

# Novas abordagens terapêuticas do mieloma múltiplo

New therapeutic approaches for multiple mieloma

*Bruna C. Bavaresco<sup>1</sup>, Flávio Morgado<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup> Graduando em medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

<sup>2</sup> Professor do Curso de medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

---

## RESUMO

**Introdução:** O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica causada por uma disfunção das células plasmocitárias. Dentre as novas abordagens terapêuticas já em uso, estão: transplante autólogo de medula óssea, talidomida, lenalidomida e bortezomib. Além dessas, estão em estudo: o Carfilzomib, a Pomalidomida, anticorpos monoclonais, e inibidores da histona desacetilase. **Objetivos:** Dentre as drogas supracitadas são avaliadas neste trabalho a lenalidomida, o bortezomib, o carfilzomib, e a pomalidomida, quanto a sua aplicabilidade, impacto na sobrevida média, seus efeitos adversos e eficácia. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando trinta fontes, enfocando nas novas terapêuticas para o mieloma múltiplo. **Conclusão:** O tratamento atual é direcionado pela indicação ou não de transplante, juntamente com o escore de risco que direciona os melhores esquemas terapêuticos iniciais. No entanto, mesmo com muitos esforços e com a boa resposta de alguns pacientes, essa neoplasia ainda é considerada incurável e exige que maiores pesquisas acadêmicas e farmacêuticas sejam realizadas com o intuito de melhorar a sobrevida livre da doença e até mesmo a cura.

**Descritores:** mieloma múltiplo, lenalidomida, bortezomib, carfilzomib, pomalidomida

## Abstract

**Introduction:** Multiple myeloma is a hematologic neoplasm caused by dysfunction of plasma cells. Among the new therapeutic approaches already in use are: autologous bone marrow transplantation, thalidomide, lenalidomide and bortezomib. In addition, Carfilzomib, Pomalidomide, monoclonal antibodies, and histone deacetylase inhibitors. **Objectives:** In this study, lenalidomide, bortezomib, carfilzomib, and pomalidomide were evaluated for their applicability, impact on mean survival, adverse effects and efficacy. **Methods:** A literature review was performed using thirty sources, focusing on new therapies for multiple myeloma. **Conclusion:** The current treatment is directed by the indication or not of transplantation, together with the risk of risk that directs the best initial therapeutic schemes. However, even with many efforts and good response from some patients, this neoplasm is still considered incurable and requires that more academic and pharmaceutical research is done to improve disease-free survival and even a cure.

**Key words:** multiple myeloma, lenalidomide, bortezomib, carfilzomib, pomalidomide

## 1. Introdução

O mieloma múltiplo, também conhecido como Doença de Kahler, pode ser definido como uma neoplasia hematológica maligna da linhagem linfoplasmocitária, na qual há uma produção de um clone anormal de plasmócitos na medula óssea, levando a produção de uma imunoglobulina monoclonal e conseqüentes disfunções orgânicas.<sup>1</sup> Essa patologia representa aproximadamente 1% de todas as neoplasias, e cerca de 10-15% das neoplasias hematológicas. Os indivíduos mais acometidos são homens, na faixa etária entre a sexta e a sétima décadas de vida. Além disso, a patologia é mais prevalente em países desenvolvidos e mais frequente em indivíduos negros do que em caucasianos. No entanto, a resposta ao tratamento é semelhante em todo o mundo.<sup>2</sup>

A fisiopatologia está relacionada à proliferação de clones anômalos que se aderem às células do estroma da medula óssea e à matriz extracelular, produzindo alterações, como angiogênese, imunodepressão e liberação de citocinas (IL-6, IL-10, IL-3), fatores de crescimento, fibroblastos e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ).<sup>3</sup>

As manifestações clínicas do Mieloma Múltiplo são resultantes do aumento de plasmócitos na medula óssea e de outros fatores produzidos por eles como: fatores de crescimento de osteoclastos e imunoglobulinas. Além disso, ela apresenta períodos de remissão e reicidiva, podendo ser assintomática ou sintomática. Neste último caso, os sinais e sintomas mais comuns são: anemia, dor óssea, disfunção renal, astenia, discrasias sanguíneas, infecções bacterianas, sede, náuseas e vômitos, cefaléia, sonolência e demais sintomas que são caracteristicamente inespecíficos.<sup>4</sup>

Pelas manifestações clínicas apresentadas, pode-se diagnosticar a doença pelos seguintes critérios:

- Proteína M sérica  $\geq 3\text{g/dL}$  e/ou urinária  $\geq 1\text{g/dL}$  na urina de 24 horas;
- Plasmócitos clonais na medula óssea  $\geq 10\%$ ;
- Lesões em órgãos alvo ou sintomas (anemia - hemoglobina  $11,5\text{ mg/dL}$ ), insuficiência renal (creatinina sérica  $>2\text{mg/dL}$ ), lesões osteolíticas ou osteopenia severa).<sup>5</sup>

Apesar de ainda ser uma doença incurável, a implantação de novas medidas terapêuticas nos últimos anos têm mudado seu curso, prolongando a sobrevida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços, o tratamento ainda é limitado e paliativo, com uma taxa de sobrevida de 35-37% em doentes recém diagnosticados.

O presente trabalho visa abordar novas drogas utilizadas no tratamento, com foco nos imunomoduladores recentes, entre eles os que já estão disponíveis no mercado (seja em âmbito nacional, ou mundial) e os que estão em fase de estudo, como os derivados da talidomida, inibidores de proteossoma, e inibidores da histona desacetilase.

Os medicamentos abordados nesse estudo serão basicamente lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, carfilzomib, e panobinostat. Os objetivos serão avaliar seu impacto na morbi-mortalidade dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, e relacioná-las com a terapia utilizada atualmente como padrão. O principal foco desta revisão será avaliar a melhora na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes em uso das drogas ainda em fase de estudo (pomalidomida, carfilzomibe e panobinostat) e das drogas já presentes na indústria farmacêutica (lenalidomida e bortezomibe). Será levado em conta o índice de remissão, a taxa de recidiva, os efeitos adversos e o tempo de uso dos medicamentos. Com base nesses dados, poderá ser feita uma relação com a terapêutica atual, nos diferentes momentos da doença (terapia pré-transplante, pacientes não candidatos ao transplante, recidiva e manutenção pós-transplante).

## **2. Métodos**

Para o estudo de cada droga abordada, será feita uma revisão na literatura baseada em três estudos recentes. Foram selecionados artigos dos últimos cinco anos, envolvendo apenas estudos com seres humanos, diagnosticados com mieloma múltiplo precoce ou tardiamente, com doença recidivada ou refratária, e com indicação de terapêutica de primeira linha.

Os artigos foram separados para análise quanto ao tratamento de primeira linha, de doença recidivada e refratária. Após isso, foram organizados os dados de acordo com a estratificação de risco dos pacientes, faixa etária e localização. Os resultados foram comparados quanto aos efeitos adversos de cada droga, sobrevida proporcionada, tempo para progressão da doença, tempo de sobrevida livre de doença, resposta completa e resposta parcial. Os dados obtidos foram cruzados e comparados com os artigos estudados e com a referência bibliográfica prévia a respeito dos tratamentos já existentes.

## **3. Resultados e discussão**

### ***O mieloma múltiplo***

O mieloma múltiplo trata-se de uma neoplasia hematológica na qual um clone plasmocitário se acumula na medula óssea. Os plasmócitos são células capazes de produzir e secretar as imunoglobulinas, ou anticorpos. Quando um clone plasmocitário se multiplica no organismo, aparece no plasma o seu produto – a imunoglobulina “monoclonal”. Um pico monoclonal, ou seja, formado por uma única imunoglobulina específica, pode, então, ser detectado na eletroforese das proteínas plasmáticas, e passa a ser denominado ‘componente M’ ou ‘paraproteína M’.

