstico na era de novos agentes, e o papel da terapia de manutenção de talidomida.

Uma nova abordagem do transplante duplo autólogo de células progenitoras hematopoiéticas incorporando irradiação medular total para pacientes com mieloma múltiplo (resumo 8544)

George Somlo, Centro de Câncer *City of Hope*, Duarte, EUA, apresentou um pôster sobre os resultados de um estudo fase I/II para testar a viabilidade de usar transplante de células-tronco autólogas duplo seqüencial com melfalana e irradiação medular total para pacientes com mieloma estágio I, II ou III estável ou respondedor, seguido por manutenção talidomida/dexametasona por 12 meses ou 6 meses após resposta completa.

Células-tronco foram coletadas com G-CSF e ciclofosfamida. A dose máxima tolerada de irradiação medu-

lar total foi de 1600 cGy, e está sendo usada para a dose da fase II. Toxicidades dose-limitantes em 1800 cGy foram enterite reversível induzida por radiação, pneumonite e hipotensão. Na fase II, a taxa de resposta deve ser de pelo menos 50% para testes futuros. Haverá uma análise interina para resposta. A seleção para fase II é planejada para 53 a 75 pacientes. De 23 pacientes tratados na fase I, houve 2 em resposta completa, 9 em resposta parcial muito boa, e 8 em resposta parcial após melfalana de alta dose; e 10 em resposta completa, 7 em resposta parcial muito boa, e 6 em resposta parcial após transplante duplo de células-tronco autólogas, em uma mediana de seguimento de 12 meses. Dr. Somio concluiu que irradiação medular total de intensidade modulada guiada por imagem usando tomoterapia helicoidal fornece radiação direcionada enquanto reduzindo doses orgânicas a alvos não intencionados. O debatedor Dr. Berenson entendeu ser desconcertante que houve dois óbitos entre quatro pacientes que tiveram uma recidiva, ocorrendo em 5 e 13 meses após o transplante, um período de seguimento curto. Além disso, a resposta foi acima de 80% mesmo antes de melfalana em alta dose, embora a taxa da resposta completa aumentasse após o transplante de células-tronco autólogas.

Efeitos de Novos Agentes na Coleta de Células-Tronco

Alguns estudos anteriores mostraram uma redução de células CD34+, uma redução da coleta diária média, um aumento do número de aféreses, e/ou falha de coleta de células-tronco suficientes para ao menos um transplante após o tratamento com lenalidomida. Duas apresentações de pôsteres trataram desse assunto, e uma delas examinou o efeito de bortezomibe na coleta de células-tronco.

Impacto da terapia de lenalidomida na mobilização de células-tronco em mieloma (resumo 8543)

Harshita Paripati, Clínica Mayo, Scottsdale, EUA, apresentou uma revisão retrospectiva de 61 pacientes submetidos à coleta de células-tronco entre janeiro de 2005 e outubro de 2007. Prontuários foram analisados para o tipo e duração de terapia de indução, eficácia da coleta, e enxertia em pacientes que fizeram o transplante. G-CSF foi usado para mobilização de células-tronco. Falha de coleta ocorreu em 45% dos pacientes recebendo terapia de indução baseada em lenalidomida versus 7,3% de pacientes recebendo outras terapias de

de indução baseada em lenalidomida versus 7,3% de pacientes recebendo outras terapias de indução ($p=0,0011$). Uma nova coleta na maioria dos pacientes tratados com lenalidomida quando combinada com a primeira coleta forneceu células suficientes para pelo menos um transplante. Dr. Paripati sugeriu que outras estratégias para mobilização de células-tronco seguindo indução por lenalidomida, tais como ciclofosfamida ou AMD-3100 (plerixafor) junto a G-CSF, podem ser consideradas em pacientes tratados com lenalidomida. Um “descanso” de lenalidomida antes da coleta de células-tronco também pode ser considerado. Limitar o número de ciclos mensais de lenalidomida antes da mobilização pode ser o mais adequado. Debatedor Dr. Berenson cogitou se doses menores, dosagem menos freqüente, menos ciclos, e/ou descansos do medicamento antes da coleta poderiam superar o problema sem afetar o resultado do pós-transplante. Uma vez que G-CSF foi usado isolado, questionou se outros agentes de mobilização, por exemplo, ciclofosfamida ou plerixafor, poderiam melhorar a coleta. Também cogitou se esses resultados devem levantar preocupações com relação à saúde da medula relacionada com subseqüentes terapias mielosupressivas.

