

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2014/2015

A Evolução da Abordagem Terapêutica do Mieloma Múltiplo nos últimos 20 anos

Autor: Sara Maria Mosca Ferreira da Silva

Orientador: Dra. Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, Junho de 2015

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2014/2015

**A Evolução da Abordagem Terapêutica do Mieloma Múltiplo
nos últimos 20 anos**

Autor: Sara Maria Mosca Ferreira da Silva, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal, contacto: sara.mosca.silva@gmail.com

Orientador: Dra. Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves, Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia, Professora Auxiliar Convidada de Hematologia da Disciplina de Clínica Médica do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Lista de Siglas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BCP: Carmustina, ciclofosfamida e prednisona

CTD: Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona

Del: Deleção

LDH: Lactato desidrogenase

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Hidridização In Situ com Fluorescência

GMSI: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

HBPM: Heparina de baixo peso molecular

HLA: Antígeno leucocitário humano

IFN: Interferão

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IMWG: International Myeloma Working Group (Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma)

ISS: Sistema de Estadiamento Internacional (International Staging System)

MCBP: Melfalan, ciclofosfamida, carmustina e prednisona

MCP: Melfalan, ciclofosfamida e prednisona

MM: Mieloma Múltiplo

MP: Melfalan e prednisona

MPT: Melfalan, prednisona e talidomida

MPV: Melfalan, prednisona e bortezomib

mTOR: Mammalian Target of rapamycin

MW: Macroglobulinemia de Waldenström

NK: Natural-killers

ORR: Taxa de resposta global (Overall response rate)

OS: Sobrevida global

PAD: Bortezomib, adriamicina e dexametasona

PFS: Tempo progressão livre de doença

R: Lenalidomida

RANKL: Ligando do receptor ativado do fator nuclear kappa-B

RC: Resposta completa

Rd: Lenalidomida e dexametsona (em baixa dose)

RP: Resposta parcial

RPMB: Resposta parcial muito boa

t: Translocação

TACH: Transplante autólogo de células hematopoiéticas

TVP: Trombose venosa profunda

VAD: Vincristina, adriamicina e dexametasona

VCD: Bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona

VD: Bortezomib e dexametasona

VMCP: Vincristina, melfalan, ciclofosfamida e prednisona

VRD: Bortezomib, lenalidomida e dexametasona

VTD: Bortezomib, talidomida e dexametasona

Resumo

O Mieloma Múltiplo é uma doença hematológica maligna caracterizada pela proliferação excessiva de plasmócitos na medula óssea. Desta proliferação resulta uma extensa destruição do esqueleto ósseo, provocando lesões osteolíticas.

A presente revisão tem como objetivo reunir as informações mais pertinentes dos últimos 20 anos até hoje, que retratem, a evolução da abordagem terapêutica do mieloma múltiplo.

A incidência desta patologia aumenta com a idade, sendo 70 anos a idade média para o diagnóstico. O diagnóstico requer a presença de imunoglobulina monoclonal no soro e/ou na urina, a infiltração medular por plasmócitos clonais e a existência de lesões de órgão-alvo. As manifestações clínicas principais são a anemia, hipercalcemia, infecções, insuficiência renal e doença óssea, sendo esta última, o principal fator de morbidade. O tratamento é uma das componentes mais importantes da abordagem do doente com mieloma múltiplo. A aplicação das diferentes estratégias terapêuticas ao longo do tempo, alterou de forma significativa a história natural do mieloma múltiplo. Estas englobam o uso de melfalan e corticosteróides nas décadas de cinquenta e sessenta, o transplante autólogo de células hematopoiéticas e o seu papel pioneiro no final dos anos oitenta, os imunomoduladores (talidomida), os inibidores do proteossoma (bortezomib) e a lenalidomida no final dos anos noventa e princípios de 2000. Recentemente, as principais áreas de investigação incluem: o desenvolvimento de estratégias imunes e de fármacos que tenham como alvo constituintes do microambiente da medula óssea

Apesar de todos os avanços alcançados no que diz respeito ao tratamento, o mieloma múltiplo continua a ser uma doença incurável na maioria dos doentes, fazendo com que seja necessário investir em estudos futuros de modo a que se possam desenvolver estratégias terapêuticas que ofereçam uma qualidade de vida superior e prolonguem a sobrevivência, tornando a cura um objetivo realista para uma grande proporção de doentes.

Palavras Chave: Mieloma Múltiplo; Tratamento; Indução; Transplante autólogo células hematopoiéticas; Imunomoduladores; Inibidores do Proteossoma; Terapêutica Imune

Abstract

Multiple myeloma is a malignant hematological disease characterized by an excessive proliferation of plasma cells in the bone marrow. This proliferation leads to an extensive destruction of the skeletal bone, causing osteolytic lesions.

The present review aims to gather the most relevant information from the last 20 years to the present time, reflecting the evolution of the therapeutic approach of multiple myeloma.

