

ASCO 2008

Destques para Pacientes



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 alvos, 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

Assuntos que influenciam o 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, os efeitos colaterais da terapia e a própria doença. A escolha da terapia inicial deve ser guiada pelo paciente ser ou não um candidato para o transplante. **Pacientes que não são candidatos a transplante.** Dr. Rajkumar acredita que lenalidomida (Revlimid®) mais dexametasona em baixa dose, bortezomibe (Velcade®) mais dexametasona, outros regimes com bortezomibe, por exemplo, bortezomibe com talidomida (Thalomid®) mais dexametasona, podem oferecer taxas de resposta iguais ou melhores e menos efeitos colaterais do que a talidomida mais dexametasona. Observou que talidomida / dexametasona provê dose oral conveniente (pela boca), enquanto que bortezomibe, que deve ser administrado pela veia (intravenoso), pode não ser uma opção para pacientes em áreas remotas que não possam viajar para receber o tratamento. **Pacientes que são candidatos a transplante.** Combinações como

bortezomibe, ciclofosfamida (Cytosan®) e dexametasona possuem taxas de resposta altas, embora não interfiram na coleta de células-tronco. Dr. Rajkumar acredita que dexametasona em alta dose como um agente único e a terapia combinada VAD (vincristina, doxorubicina [Adriamicina] / dexametasona) não devem mais ser utilizadas. Também acredita que as opções estão mudando para os pacientes que não são candidatos a transplante. Até recentemente, melfalana mais prednisona era o padrão de tratamento para esse grupo de pacientes. MPT (melfalana / prednisona mais talidomida) é melhor que melfalana / prednisona ou MEL100 (uma dose de melfalana menor do que a padrão), de acordo com o estudo do grupo de mieloma francês. O estudo clínico VISTA recentemente relatado mostrou que bortezomibe mais melfalana / prednisona (VMP) é também melhor que melfalana / prednisona.

Efeitos colaterais. Terapias que incluem talidomida e lenalidomida têm um risco maior de causar coagulação sangüínea em grandes veias (trombose venosa profunda) do que outras terapias. Todas as terapias combinadas, exceto lenalidomida / dexametasona, apresentam o risco de dano aos nervos (neuropatia).

Pacientes com insuficiência renal. Dr. Rajkumar apontou que a lenalidomida é eliminada do organismo através dos rins, portanto pode não ser a melhor escolha para pacientes com insuficiência renal. Dois estudos clínicos mostraram os efeitos de terapias contendo lenalidomida ou bortezomibe em pacientes com insuficiência renal que tinha mieloma refratário / recidivado. Esses estudos são discutidos na seção de mieloma refratário / recidivado.

Como escolher um tratamento. Para ajudar na escolha do tratamento, Dr. Rajkumar sugeriu considerar a via de administração (oral ou venosa) e o risco do paciente para formação de coágulo perigosa (trombose venosa profunda). Tanto MPT quanto VMP podem causar neuropatia; no entanto, ambas as combinações podem ser usadas em pacientes com insuficiência renal. VMP não apresenta risco de trombose venosa profunda, mas é administrado via intravenosa. O uso de MPT requer que os pacientes tomem alguma medicação para prevenir coágulos (profilaxia de trombose venosa profunda). Resultados de estudos mostraram que a combinação de lenalidomida com dexametasona em dose baixa é efetiva. Esses resultados devem ser aplicados ao uso de dexametasona em dose baixa em outras combinações.

Dr. Rajkumar sugeriu que dexametasona em alta dose pode ser adequada para pacientes com doença recidivada / refratária. Tais estudos para pacientes com doença recidivada / refratária são discutidos posteriormente.

Objetivos da terapia. Dr. Rajkumar acredita que o objetivo do tratamento deve ser a resposta completa. A resposta completa pode indicar um melhor resultado em longo prazo. No entanto, previne que pacientes não devem ser prejudicados por receberem mais medicamentos para atingir a resposta completa. A taxa de resposta é importante, mas a sobrevida global também é.