O componente M é encontrado em 1% da população adulta, sendo 5% nos indivíduos com > 70 anos. Contudo, em 60% dessas pessoas nenhuma doença é detectada. Após 20 anos de acompanhamento, 25% desses pacientes desenvolvem mieloma múltiplo, 15% macroglobulinemia de Waldenström, 20% evoluem de forma estável e permanecem hígidos, recebendo a nomenclatura de 'Gamopatia Monoclonal benigna'. As imunoglobulinas são proteínas compostas por 4 cadeias polipeptídicas (duas cadeias pesadas e duas leves). Cada cadeia possui em uma de suas extremidades a região variável V, que confere especificidade ao seu antígeno e, na outra extremidade a região constante C. Existem cinco isotipos de cadeias pesadas  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , que formam a base para classificá-las em classes: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (ordem decrescente de nível plasmático). IgG ainda é subdividida em quatro classes: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4; e IgA em duas: IgA1 e IgA2. Só existem dois tipos de cadeia leve:  $\kappa$  e  $\lambda$ . Nas discrasias plasmocitárias o componente M pode ser formado pela imunoglobulina completa ou por apenas uma cadeia. O mieloma múltiplo afeta caracteristicamente a população maior de 50 anos de idade (idade média de apresentação é de 65 anos), sendo muito raro em indivíduos com menos de 40 anos (2% do total). Representa cerca de 10% das neoplasias hematológicas, sendo mais comum no sexo masculino e na raça negra. É caracterizada principalmente por: Plasmocitose medular, gamopatia monoclonal, lesões de órgão alvo (anemia, lesões ósseas líticas, hipercalemia e insuficiência renal).

### ***Patogênese***

O clone neoplásico pode surgir inicialmente no tecido linfóide (centrócitos - células B presentes nos centros germinativos e que foram selecionadas pela estimulação antigênica), porém, somente no microambiente da medula óssea encontra as devidas condições para se proliferar. A medula então se torna repleta de plasmócitos neoplásicos – as ‘células de mieloma’ – alguns com morfologia semelhante aos plasmócitos normais e outros com características atípicas: assincronia núcleo-citoplasmático (núcleo imaturo, com nucléolos, e citoplasma maduro com retículo endoplasmático bem formado), plasmócitos grandes, bi ou trinucleados, com vacúolos citoplasmáticos – as células de Mott.

As células do mieloma se proliferam na medula óssea, ocupando o espaço das células hematopoiéticas. Neste processo, liberam substâncias que inibem a proliferação de eritroblastos (levando a anemia/pancitopenia) e ativam os osteoclastos – células incriminadas na reabsorção óssea. A hiperatividade osteoclástica (associada a inibição osteoblástica) em volta dos focos de neoplasia medular é o principal mecanismo de destruição óssea que acompanha a doença. As células do mieloma na verdade interagem com diversas células da medula óssea, ativando umas, inibindo algumas, e sendo ativadas por outras (células dendríticas, osteoblastos, osteoclastos, células do estroma). A IL-6 é uma citocina fundamental para a proliferação das células mielomatosas.

No MM, a osteoprotegerina tem sua síntese reduzida. Essa substância impede que o RANK-L se ligue ao receptor RANK (cuja função é ativar os osteoclastos, promovendo reabsorção óssea). Como a osteoprotegerina está diminuída, o RANK-L se torna mais disponível, e o RANK acaba sendo hiperestimulado. Esse é um dos principais mecanismos pelos quais o MM aumenta a atividade osteoclástica levando a formação de lesões ósseas líticas. Existem novas drogas em estudo que atuam no receptor RANK, espera-se que com o desenvolvimento dessas medicações, elas sejam capazes de diminuir a morbidade do MM, permitindo melhor controle de seu comprometimento esquelético.

### ***Manifestações clínicas***

A sintomatologia aparece de forma lenta e progressiva, acometendo especialmente o sistema hematológico, os ossos e a função renal. O termo 'mieloma múltiplo' vem do fato da doença acometer múltiplos focos de medula óssea funcionante (vermelha), presente nas costelas, coluna vertebral, esterno, clavículas, ossos do crânio, pelve, escápulas, e extremidades proximais. Esses ossos podem ser fonte de dores contínuas, fraturas patológicas e lesões líticas na radiografia.

A anemia é decorrente não só da ocupação medular, mas principalmente dos fatores inibitórios da eritopoiese secretados pelas células do mieloma. Está quase sempre presente no momento do diagnóstico.

Em cerca de 80% dos casos de MM, a cadeia leve do componente M aparece na urina, recebendo a denominação de proteína de Bence Jones. Por ser tóxica aos túbulos renais, essa proteína pode causar uma nefropatia crônica - o rim do mieloma.

A destruição óssea contínua promove a liberação de cálcio. A hipercalcemia e hipercalciúria resultantes podem contribuir para insuficiência renal, ou até mesmo causá-la.

Apesar do total de imunoglobulinas estar bastante elevado, devido ao componente M, os níveis plasmáticos das imunoglobulinas normais encontram-se baixos (hipogamaglobulinemia funcional), sendo esse um dos principais mecanismos da susceptibilidade a infecções desses pacientes.

As lesões ósseas são extremamente comuns em sítios que possuem medula óssea funcionante. Inicialmente, os pacientes queixam-se de dor intermitente, localizada em geral em região lombar e, menos comumente, nas extremidades e região torácica. A dor pode irradiar para os membros inferiores, sugerindo radiculopatia associada.

As fraturas patológicas são freqüentes, mas como predominam na coluna torácica, num primeiro momento podem ser confundidas com pleurisia ou doença neurológica., As fraturas por compressão dos corpos vertebrais podem ser responsáveis por uma importante diminuição da estatura do paciente. A dor chama atenção por sua intensidade e refratariedade aos AINES. A dor é tipicamente intermitente, associada ao movimento. Quando se torna contínua deve-se suspeitar de fratura patológica.

### ***Lesões esqueléticas***

As lesões ósseas são extremamente comuns em sítios que possuem medula óssea funcionante. Inicialmente, os pacientes queixam-se de dor intermitente, localizada em geral em região lombar e, menos comumente, nas extremidades e região torácica. A dor pode irradiar para os membros inferiores, sugerindo radiculopatia associada.

As fraturas patológicas são freqüentes, mas como predominam na coluna torácica, num primeiro momento podem ser confundidas com pleurisia ou doença neurológica., As fraturas por compressão dos corpos vertebrais podem ser responsáveis por uma importante diminuição da estatura do paciente. A dor chama atenção por sua intensidade e refratariedade aos AINES. A dor é tipicamente intermitente, associada ao movimento. Quando se torna contínua deve-se suspeitar de fratura patológica. As alterações radiológicas características consistem sempre em lesões líticas, arredondadas, do tipo insuflantes (punched out). Nas costelas, as regiões osteolíticas assumem um aspecto pontilhado. A radiografia de crânio apresenta múltiplas lesões líticas. O acometimento da coluna vertebral é representado por formações tumorais globulares, rarefação óssea de permeio e desaparecimento dos discos intervertebrais, poupando os pedículos.