The incidence of this pathology increases with age, being 70 years the average age for diagnosis. The diagnosis requires the presence of monoclonal immunoglobulin in the serum and/or urine, medullary infiltration by clonal plasma cells and the existence of target organ injury. The main clinical manifestations are anemia, hypercalcemia, infections, kidney failure and bone disease, the latter being the main factor of morbidity. The treatment is one of the most important components of the approach to the patient with multiple myeloma. The use of different therapeutic strategies over time significantly changed the natural history of multiple myeloma. These include the use of melphalan and corticosteroids in the decades of 50 and 60, the autologous hematopoietic cell transplantation and its pioneering role in the late 80, immunomodulators (thalidomide), proteasome inhibitors (bortezomib) and lenalidomide in the late 90 and 2000 principles. Recently the main research areas include the development of immune strategies and drugs that have targeted constituents of the bone marrow microenvironment

Despite all the breakthroughs, myeloma remains an incurable disease in most patients, making it necessary to invest in future trials in order to be able to develop therapeutic strategies that offer a higher quality of life and prolong survival, making the cure a realistic goal for a large proportion of patients.

Key-words: Multiple myeloma; Treatment; Induction; Autologous hematopoietic cell transplantation; Immunomodulators; Proteasome inhibitors; Immune therapies

Índice

Resumo	5
Abstract	6
Introdução teórica	8
Material e métodos	10
Avaliação pré-tratamento	11
Estratificação do risco	11
Tratamento	13
TRATAMENTO E ELEGIBILIDADE PARA TRANSPLANTE	17
Doentes elegíveis e opções terapêuticas	18
Doentes não elegíveis para tach e opções terapêuticas	20
Avaliação da resposta ao tratamento inicial	21
CRITÉRIOS DE RESPOSTA	22
Tratamento de manutenção	24
Tratamento de suporte	25
Perspetivas futuras	29
Conclusão	31
Referências bibliográficas	32

Introdução Teórica

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença do foro hematológico que resulta de uma proliferação maligna de plasmócitos que produzem uma imunoglobulina monoclonal. Essa proliferação ocorre na medula óssea, resultando em extensa destruição do esqueleto ósseo, provocando lesões osteolíticas. (1)

A incidência do mieloma aumenta com a idade, sendo 70 anos a idade média para o diagnóstico. Esta patologia é mais prevalente em países mais desenvolvidos, sendo que os homens são frequentemente mais afetados do que as mulheres, e os indivíduos negros apresentam uma incidência duas vezes maior que os caucasianos. Apesar dessas diferenças na prevalência e incidência, as características, a resposta ao tratamento e o prognóstico do mieloma múltiplo são semelhantes em todo o mundo.(1)

No que diz respeito à patogenia, as células do Mieloma Múltiplo ligam-se através de células de adesão de superfície, às células do estroma da medula óssea e à matriz extracelular, conduzindo a alterações no ambiente da medula óssea, incluindo indução da angiogénese, a supressão da imunidade mediada por células e o desenvolvimento de vias de sinalização parácrinas envolvendo citocinas como a interleucina-6 e o fator de crescimento endotelial vascular. Essas alterações são responsáveis pela persistência do tumor e pela sua resistência aos fármacos. (2)(3)

O diagnóstico de MM exige a presença de três critérios diagnósticos: 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. Estes podem incluir: anemia (hemoglobina $< 10\text{g/dL}$ ou 2g/dL abaixo do normal), hipercalcemia (cálcio sérico $> 11,5\text{ mg/dL}$), insuficiência renal (creatinina sérica $> 2\text{mg/dL}$), lesões osteolíticas ou osteopenia severa, plasmocitoma extramedular (excluindo o plasmocitoma solitário). Os critérios supracitados para além de serem diagnósticos, são também indicações claras de quando iniciar o tratamento. (1)(3)(4)

É importante distinguir esta patologia de outros distúrbios dos plasmócitos, no que diz respeito ao tratamento e prognóstico. Dentro destes distúrbios, são de salientar a Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), a Macroglobulinémia de Waldenström (MW) e o Plasmocitoma ósseo solitário.(3)

Enquanto a distinção entre GMSI e MM, apesar de poder ser difícil, é baseada primariamente na presença ou ausência de lesão de órgãos alvo, proteína M sérica $<$

3g/dL e/ou urinária < 1g/dL, plasmócitos clonais na medula óssea < 10%. Relativamente à MW, a diferenciação é substancialmente mais fácil, uma vez que as manifestações clínicas são diferentes e o tipo de proteína M nesta é único (Ig M). No Plasmocitoma ósseo solitário não existe evidência de plasmócitos clonais na medula óssea, bem como inexistência de lesões osteolíticas (para além da lesão primária solitária), anemia, hipercalemia e insuficiência renal. (5)(1)

Material e métodos

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica *Medscape*, *B-on* e *MEDLINE – PubMed*. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Junho de 2014 e Abril de 2015. As palavras-chave usadas foram: mieloma múltiplo, diagnóstico, transplante autólogo de células hematopoéticas, indução, manutenção, agentes imunomoduladores, inibidores proteossoma, novos agentes.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram selecionados artigos publicados em inglês, espanhol ou português e que foram publicados durante o período de 1995-2015. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados. A fim de complementar a informação obtida através da pesquisa bibliográfica, foram utilizados os livros: *Wintrobe's Clinical Hematology 13th*, *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th* e *Hematology: Basic Principles and Practice 6th*.

