



UFRJ

# Papel do T.M.O. no Tratamento do Mieloma Múltiplo

Prof. Angelo Maiolino

HUCFF

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Serviço de Hematologia

Programa de TMO

# Mieloma múltiplo

- Neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas
- 1% das neoplasias em geral
- 10% das neoplasias hematológicas
- Mediana de idade no diagnóstico: 65 anos
- Menos de 3% dos pacientes tem idade inferior a 40 anos
- Incidência de 4 por 100.000 /ano
- 10.000 óbitos/ano USA

# Avanços no tratamento do mieloma múltiplo

- M+P - Alexanian (década de 60)
- VAD (recaído) Dexametazona (resistente primário) - Barlogie (década de 80)
- Altas doses - Grupo francês (MEL 140 + TBI) e Total Therapy (Duplo transplante - Barlogie) (década de 90)
- Talidomida - Barlogie
- Fatores prognósticos ( $\Delta 13$ ,  $\beta 2$ ) - Barlogie, Facon
- Graft versus mieloma - Barlogie

# Tratamento convencional

- “Watch and wait”
- Pacientes assintomáticos; Durie Salmon IA com B2 microglobulina baixa e proteína C reativa normal devem ser monitorados s/ tratamento à cada 3 meses. RNM da coluna e da pelve normais é um dado adicional
- Iniciar terapia quando do aparecimento de sintomas, proteína M duplicar em prazo inferior a 1 ano ou progressão da doença óssea

# Tratamento convencional

- Pacientes sintomáticos devem receber quimioterapia sistêmica
- Radioterapia paliativa deve ser restrita a pacientes com doença localizada, dor incapacitante e que não respondem a quimioterapia sistêmica
- Quimioterapia (DEXA ou VAD) deve ser a opção inicial nos casos de plasmocitoma de parte mole mesmo aqueles com compressão nervosa

# Tratamento convencional

- **Quimioterapia convencional:**
- **Antes da sua utilização a sobrevida média era inferior a 1 ano**
- **MP na década de 60 melhorou a qualidade e prolongou a sobrevida mediana para 3 anos**
- **Infelizmente estes resultados não foram melhorados com outras combinações quimioterápicas**
- **VAD induz a uma rápida citorredução mas não teve impacto na sobrevida**
- **Deve ser mantida até o paciente alcançar uma fase de plateau**

# Tratamento com altas doses

- No início existiam os seguintes questionamentos e limitações:
- O mieloma diferentemente dos linfomas não é uma condição que possa ser considerada quimiossensível. RC são infreqüentes e não há possibilidade de cura com QT convencional
- Doença predomina em faixa etária elevada
- Comprometimento renal freqüente
- Uso prolongado de alquilantes, manutenção com interferon e radioterapia em coluna e pelve pode levar a comprometimento da medula óssea predispondo a mielodisplasia

# Tratamento com altas doses

- 1ª experiência: Mc Elwain e Powles do Royal Marsden
- Demonstraram uma marcada atividade antitumoral utilizando MEL 140 sem resgate hematopoiético
- Outros investigadores mostraram que altas doses de melfalan pode induzir RC mesmo em pacientes primariamente resistentes a alquilantes
- A resistência tumoral a droga pode ser contornada pelo escalonamento da dose

# Mieloma Múltiplo: Quimioterapia convencional vs altas doses no tratamento inicial

Attal M. et cols. NEJM 1996; 335: 91-97.(IFM 90)

- Estudo randomizado controlado.
- 200 pacientes. Estágio 2 e 3 recém diagnosticados
- 4 ciclos de VMCP e VBAP
- Os pacientes eram randomizados para Mel 140 + TBI vs. mais 8 ciclos do esquema de indução.
- Manutenção com Alfa Interferon em ambos os grupos.
- CR: 5% (QT) vs. 22 % (HD) Sobrevida livre de eventos: 1,5 anos (QT) vs. 2,3 anos (HD) Sobrevida global 3,1 anos (QT) vs. 4,8 anos (HD).