Lenalidomida e coleta de células-tronco em pacientes com mieloma múltiplo (resumo 8547)

Rachel I. Cook, Centro de Câncer Abramson da Universidade de Pensilvânia, Filadélfia, EUA, também discutiu sobre preocupações com relação à capacidade de mobilizar células-tronco devido ao efeito de lenalidomida na medula óssea. Essa análise retrospectiva de uma única instituição de 290 pacientes comparou coletas usando G-CSF isolado com coletas usando G-CSF/ciclofosfamida. O tratamento inicial não incluiu um regime baseado em lenalidomida/dexametasona em 247 pacientes. Destes, falha de coleta ocorreu em 3 dos 184 pacientes seguindo um regime, e em 7 pacientes seguindo regimes múltiplos. As outras 4 falhas de coleta foram em 43 pacientes seguindo apenas lenalidomida/dexametasona (1 paciente) ou lenalidomida/dexametasona como um de múltiplos regimes (3 pacientes). Limitações desse estudo foram que dados de toxicidade para pacientes mobilizados com ciclofosfamida não estão disponíveis para essa amostra de pacientes; interpretação de valores de p é limitada pelo pequeno tamanho da amostra de pacientes em algumas comparações; este é um estudo não randomizado, retrospectivo. Não foi encontrada correlação entre o número de ciclos de lenalidomida/dexametasona e o número de coleta ou

número de células-tronco coletadas em pacientes. A terapia de indução de lenalidomida nesse estudo não previne a coleta de números adequados de células-tronco para transplante quando G-CSF e ciclofosfamida são usados juntos para mobilização. A mediana de rendimentos de células-tronco é inferior para pacientes que receberam lenalidomida do que para pacientes em regimes sem lenalidomida, mas a diferença não é clinicamente significativa. A mobilização de G-CSF/ciclofosfamida aumenta o rendimento de células-tronco e reduz o número de coletas comparada com G-CSF isolado. Uma taxa de falha de coleta maior é observada em pacientes mobilizados com G-CSF do que com G-CSF/ciclofosfamida, independente do regime de indução. O número de ciclos de lenalidomida não está correlacionado com o rendimento de células-tronco.

A debatedora Donna M. Weber acredita que a falta de correlação com lenalidomida e números de aféreses ou rendimento de células-tronco / falha de coleta pode mudar se números maiores de pacientes forem analisados. Embora ciclofosfamida reduza significativamente o número de aféreses e aumente o rendimento de células-tronco, não diminui o número de coletas de células-tronco falhas em pacientes tratados ou com lenalidomida ou com regimes não baseados em lenalidomida. Esses resultados também podem ser diferentes em uma população maior de pacientes de estudo.

Bortezomibe, ciclofosfamida e filgrastim levam a um alto rendimento de coleta de células-tronco CD34+ em mieloma múltiplo (resumo 8587)

Ruben Niesvizky, Faculdade de Medicina Weill-Cornell e Hospital Presbiteriano de Nova Iorque, EUA, apresentou um estudo aberto para maximizar a resposta do pré-transplante e mobilização e coleta de células-tronco bem sucedidas. Pacientes receberam bortezomibe/dexametasona com ou sem PLD. De 24 pacientes selecionados, 16 foram mobilizados e 10 foram transplantados. A meta de pelo menos 10×10^6 CD34+ células/kg em menos que 7 leucoaféreses foi superada. A mediana da coleta foi $21,3 \times 10^6$ CD34+ células/kg em uma mediana de 1,5 dias de coleta. De 23 pacientes avaliáveis para resposta, 70% tiveram pelo menos resposta parcial, e 48% resposta completa/resposta quase completa. Para pós-transplante, a mediana do tempo para recuperação da contagem absoluta de neutrófilos foi de 11 dias. A mediana do tempo para recuperação das plaquetas foi de 18 dias.

Abordagens Individualizadas e de Risco Adaptado para Terapia

Terapia de risco adaptado de mieloma múltiplo

Keith A. Stewart, Clínica Mayo, Scottsdale, EUA, discutiu a necessidade de considerar as características únicas de pacientes individuais para adaptar sua terapia na prática, ao invés de simplesmente usar essas características para estimar seu prognóstico. Revisou a alta variabilidade genética de mieloma, descrevendo pelo menos 9 eventos genéticos associados com o desenvolvimento de mieloma, cada um conferindo um prognóstico diferente. Enfatizou que não é mais aceitável pensar no mieloma como uma entidade clínica única, nem como uma doença estável, porque múltiplas mutações ocorrem ao longo do tempo.