Avaliação Pré-tratamento

A avaliação pré-tratamento é fundamental para que se possa estabelecer o diagnóstico preciso, qual a extensão e locais envolvidos pela doença, bem como o estado geral do doente. Adicionalmente são realizados testes específicos que permitem estratificação do risco e determinação da elegibilidade dos doentes para a realização de transplante autólogo de células hematopoiéticas. (3)

Para além de uma anamnese completa e um exame físico detalhado (incluindo exame neurológico), os seguintes estudos laboratoriais e imagiológicos são de extrema importância: hemograma completo e esfregaço de sangue periférico; bioquímica (incluindo análise sérica quantitativa de cálcio, creatinina, albumina, LDH, beta-2 microglobulina e proteína C reativa); quantificação das cadeias leves monoclonais séricas livres; eletroforese de proteínas séricas com imunofixação e quantificação de imunoglobulinas; exame qualitativo de urina, bem como colheita de urina por 24 horas para eletroforese e imunofixação; biópsia e aspirado da medula óssea com imunofenotipagem, citogenética convencional e ainda a técnica de FISH. Deve incluir também pesquisas específicas para t(11;14), t(4;14), trissomias, 1q+ e del17p; radiografias de corpo inteiro e se necessário tomografia computadorizada, ressonância magnética complementar ou tomografia por emissão de positrões. (1)(6)(4)

Estratificação do Risco

Existem dois esquemas principais de estadiamento uma vez que o curso do MM é altamente variável, e o seu comportamento clínico é bastante heterogéneo. O primeiro a ser estabelecido foi o de Durie- Salmon durante a década de 70, permitindo quantificar a carga tumoral, enquanto que o segundo e mais atual ISS, permite estratificar os doentes em 3 grupos diferentes grupos consoante os níveis de beta 2-microglobulina e albumina sérica. (7) Hoje em dia, ambos os esquemas são utilizados na estratificação do risco de cada doente, contudo nenhum deles nos permite ajustar e escolher individualmente o tratamento mais indicado em cada caso. (7) (Anexo 1)(7)

Além dos aspectos tidos em conta nestes dois sistemas, existem outras variáveis a ter em atenção no momento da estratificação do risco, variáveis essas que são

dependentes do doente (idade, estado geral, comorbilidades entre outras) ou do próprio tumor em si. As primeiras na maioria das vezes implicam uma redução na intensidade do esquema terapêutico a fim de evitar toxicidades excessivas, por outro lado as dependentes do próprio tumor, refletem a agressividade biológica da doença e a carga tumoral.(7) (Anexo 2)(7)

Assim e de uma forma complementar aos esquemas inicialmente citados, podemos ainda estratificar o MM em 3 classes, consoante o risco for *standard*, intermédio ou elevado. Essa divisão baseia-se em marcadores citogenéticos moleculares definidos pela Clínica *Mayo* (mSMART). (Anexo 3)(4)

O mieloma pode ainda ser classificado em categoria de alto risco genético e risco *standard* usando a técnica de FISH e citogenética combinada com o nível de beta 2-microglobulina (2M), LDH e albumina. Tal classificação pode ter implicações importante para o tratamento. A doença de alto risco genético é definida a partir da identificação de qualquer uma das seguintes alterações: t(4;14), t(14;16), t(14;20), deleção do 17p por FISH, deleção do cromossoma 13 ou hipodiploidia por citogenética convencional. Um nível alto de DHL (duas vezes o limite superior) ou 2M (5.5 mg/L) também pode ser considerado um fator de alto risco. Essa classificação identifica 25% dos pacientes com mieloma múltiplo que tem alto risco genético para progressão mais rápida após tratamentos convencionais. Uma vez que esse doentes frequentemente recidivam mais cedo.(8)

Tratamento

O tratamento é uma das componentes mais importantes da abordagem do doente com mieloma múltiplo e antes de proceder ao seu início é preciso ter a certeza de que este é necessário.

A aplicação das diferentes estratégias terapêuticas ao longo do tempo, alterou de forma significativa a história natural do mieloma múltiplo. Essas englobam o uso de melfalan e corticosteróides nas décadas de 50 e 60, o transplante autólogo de células hematopoiéticas e o seu papel pioneiro no final dos anos 80, os imunomoduladores (talidomida), os inibidores do proteossoma (bortezomib) e a lenalidomida (imunomodulador) no final dos anos 90 e princípios de 2000. A utilização destes novos fármacos e da quimioterapia de altas doses, em particular nos indivíduos com idade inferior a 65anos, resultou no prolongamento da sobrevida de 1-2 anos para os atuais 7-8 anos e com melhor qualidade de vida.(7) Mais recentemente foram aprovados novas opções terapêuticas para os casos de recidiva ou MM refratário ao tratamento prévio, como o carfilzomib (um novo inibidor do proteossoma) e a pomalidomida (imunomodulador).(1)(4)