**p estatisticamente significativo para todos**

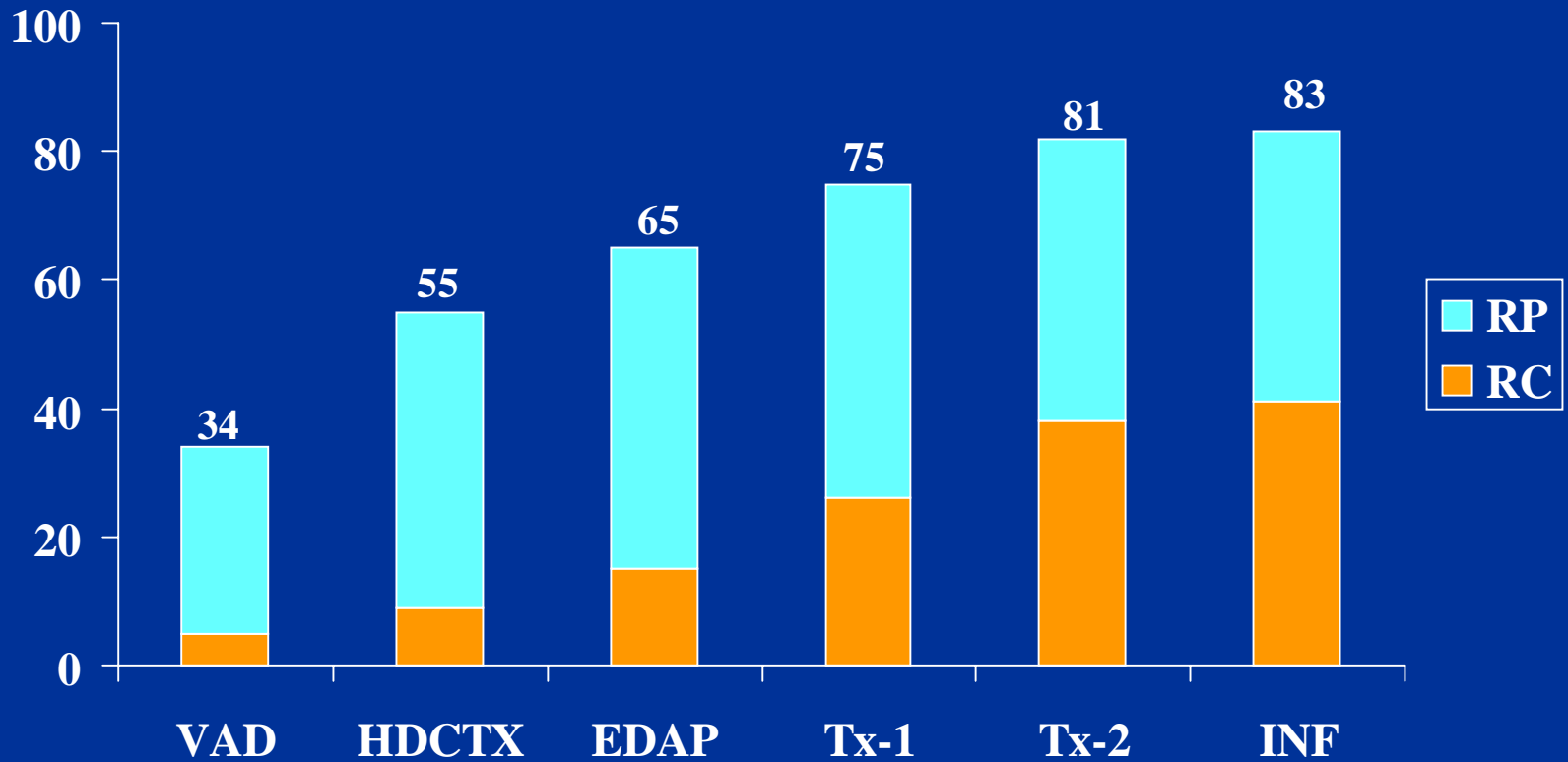
# “Total Therapy I” - University of Arkansas for Medical Sciences

- Estudo prospectivo não controlado. Pacientes recém diagnosticados
- Indução 3 a 4 ciclos de VAD
- Mobilização 7 g/m<sup>2</sup> de CTX
- Intensificação 1 ciclo de EDAP
- Condicionamento Mel 200 + Mel 200 ou Mel 140 + TBI
- Duplo transplante
- Manutenção com alfa interferon