Embora os pacientes possam ser classificados como tendo doença de alto risco ou risco padrão, algumas terapias podem anular perfis de alto risco. Um exemplo disso é bortezomibe, que, como parte de VMP, supera o alto risco associado com t(4;14), t(14;16), ou 17del. Dr. Stewart acredita que pacientes com doença de alto risco merecem ser os sujeitos em seus próprios estudos clínicos.

Perfis de expressão gênica definindo subtipos moleculares, integrados com assinaturas de biologia tumoral e sensibilidade à quimioterapia, fornecem uma nova abordagem terapêutica para mieloma múltiplo (resumo 8501)

Ariel Anguiano, Universidade de Duke, EUA, discutiu sobre perfis prognósticos bons e ruins baseados em padrões de desregulação oncogênica. Perfil de expressão gênica refletindo hiperploídia ou lesões gênicas específicas levando a translocações, incluindo C-MAF, MAFB, CCND1, CCND3 e MMSET, foram usadas para definir 7 fenótipos distintos de mieloma múltiplo.

Estes são:

1. Hiperploídia, com CCND1 baixo, inibidores FRZB e DKK1 de Wnt alto; sobrevida global=84% em 3 anos
2. Hiperploídia de doença óssea baixa determinada por aCGH, com baixo DKK1, ativação de CCND2 por um mecanismo desconhecido; sobrevida global=87% em 3 anos

3. CCND1/CCND3, com t(11;14) ou t(6;14) ativando CCND1 ou CCND3, respectivamente; sobrevida global =81% em 3 anos

4. CCND1/CCND3, com t(11;14) ou t(6;14) ativando a expressão de CD20; sobrevida global =88% em 3 anos

5. MMSET/FGFR2, com t(4;14) e ativação de CCND2; sobrevida global =71% em 3 anos

6. MAF/MAFB, com t(14;16) ou t(14;20), e ativação de CCND2; sobrevida global =71% em 3 anos

7. proliferação com uma assinatura de proliferação; sobrevida global =55% (pode incluir qualquer um dos subtipos anteriores)

Vários desses subtipos (5, 6, 7) oferecem um risco maior de progressão e óbito, enfatizando a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Subclassificação molecular empregou análise da expressão gênica em uma coorte de 560 pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo (teste =352, validação n=208). Assinaturas de expressão refletindo desregulação de vias de sinalização oncogênicas (Myc, Ras, Src, B-catenina, E2F1 e PI3K), perfis representando microambiente tumoral alterado (instabilidade cromossômica, angiogênese, hipoxia e TNF- α), e assinaturas de sensibilidade à quimioterapia (melfalana, vincristina, Adriamicina, ciclofosfamida, cisplatina e etoposídeo) foram determinados em uma coorte de teste de pacientes previamente inscritos na Terapia Total 2 (TT2). Padrões de expressão e padrões distintos observados de biologia tumoral e quimio-sensibilidade alteradas entre os subtipos moleculares (CCND1-1, CCND1-CD2, doença óssea baixa, hiperploídia, MAF/MAFB, MMSET, e proliferação) foram comparados. O grupo de hiperploídia de baixo risco havia aumentado a ativação das vias Myc ($p < 0,0001$) e PI3K ($p = 0,03$) quando comparado com o grupo MMSET de alto risco. O grupo MMSET havia aumentado evidência de instabilidade cromossômica ($p = 0,0002$).

O grupo de hiperploídia havia aumentado a sensibilidade para vincristina ($p = 0,04$) e Adriamicina ($p = 0,003$), enquanto que o grupo MMSET havia aumentado sensibilidade para ciclofosfamida ($p < 0,0001$) e para cisplatina ($p = 0,02$). Uma análise similar em uma população de validação independente de 208 pacientes incluídos em TT3 demonstrou a reprodutibilidade dos padrões.

Essa análise mostrou distintos padrões de biologia tumoral alterada e sensibilidade à quimioterapia entre os subtipos clinicamente relevantes de mieloma múltiplo.