O principal diagnóstico diferencial é com metástases ósseas líticas oriundas de carcinoma de mamas, pulmão, tireóide, etc. Duas são as principais diferenças entre elas: (1) a dor óssea do MM geralmente é dependente do movimento, enquanto na metástase, a dor costuma ser contínua, com piora noturna; (2) as lesões do MM poupam os pedículos vertebrais, enquanto as metástases tem preferências por essas estruturas.

As lesões ósseas do MM geralmente não são detectadas pela cintilografia óssea, pois a atividade osteoblástica está inibida, deixando o tecido ósseo inativo. Os exames capazes de detectá-las são a radiografia convencional, a TC, a RNM, o PET-scan. A fosfatase alcalina sérica (enzima produzida pelos osteoblastos hiperativos, aumentada na maioria das doenças ósseas) costuma ter valores normais.

O plasmocitoma solitário é um tumor ósseo constituído por plasmócitos neoplásicos monoclonais, Apresenta-se como uma lesão única, cística, de maior tamanho e mais irregular que a lesão pontilhada observada no MM. Nesta condição não observamos acometimento de outras áreas do esqueleto, e o componente M é inexistente. Quando diante de uma lesão compatível com plasmocitoma solitário, devemos examinar áreas da medula óssea distantes da lesão para afastar MM. Boa parte desses pacientes acaba desenvolvendo MM no futuro, mesmo aqueles ‘curados’ por cirurgia ou radio.terapia.

### ***Susceptibilidade às infecções***

A infecção bacteriana é a principal causa de morte nos pacientes com MM. Essa propensão é explicada por dois mecanismos que se somam: uma queda na produção e um aumento na degradação periférica das imunoglobulinas normais, levando a hipogamaglobulinemia funcional. A imunoglobulina do componente M não tem função fisiológica. Encontramos também no MM uma redução nos níveis de linfócitos T CD4+ (imunidade celular), opsonização defeituosa de micro organismos invasores, e uma função granulocítica alterada. Os agentes infecciosos mais comuns nas fases precoces da doença são as bactérias encapsuladas (principalmente por pneumococo, seguido pelo *H.influenza*). Em fases tardias e durante o tratamento, a sepse por *S. aureus* ou gram negativos entéricos passa a ser o principal problema. A antibiótico profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim tem se mostrado eficaz em diminuir a frequência das complicações infecciosas. A vacina contra influenza é segura e pode beneficiar esses pacientes.

### ***Envolvimento renal***

As alterações radiológicas características consistem sempre em lesões líticas, arredondadas, do tipo insuflantes (punched out). Nas costelas, as regiões osteolíticas assumem um aspecto pontilhado. A radiografia de crânio apresenta múltiplas lesões líticas. O acometimento da coluna vertebral é representado por formações tumorais globulares, rarefação óssea de permeio e desaparecimento dos discos intervertebrais, poupando os pedículos.

O principal diagnóstico diferencial é com metástases ósseas líticas oriundas de carcinoma de mamas, pulmão, tireóide, etc. Duas são as principais diferenças entre elas: (1) a dor óssea do MM geralmente é dependente do movimento, enquanto na metástase, a dor costuma ser contínua, com piora noturna; (2) as lesões do MM poupam os pedículos vertebrais, enquanto as metástases tem preferências por essas estruturas.

As lesões ósseas do MM geralmente não são detectadas pela cintilografia óssea, pois a atividade osteoblástica está inibida, deixando o tecido ósseo inativo. Os exames capazes de detectá-las são a radiografia convencional, a TC, a RNM, o PET-scan. A fosfatase alcalina sérica (enzima produzida pelos osteoblastos hiperativos, aumentada na maioria das doenças ósseas) costuma ter valores normais.

O plasmocitoma solitário é um tumor ósseo constituído por plasmócitos neoplásicos monoclonais, Apresenta-se como uma lesão única, cística, de maior tamanho e mais irregular que a lesão pontilhada observada no MM. Nesta condição não observamos acometimento de outras áreas do esqueleto, e o componente M é inexistente. Quando diante de uma lesão compatível com plasmocitoma solitário, devemos examinar áreas da medula óssea distantes da lesão para afastar MM. Boa parte desses pacientes acaba desenvolvendo MM no futuro, mesmo aqueles 'curados' por cirurgia ou radio.terapia.

A infecção bacteriana é a principal causa de morte nos pacientes com MM. Essa propensão é explicada por dois mecanismos que se somam: uma queda na produção e um aumento na degradação periférica das imunoglobulinas normais, levando a hipogamaglobulinemia funcional. A imunoglobulina do componente M não tem função fisiológica. Encontramos também no MM uma redução nos níveis de linfócitos T CD4+ (imunidade celular), opsonização defeituosa de micro organismos invasores, e uma função granulocítica alterada. Os agentes infecciosos mais comuns nas fases precoces da doença são as bactérias encapsuladas (principalmente por pneumococo, seguido pelo *H.influenza*). Em fases tardias e durante o tratamento, a sepse por *S. aureus* ou gram negativos entéricos passa a ser o principal problema. A antibiótico profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim tem se mostrado eficaz em diminuir a freqüência das complicações infecciosas. A vacina contra influenza é segura e pode beneficiar esses pacientes.

Cerca de 50% dos pacientes com MM apresentam insuficiência renal ao diagnóstico, enquanto cerca de 25% já têm azotemia.

Rim do mieloma: As cadeias leves da imunoglobulina são pequenas o suficiente para serem filtradas no glomérulo e aparecerem na urina – proteína de Bence Jones. Podem provocar lesões irreversíveis às células tubulares. As células tubulares proximais endocitam a proteína de BJ, extraindo-a do fluido tubular. Contudo, essa proteína é extremamente tóxica para as células, levando a uma disfunção tubular proximal – Síndrome de Fanconi (bicarbonatúria ou acidose tubular do tipo II, aminoacidúria, glicosúria, hipofosfatemia, hipouricemia). Numa fase mais avançada da neoplasia, a proteína de BJ provoca insuficiência renal crônica. As células tubulares proximais lesadas não conseguem mais reabsorver a proteína BJ, permitindo que ela chegue a alça de henle e ao nefron distal, onde então se liga a proteína de Tamm-Horsefall, formando os cilindros de cadeia leve, que se acumulam, obstruindo de forma generalizada o lúmen tubular e lesando outros segmentos tubulares e o interstício renal. É uma

### ***Envolvimentos neurológicos***

Compressão medular: As células do mieloma invadem o canal vertebral adjacente e podem provocar compressão extradural da medula espinhal ou de suas raízes nervosas. As manifestações clínicas iniciais são dor radicular, frequentemente agravada pela tosse ou espirro. Achados tardios incluem perda da função esfíncteriana e paraplegia. Outro mecanismo de compressão medular no MM é a fratura vertebral patológica. A compressão medular é considerada uma emergência oncológica que necessita de tratamento imediato (com corticoterapia em altas doses e, assim que possível, radioterapia).

Crise hipercalcêmica: É o principal mecanismo de alteração do estado mental no paciente com MM. Níveis de cálcio > 12mg/dl já são suficientes para causar essa complicação. O paciente refere cefaléia, náuseas, vômitos e evolui com desorientação, convulsões generalizadas, torpor e coma. No início do quadro surge poliúria aquosa, que pode evoluir para oligúria por exsoliação volêmica.

Polineuropatia periférica: Incomum, geralmente associada à amiloidose AL, ou síndrome POEMS. Pode ser também um efeito colateral do tratamento com talidomida/bortezomib.