# “Total Therapy I” - University of Arkansas for Medical Sciences

- 231 pacientes (70 anos ou menos)
- “Follow-up” mediano de 5 anos
- Taxa de Resposta aumentava após cada fase
- PR e CR após 1º HD: 82 e 30%
- PR e CR após 2º HD: 95 e 48%
- Sobrevida global 40% em 8 anos

# Efeito cumulativo de resposta nas fases da Total Therapy 1



# TMO em pacientes idosos

- Estudo caso controle - UAMS
- 49 pacientes acima e abaixo de 65 anos pareados por fatores de risco após 1 HDT
- 66% dos pacientes com menos e 65% dos pacientes com mais de 65 anos completaram um 2o HDT
- TRM de 2% nos mais jovens e 8% nos mais velhos (p=NS) após o 1o HDT. Sem óbitos após o 2o

# TMO em pacientes idosos

- TR, SG, SLE idêntico entre os dois grupos
- Conclusões:
  - mieloma em pacientes mais idosos não difere biologicamente dos pacientes mais jovens
  - TRM é reduzida e aceitável mas a toxicidade não é desprezível
  - Recomenda-se individualizar o tratamento de acordo com as condições gerais do paciente
  - Mais prudente utilizar doses reduzidas de melfalan (100 ou 140 mg/m<sup>2</sup>)

# TMO em pacientes com insuficiência renal

- 50% dos pacientes com mieloma em algum momento da doença apresentam IR
- A farmacocinética do melfalan é comparável
- UAMS
  - Estudo caso controle mostrou resultado equivalente em termos de Taxa de Resposta, TRM, SG e SLE
  - Mel 140 X Mel 200: menor toxicidade com resultados comparáveis

# Mobilização da CPSP. Qual é a melhor?

- Estudo controlado (Arkansas). Desikan R. et al. JCO 1998 16: 1547 -1553
- CTX 6 g/m<sup>2</sup> + GCS-F 5 mcg/kg vs GCS-F 16 mcg/kg
- Maior intervalo de tempo para completar a coleta, maior frequência de hospitalização, maior necessidade transfusional, maior incidência de febre e neutropenia no grupo do CTX
- Apesar de se conseguir coletar um maior número de células progenitoras no grupo do CTX, a recuperação hematopoiética pós TAMO é idêntica

# TAMO Múltiplos. Sim ou não?

## Grupo Francês : IFM 94

- Estudo randomizado e controlado (outubro 94 a março de 97).
- 403 pacientes recém diagnosticados abaixo de 60 anos.
- Grupo A Mel 140 + TBI (8 Gy); Grupo B Mel 140 (1o TAMO) e Mel 140 + TBI (8 Gy) - (2o TAMO)
- 3 ciclos de VAD
- 2a randomização: mo x ctsp

# TAMO Múltiplos. Sim ou não?

## Grupo Francês : IFM 94

- grupo A1: 79 pcs - tmo único
- grupo A2: 88 pcs - ctsp único
- grupo B1: 85 pcs - tmo duplo
- grupo B2: 92 pcs - ctsp duplo

# TAMO Múltiplos. Sim ou não?

## Grupo Francês : IFM 94

- análise em novembro 2000:
- SLE em 5anos
  - A1= 19%; A2 =20%; B1= 27%; B2 = 35% ( $p < .01$ )
- SG 5anos
- A1 35%; A2 40%; B1 43%; B2 60% ( $p < .05$ )

# Qual é o melhor condicionamento pré TAMO ?

Grupo Francês : IFM 95

399 pacientes estágio II ou III com < 65 anos

3 ciclos de VAD

298 pacientes que responderam foram submetidos a coleta de células tronco

282 pacientes com coleta adequada e bom PS foram randomizados

TBI + Mel 140 (n = 140) ou Mel 200 (n = 142)

Mel 200 reduz significativamente a toxicidade hematológica, mucosite grave, necessidade de suporte transfusional e de antibióticos e a duração da hospitalização)

5 óbitos no grupo do TBI e nenhum no MEL 200

# Qual é o melhor condicionamento pré TAMO ?

## Grupo Francês : IFM 95

CR comparável nos dois braços (29 35 %)

CR + VGPR superior no braço B (55 X 43 % ;  $p = .0,6$ )