Há aproximadamente 20 anos, apenas 5% dos doentes atingiam resposta completa com a terapêutica convencional, em que a duração média de resposta inicial era de 18 meses com uma sobrevida média de 36 meses. Ao longo do tempo estabeleceu-se que o transplante autólogo de células hematopoiéticas (1996) quando combinado com tratamento de altas doses, seria superior à terapêutica convencional ao apresentar taxas de remissão completa de 25-30% e uma sobrevida média superior a 60 meses. (9)(10)

Convencionalmente o MM era tratado com corticosteróides (prednisona) em altas doses, agentes alquilantes (melfalan) e radiação local.(11) MP foi o tratamento *standard* durante aproximadamente quarenta anos para todos os doentes com MM. Nestes usou-se prednisona, uma vez que a morbilidade com a dexametasona foi substancialmente maior.(12) (13)

Com o passar do tempo foram adicionados outros fármacos como antraciclina, combinação de agentes alquilantes ou interferão, resultando em melhorias mínimas nos *outcomes* do tratamento.

O IFN alfa foi introduzido em esquemas de indução e manutenção apresentando apenas benefícios mínimos. Os doentes sujeitos a esses esquemas (MP+IFN) evidenciaram febres significativas, arrepios, xerose, fadiga, náuseas, vômitos e inapetência. Estes efeitos laterais fizeram com que o benefício mínimo não se justificasse quando comparado com o seu impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.(12)

Na tentativa de alcançar melhores resultados, foi implementado um tratamento de alta doses associado a TACH aos doentes que apresentavam doença refratária ao tratamento convencional. Uma vez que esta opção melhorou taxas de resposta e sobrevida, foi posteriormente alargada aos doentes recém-diagnosticados. (14)

A realização de um estudo randomizado em 1996 pelo Intergrupo Francês do Mieloma, demonstrou que o TACH associado ao tratamento de altas doses conferia uma sobrevida livre de doença e um *outcome* de sobrevida global (aproximadamente duas vezes) superior ao tratamento convencional (sobrevivência de 52% vs. 12%, respetivamente) e uma taxa de resposta completa de 22% com o TACH e tratamento de alta dosagem contra 5% com o tratamento convencional. (9)(10)(8)

Assim essa opção deveria ser considerada como tratamento de primeira linha em doentes recém diagnosticados e em particular naqueles com idade inferior a 70 anos.

Apesar de ainda não ter sido estabelecido o momento chave para se proceder ao transplante, de forma a obter a melhor resposta possível, pensa-se que o melhor será implementá-lo como primeira linha de tratamento.(15)

No entanto as taxas de sobrevivência livre de doença associadas ao TACH não atingem um *plateau*, fazendo-nos pensar que a cura com esta abordagem é improvável.(16) Este facto pode ser explicado pela possibilidade de infusão de células hematopoiéticas contaminadas com células do mieloma.

Por outro lado foi também investigada a relevância clínica que o transplante alogénico poderia acrescentar. Este oferecia duas vantagens: ausência de células tumorais a contaminar o enxerto e o benefício do efeito da reação enxerto contra o mieloma. Quando comparado com o TACH, poucos transplantes alogénicos foram realizados, uma vez que menos de 10% dos doentes são candidatos a este tipo de transplante. Apesar de se ter verificado uma sobrevida a longo prazo livre de doença superior, a taxa de mortalidade associada ao tratamento é muito elevada, variando

entre 20-50% nos primeiros cem dias após o transplante.(17)(18)(19)(20)(10) Contudo, os doentes que sobrevivem a esta abordagem, parecem apresentar maiores remissões moleculares completas a longo prazo e uma diminuição significativa do risco de recidiva quando comparado ao TACH.(21)(22)(8)

Essa conclusão fez com que este tipo de transplante não fosse utilizado pelos clínicos, os quais preferiam optar pelo TACH que conferia uma sobrevida global de aproximadamente 5 anos e com menor taxa de mortalidade subjacente (2,7%).(10)

No entanto há alguns casos particulares, nos quais se pode optar por esta modalidade: doentes com até 50 anos de idade, realização precoce após o diagnóstico, obtenção de pelo menos remissão parcial após o tratamento inicial (quimiossensível), risco elevado no momento do diagnóstico, dador irmão HLA idêntico e um bom estado geral inerente ao doente em questão. A infusão de linfócitos poderá ser uma hipótese a considerar nos doentes com doença progressiva ou persistente, enquanto que o transplante não mieloablativo/ condicionamento da intensidade reduzida poderá ser considerado para os de risco elevado que não alcançaram remissão completa após transplante autólogo.(23)

A talidomida foi usada inicialmente no passado (1999), como um tratamento de resgate efetivo em doentes com mieloma múltiplo refratário. (24)(10)(8) Posteriormente em 2006 foi aceite como tratamento de primeira linha após ter sido confirmada a sua eficácia em estudos clínicos randomizados.(12)(8) A obtenção de resultados favoráveis e desta ser razoavelmente bem tolerada clinicamente, permitiu que o tratamento combinado com dexametasona, fosse aplicado a doentes previamente tratados e em doentes recém diagnosticados. Alguns dos mecanismos de ação propostos passam pela inibição da angiogénese (possivelmente ao subregular o factor de crescimento endotelial vascular), imunomodulação (aumentando a atividade das células NK, a interleucina-2 e interferão gama) e aumento da apoptose.(12)(8)