### ***Síndrome de hiperviscosidade***

Algumas imunoglobulinas (principalmente a IgM, seguida pela IgG e IgA), quando presentes em excesso, podem levar a um aumento importante da viscosidade sérica, produzindo sinais e sintomas. Essas manifestações consistem em cefaléia, fadiga, distúrbios visuais, papiledema, epistaxe, hemorragias retinianas, tinido e ataxia. Os pacientes sintomáticos devem ser submetidos à plasmaférese de urgência.

### ***Laboratório***

Diante de um paciente com suspeita de MM, os seguintes exames devem ser solicitados:

- Anamnese e exame físico
- Hemograma completo
- Ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, ácido úrico

### ***Inespecífico***

Anemia normocítica normocrômica, rouleaux (empilhamento de hemáceas) do sangue periférico, VHS > 50 mm/h, hipercalcemia (encurtamento do intervalo QT no eletrocardiograma), albumina baixa, creatinina elevada, beta-2-microglobulina elevada (proteína produzida e secretada pelas células do mieloma).

Componente M: O exame utilizado para detecção deste componente no soro é a eletroforese de proteínas. A quantificação do componente M é importante para o prognóstico (relacionada com a carga tumoral).

A imunoeletroforese ou imunofixação é fundamental para tipar o componente M. O prognóstico e as manifestações clínicas do MM relacionam-se com o tipo de componente M. IgG > IgA > cadeia leve isolada > IgD.

A proteína de BJ não é detectada pelo exame de urina tipo um para pesquisa de proteínas.

### ***Critérios diagnósticos***

Critério obrigatório: Plasmocitose medular  $\geq 10\%$  e/ou presença de plasmocitoma (confirmado por biópsia). Associado a pelo menos um dos seguintes:

- Lesão de órgão alvo (Hipercalcemia, anemia, insuficiência renal, lesões ósseas líticas)
- Presença de algum biomarcador: o Plasmocitose medular  $\geq 60\%$

Dosagem de cadeias leves livres no soro com relação cadeias envolvidas/cadeias não envolvidas  $\geq 100\%$

Presença de > 1 lesão focal na RNM

### ***Fatores prognósticos e estadiamento***

A sobrevida média do mieloma múltiplo está em torno de 5 anos. Fatores prognósticos mais importantes são beta-2-microglobulina e albumina, mas há também, magnitude do componente M, grau de anemia, número de lesões ósseas, níveis de cálcio sérico e de escórias nitrogenadas. Além desses: morfologia plasmaoblástica, presença de plasmócitos circulantes no sangue periféricos, expressão de CD 138 e CD 56 (relacionados com prognóstico desfavorável).

Dentre as alterações moleculares e citogenéticas com relevância prognóstica a mais comum é a deleção do braço longo do cromossomo 13. Hipoploidias, deleção do 17 e t(4;14) também estão relacionadas a um pior prognóstico.

Atualmente, a classificação mais utilizada mundialmente é o *International Staging System*, que leva em consideração apenas os níveis de albumina e beta-2-microglobulina.

### **Tratamento – abordagem geral**

A terapia deve ser individualizada e aplicada de acordo com os objetivos do tratamento em cada doente. Atualmente, os conhecimentos a cerca da fisiopatologia da doença são maiores evolutivamente, fazendo com que o uso das drogas seja realizado de melhor maneira.<sup>7</sup> Segundo a *International foundation of myeloma*, existem quatro metas para a terapia:

- 1 - A “estabilização”: Visa neutralizar as alterações com risco de vida na bioquímica corporal e no sistema imunológico;
- 2 - A “paliação”: Tem como objetivo aliviar o desconforto e aumentar a capacidade funcional do pacientes;
- 3 - A “indução à remissão”: Melhora os sintomas, retarda ou paralisa o curso da doença;
- 4 - A “cura funcional”: Considerada a remissão completa por mais de quatro anos.

Inicialmente, nas décadas de 1950 a 1960 as principais drogas utilizadas eram corticóides e melfalano. Essa combinação deixou de ser amplamente utilizada devido ao risco de comprometimento da medula óssea com o uso do melfalano, que pode lesar células-tronco da medula óssea, reduzindo as chances de um, posterior, transplante bem sucedido de células tronco. Tal droga, agora, é utilizada principalmente para o subgrupo de pacientes não eleitos para o transplante autólogo de medula óssea, para os quais o objetivo é a estabilização da doença.

Na década de 1980, o transplante autólogo de células hematopoiéticas passou a ser utilizado em larga escala. O transplante autólogo de células hematopoiéticas (TACH) associado às terapias de manutenção e suporte tem garantido uma boa taxa de sobrevida dos pacientes acometidos, além de proporcionar melhor qualidade de vida dos mesmos, quando comparados aos tratamentos mais antigos, alterando o prognóstico da doença. Atualmente, é utilizado visando a cura funcional da doença.

Todo paciente com idade menor que 65 anos deve ser encaminhado ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas após um tratamento inicial bem sucedido, visando a consolidação da resposta terapêutica. O transplante autólogo aumenta a sobrevida nesses casos. Terapia de manutenção em longo prazo com talidomida ou lenalidomida após o transplante é outra medida que parece prolongar ainda mais a sobrevida, porém, existem controvérsias se seu uso aumentaria a chance de surgir neoplasias secundárias não relacionadas ao mieloma.

Ao fim dos anos de 1990 e início de 2000, iniciou-se o uso dos imunomoduladores (talidomida e lenalidomida) e dos inibidores da proteossoma (bortezomibe).

Nos dias de hoje, a abordagem mínima consiste na combinação de um agente imunomodulador (talidomida de primeira geração e lenalidomida de segunda geração), associado à glicocorticóides em doses moderadas a altas. Costuma-se, ainda, acrescentar uma terceira droga inibidora de proteossoma (bortezomibe), que tem como mecanismo de ação principal a indução de apoptose.

A quimioterapia para o tratamento do mieloma múltiplo apresenta como principal efeito adverso a neuropatia periférica, como observado no uso do bortezomibe, talidomida e lenalidomida. Pacientes que evoluem com essa complicação devem substituir o bortezomibe pelo Carfilzomibe, um inibidor de proteossoma de segunda geração que não induz lesão neurológica. O Carfilzomib também pode ser utilizado como droga de segunda linha para os pacientes que não respondem ao bortezomibe.

A radioterapia direcionada é capaz de promover palição para as regiões com lesão óssea dolorosa ou fratura patológica. Fraturas vertebrais colapsantes podem ter sua dor amenizada com o emprego de procedimentos como vertebroplastia. Os bisfosfonados (principalmente pamidronato e ácido zoledrônico) podem ser usados de forma crônica visando reduzir a progressão de lesões ósseas líticas e diminuir o risco de fraturas. É importante estar atento ao uso prolongado de bisfosfonados venosos em altas doses pelo risco de osteonecrose (principalmente de mandíbula), por isso antes de iniciar o tratamento o paciente precisa passar por uma avaliação odontológica e manter seus dentes em bom estado de conservação.