SLE idêntico ( 21 x 20.5)

SG significativamente superior no grupo do Mel 200 ( 66 x 45%;  $p = .0,5$ )

## Conclusão do IFM 95:

Mel 200 reduz significativamente a toxicidade e está associado a uma maior sobrevida global

# TAMO precoce ou tardio?

- **Fernand JP et al. Blood 1998; 92:3131-36**
- **Estudo multicêntrico randomizado**
- **Foram randomizados 185 pacs. 91 receberam TAMO precoce e 94 TAMO após a progressão da doença ou em resistência primária**
- **Resultados idênticos em termos de sobrevida e toxicidade relacionada ao tratamento**
- **No entanto, pacientes tratados precocemente com altas doses, ficaram por um tempo significativamente maior, assintomáticos e sem quimioterapia**
- **Também o desenvolvimento de resistência a quimioterapia seria minimizado com o TMO precoce**

# Consolidação pós TMO

- A maioria dos pacientes submetidos a HDT irá recair em algum momento. Faz-se necessário uma estratégia adequada para prolongar a SLD e a SG
- Estudos preliminares (Desikan et al. ASH 1999, P:1411) mostraram que um período de consolidação com quimioterapia sistêmica (DCEP), pode prolongar a mediana de resposta dos pacientes submetidos a HDT

# Transplante não mieloablativo

- “Combining an allogenic graft-vs-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma”
- Estudo fase 2, multicêntrico. Seattle, City of Hope, Stanford, Leipzig
- 32 pacientes : mediana de idade 55 (39-71)
- Estágios 2 e 3
- Mel 200 + PBSC autólogo
- 40 a 120 dias depois: TBI 200 cGY + PBSC (irmão HLA idêntico) + imunossupressão com MMF (28 dias) e CS (56 dias)

# Transplante não mieloablativo

- 1 óbito pós autólogo
- 31/32 tmo não mieloablativo
- 0 dias de hospitalização, neutropenia e trombocitopenia
- “Graft” em todos os pacientes
  - 90% de células do doador no D+28
  - 99% de células do doador no D+84
- SG = 81% (mediana de 328 dias)
- TRM até D+100 = 6% (1 óbito pós autólogo e 1 progressão de doença)

# Transplante não mieloablativo

- 45% desenvolveram GVHD agudo II-IV
- 55% desenvolveram GVHD crônico necessitando de tratamento
- 53% CR e 31% PR
- Total de 6 óbitos (3 em decorrência de GVHD)
- Conclusão:
  - Redução dramática da toxicidade relacionada ao procedimento (alo convencional) com manutenção de uma potente atividade antitumoral

# Transplante não mieloablativo

- O transplante não mieloablativo tem se revelado uma estratégia promissora, devendo ser oferecido e avaliado no grupo de pacientes de alto risco

# Talidomida

- Singhal S et al. NEJM 1999;341:1565-71
- Altera a expressão das moléculas de adesão
- Suprime a produção de TNF
- Aumenta a produção de IL 10
- Aumenta a citotoxicidade direta dos Linfócitos. T

# Talidomida

- Singhal S et al. NEJM 1999;341:1565-71
- 84 pctes. Previamente tratados (76 TAMOs)
- Talidomida oral 200 a 800 mg/dia X mediana de 80 dias (2 a 465)
- Resposta avaliada pela redução da Prot. M.
- Redução de pelo menos 90% da Prot. M em 8 pacs., 75% em 6, 50 % em 7, 25% em 6.
- SG e SLE em 12 meses: 22 +/- 5 e 58 +/- 5

# Talidomida

- A ação anti-angiogênica da talidomida parece ter um papel no resgate de pacientes recaídos pós HDT e em pacientes refratários
- Os benefícios da sua utilização mais precoce é no momento objeto de grande interesse

# Fatores prognósticos da resposta:

**Tricot G et al. JCO 1997, 15:2659-2666 (mais de 1000 pctes)**

- Ptn C reativa < 4 mg/dl, Beta 2 microglobulina < 2,5 mg/dl e menos de 12 meses de tratamento - maior duração da resposta
- Independente destes fatores a deleção do 13 conferia um mau prognóstico.