Os efeitos secundários à sua toxicidade incluem: um maior risco de neuropatia periférica (um terço dos doentes), tromboembolismo venoso, bradicardia, hipotiroidismo, síncope, sonolência e obstipação.(8)(25) Outras complicações *major* incluem o síndrome de Stevens-Johnson e Hepatite. A talidomida não consegue ultrapassar o mau *outcome* dos marcadores genéticos desfavoráveis e existem dados que indicam que a resistência a este fármaco está associada à depleção de CRBN,

proteína importante na ligação, ubiquitinação e degradação dos fatores envolvidos na manutenção funcional das células do mieloma.(26)(27)

O bortezomib é um inibidor do proteossoma (26S), presente em elevadas quantidades tanto no citoplasma como no núcleo de todas as células eucarióticas.(3) O seu mecanismo de ação inclui a regulação do ciclo, transcrição e apoptose celular, assim como regulação da quimiotaxia, angiogénese e adesão celular.(28) Os seus efeitos adversos mais comuns incluem neuropatia periférica, trombocitopenia transitória, anemia, fadiga e distúrbios gastrointestinais (náuseas, diarreia e obstipação). Tal como a lenalidomida, também este fármaco foi inicialmente utilizado em doentes com doença refratária (2003) ou recidivante após esquema prévio (2005), aumentando significativamente num ano a taxa de resposta, sobrevivência e o tempo médio para a progressão.(29) Por fim foi aprovado pela FDA como possibilidade de tratamento de primeira linha em 2008, contudo em 2012 foi reestruturada a sua forma de administração (de intravenosa para subcutânea) a fim de minorar os efeitos laterais (redução significativa dos casos de neuropatia periférica).(12)(30)

A lenalidomida é um análogo da talidomida e é geralmente melhor tolerado do que esta. Tanto a primeira como a pomalidomida são 100 a 1000 vezes mais potentes do que a talidomida no que diz respeito à atividade imunomoduladora. Este fármaco induz apoptose nas células do mieloma, ultrapassa a resistência mediada por citocinas e pelas células do estroma da medula óssea, efeito antiangiogénese e ainda estimula a imunidade celular anti-MM mediada por células T e NK. (31)(32) O efeito secundário mais comum da lenalidomida é a mielosupressão que normalmente é reversível e ainda neuropatia periférica e fadiga. A sua utilização começou por ser em doentes com doença refratária ou recidivante, obtendo taxas e duração da resposta superiores, quando associada a dexametasona. (8) Tal como referido no artigo “Jed et al. (2007)”, um estudo piloto de lenalidomida e dexametasona como terapêutica de indução demonstrou taxas de resposta surpreendentes (91%) com toxicidade mínima associada.(33)(34) Passando este esquema a ser utilizado como segunda linha de tratamento em doentes recém diagnosticados.(12)(31)(34)

Tratamento e Elegibilidade para transplante

As décadas de 70 e 80 foram marcadas pela experiência de vários esquemas terapêuticos incluindo combinações de alquilantes, corticosteróides e doxorrubicina (MCP, BCP, MCBP, VMCP).(12)(8)

O uso de agentes alquilantes como o melfalan, no tratamento de indução nos doentes elegíveis para TACH é atualmente desencorajado pelo risco de comprometer a reserva da medula óssea. A exposição cumulativa a este fármaco, está associada a um risco aumentado de toxicidade medular (mielodisplasias, leucemia aguda e comprometimento da produção de células multipotentes).(35)

A menos que contraindicado, todos os doentes com idade igual ou inferior a 65 anos com comorbidades reduzidas deveriam ser submetidos a tratamento de altas doses seguido de transplante de células multipotentes, melhorando a sobrevida livre de doença e qualidade de vida. Idade igual ou superior a 65 anos não é por si uma contra-indicação à realização de TACH desde que não hajam comorbidades e que o doente tenha um bom estado geral, contudo não há dados que comprovem a sua utilidade neste doentes.(12)(15)

Através do desenvolvimento de cuidados complementares, em particular a profilaxia e o tratamento precoce das complicações secundárias às infeções pós transplante, a taxa de mortalidade implícita ao tratamento reduziu significativamente. Isto fez com que a idade limite na elegibilidade para transplante fosse prolongada até aos 70 anos.(36)(37)

Atualmente o tratamento é feito com o uso de um ou mais fármacos das 4 classes: fármacos citotóxicos que têm o ADN como alvo (melfalan, ciclofosfamida, carmustina, doxorrubicina, etoposideo, cisplatina e vincristina), corticosteróides, inibidores do proteossoma (bortezomib), imunomoduladores (talidomida e lenalidomida).(26)(12) O seu uso como parte do tratamento inicial está associado a uma melhor sobrevida global, bem como taxas de resposta completa tanto em idosos não elegíveis para TACH como em jovens tratados previamente com TACH. Em conjunto, a adição dos novos agentes resultou numa melhoria de 50% na sobrevivência média.(38)