Dr. Anguiano concluiu que padrões de vias oncogênicas desreguladas e ambientes de tumor alterados podem diferenciar melhor os subtipos moleculares de mieloma múltiplo. Análises genômicas baseadas em subtipo molecular ao invés do estágio patológico clínico podem fornecer uma visão mais clínica da biologia da progressão e tratamento da doença. Evidência de biologia tumoral alterada pode fornecer uma oportunidade para seleção de alvos moleculares. Assinaturas genômicas de sensibilidade à quimioterapia podem ajudar a guiar a terapia em mieloma múltiplo no futuro.

Essa apresentação foi discutida por Wee J. Chng, Hospital da Universidade Nacional, Cingapura, que disse serem necessários meios mais robustos para dissecar a heterogeneidade do paciente e do tumor a fim de selecionar o tratamento ideal para o paciente certo e atingir máxima eficácia com mínima toxicidade.

O presente estudo não está no nível em que essa tecnologia possa ser adotada. Para seguir adiante, os dados devem ser validados para vias oncogênicas usando tecnologias independentes, como, por exemplo, citometria de fluxo, para ver qual nível de atividade corresponde com a verdadeira atividade biológica. Para determinar a sensibilidade ao medicamento, o processo deve ser validado em populações celulares de pacientes e deve incluir vias relevantes para agentes usados no tratamento do mieloma, por exemplo, envolvendo NF kappa B e IL-6. É importante criar mais bancos de dados relevantes e/ou assinaturas para análise e validar essas estratégias para diferentes tumores e tratamentos. Para maior confiança em candidatos terapêuticos, estudos prospectivos controlados serão necessários para confirmar a utilidade clínica dessas estratégias.

Terapia Total (TT) para mieloma taxa de cura de 10% com TT1 sugerido por > 10 anos de remissão completa contínua: Bortezomibe em TT3 supera risco fraco associado com t(4;14) e delP53 em TT2 (resumo 8516)

Bart Barlogie, Universidade de Arkansas para Ciências Médicas, Little Rock, EUA, revisou o histórico de regimes de TT1, TT2 ± talidomida e TT3 bortezomibe-

talidomida, desenvolvidos com a estratégia de usar todos os agentes e todas as modalidades com eficácia contra mieloma para reduzir ao máximo a carga tumoral inicial, ao invés de esperar pela recidiva para usar agentes de segunda e terceira linha. Desde 1989, 1200 pacientes foram incluídos em sucessivos protocolos de TT, com melhora estável em resultados acompanhando transições de TT1 para TT2 para TT3. O perfil de expressão gênica pode ser usado para definir mieloma de baixo risco em 85% dos pacientes. Para esses pacientes, TT3 gera melhores resultados do que TT2. No entanto, em 15% dos pacientes definidos como portadores de doença de alto risco, apesar das taxas altas de resposta completa, TT3 e TT2 também não apresentam uma evolução boa. Dr. Barlogie surpreendeu-se ao ver que a melhor sobrevida é em pacientes tratados com TT2, resultando em resposta completa mantida por 3 anos ou mais. Se a resposta completa for perdida dentro de 3 anos, a evolução não é boa, e pior do que para aqueles que nunca tiveram resposta completa nos primeiros 3 anos. Para os pacientes tratados com TT3, o risco de recidiva diminui mais rápido em mieloma de alto risco do que em mieloma de baixo risco. Se os pacientes com doença de alto risco sobrevivem 3 anos, então, suas chances de sobrevida serão mais parecidas com a dos pacientes com a doença de baixo risco.

Dr. Barlogie está analisando o desenvolvimento e uso de TT4 e TT5. Para pacientes com mieloma de baixo risco, observou, é difícil melhorar os resultados de TT3 dentro do intervalo de tempo de um subsídio do *National Cancer Institute* (NCI - Instituto Nacional do Câncer dos EUA). Para pacientes com doença de baixo risco, TT4 é designado para reduzir toxicidades. Em um estudo, os pacientes serão separados pelo risco de perfil de expressão gênica e receberão TT3 versus TT3-LITE (uma indução, uma consolidação, melfalana pulsada). Para pacientes com doença de alto risco, o objetivo é manter a resposta completa com uma dose densa, mas terapia de dose menos intensa (TT5). TT5 é baseada em MEL80-VTD-PACE (bortezomibe, talidomida, dexametasona, cisplatina [Platinol], Adriamicina, ciclofosfamida, e etoposídeo), ou seja, 8 medicamentos em doses mais baixas, então alternando lenalidomide - bortezomibe/dexametasona ou melfalana - bortezomibe/dexametasona como manutenção para evitar toxicidade da medula óssea. Dr. Barlogie acredita que a duração da resposta completa é o melhor indicador de sobrevida, embora o mais difícil de ser medido devido