### **Os fármacos**

A talidomida é uma droga imunomoduladora, derivada do ácido glutâmico, que teve o seu papel reconhecido na hematologia no ano de 1999. Seu mecanismo de ação consiste em reduzir a angiogênese, através da inibição dos fatores de crescimento do endotélio e fibroblastos, reduzindo assim a neovascularização e conseqüentemente, a capacidade de crescimento e metástase do tumor. Além do efeito antiangiogênico, ela também inibe a IL-6, suprime o TNF $\alpha$ , modula a expressão de moléculas de adesão, induz a produção de citocinas moduladoras do tumor (INF $\gamma$  e IL-2), potencializa a ação dos linfócitos T e estimula a apoptose.<sup>8</sup> O mais temido efeito colateral da Talidomida é a teratogenicidade, sendo assim, a principal contraindicação a esse medicamento é a gravidez. Além disso, ela também pode provocar: neuropatia periférica, sonolência, relaxamento da musculatura, hipersensibilidade cutânea, leucopenia, plaquetopenia, pancitopenia e em alguns casos pode predispor à tromboembolismo, principalmente se for associada à dexametasona na poliquimioterapia.<sup>9</sup>

O Bortezomib é um inibidor de proteossoma, complexo enzimático responsável pela degradação da maioria das proteínas nucleares e citosólicas das células eucarióticas. Sua função é regular o ciclo celular, a transcrição, a apoptose celular, a quimiotaxia, a adesão celular e a angiogênese. Atualmente é utilizado como medicamento de primeira linha para pacientes recém diagnosticados e candidatos ao transplante autólogo de medula óssea. Sua administração habitual é na forma subcutânea com o intuito de minimizar os efeitos colaterais. Esses podem ser: neuropatia periférica, anemia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, constipação, dentre outros.<sup>10</sup>

A Lenalidomida e a Pomalidomida são análogos da Talidomida de segunda e terceira geração, respectivamente, que possuem uma potência imunomoduladora 100 a 1000 vezes maior do que a sua precursora. São indicadas para casos recidivados ou refratários ao tratamento convencional e apresentam uma boa taxa de duração da resposta, principalmente quando associadas à dexametasona.<sup>11</sup>

O maior estudo, até o presente momento, envolvendo a Pomalidomida foi o MM-003 divulgado em 2013, que procurou demonstrar a eficácia da droga para pacientes com doença recidivada ou refratária. Com seus resultados percebeu-se que, além das propriedades imunomoduladoras, essa droga também atua sobre os linfócitos T, células NK e monócitos, e, possui uma característica antiproliferativa de células tumorais.

O Carfilzomib é um inibidor seletivo de proteossoma, liberado pela FDA em 2012 nos Estados Unidos, ele tem a capacidade de se ligar seletiva e irreversivelmente em seu alvo, o que leva a uma otimização do tratamento, principalmente em nos casos de recaídas e reduz os efeitos colaterais quando comparado ao bortezomibe. Segundo o estudo *Integrated Safety profile of single agent carfilzomib*, também divulgado em 2013, que avaliou o uso dessa droga de forma isolada, os possíveis efeitos colaterais constatados foram: náuseas, fadiga, anemia e neuropatia periférica leve (poucos casos). Além disso, não houve relatos sobre supressão medular, neutropenia, trombocitopenia. Outro fato importante foi a baixa incidência de interrupções ou reduções da dose atribuídas aos acontecimentos diversos. Desse modo, os dados demonstram que o Carfilzomib tem um perfil de segurança aceitável em pacientes pré-tratados com recidiva de mieloma múltiplo ou nos casos refratários.

### ***Pacientes eleitos para o TACH***

A talidomida é uma droga imunomoduladora, derivada do ácido glutâmico, que teve o seu papel reconhecido na hematologia no ano de 1999. Seu mecanismo de ação consiste em reduzir a angiogênese, através da inibição dos fatores de crescimento do endotélio e fibroblastos, reduzindo assim a neovascularização e conseqüentemente, a capacidade de crescimento e metástase do tumor. Além do efeito antiangiogênico, ela também inibe a IL-6, suprime o TNF $\alpha$ , modula a expressão de moléculas de adesão, induz a produção de citocinas moduladoras do tumor (INF $\gamma$  e IL-2), potencializa a ação dos linfócitos T e estimula a apoptose.<sup>8</sup> O mais temido efeito colateral da Talidomida é a teratogenicidade, sendo assim, a principal contraindicação a esse medicamento é a gravidez. Além disso, ela também pode provocar: neuropatia periférica, sonolência, relaxamento da musculatura, hipersensibilidade cutânea, leucopenia, plaquetopenia, pancitopenia e em alguns casos pode predispor à tromboembolismo, principalmente se for associada à dexametasona na poliquimioterapia.<sup>9</sup>

O Bortezomib é um inibidor de proteossoma, complexo enzimático responsável pela degradação da maioria das proteínas nucleares e citosólicas das células eucarióticas. Sua função é regular o ciclo celular, a transcrição, a apoptose celular, a quimiotaxia, a adesão celular e a angiogênese. Atualmente é utilizado como medicamento de primeira linha para pacientes recém diagnosticados e candidatos ao transplante autólogo de medula óssea. Sua administração habitual é na forma subcutânea com o intuito de minimizar os efeitos colaterais. Esses podem ser: neuropatia periférica, anemia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, constipação, dentre outros.<sup>10</sup>

A Lenalidomida e a Pomalidomida são análogos da Talidomida de segunda e terceira geração, respectivamente, que possuem uma potência imunomoduladora 100 a 1000 vezes maior do que a sua precursora. São indicadas para casos recidivados ou refratários ao tratamento convencional e apresentam uma boa taxa de duração da resposta, principalmente quando associadas à dexametasona.<sup>11</sup>

O maior estudo, até o presente momento, envolvendo a Pomalidomida foi o MM-003 divulgado em 2013, que procurou demonstrar a eficácia da droga para pacientes com doença recidivada ou refratária. Com seus resultados percebeu-se que, além das propriedades imunomoduladoras, essa droga também atua sobre os linfócitos T, células NK e monócitos, e, possui uma característica antiproliferativa de células tumorais.

O Carfilzomib é um inibidor seletivo de proteossoma, liberado pela FDA em 2012 nos Estados Unidos, ele tem a capacidade de se ligar seletiva e irreversivelmente em seu alvo, o que leva a uma otimização do tratamento, principalmente em nos casos de recaídas e reduz os efeitos colaterais quando comparado ao bortezomibe. Segundo o estudo *Integrated Safety profile of single agent carfilzomib*, também divulgado em 2013, que avaliou o uso dessa droga de forma isolada, os possíveis efeitos colaterais constatados foram: náuseas, fadiga, anemia e neuropatia periférica leve (poucos casos). Além disso, não houve relatos sobre supressão medular, neutropenia, trombocitopenia. Outro fato importante foi a baixa incidência de interrupções ou reduções da dose atribuídas aos acontecimentos diversos. Desse modo, os dados demonstram que o Carfilzomib tem um perfil de segurança aceitável em pacientes pré-tratados com recidiva de mieloma múltiplo ou nos casos refratários.

Na ausência de contraindicações, o TACH é indicado em todos os pacientes que se encontram em bom estado geral, sem grandes comorbidades associadas e menores de 65 anos. A idade é uma contraindicação relativa e deve ser avaliada de acordo com o estado de saúde do paciente. Além disso, a escolha terapêutica é direcionada pela estratificação de risco do paciente, que avalia o mesmo de acordo com a presença de marcadores moleculares citogenéticos, permitindo a mensuração da gravidade da neoplasia. Assim, podem-se agrupar os pacientes em três grupos de risco: alto risco, risco intermediário e risco standard, conforme o exposto na tabela a seguir.