Contudo foram feitos estudos que compararam a ciclofosfamida com o melfalan enquanto agentes alquilantes, chegando-se à conclusão de que ambos têm semelhante

atividade anti-mieloma, mas que o primeiro apresenta menor toxicidade medular.(26)(11)

Doentes elegíveis e opções terapêuticas

No início eram utilizados esquemas como VAD e C-VAMetilprednisona que foram posteriormente substituídos por regimes que incluíam imunomoduladores e inibidores do proteossoma. No presente, para os doentes jovens e elegíveis para tratamento de alta dosagem, a disponibilidade de novos fármacos (acima referidos), providenciaram um passo chave na melhoria dos resultados obtidos com TACH.(3)(11)

Existem duas teorias propostas sobre qual o tipo de regime que deve ser adaptado para os recém diagnosticados: (12)

- o regime de doses máximas e que promova a resposta mais completa;
- o regime que promova uma resposta aceitável e que por ter dosagens mais baixas cause menor toxicidade.

O bortezomib por exemplo pode ser considerado opção terapêutica durante dois anos após o TACH, segundo o estudo clínico (HOVON-65/GMMG-HD4).(38)

Nesse estudo foram avaliados dois esquemas de tratamento inicial: três ciclos de VAD ou de PAD seguidos de TACH e manutenção com talidomida ou bortezomib, respetivamente. A taxa de resposta completa foi maior após indução com PAD e manutenção com bortezomib. O uso deste fármaco antes e depois do transplante ultrapassa o impacto prognóstico negativo do comprometimento da função renal nos doentes recém diagnosticados.(39)

Em geral VD, VTD, VAD ou outros eram recomendados como tratamento inicial durante três a quatro ciclos seguidos de colheita de células multipotentes e consequente transplante autólogo.(38) No entanto com o passar do tempo e com a realização de ensaios clínicos, não se verificou benefício no que diz respeito a PFS e OS nos doentes a tomar VAD em comparação aos doentes sob esquemas com agentes alquilantes.(38)

Apesar dos vários regimes de tratamento disponíveis, ainda não foram realizados estudos clínicos de alto impacto e com *end-points* relevantes que nos permitam determinar e afirmar qual é a melhor estratégia terapêutica. Assim sendo e tendo em

conta que existem três esquemas terapêuticos (VCD, VTD e VRD) que demonstraram aumentar a ORR e RPMB quando comparados com regimes de dois fármacos, algumas das recomendações disponíveis são:(26)(40)

- O uso de Rd, VCD ou VTD como terapêutica de indução por quatro meses em doentes com risco *standard* seguido de colheita de células multipotentes e transplante autólogo das mesmas. Geralmente o esquema Rd é preferido como tratamento inicial nos casos de risco *standard* com trissomias e VCD para os que apresentam translocação t(11;14) ou t(6;14). Todos os doentes que sejam tratados com Rd requerem profilaxia antitrombótica, na maioria dos casos com aspirina ou em doentes com risco mais elevado HBPM, como terapêutica complementar.(25)(41)(42) Nos doentes que respondem bem ao tratamento é razoável ponderar continuar o tratamento em curso após a colheita de células, reservando o transplante para a primeira recaída; Em relação ao Rd, há estudos realizados em que a claritromicina foi adicionada ao esquema, uma vez que esta altera o metabolismo hepático desses fármacos resultando em doses mais efetivas desses mesmos fármacos.
- Tratamento inicial de quatro ciclos com VCD ou VTD para doentes de risco intermédio seguido de TACH e posterior manutenção com um regime contendo bortezomib durante 2 anos;
- Para os doentes de alto risco optar por quatro ciclos de VRd (doses menores de dexametasona), seguido de TACH como tratamento indução e manutenção a longo prazo com um regime contendo bortezomib;
- Bortezomib subcutâneo uma vez por semana, é preferido na maioria dos doentes como tratamento inicial, a não ser que seja urgente um controlo rápido da doença. A aplicação subcutânea semanalmente quando comparada com a aplicação intravenosa e duas vezes por semana, permite diminuir de forma significativa a incidência de neuropatia periférica associada ao uso deste fármaco;(30)(43) Os esquemas que incluem este fármaco parecem ultrapassar o mau prognóstico associado com a t(4;14) e com outras anormalidades citogenéticas;(44)(45)(46)(47)

- Dexametasona 40 mg uma vez por semana é preferido na maioria dos doentes como tratamento inicial, a não ser que seja urgente um controlo rápido da doença.