ao tempo necessário para observação, comparado com observar a taxa da resposta completa. Conclui que a cura é um resultado real em mieloma com uma resposta completa sustentada por mais de 10 anos para TT1, o que pode ser mais curto para TT2. Recidiva tardia em alguns pacientes não deveria ser um argumento contra a possibilidade de cura, afirmou, porque isso acontece em todos os tipos de câncer, incluindo leucemia infantil. Bortezomibe mudou as perspectivas para alguns subgrupos de mieloma. A presença de t(4;14) não confere um mau prognóstico independente do grupo de risco do perfil de expressão gênica, e delTP53 não mais confere um mau prognóstico em doenças de baixo risco.

Kenneth C. Anderson discutiu sobre essa apresentação, a qual considerou um referencial e concordou que esse é o conceito que abre margem para se falar sobre a cura do mieloma. Os novos estudos mencionados questionarão se a terapia de dose alta é necessária para pacientes com doença de baixo risco quando bortezomibe é parte do regime.

Análise do uso de séries (arrays) de SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) de alta densidade para identificar novas anormalidades cromossômicas que predizem a sobrevida em mieloma múltiplo (resumo 8522)

Hervé Avet-Loiseau, Instituto de Biologia, Nantes, França, em nome do grupo francês IFM, discutiu sobre um estudo de DNA extraído de células plasmáticas de uma coorte de pacientes recém-diagnosticados (n=192) com idade inferior a 65 anos, homoganeamente tratados com melfalana em alta dose nos estudos IFM 99, com um seguimento mediano de 60 meses. O estudo usou lâminas de séries de SNPs 500K da Affymetrix. Após marcação, DNA foi hibridizado nos dois chips Nsp e Sty, contendo 260,000 SNPs cada. Como esperado, variações do número de cópias foram observadas em todos os casos. Os cromossomos envolvidos com maior frequência foram cromossomos 13, 16, 1, 8 e 6. Em uma análise prognóstica para correlacionar sobrevida e anormalidades cromossômicas, muitas regiões cromossômicas não relatadas previamente foram identificadas. As regiões perdidas com maior frequência associadas com a sobrevida global foram 1p, 6q, 8p, 12p, 14q, 16q (em 20% dos pacientes), 17q, 20p, e 22q. Análises globais revelaram uma heterogeneidade marcada nos ganhos observados em cariótipos com hiperdiploidia, explicando a

inconsistência na literatura com relação ao valor prognóstico de hiperdiploidia. Em uma análise prognóstica unicromossômica, bons prognósticos foram associados com hiperdiploidia dos cromossomos 5, 9, 15, 19. Mau prognóstico foi associado com ganho de 1q, perda de 8p, 11q, del 12p, del 14q, del 16q, anormalidade de 22. Uma análise prognóstica multivariada para ver se as anormalidades estavam relacionadas identificou três anormalidades que eram independentes, por exemplo, ganho de 1q, ganho de chr 5, e del 12p. Foram confirmadas por reamostragem e análises de permutação. Pela análise multivariada, as razões de risco para essas anormalidades foram 1,9, 0,37 e 2,32 respectivamente, todas as quais foram significativas. Para pacientes sem fatores de risco, a sobrevida global de 5 anos foi de cerca de 80%; para aqueles com 2 ou 3 fatores de risco, a mediana da sobrevida foi de 2 anos. Beta-2M e t(4;14) foram, então, incluídas como variáveis em uma análise multivariada. Razões de risco foram as seguintes: beta-2M = 2,78, ganho de chr 5 = 0,37, del 12p = 3,17. Todas foram significativas; entretanto, t(4;14) e ganho de 1q não eram mais importantes nessa análise. Houve apenas duas regiões recorrentes com dupla deleção, chr14 (TRAF3, em 4,7% dos pacientes) e chr 16 (CYLD, em 2,6% dos pacientes). Esses genes foram previamente relatados como reguladores negativos da via do NF kappa B. Dr. Avet-Loiseau concluiu que as séries de expressão aumentam o entendimento da oncogênese do mieloma e, em última análise, levam a uma abordagem terapêutica individualizada.