Duração da terapia. De acordo com o Dr. Rajkumar, estudos clínicos controlados devem ser usados para decidir quais tratamentos podem ser administrados facilmente em longo prazo com a menor quantidade de efeitos colaterais. Há um limite para a duração de alguns tratamentos. Lenalidomida com dexametasona em baixa dose serve para tratamento de longo prazo. Bortezomibe / dexametasona e talidomida / dexametasona devem ser limitados à terapia de indução antes do transplante ou até que uma resposta máxima seja atingida.

Resultados de estudos

Lenalidomida com dexametasona em alta dose ou baixa dose

Dr. Rajkumar apresentou dados de um estudo intitulado “Estudo randomizado de lenalidomida mais dexametasona em alta dose versus lenalidomida mais dexametasona em baixa dose em mieloma recém-diagnosticado (ECOG 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 transplante de células-tronco” (resumo 8504). Esse estudo observou dados do estudo em mieloma recém-diagnosticado em que pacientes receberam lenalidomida mais dexametasona em alta dose ou lenalidomida mais dexametasona em baixa dose. Após 4 meses de terapia, os pacientes poderiam parar a terapia e receber um transplante de células-tronco ou continuar a receber a terapia do estudo. Os resultados mostraram que lenalidomida / dexametasona é efetiva em mieloma recém-diagnosticado independente da

idade do paciente ou da elegibilidade para o transplante. A taxa de sobrevida de 2 anos para pacientes que receberam dexametasona em baixa dose continuamente foi semelhante à taxa para pacientes que receberam transplante de células-tronco após dexametasona em alta dose ou dexametasona em baixa dose por 4 meses. Dr. Rajkumar sugeriu que a questão mais importante que os pacientes enfrentam hoje, na era de novos medicamentos, é se ainda precisam do transplante. Isto é algo que deve ser testado no futuro. Madhav V. Dhodapkar, Universidade de Yale, EUA, discutiu sobre a apresentação e mostrou que esse estudo foi desenhado para determinar a taxa de resposta e efeitos colaterais, não a sobrevida, e a maior parte dos pacientes recebeu tratamento por um curto período de tempo. Considerou o estudo interessante porque, apesar de dexametasona em baixa dose ter uma taxa de sobrevida melhor, a taxa de resposta é menor. No entanto, efeitos colaterais também são menores com dexametasona em baixa dose do que com dexametasona em alta dose, o que pode permitir que os pacientes recebam dexametasona em baixa dose por um período de tempo maior. Dr. Dhodapkar concordou que o efeito de dexametasona em baixa dose na sobrevida com e sem transplante de células-tronco precoce precisa ser testado em um estudo especificamente desenhado para tratar desse assunto, o qual demandará um seguimento maior.

Terapia baseada em bortezomibe

Craig B. Reeder, Mayo Clinic, Scottsdale, EUA, apresentou “Eficácia de indução com CyBorD em mieloma múltiplo recém-diagnosticado” (resumo 8517). Esse estudo fase II em pacientes com mieloma recém-diagnosticado testou a combinação de ciclofosfamida, bortezomibe, dexametasona (CyBorD) antes do transplante de células-tronco. As taxas de resposta foram boas. Efeitos colaterais sérios incluíram números anormalmente reduzidos de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, glicose sanguínea anormalmente alta, diarreia, potássio anormalmente baixo no sangue, neuropatia e coagulação anormal. Um novo grupo de pacientes foi incluído após a dose de bortezomibe ter sido alterada de duas para uma vez por semana e a dose de dexametasona ter sido reduzida após 2 ciclos. CyBorD também será analisado em um estudo comparando-o com lenalidomida / bortezomibe / dexametasona (RVD) e com RVD mais ciclofosfamida.

Regime com lenalidomida e bortezomibe

Paul G. Richardson, Instituto de Câncer Dana-Farber, Boston, EUA, discutiu sobre “Segurança e eficácia de lenalidomida, bortezomibe e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado: Um estudo fase I / II” (resumo 8520). Este é um estudo de fase inicial para definir as doses máximas de lenalidomida / bortezomibe / dexametasona que podem ser toleradas, bem como as taxas de resposta, em pacientes que podem receber transplante de células-tronco. Os resultados do estudo de dexametasona em baixa dose versus dexametasona em alta dose levaram a inclusão nesse estudo de um nível de dose adicional de lenalidomida / bortezomibe / dexametasona com dexametasona reduzida. O período de seguimento é curto, mas as taxas de resposta foram boas e os efeitos colaterais foram como esperados. A combinação de lenalidomida / bortezomibe / dexametasona está sendo testada em outros estudos.