Tabela: Estratificação de risco para mieloma múltiplo<sup>13</sup>

<i>Alto risco</i>	<i>Risco intermédio</i>	<i>Risco standard</i>
<i>FISH</i> <i>del 17p13</i> <i>t(14;16)</i> <i>t(14;20)</i> <i>GEP</i> <i>Assinatura de alto risco</i> <i>LDH ≥ 2xs o limite superior</i> <i>do normal Evidência de</i> <i>leucemia primária de</i> <i>plasmócitos*</i>	<i>FISH</i> <i>t(4;14)</i> <i>Cariótipo convencional</i> <i>del 13</i> <i>Hipodiploidia</i> <i>PCLI ≥3%</i>	<i>Trissomias (hiperdiploidia)</i> <i>FISH</i> <i>t(11;14)</i> <i>t(6;14)</i>

***FISH= Fluorescence In Situ Hybridization; GEP= Gene Expression Profiling; PCLI= Plasma Cell Labeling Index.***

***\* Definida por ≥2000 plasmócitos/μl no sangue periférico ou ≥20% numa contagem diferencial manual.***

Nos pacientes eleitos para a realização do transplante, existem duas teorias aceitáveis para a terapia inicial: 1) Regime com altas doses que promova a resposta completa; 2) Regime com doses mais reduzidas que proporcionam uma resposta parcial, mas apresentam baixa toxicidade. Os esquemas iniciais, geralmente, começam com o uso de dois ou três fármacos e variam de acordo com a estratificação de risco.

Pacientes enquadrados no risco standard realizam quatro ciclos de terapia indutora antes do transplante. A escolha das drogas utilizadas vai variar de acordo com a presença ou não de insuficiência renal, com conforto para o paciente, bem como suas condições financeiras. Os esquemas atualmente disponíveis são:

Lenalidomida e dexametasona em baixas doses (Rd), realizado uma vez por semana. É considerado o cuidado padrão nos EUA e Europa. Apresenta excelentes taxas de resposta, bem tolerado, e cursa com menor neuropatia quando comparada à talidomida. Há nessa associação, um risco maior de distúrbios no coágulo sanguíneo, necessitando do uso simultâneo de um anti-agregante plaquetário. Existe um risco de redução de células tronco conseqüente ao uso da lenalidomida, portanto, elas devem ser coletadas após o quarto ciclo, ou seu uso deve ser interrompido.

O outro esquema é composto por bortezomib associado a ciclofosfamida e dexametasona (VCd), sendo administrado uma vez por semana. É o padrão ouro para a indução de primeira linha. Apresenta excelentes taxas de resposta. Deve ser associada à terapia antirretroviral pelo risco de herpes zoster, causada pela reativação do vírus Varicella-Zoster.

Nos EUA tem sido usado um esquema adicional, contendo bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd). Essa associação apresenta excelente taxa de resposta e resultados pré-transplante, porém, existe um aumento potencial no risco de neuropatia periférica. Segundo as últimas pesquisas, os esquemas VCd e VRd, têm apresentado maior efetividade, além de reduzirem a incidência de neuropatia periférica como efeito colateral.<sup>14,15</sup>

A combinação de carfizomibe, lenalidomida com dexametasona recebeu aprovação recente da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) como terapia de primeira linha, com base na eficiência e segurança demonstrada na fase III do estudo ENDEAVOR. É uma terapia altamente efetiva, com excelente taxa de resposta. Pode levar à redução na contagem da hemoglobina e à fadiga. Os pacientes que recebem esse tratamento devem utilizar profilaxia para tromboembolismo.

Ressalta-se ainda que o esquema Rd é preconizado em pacientes com trissomia e o esquema VCd é direcionado para os pacientes que apresentam translocação. Além disso, é preciso lembrar que em pacientes tratados com Rd é necessária a profilaxia para tromboembolismo, realizada com aspirina ou heparina de baixo peso molecular. Em pacientes que responderam bem à terapia, é possível ponderar o custo-benefício de prorrogá-la após a colheita de células e reservar o transplante para a primeira recaída.<sup>16</sup>

Para doentes enquadrados no risco intermédio a terapia indicada é a VCd seguido de TACH precoce. Além disso, para se propiciar uma sobrevida maior deve-se continuar o uso de bortezomib por mais um a dois anos após o transplante.

Já os pacientes de alto risco, apresentam como característica a boa resposta ao tratamento inicial. Entretanto, após um curto tempo de remissão, apresentam novamente uma recidiva. Desse modo, deve-se abordar uma estratégia terapêutica mais agressiva, com períodos de quimioterapia maiores.

O esquema inicial mais recomendado hoje em dia é o VRd (bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona) por quatro a seis ciclos. Posteriormente são colhidas as *stem cells* e realizado o TACH. Podemos contar também com uma terapia de segunda linha, composta pela associação de bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposídeo, denominado esquema (VDT-PACE), muito utilizado em casos mais agressivos, onde estão presentes leucemia de plasmócitos ou múltiplos plasmocitomas extramedulares. Essa terapia também conta com a colheita celular, seguida de TACH.<sup>17</sup>

### ***Pacientes não eleitos para o TACH***

Os pacientes que não podem realizar o transplante são aqueles que apresentam mais de 65 anos e um grau de comorbidades acentuado que impedem o uso de terapias com altas doses, seguida de TACH. As estratégias terapêuticas iniciais não diferem muito daquelas utilizadas nos pacientes eleitos, entretanto, nestes pacientes deve-se ser cauteloso no que se refere aos efeitos colaterais provocados pelo tratamento. Além disso, como nesses casos não há TACH, após o ciclo inicial de tratamento (indução), inicia-se o tratamento de manutenção.<sup>18</sup> Nos pacientes de risco standard, pode ser iniciada a terapia Rd em doses baixas, que se for bem tolerada, pode ser continuada por até um ano e reduzindo progressivamente as dosagens e até que, posteriormente, possa ser retirada a dexametasona.<sup>14</sup>

Além desse esquema, também é proposta a terapia melfalano-prednisona-talidomida (MPT), este esquema, segundo os novos estudos, mostrou-se superior à combinação melfalano-prednisona, garantindo melhores respostas ao tratamento e conseqüentemente, maiores taxas de sobrevida geral. No entanto deve-se atentar para possíveis eventos tromboembólicos e neuropatia periférica, que podem ser controlados pela redução da dosagem de talidomida e associação da tromboprolifilia.<sup>17</sup>

Em doentes que já desenvolveram insuficiência renal é recomendável utilizar o esquema VCd, uma vez que a ciclofosfamida no lugar do melfalano não afeta a mobilização de *stem cells* e possui menos efeitos colaterais, além destes serem controlados mais facilmente.

Nos doentes classificados como risco intermédio está indicado o esquema VMP (bortezomib-ciclofosfamida-prednisona) ou o esquema VCd. Lembrando sempre dos efeitos colaterais impostos pelo bortezomibe, os quais podem ser atenuados com a administração semanal deste. Além disso, a terapia VCd deve ser realizada por um ano, seguida de terapia de manutenção de menor intensidade com bortezomibe uma vez a cada duas semanas, durante dois anos.<sup>17,15</sup>

Já naqueles pacientes estratificados como alto risco, deve-se adotar uma terapia mais agressiva, por mais tempo, composta de bortezomib-lenolamida-dexametasona (VRd). Essa terapia em longo prazo baseia-se na possibilidade de uma redução na sobrevida livre de doença, se a mesma não for suspensa abruptamente. Desse modo, durante o tratamento, devem-se realizar sucessivas reduções e modificações com base na resposta e tolerância do paciente. Essa terapia deve ser realizada por pelo menos um ano, seguido de terapia de manutenção com bortezomibe, no entanto em menor intensidade.<sup>17</sup>

### ***Resposta ao tratamento inicial***

A redução das manifestações clínicas pode ser um bom sinal de resposta ao tratamento. No entanto, uma redução parcial não necessariamente significa uma melhora da sobrevida geral, uma vez que a evolução da doença depende das características do Mieloma resistente e da carga tumoral antes do tratamento. Os pacientes que respondem ao tratamento são aqueles que não apresentam mais nenhum sinal de mieloma múltiplo ou aqueles que atingem uma fase estável com a doença residual mensurável. Tal processo pode durar de 3 a 6 meses, numa resposta classificada como rápida ou de 12 a 16 meses, uma resposta tardia.<sup>18</sup>