R

Emissão completa e sobrevida em mieloma múltiplo (resumo 8523)

Michael Wang, Centro de Câncer MD Anderson, Houston, EUA, apresentou uma revisão retrospectiva da evolução entre pacientes recém-diagnosticados que receberam a seqüência de quimioterapia primária seguida por terapia intensiva dentro do primeiro ano. Aplicou a análise referencial e a multivariada para investigar se a resposta completa poderia ser usada como um indicador principal para a sobrevida em longo prazo.

Resultados clínicos foram avaliados em 758 pacientes consecutivos tratados no MD Anderson de janeiro de 1987 a abril de 2007, com a idade de 65 anos ou inferior, e que receberam terapias de indução baseadas em dexametasona.

Destes, 395 pacientes (52%) também receberam terapia intensiva baseada em melfalana em alta dose sustentada por transplante de células-tronco autólogas dentro do primeiro ano. Essa nova abordagem estatística incluiu análise referencial em 12 meses de sobrevida global, status da resposta, quimioterapia em alta dose, e uma análise (multivariada) de regressão Cox.

Os pacientes no grupo recebendo transplantes (n=395) tinham uma mediana da idade significativamente inferior (52 anos) a daqueles que não receberam transplantes (n=363, 56 anos). A taxa de resposta entre todos os pacientes foi de 66% (incluindo resposta completa em 8% e resposta parcial em 58%) após quimioterapia de indução isolada, o que significa que 34% dos pacientes tiveram uma doença primária resistente. Dr. Wang observou que a população de pacientes com mieloma primário resistente está desaparecendo com o advento de novas terapias. Dos 59 pacientes em resposta completa, 34 receberam transplante de células-tronco autólogas e permaneceram na resposta completa. De 440 pacientes em resposta parcial, 256 receberam transplante de células-tronco autólogas; destes, 24% converteram para resposta completa e 76% permaneceram na resposta parcial. Transplante de células-tronco autólogas foi usado para tratar 106 dos 259 pacientes com doença primária resistente. Nesse grupo de pacientes, 11% converteram para resposta completa, 53% converteram para resposta parcial, e 36% permaneceram sem resposta. Resposta completa + resposta parcial em doença primária resistente após transplante de células-tronco autólogas foi de 66%; portanto, esse transplante mudou o status da resposta. Dr. Wang concluiu que pacientes com mieloma primário resistente têm uma necessidade mais urgente para transplante de células-tronco autólogas.

Para terapia primária isolada sem transplante de células-tronco autólogas, a análise referencial de 12 meses previu significativamente uma sobrevida mais longa para pacientes cuja doença estava em resposta completa (mediana de 9,6 anos), do que para aqueles com resposta parcial ou sem resposta (mediana de 4,0 e 2,2 anos, respectivamente). Para pacientes que receberam transplante de células-tronco autólogas, a sobrevida com análise referencial também é mais longa do que para pacientes com resposta parcial ou sem resposta. Para pacientes com resposta parcial após terapia primária, aqueles que converteram para resposta completa após transplante de células-

tronco autólogas tiveram sobrevida significativamente maior do que aqueles que permaneceram em resposta parcial. Há quatro vias para resposta completa: resposta completa de terapia primária isolada; resposta completa após terapia primária mais resposta completa após transplante autólogo; resposta parcial para terapia primária, depois resposta completa após transplante autólogo; e sem resposta após terapia primária, depois resposta completa após transplante autólogo. Análises referenciais em 1, 3, e 7 anos de sobrevida por duração de resposta completa mostram que resposta completa é geralmente associada com tempo de sobrevida maior, e quanto mais os pacientes permanecem em resposta completa, mais tempo sobrevivem.

Variáveis significativas independentemente associadas com sobrevida incluem resposta completa versus sem resposta, resposta parcial versus sem resposta, estágio I versus estágios II ou III, e terapia em dose alta versus terapia sem dose alta. Resposta completa é o indicador mais forte para o maior tempo de sobrevida e representa o principal indicador para a sobrevida de longo prazo. Resposta completa, quando atingida, foi associada com maior sobrevida (mediana de 12 anos) do que outros resultados de resposta. Transplante de células-tronco autólogas em resposta completa não prolongou mais a sobrevida.