Transplante de células-tronco

Na sessão educacional, Jean-Paul Fermand, Hospital Saint-Louis, Paris, França, designou a terapia de alta dose e transplante de células-tronco de alta dose a conduta padrão, notando que há dados de estudos que tanto apóiam como não esse regime. 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 (bortezomibe, lenalidomida e talidomida). Dr. Fermand não acredita que haja resultados de estudos suficientes para suportar o risco e custo da realização de dois transplantes ao invés de um, e afirma que outros estudos são necessários. Outros estudos ainda necessários incluem a adição de bortezomibe ao transplante de células-tronco de alta dose com melfalana / prednisona, confirmação dos fatores de alto risco previamente associados com mau prognóstico, agora que novos agentes como bortezomibe, lenalidomida e talidomida estão disponíveis, e a determinação do papel de talidomida para a terapia de manutenção. Dois estudos observaram várias terapias combinadas e regimes antes e depois do transplante de células-tronco em pacientes recém-diagnosticados. Jean-Luc Harousseau, Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, França, apresentou “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). Esse estudo fase III comparou terapia de indução de bortezomibe / dexametasona com VAD em pacientes com idade inferior a 65 anos. O estudo também avaliou a terapia de consolidação com dois ciclos de dexametasona, ciclofosfamida, etoposídeo e platina (DCEP). Todos os pacientes receberam MEL200 (melfalana em alta dose) seguida por transplante de células-tronco. Os pacientes poderiam receber um segundo transplante se não tivessem tido pelo menos uma resposta parcial muito boa após o primeiro ciclo do transplante de células-tronco. Bortezomibe / dexametasona foi superior a VAD para todos os estágios de mieloma e para a doença de alto risco. O estudo está em uma fase inicial de seguimento e ainda não mostrou melhora na sobrevida global e sobrevida livre de doença nos pacientes em geral. Mais pacientes no braço bortezomibe / dexametasona precisaram de uma segunda coleta de células-tronco. Um estudo de bortezomibe / dexametasona versus bortezomibe / dexametasona mais talidomida acabou de ser iniciado. Suzanne Trudel, Hospital Princess Margaret, Toronto, Canadá, que discutiu sobre a apresentação, concordou que a falha em demonstrar melhora no resultado pode refletir a necessidade de seguimento mais longo, embora a resposta completa talvez não seja o melhor preditor de sobrevida para pacientes que não tenham doença de alto risco. Além disso, pode ser difícil demonstrar melhora na sobrevida 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 no momento. Para se tornar a conduta padrão, um desfecho clinicamente relevante deve ser comprovado, como, por exemplo, melhora na qualidade de vida, diferença em custo-eficácia e / ou redução do número de pacientes que necessitam de um segundo transplante. Observou que um segundo transplante não é a conduta padrão nos Estados Unidos e em muitos outros países. Finalmente, uma melhora na sobrevida global e sobrevida livre de doença será necessária para que um efeito desse regime seja visto no tratamento do paciente. Antonio P. Palumbo, Universidade de Torino, Itália, apresentou “Bortezomibe, doxorrubicina lipossomal peguilada e dexametasona (PAS) 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). Esse estudo observou PAD (bortezomibe, PLD, dexametasona) comparado

com bortezomibe / dexametasona como terapia de indução antes de transplante de células-tronco. Lenalidomida mais prednisona foi usado para terapia de consolidação, depois lenalidomida como agente único foi testado como terapia de manutenção. O estudo incluiu pacientes com idade entre 65 e 75 anos, bem como pacientes mais jovens que não poderiam tolerar MEL200. Esse estudo usou MEL100 com PAD. Respostas, sobrevida livre de evento estimada e sobrevida global foram boas. Dr. Palumbo sugeriu que a idade de 70 anos deva ser o maior limite para PAD-MEL100, embora períodos mais longos de seguimento sejam necessários para determinar isso. Lenalidomida / prednisona aumentou a taxa de resposta após o transplante de células-tronco, possivelmente porque lenalidomida é um novo medicamento para pacientes nesse estudo. Também sugeriu que reduzindo a frequência da administração de bortezomibe para semanalmente pode reduzir a incidência de neuropatia, e concluiu que esse regime seqüencial pode se tornar uma nova estratégia, especialmente para pacientes que não podem tolerar o transplante de células-tronco de dose completa.