Além disso, a resposta ao tratamento pode ser mensurada pela Resposta Parcial (RP) maior do que 50% ou ainda pela RPMB (Resposta Parcial Muito Boa) maior do que 90%. Adicionalmente, é necessário avaliar o Tempo para Progressão (desde o início do tratamento até a recidiva) e a Sobrevida Livre da Progressão da Doença (representa o período de remissão da doença e para que seja considerada como uma resposta pelo menos parcial, esse período deve durar no mínimo 6 meses).<sup>18</sup>

### ***Tratamento de manutenção***

O Tratamento de Manutenção consiste na administração de novos fármacos após o transplante ou ainda, após a terapia de indução para aqueles pacientes que não podem realizar o TACH. Geralmente são usadas drogas como a talidomida, lenalidomida ou bortezomibe, os quais aumentam a taxa de remissão completa.<sup>19</sup>

Após o Tratamento Inicial, recorre-se ao Tratamento de Consolidação por dois a quatro ciclos e só depois, inicia-se o Tratamento de Manutenção. Este é realizado com um fármaco contínuo, cuja escolha deve ser baseada não só em sua efetividade, mas também em seus efeitos colaterais e capacidade de proporcionar mais conforto ao paciente. Atualmente, há duas possibilidades para o Tratamento de Manutenção: continuar o Tratamento Inicial, o que era preferido antigamente, ou adicionar mais uma droga (imunossupressora ou inibidores do proteossoma) após o tratamento de indução.<sup>10</sup>

O objetivo em longo prazo é melhorar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, portanto, a abordagem deve ser feita com base nas características do mesmo. Sendo assim, um idoso, portador de mieloma múltiplo de risco standard deve realizar uma abordagem progressiva que lhe cause menos efeitos colaterais, mesmo que não atinja a remissão completa, uma RPMB já será satisfatória. Em contrapartida, nos casos em que o paciente apresenta alto risco, devemos realizar uma abordagem mais agressiva, uma vez que somente a remissão completa garantirá uma boa taxa de sobrevida para esse paciente.<sup>19</sup>

### ***Tratamento de suporte***

O Tratamento de suporte é necessário tanto para melhorar as manifestações clínicas do mieloma múltiplo, como para a redução dos efeitos colaterais provenientes da terapia. Sendo assim devem ser administrados junto ao tratamento “anti-tumoral”: bifosfonatos para todos os doentes que vão receber o tratamento, principalmente aqueles que apresentam lesões ósseas. Em casos de anemia, pode-se administrar eritropoetina e também folato, sulfato ferroso e vitamina B12. Para a prevenção de eventos tromboembólicos, pode-se lançar mão ácido acetilsalicílico e em alguns casos Heparina de baixo peso molecular. No caso do tratamento da insuficiência renal, deve-se corrigir a desidratação, a hipercalcemia, evitar fármacos e drogas nefrotóxicas e alcançar a remissão o mais rápido possível. A hipercalcemia pode ser corrigida com hidratação, corticosteroides e um agente anti-reabsorção óssea, como os bifosfonatos intravenosos. No caso das infecções, principal causa de aumento na morbidade do MM, devem ser usados antibióticos (no caso de infecções ativas) e imunoglobulinas venosas (casos de infecções recorrentes e graves), visto que a resposta à vacinação nesses casos não é muito efetiva.<sup>22</sup>

No entanto, apesar de todos os avanços no tratamento, o MM continua a ser uma doença incurável na maioria dos doentes. E em alguns casos, os doentes pode desenvolver resistência tanto aos imunomoduladores, como aos inibidores do proteossoma, conferindo-lhes um mau prognóstico. O fato do MM refratário ser uma realidade para a maioria dos doentes faz com que seja necessário mais empenho na busca por novos fármacos com diferentes mecanismos de ação daqueles até agora conhecidos.

### ***Possíveis mudanças no tratamento***

Recentemente, novas pesquisas tem sido feitas no intuito de otimizar o tratamento e conseqüentemente proporcionar uma melhora na sobrevida dos pacientes. No contexto da terapia pré-transplante destacam-se os novos estudos sobre a terapia VTD composta por bortezomibe-talidomida-dexametasona. Um estudo espanhol procurou estimar a eficácia desse esquema e seu impacto no nível da resposta completa (RC) após a indução e após o transplante. Os pacientes escolhidos deveriam ter idade inferior ou igual a 65 anos, poucas comorbidades e ainda, apresentar indicação para o TACH e análise laboratorial compatível com aquela preestabelecida pelo estudo. Dessa forma, foram selecionados 386 pacientes, dentre homens e mulheres, divididos em grupos nos quais foram administradas aleatoriamente as terapias VTD, TD (talidomida-dexametasona) e VBMCP/VBAD (vinicristina alternada com BCNU, melfalano, ciclofosfamida e prednisona/ vinicristina, BCNU, doxorubicina e dexametasona). Ao final do estudo, conclui-se que o esquema VTD é superior aos demais, não só na resposta completa de pacientes Standards, como também apresentou grande impacto positivo nos pacientes de alto risco. No entanto, nesse último caso, a terapia VTD não foi capaz de melhorar o prognóstico desses pacientes. Desse modo, concluiu-se que o VTD é um dos melhores regimes de indução pré TACH. 23 Outra pesquisa, publicada em 2012, corrobora a superioridade do VTD em relação ao TD, assim como no estudo anteriormente relatado. No entanto, ressalta-se a toxicidade dessa terapia, propondo então, que a posologia da talidomida deve ser reduzida para 100mg por dia nessa combinação, na tentativa de amenizar os efeitos neurotóxicos desta droga. 24 Ainda sobre a terapia VTD, outro estudo buscou comparar a VTD com a VD como terapia de indução e consolidação pós-transplante. Como terapia de indução os resultados são concordantes com as demais análises supracitadas. Adicionalmente, como terapia de consolidação, esta pesquisa mostra que o esquema VTD pode auxiliar muito na RC pós-transplante e também na sobrevida livre de progressão, esta pode ser estendida em alguns casos em até 3 anos. 25

Recentemente, foi divulgado o estudo americano multicêntrico CYKLONE, iniciado em março de 2010 e finalizado em novembro de 2013, com o objetivo de aperfeiçoar a resposta antes do transplante e concomitantemente, reduzir os efeitos tóxicos. Para isso, foram utilizados em conjunto: carfilzomib, ciclofosfamida, talidomida e dexametasona. Os resultados mostram que o tratamento com CYKLONE proporcionou respostas rápidas e profundas em pacientes já no primeiro ciclo de tratamento, atingindo uma RP de 81%. Tais resultados foram ainda melhores ao final do quarto ciclo, alcançando uma RO de 91%. Já as taxas de sobrevida livre da doença e de sobrevida geral de dois anos foram de 76% e 96%, denotando bons resultados à essa pesquisa. Além disso, os efeitos adversos mais encontrados foram: neuropatia periférica Grau 1 (atribuída à Talidomida), dispnéia e tosse limitadas. Desse modo, o CYKLONE chegou-se à conclusão de que essa pode ser uma opção terapêutica atraente, devido aos bons resultados obtidos aliados à ampla disponibilidade e baixo custo da talidomida, quando comparada à lenalidomida.<sup>26</sup>