**Barlogie B et al. Blood 1998, 92: 258a**

- Pctes com deleção do cromossoma 13 apresentam um pior prognóstico que os sem ou com outras alterações citogenéticas
- Beta 2 microglobulina > 2,5 mg/dl no diagnóstico
- 40% dos pctes que não tinham esses fatores apresentaram uma sobrevida livre de eventos superior a 7 anos.

# Fatores prognósticos

**Facon, T et al. Blood 2001;97: 1566 -1571**

- $\Delta$  do cromossoma 13 pela técnica de Fish e  $\beta 2$  microglobulina  $> 2,5$  mg/dl como melhores fatores prognósticos para o MM tratado com TAMO.

Ausência dos fatores (20%)- Sobrevida de  $> 111$  meses

1 fator (50%) - Sobrevida  $47,3 \pm 4,6$  meses

2 fatores (30%) - Sobrevida  $25,3 \pm 3,2$  meses

( $p < 0,0001$ )

Estudo fase III para pacientes  
com mieloma múltiplo recém  
diagnosticados. Estratégia  
baseada no risco.

# Objetivos

- Validar a estratificação por risco, propondo estratégias terapêuticas distintas em intensidade
- Avaliar o papel da talidomida em associação ou não com a quimioterapia, como esquema de consolidação pós HDT
- Comparar duas estratégias para pacientes de alto risco incluindo duplo HDT ou transplante não mieloablativo + DLI

# Definição da estratificação de risco (Facon T et al. Blood 2001;97: 1566 -1571)

- Risco alto:
  - Presença de alterações no cromossoma 13 (Técnica de FISH utilizando a sonda D13S319).
  - $\beta 2$  microglobulina  $> 2,5$  mg/dl
- Risco intermediário:
  - Presença de apenas um dos fatores acima descritos.
- Risco baixo:
  - Ausência dos dois fatores acima descritos

# Definição da estratificação de risco (Facon T et al. Blood 2001;97: 1566 -1571)

- Pacientes sem fatores de risco:
  - 20% do total
  - Sobrevida mediana de 111 meses
- Pacientes com um fator de risco
  - 50% do total
  - Sobrevida mediana de 47 meses
- Pacientes com dois fatores de risco
  - 30% do total
  - Sobrevida mediana de 25 meses e PFS de 15 meses

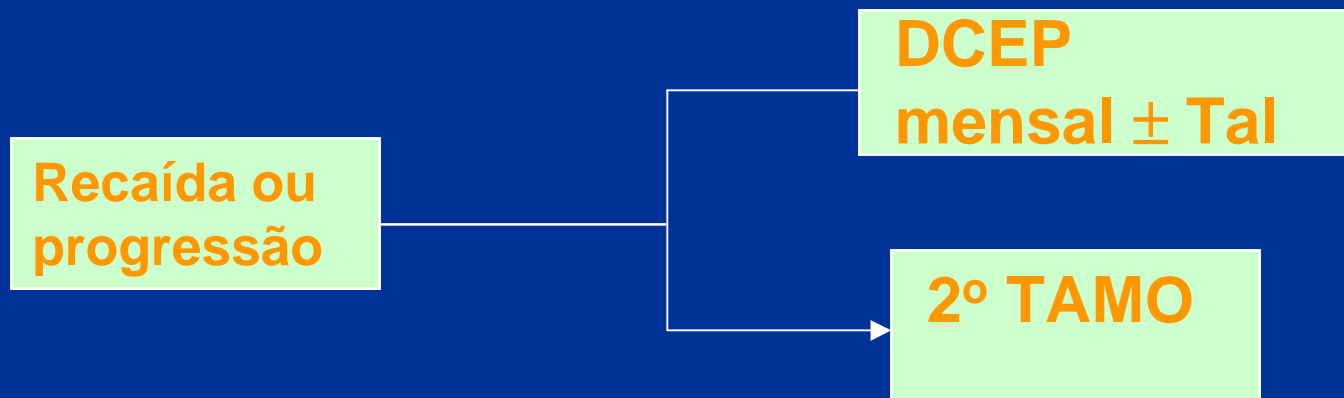
# Tamanho Amostral

- 70% baixo risco
- 30% alto risco
- estimativa de ~25% progressão após TMO com dexametasona
- Proposta = redução para 5% progressão
- alfa = 5%; beta = 20% - 71 pacientes em cada braço