Efeitos de lenalidomida e bortezomibe na coleta de células-tronco

Alguns estudos anteriores mostraram uma redução do número de células-tronco, uma redução da coleta diária média de células-tronco, um aumento do número de coletas necessárias, e / ou falha de coleta de células-tronco suficientes para ao menos um transplante após tratamento com lenalidomida. Duas apresentações de pôsteres trataram desse assunto, e uma delas examinou o efeito de bortezomibe na coleta de células-tronco. Harshita Paripati, Mayo Clinic, Scottsdale, EUA, apresentou “Impacto da terapia de lenalidomida na mobilização de células-tronco em mieloma” (resumo 8543). Aproximadamente metade dos pacientes que receberam terapia de indução baseada em lenalidomida experimentou uma falha de coleta de células-tronco, um percentual de pacientes significativamente maior do que para aqueles que receberam outras terapias de indução. No entanto, a nova coleta e combinação com a primeira coleta deram à maioria dos pacientes tratados com lenalidomida células suficientes para pelo menos um transplante. Nesse estudo, G-CSF (fator estimulador de colônias granulocitárias) foi usado para coletar células-tronco. Dr. Paripati sugeriu que outras estratégias para coleta de células-tronco seguindo

indução por lenalidomida, tais como usar ciclofosfamida ou um novo medicamento, AMD 3100 (plerixafor), que ainda não foi aprovado, junto com 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 também pode ajudar. Rachel I. Cook, Centro de Câncer Abramson da Universidade da Pensilvânia, Filadélfia, EUA, discutiu sobre “Lenalidomida e coleta de células-tronco em pacientes com mieloma múltiplo” (resumo 8547). Esse estudo comparou a coleta de células-tronco usando G-CSF isolado com coletas usando G-CSF / ciclofosfamida, e teve como objetivo o tratamento inicial contendo um regime baseado em lenalidomida / dexametasona ou não. Nesse estudo, no qual os resultados dos efeitos colaterais não foram avaliados e alguns dos grupos sendo comparados foram pequenos, o número de ciclos de lenalidomida / dexametasona não pareceu estar relacionado ao número de coleta de células-tronco necessárias ou o número de células-tronco coletadas. O número de células-tronco coletadas foi menor em pacientes que tomaram lenalidomida comparado com aqueles pacientes nos regimes sem lenalidomida, mas a diferença não foi clinicamente significativa. Pacientes que receberam G-CSF foram mais passíveis de ter uma falha de coleta comparados com aqueles que receberam G-CSF / ciclofosfamida, independente do regime de indução. Dr. Donna M. Weber, Centro de Câncer MD Anderson, Houston, EUA, que discutiu sobre essa apresentação, sugeriu que um número maior de pacientes precisa ser estudado para verificar se lenalidomida afeta o número de coletas necessárias ou o número de células-tronco coletadas. Ruben Niesvizky, Faculdade de Medicina Weill-Cornell e Hospital Presbiteriano de Nova Iorque, EUA, apresentou “Bortezomibe, ciclofosfamida e filgrastim levam a um alto rendimento de coleta de células-tronco CD34+ em mieloma múltiplo” (resumo 8587). Nesse estudo, pacientes receberam bortezomibe / dexametasona com ou sem PLD. O estudo está em andamento e todos os pacientes que foram submetidos à coleta de células-tronco tiveram número adequado de células coletadas.

Mieloma Recidivado ou Refratário / Recidivado

Os resultados de vários estudos em pacientes com

com mieloma múltiplo recidivado / refratário foram apresentados.