Pulsos de dexametasona isolados deixaram de ser recomendados como tratamento de indução, podendo sim ser úteis em situações particulares como comprometimento severo da medula espinal, hipercalcemia e lesão renal aguda por nefropatia de cadeias leves. (12)

Doentes não elegíveis para TACH e opções terapêuticas

Nos doentes recém diagnosticados com MM, os quais não são candidatos ao TACH, quer por ultrapassarem o limite de idade quer por comorbilidades, as opções terapêuticas são praticamente as mesmas que as citadas acima para os doentes elegíveis, sendo que o tratamento de indução deverá ser realizado durante nove a dezoito meses e posteriormente devem ser submetidos a tratamento de manutenção.(32)(15)

Nos doentes não elegíveis, a adição quer dos agentes imunomoduladores quer dos inibidores do proteossoma ao tratamento convencional (melfalan e prednisona), aumentou não só a progressão livre de doença como a sobrevida em geral. (32)

Infelizmente e tal como acontecia anteriormente, apesar dos vários regimes de tratamento disponíveis, ainda não foram realizados estudos clínicos de alto impacto e com *end-points* relevantes que nos permitam determinar e afirmar qual é a melhor estratégia terapêutica. Assim sendo, algumas das recomendações disponíveis para o tratamento de indução são: (13)(40)(6)

- Um esquema possível como primeira linha nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos é o MPT que mostrou ser superior ao uso isolado de MP, ao aumentar a ORR em 22% (59% vs 37%), a PFS em 5 meses (20 meses vs 15 meses) e OS em 6 meses (39 meses vs 33 meses). Contudo este esquema apresenta elevado número de efeitos secundários (TVP em 6 a 12% dos casos, neuropatia periférica em 6-23% e descontinuação do tratamento em 41-45%). Efeitos secundários severos e específicos do

MPT para além da neuropatia periférica são outros do foro neurológico, trombose e toxicidade dermatológica.

- Também o MPV é considerado uma opção terapêutica hoje em dia, uma vez que follow-up de 5 anos aos doentes submetidos a este esquema revela resultados superiores de ORR, RC, PFS, OS quando comparado com o MP isolado.
- Outra possibilidade é o esquema com Rd ou VCD em doentes com risco *standard*, sendo o esquema Rd preferido nos casos de risco *standard* com trissomias e VCD para os que apresentam t(11;14) ou t(6;14). O primeiro irá ser realizado até se verificar progressão da doença, enquanto que o esquema VCD é administrado durante aproximadamente 12 meses. A dose de dexametasona deve ser reduzida ao menor possível após os primeiros quatro a seis meses de tratamento e se possível descontinuada ao fim do primeiro ano. Em idosos de alto risco, a dose inicial de dexametasona poderá ser de 20 mg por semana (em vez dos 40mg convencionais);(4)

Durante a evolução do tratamento, o esquema CTD foi considerado uma possibilidade como regime de indução por ter apresentado melhores valores de ORR e taxas completas de resposta superiores e mantidas após transplante, mas no entanto não demonstrou vantagens significativas quando comparado com o MP e apresentou por outro lado maior número de efeitos secundários. (12)

Avaliação da Resposta ao Tratamento Inicial

As melhorias nos mais variados componentes devem ser associados às evidências, como as melhorias clínicas (diminuição da dor óssea, melhoria da anemia etc.). É importante ter em mente, que uma maior regressão percentual não significa uma sobrevida melhor quando há doença residual, uma vez que são as características das células do mieloma resistentes ao medicamento que irão determinar a evolução. A fração de células do mieloma resistentes depende principalmente do estadiu ou da carga do tumor antes do tratamento. (48)

Os doentes que respondem ao tratamento passam de risco elevado para um risco mais baixo até que idealmente não apresentem mais nenhum sinal de MM ou atinjam

uma fase de *plateau* estável, mas apresentem apenas doença residual mensurável. O tempo necessário para atingir a fase de *plateau* é variável, podendo ser de 3-6 meses (resposta rápida) a 12-18 meses (resposta lenta). (27)(48)

Como os tratamentos melhoraram, tornou-se possível obter resposta ao tratamento de uma forma mais precisa. Além da profundidade da resposta que é indicada pela RP (melhora de >50%) ou RPMB (>90%) é necessário considerar a duração da resposta. (6)

Dois conceitos importantes são:(6)

- Tempo para Progressão: englobando o momento desde o início do tratamento até ao momento de recidiva (progressão da doença);
- Sobrevida Livre da Progressão da Doença: representa a duração da sobrevida na qual o paciente ainda está em remissão, geralmente considerada uma resposta (pelo menos parcial) que dure no mínimo 6 meses.

Critérios de Resposta(49)(6)

- **RC:** proteína M ausente no sangue ou na urina através de imunofixação + desaparecimento de plasmocitomas em tecidos moles + medula óssea evidenciando <5% de plasmócitos;
- **RC molecular :** resposta completa e PCR alelo específica negativa ;
- **RC imunofenotípica :** resposta completa limitada e ausência de plasmócitos fenotipicamente aberrantes na medula óssea (com um mínimo de um milhão de células da medula óssea analisadas por citometria de fluxo);
- **sRC (resposta completa limitada):** resposta completa + proporção normal de cadeias leves livre + ausência de células clonais na medula através de imunohistoquímica ou citometria de fluxo;
- **RPMB:** proteína M detetável no sangue e na urina por imunofixação mas ausente na eletroforese ou redução de 90% ou mais da proteína M no sangue e níveis de proteína M na urina <100mg em 24 horas;
- **RP:** além dos seguintes critérios, se estiver presente no diagnóstico, uma redução igual ou superior a 50% no tamanho dos plasmocitomas de tecidos moles é igualmente necessária,