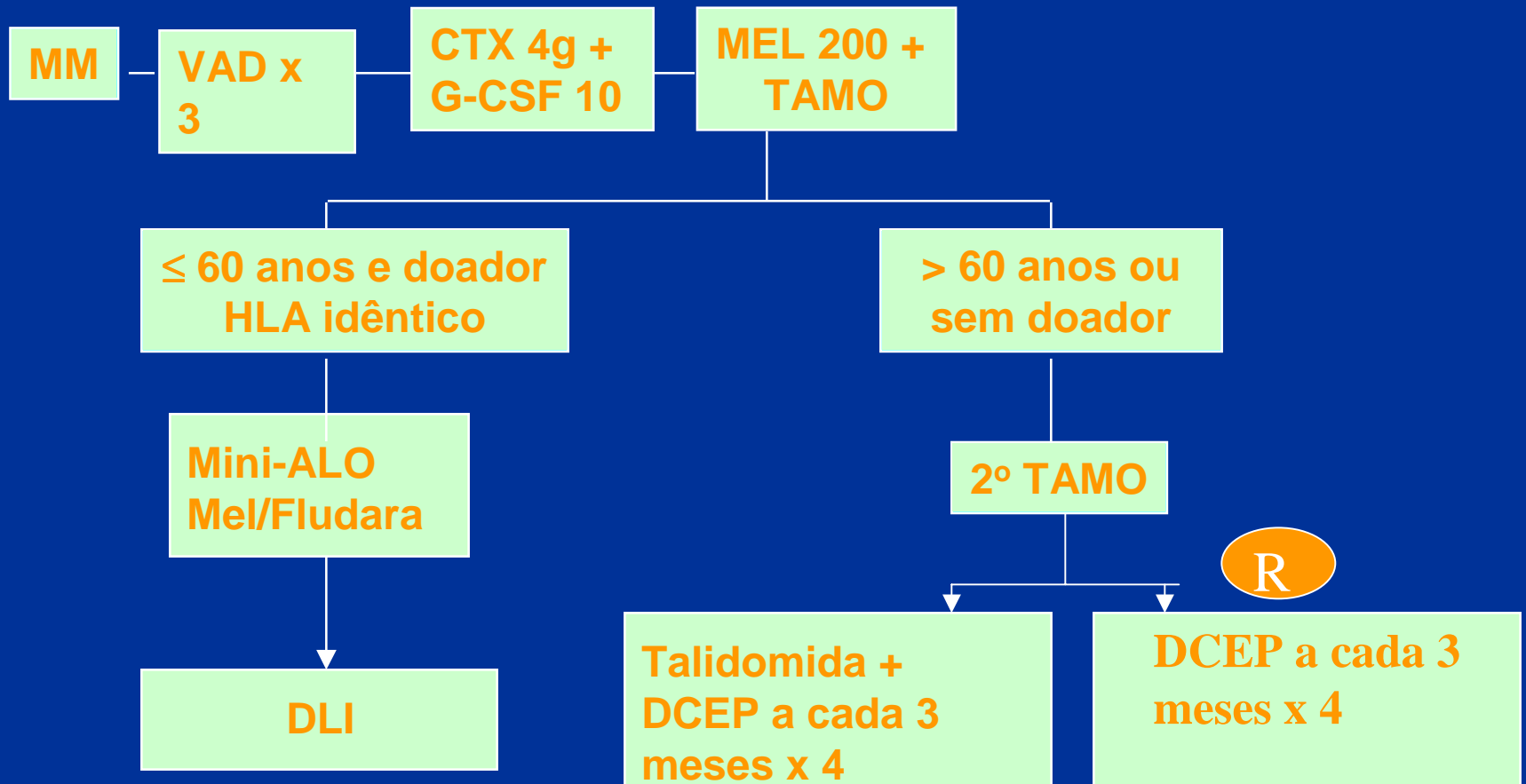
# Estratégia inicial para pacientes de risco standard



# Estratégias para pacientes em risco standard com recaída ou progressão durante o tratamento



# Estratégia inicial para pacientes de alto risco



Aredia - 90 mg 1x/mês durante 24 meses