Terapias baseadas em Lenalidomida

Mohamad. A. Hussein, que fazia parte do grupo da Clínica Cleveland, Weston, e Centro de Câncer Moffitt, Tampa, EUA, apresentou “Análise final de MM-014: Lenalidomida como agente único em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário” (resumo 8524). Esta foi a análise final de um estudo de eficácia e segurança de lenalidomida como um agente único para pacientes com mieloma recidivado / refratário. A taxa da resposta global foi de 44% e a duração da resposta foi de 13 meses. A mediana da sobrevida global foi de aproximadamente 2 anos, e cerca de um terço dos pacientes estavam aptos a receber terapia em alta dose e transplante de células-tronco. Os efeitos colaterais sérios mais comuns incluíram números anormalmente baixos de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, controlados com redução de dose ou interrupção da terapia e fatores de crescimento. 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.

Paul Richardson apresentou “Respostas observadas em longo prazo com terapia de lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário” (resumo 8525). Esse foi um estudo de seguimento em longo prazo de pacientes remanescentes em terapia no estudo anterior (MM-007), que formou a base dos estudos fase III MM-009 e MM-010. Embora a sobrevida livre da doença tenha sido curta, a sobrevida global foi “impressionante”. Esse seguimento não foi originalmente planejado. Dr. Richardson concluiu que, devido à subpopulação de pacientes respondedores 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 observação cuidadosa para efeitos colaterais. Ajustes de dose onde necessários podem permitir que os pacientes tolerem o tratamento por períodos mais longos, o que pode permitir manterem a resposta de longo prazo.

Dr. Richardson também sugeriu que o papel de lenalidomida na terapia de manutenção pode ser importante.

Efeito da terapia na função renal

Donna M. Weber apresentou um pôster sobre “A eficácia e segurança de lenalidomida mais dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário com função renal comprometida” (resumo 8542).

Esse estudo observou alguns dos pacientes em estudos fase III recentes de lenalidomida / dexametasona comparado com dexametasona (MM-009 e MM-010). Essa parte do estudo observou objetivamente pacientes que receberam lenalidomida / dexametasona. Esses pacientes foram divididos em grupos que refletiam o grau de insuficiência renal (comprometimento renal) definido pelos resultados de um teste laboratorial chamado depuração de creatinina. A creatinina, um produto de degradação de proteína da dieta, aparece no sangue e é removida pelos rins. A depuração de creatinina é uma medida da taxa na qual a creatinina é removida e reflete a saúde dos rins. Os grupos incluíram pacientes sem comprometimento renal e com comprometimento renal leve, moderado ou grave. Os pacientes com graus maiores de insuficiência renal estavam mais propensos a ter a dose de suas medicações reduzida. Esses pacientes também estavam mais propensos a ter níveis menores de plaquetas, o componente do sangue que permite a coagulação para prevenir sangramentos. Dr. Weber sugeriu que a contagem de plaquetas seja monitorada com cautela em pacientes com insuficiência renal recebendo lenalidomida / dexametasona. A combinação de lenalidomida / dexametasona melhorou a função renal em 68% dos pacientes com insuficiência renal em pelo menos um nível; por exemplo, de grave para moderado ou de moderado para leve. Aproximadamente metade de todos os pacientes que tinham algum grau de insuficiência renal no início do estudo melhorou ao ponto em que poderiam ser classificados como não tendo insuficiência renal ao fim do estudo. A lenalidomida é geralmente efetiva em pacientes independente do grau de insuficiência renal. Dr. Weber afirmou, no entanto, que estudos futuros são necessários para definir a eficácia e segurança de lenalidomida mais dexametasona em pacientes com insuficiência renal. Joan Bladé, Hospital Clínico, Barcelona, Espanha, apresentou um pôster intitulado “Efeito de doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) mais bortezomibe em pacientes com mieloma múltiplo com insuficiência renal” (resumo 8562). Esse foi um estudo de pacientes com mieloma múltiplo recidivado / refratário que estavam no estudo fase III comparando doxorubicina lipossomal peguilada (Doxil®, PLD)

mais bortezomibe com bortezomibe isolado (DOXIL-MM Y-3001). Uma taxa de depuração de creatinina anormal foi usada para definir a função renal anormal. Os pacientes que receberam a terapia combinada tiveram um intervalo sem a doença significativamente longo e respostas melhores do que os pacientes que receberam bortezomibe isolado independente da função renal.