Em sua discussão dessa apresentação, Dr. Rajkumar descreveu que esta tinha o tipo perfeito de estatística para mostrar que a resposta completa é um excelente fator de prognóstico. Alerrou que há precauções, pois, até os melhores regimes disponíveis no momento geram taxas de resposta completa de somente 30% a 40%, embora muitos pacientes que não tenham resposta completa possam ter uma sobrevida longa.

Portanto, é importante observar como esses pacientes podem ser identificados. Para qualquer regime, mesmo que este seja ineficaz, haverá responsivos que são melhores do que não responsivos. Além disso, embora estudos retrospectivos não sejam tão bons quanto os prospectivos, uma análise referencial ajuda a superar esse problema estatístico. Embora a resposta completa seja desejável, de importância prognóstica e um pré-requisito da cura, devido à maneira como é atualmente definida, não pode ser considerada um indicativo da cura. Isto se deve, como o Dr. Rajkumar apontou anteriormente, à imunofixação não ser uma medida adequada. A resposta completa pode ser um bom preditor da sobrevida global em muitos, mas não em todos os estudos.

Dr. Barlogie mostrou que mieloma é freqüentemente precedido por gamopatia monoclonal de significado indeterminado, que está presente em 3% da população dos Estados Unidos. Isso representa 10 milhões de pessoas que estão bem. Assim, pode-se concluir que uma subpopulação de pacientes com mieloma não precisa ter resposta completa, mas resposta parcial muito boa e ainda estar bem. E nesse caso não há o benefício de se obter pico-M reduzido a zero, o que na verdade não significa necessariamente um benefício, podendo até mesmo ser prejudicial.

Novas Terapias e Metas em Desenvolvimento Cdk4/6 como alvo na terapia combinada para mieloma múltiplo resistente à quimioterapia (resumo 8503)

Selina Chen-Kiang, Faculdade de Medicina Weill-Cornell e Hospital Presbiteriano de Nova Iorque, EUA, discutiu sobre estudos pré-clínicos tendo em vista o ciclo celular, o qual acredita ser absolutamente necessário para controlar o crescimento tumoral agressivo, recidiva e a reativação de células-tronco.

Descreveu a justificativa para ter o Cdk4/6 como alvo, o qual é desregularizado em praticamente todas as neoplasias malignas, e pode ser importante em momentos quando o mieloma está ativo e ainda mais em recidiva e recidiva refratária. PD 0332991, agora em estudos clínicos, é um reagente específico potente e induz a interrupção exclusiva de G1 na ausência de apoptose, distinguindo-o de outros inibidores de Cdk4/6.

Pode ser combinado com outros agentes.

Estratégias para o uso incluem o acréscimo de um agente como bortezomibe para causar morte celular após a sincronização do ciclo celular ou após interrupção sustentada de G1 induzido por PD 0332991. PD 0332991 mais bortezomibe mais dexametasona está em estudos clínicos de fase I/II.

Estudo fase I de vorinostate mais bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário (resumo 8548)

Ashraf Z. Badros, Centro de Câncer Greenebaum da Universidade de Maryland, Baltimore, EUA, apresentou resultados de um estudo de escalada de dose fase

I para identificar a dose máxima tolerada e toxicidade de vorinostate (SAHA, ácido hidroxâmico suberoilânido), um inibidor de histona-deacetilase, em combinação com bortezomibe para mais de 8 ciclos em mieloma recidivado (n=23). A dose máxima tolerada foi vorinostate de 400 mg diariamente do 4º ao 11º dia do ciclo de 21 dias (ao invés de 8 dias de terapia como em outros estudos) mais bortezomibe na dose padrão. Dos 21 pacientes avaliados para resposta, houve dois com resposta parcial muito boa. Toxicidades dose-limitantes em vorinostate 500 mg foram fadiga e intervalo QTc. A maioria dos eventos adversos foi hematológica, embora hiponatremia também tenha ocorrido, o que requer monitoração. A farmacocinética de vorinostate em combinação com bortezomibe foi semelhante àquela de vorinostate como agente único. A combinação parece ser promissora em mieloma previamente refratário para bortezomibe isolado.



INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION LATIN AMERICA
RUA JOSE JANNARELLI Nº 199 - CONJ. 151A - SÃO PAULO - SP
WWW.MYELOMA.ORG.BR