Um estudo multicêntrico recente (2015) avaliou a eficácia e a dose máxima tolerada (MTD) do regime terapêutico composto por Carfilzomib, Pomalidomida e Dexametasona (CPD). Para tanto, foram escolhidos pacientes com diagnóstico confirmado de MM, que foram tratados anteriormente com Lenalidomida em altas doses e não responderam ou então, recaíram. Ao final da pesquisa, eles demonstraram que o esquema CPD é altamente tolerado e muito efetivo. A MTD de CPD na população pré-tratada intensivamente foi de 20 a 27mg/m<sup>2</sup> de Carfilzomib, 4mg de Pomalidomida e 40 mg de Dexametasona. Quanto às repostas obtidas, foi observado um aumento na resposta completa e na resposta parcial, bem como uma taxa de sobrevida livre da doença de 7,2 meses a sobrevida média de 20,6 meses. Desse modo o esquema CPD se mostrou bem tolerado e altamente ativo, podendo ser uma boa alternativa terapêutica futuramente.<sup>27</sup>

Como dito anteriormente, a Lenalidomida é uma droga derivada da Talidomida, porém com efeitos muito maiores sobre o mieloma múltiplo. Estudos mostram que essa droga tem a capacidade de interromper o crescimento tumoral, induzir à apoptose e ainda promover um aumento da imunidade. Por esses benefícios a droga já é utilizada em muitos países, sendo aprovada pelo FDA nos Estados Unidos, devendo o seu uso ser associado à Dexametasona e preconizado para pacientes que receberam pelo menos uma terapia antimieloma prévia.<sup>28</sup>

Além disso, os estudos atuais denotam que a Lenalidomida associada à baixas doses de Dexametasona em pacientes recém diagnosticados também proporciona um aumento da sobrevida e melhora dos efeitos tóxicos quando comparada com terapias de altas doses de Dexametasona. Outro fator importante é a menor taxa de efeitos adversos neurológicos comparados com os efeitos provocados pela Talidomida.<sup>29</sup>

No entanto o uso da Lenalidomida no Brasil não é aprovado pela Anvisa. Em 2008 o pedido de registro foi peticionado a esse órgão para que o medicamento fosse usado para tratamento do mieloma múltiplo e Síndromes Mielodisplásicas. Nesses casos, a ANVISA exige que o laboratório apresente estudos clínicos que comprovem a eficácia e a segurança do novo medicamento. Este deve possuir um perfil terapêutico, no mínimo, igual ao produto existente no mercado para a mesma indicação. O registro do medicamento foi negado uma vez que, a empresa Zodiac, fabricante do Revlimid®, apresentou um estudo clínico comparando seu produto com um tratamento envolvendo o uso de placebo e não a outro com igual indicação terapêutica já existente no mercado brasileiro. Além disso, esse pedido também foi negado pela falta de um Plano de Riscos consistente para o medicamento, considerando que seus efeitos adversos são semelhantes aos da Talidomida.<sup>30</sup>

Desse modo, mesmo que a Lenalidomida seja uma alternativa importante para a terapêutica do Mieloma Múltiplo em âmbito mundial, o registro do medicamento no Brasil tem passado por uma série de dificuldades burocráticas que além de atrasar o tratamento dos pacientes, também ocasiona uma série de complicações à condição clínica destes.

#### **4. Conclusões**

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia maligna e incurável que induz a proliferação de plasmócitos produtores de imunoglobulina. Ele corresponde a 10% das neoplasias hematológicas, sendo mais frequente em homens com mais de 60 anos e negros.

Nos últimos anos o tratamento vem sofrendo constantes modificações visando à maior taxa de sobrevida de qualidade de vida dos pacientes. Dentre as estratégias terapêuticas podemos contar com corticoides, imunodepressores e inibidores de proteossomas, além do transplante autólogo de células hematopoiéticas.

O tratamento atual é direcionado pela indicação ou não de transplante, juntamente com o escore de risco que direciona os melhores esquemas terapêuticos iniciais. Além disso, o tratamento também conta com medicamentos de manutenção para evitar as recidivas e tratamento de suporte para amenizar as manifestações clínicas, bem como os efeitos colaterais de algumas medicações. Os avanços na abordagem atual são otimizados de acordo com os mecanismos fisiopatológicos da doença, os quais passaram a ser melhor elucidados nos últimos anos, fazendo com que a terapêutica evoluísse e apresentasse maiores resultados.

No entanto, mesmo com muitos esforços e com a boa resposta de alguns pacientes, essa neoplasia ainda é considerada incurável e exige que maiores pesquisas acadêmicas e farmacêuticas sejam realizadas com o intuito de melhorar a sobrevida livre da doença e até mesmo a cura.

#### **5. Referências**

1. Yaqub S. Frontline therapy for multiple myeloma: A concise review of the evidence based on randomized clinical trials. *Cancer Invest.* 2013;529-37.
2. Palumbo A. Multiple myeloma. *New Engl J Med.* 2011;364:1046-60.
3. Longo, DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th Ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
4. Hoffman R. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 5th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
5. Witt C, Borges AC. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: a retrospective study of 77 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;55:450-3.
6. Regezzi JA, Sciubba JJ. *Patologia bucal. Correlações clínico patológicas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
7. Foerster J, Paraskevas F. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Baltimore, Williams & Wilkins. 10 ed, 1999. P. 2631-2680.
8. Paula e Silva, Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31:12-9.
9. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2014;89:999-1009.
10. Harrison TR, Longo DL, *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New York, NY: McGrawHill Medical; 2012.

11. Anderson K, Kyle AR, Berenson J. Multiple Myeloma. Education Program: The American Society of Hematology Meeting, 1997. P. 177-188.
12. Weber D, Rankin K, Galvino M, Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003;21:16-9.
13. Barlogie B. Thalidomide in multiple myeloma. *New Engl J Med.* 2000;342:975-6.
14. Greer JP, Arber DA; Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. USA: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
15. Gao M, Gao L, Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:3073–80.
16. Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. *Blood.* 2013;122:2305–9.
17. Kuhn DJ, Chen Q, Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood.* 2007;110:3281–90.
18. Siegel D, Martin T, Integrated Safety Profile Of Single-Agent Carfilzomib: Experience From 526 Patients Enrolled In 4 Phase II Clinical Studies. *Haematologica* November 2013;98:1753-61.
19. Pawlyn C, Melchor L, Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood.* 2015;125:831-40.

20. Michael JR, Dingli D, Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART). *Consensus Guidelines* 2013;88:360-6.
21. Moreau P, Attal M, Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125:3076-84.
22. Larocca A, Cavallo F, Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):933–9; quiz 1093. a. 21 Benboubker L, Dimopoulos MA, Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906–17.
23. Barlogie B, Mitchell A, Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014;124:3043–51.
24. Joks M, Jurczynszyn A, The roles of consolidation and maintenance therapy with novel agents after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015;94:109–14.
25. Berenson JR, Lichtenstein A, Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16:593–602.

26. Rosinol L, Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012 120:1589-1596 a. 26
- Garderet L, Iacobelli S, Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*. 2012;20:2475-82.
27. Cavo M, Pantini L, Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:9-19.
28. Mikhael JR, Reeder CB, Phase Ib/II trial of CYKLONE (cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide and dexamethasone) for newly diagnosed myeloma. *Br J Haematol*. 2015;169:219-27.
29. Shah JJ, Stadtmauer EA, Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015;126:2284–90.
30. Palumbo A, Miguel JS, Lenalidomide: A new therapy for multiple myeloma. *Cancer Treat Reviews*. 2008;34:283–91.