Os pacientes com insuficiência renal que receberam um ou outro tratamento tiveram melhora na função renal. Anemia (números anormalmente baixos de eritrócitos) e diarreia ocorreram com maior frequência em pacientes com insuficiência renal, mas síndrome mão-pé, associada a PLD, ocorreu com menor frequência nesse grupo.

Abordagens Individualizadas e de Risco Adaptado para Terapia

Vários estudos observaram como melhor definir os fatores de risco, com o objetivo de selecionar a melhor terapia para cada paciente individual.

Terapia de risco adaptado de mieloma múltiplo

Keith A. Stewart, Clínica Mayo, Scottsdale, EUA, discutiu sobre a necessidade de considerar as características únicas de um paciente individual para adaptar a terapia na prática, ao invés de simplesmente usar essas características para estimar o 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 alterações nas células tumorais de mieloma ocorrem ao longo do tempo. Embora os pacientes possam ser classificados como tendo doença de alto risco ou risco padrão, algumas terapias podem funcionar tanto para pacientes com perfis de alto risco como de risco padrão. Um exemplo disso é bortezomibe, que, como parte de VMP, supera o alto risco associado com certos rearranjos de cromossomos (translocações, a troca de material entre dois cromossomos diferentes) ou deleções de partes de cromossomos. Dr. Stewart acredita que pacientes com doença de alto risco merecem ter seus próprios estudos clínicos. Ariel Anguiano, Universidade de Duke, EUA, discutiu sobre “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). Esse estudo examinou padrões associados com resultados bons e ruins baseados no perfil de expressão gênica. Esses padrões representam o funcionamento anormal de genes cancerígenos, número anormal de cromossomos, ou alterações de cromossomos como as translocações. Dr. Anguiano apresentou 7 diferentes subtipos que foram observados em pacientes com mieloma, cada um dos quais confere uma taxa de sobrevida diferente. Vários desses subtipos conferem um alto risco de progressão da doença e óbito, o que aponta para a necessidade de novas terapias. Observou marcadores para atividade dos genes cancerígenos alterada, ambiente da célula de mieloma alterado e sensibilidade à quimioterapia dentro desses subtipos em diversos grupos diferentes de pacientes. Mostrou que cada um dos subtipos tem seu próprio padrão distinto de biologia da célula de mieloma e sensibilidade à quimioterapia. Finalmente, concluiu que padrões de alterações dos genes cancerígenos e ambientes de tumor alterados podem definir melhor os subtipos de mieloma múltiplo. Observar esses subtipos pode revelar informações sobre a biologia da progressão e tratamento da doença, permitindo a seleção das melhores terapias alvos, e pode ajudar a guiar a terapia em mieloma múltiplo no futuro. Essa apresentação foi discutida por Wee J. Chng, Hospital da Universidade Nacional, Cingapura, que afirmou que outros estudos e confirmações usando outros métodos serão necessários antes dessas estratégias serem usadas para guiar o tratamento. Bart Barlogie, Universidade do Arkansas para Ciências Médicas, Little Rock, EUA, apresentou “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). Nessa apresentação, Dr. Barlogie revisou o histórico de tratamentos de terapia total (TT), que inclui TT1, TT2 com ou sem talidomida e TT3 com bortezomibe e talidomida. Todos esses tratamentos foram desenvolvidos com a idéia de usar todos os possíveis agentes eficazes contra o mieloma para reduzir ao máximo a carga tumoral no início, ao invés de esperar por recidiva para usar agentes de segunda e terceira linhas. Desde 1989, 1200 pacientes foram incluídos em sucessivos protocolos de TT, com melhora estável em resultados mudando 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 de resposta completa, TT3 e TT2 também não apresentam uma evolução boa. Dr. Barlogie surpreendeu-se ao ver que entre esses pacientes de alto risco, a melhor sobrevida é em pacientes tratados com TT2, resultando em resposta completa mantida por 3 anos ou mais. No entanto, 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 declina 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, 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, é difícil melhorar sob TT3; para esses pacientes, TT4 é desenhado para reduzir os efeitos colaterais. Em um estudo planejado, os pacientes serão separados baseados no risco de perfil de expressão gênica e receberão TT3 ou 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 dose mais baixas, depois alternando lenalidomida - bortezomibe /dexametasona ou melfalana - bortezomibe /dexametasona como terapia de manutenção para evitar efeitos colaterais na medula óssea. Dr. Barlogie acredita que a duração da resposta completa mais do que a taxa de resposta completa é o melhor indicador de sobrevida, embora o mais difícil de ser medido devido ao tempo necessário para observação. Conclui que a cura é um resultado real em mieloma com resposta completa sustentada por mais de 10 anos para pacientes que recebem TT1, embora isso possa 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 que não têm uma

evolução boa com outras terapias. Kenneth C. Anderson discutiu sobre essa apresentação, a qual considerou um referencial e concordou que esse é o conceito de 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 da terapia. Hervé Avet-Loiseau, Instituto de Biologia, Nantes, França, discutiu sobre “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). Esse estudo observou o DNA de células plasmáticas de pacientes recém-diagnosticados com idade inferior a 65 anos que receberam melfalana em alta dose. O DNA foi testado para anormalidades em cromossomos e uma análise foi realizada para determinar o quanto isso estava relacionado à sobrevida. Novas anormalidades cromossômicas foram identificadas. Uma boa evolução foi associada a algumas dessas anormalidades, e uma má evolução com outros. Dr. Avet-Loiseau concluiu que o uso das séries de expressão gênica deve aumentar o entendimento de como o mieloma se desenvolve e, em última análise, levar a uma abordagem terapêutica individualizada. Michael Wang, Centro de Câncer MD Anderson, Houston, EUA, apresentou “Remissão completa e sobrevida em mieloma múltiplo” (resumo 8523). Esse estudo observou os resultados entre pacientes recém-diagnosticados com 65 anos ou menos que receberam quimioterapia primária (terapias de indução baseada em dexametasona) seguida por terapia intensiva (baseada em melfalana em alta dose sustentada por transplante de células-tronco) dentro do primeiro ano. Dr. Wang estava interessado em observar se resposta completa poderia ser usada como um preditor para sobrevida em longo prazo. Observou que a população de pacientes com mieloma primário resistente está desaparecendo com o advento de novas terapias. Os resultados sugeriram que pacientes com mieloma primário resistente têm uma necessidade mais urgente para transplante de células-tronco. Para a terapia primária isolada sem transplante de células-tronco, os pacientes cuja doença estava em resposta completa sobreviveram significativamente mais do que aqueles 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 tiveram

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 de células-tronco; resposta parcial para terapia primária, depois resposta completa após transplante de células-tronco; e sem resposta após terapia primária, depois resposta completa após transplante de células-tronco. Resposta completa é geralmente associada com tempo de sobrevida maior e, quanto mais os pacientes permanecem em resposta completa, mais tempo sobrevivem. 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 são associadas com sobrevida maior. A resposta completa é o indicador mais forte para o maior tempo de sobrevida e representa o principal marcador para sobrevida de longo prazo. A resposta completa, quando atingida, foi associada com maior sobrevida do que outros resultados de resposta. Transplante de células-tronco para pacientes com resposta completa para terapia primária não prolongou mais a sobrevida. Em sua discussão dessa apresentação, Dr. Rajkumar afirmou que foi mostrado que a resposta completa é uma excelente medida de evolução. Alertou que 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 ineficiente, haverá respondedores que são melhores do que não respondedores. Embora resposta completa seja desejável, um indicador e necessária para a cura, devido à maneira como é atualmente definida, não indica a cura. Isto se deve, como apontou o Dr. Rajkumar na sessão educacional, à definição de resposta completa não ser precisa. A resposta completa pode ser um bom preditor de 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 um subpopulação de pacientes com mieloma não precisa ter resposta completa, mas resposta parcial muito boa e ainda estar bem. Nesse caso, os pacientes não se beneficiarão da redução de

sua proteína de mieloma a zero, o que na verdade poderia ser até mesmo prejudicial.

Lynne Lederman, PhD, é uma escritora médica em Mamaroneck, New York, EUA.



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