- Redução de >50% da proteína M no sangue e redução da proteína M na urina de 24 horas $\geq 90\%$ ou para <200mg em 24 horas;
- Se a proteína M for imensurável no sangue e na urina, uma diminuição igual ou superior a 50% na diferença dos níveis de cadeias leves livre envolvidos e não envolvidos é necessário em substituição do primeiro ponto;
- Se a proteína M for imensurável no sangue e na urina, e as cadeias leves no sangue também for imensurável, uma redução igual ou superior dos plasmócitos é necessário, desde que o percentual basal de plasmócitos na medula fosse $\geq 30\%$;

Tratamento de Manutenção

O tratamento de consolidação e de manutenção pós transplante com os novos fármacos, como uma alternativa à realização de um segundo transplante, com a mesma eficácia mas menor toxicidade, tornou-se um passo importante na evolução clínica do Mieloma múltiplo. Depois do tratamento de indução, dois a quatro ciclos de consolidação antecedem o tratamento de manutenção. Após vários estudos chegou-se à conclusão de que a consolidação pós transplante com talidomida, lenalidomida ou bortezomib aumenta a taxa de remissão completa.(50)(31)

Este tratamento com um único fármaco é contínuo, tendo em consideração um equilíbrio sustentado entre os benefícios máximos e o mínimo de toxicidade até ao momento de progressão da doença.

Apesar do aumento das taxas de resposta e de sobrevivência, a maioria dos doentes ainda sofre recorrências, demonstrando a importância da manutenção. Vários ensaios clínicos foram realizados, envolvendo a talidomida, lenalidomida e o bortezomib. (50)

As estratégias possíveis podiam ser divididas em duas vertentes:(12)

- continuar com o tratamento de indução para sempre;
- adicionar um dos novos fármacos (imunomoduladores ou inibidores do proteossoma) após o tratamento de indução.

A primeira era preferida enquanto não se conhecia o risco de desenvolver síndromes mielodisplásicas ou leucemia induzidas pelos alquilantes.

No entanto, a sobrevivência a longo prazo com adequada qualidade de vida é o objetivo para todos os doentes, sobretudo em idosos e naqueles com risco *standard*. Nestes casos podemos adotar a vertente de controlar a doença, envolvendo a obtenção de RPMB mais do que a remissão completa. Para isso usamos um tratamento inicial limitado e de baixa intensidade e aumentamos a agressividade do mesmo progressivamente, à medida que a doença progride (abordagem sequencial).

Por outro lado, nos doentes com risco elevado, uma abordagem mais agressiva no intuito de atingir remissão completa, pode ser a única hipótese de obter uma sobrevivência a longo prazo. (6)(51)(50)

Tratamento de Suporte

O tratamento de suporte é o tratamento administrado simultaneamente com o principal dito “anti-tumoral”. O seu objetivo é tratar os sintomas que acompanham o MM bem como os efeitos laterais do tratamento do mesmo.

A maioria dos doentes (80-90%) com MM irá desenvolver ao longo do tempo lesões ósseas, variando desde osteopenia até fraturas patológicas.(7) Os bifosfonatos são uma classe de substâncias químicas que se ligam à superfície dos ossos danificados em doentes com mieloma. Essa ligação inibe a destruição óssea em progressão e pode melhorar as hipóteses de cicatrização óssea e recuperação da força e da densidade óssea. (12)

Com o intuito de controlar a evolução da doença óssea, começou a ser utilizado pamidronato (aminobifosfonato) endovenoso mensalmente. Esta utilização foi justificada após a realização de um estudo duplamente cego, envolvendo doentes com MM no estadio III da classificação de Durie- Salmon e que tivessem pelo menos uma lesão óssea.(52)(53) Esse estudo demonstrou uma diminuição da ocorrência de eventos relacionados com alterações ósseas (fraturas patológicas, compressão medular, necessidade de cirurgia ortopédica ou radioterapia). Para além destas vantagens, o seu uso melhorou de forma global o estado geral do doente bem como a sua qualidade de vida. (53)

No entanto, este fármaco foi amplamente substituído pelo ácido zoledrónico, igualmente um bifosfonato, mas com maior potência e menor tempo de infusão (15 minutos vs 4 horas). Um estudo retrospectivo demonstrou que a infusão de ácido zoledrónico de quatro em quatro meses é tão efetivo como mensalmente sem o aumento do risco de osteonecrose de mandíbula.(54)(12) A nefrotoxicidade é um efeito lateral mas a sua incidência relativa permite a sua utilização em doentes com insuficiência renal leve a moderada.(55) Para os doentes com comprometimento renal moderado a severo, o denosumab (inibidor do RANKL) pode ser utilizado em substituição dos bifosfonatos.(53)

Atualmente, os bifosfonatos (clodronato e ácido zoledrónico) são recomendados a todos os doentes com MM que estejam a receber tratamento, em particular para os que apresentem lesões ósseas.(7) Um ensaio clínico randomizado demonstrou que o tratamento com bifosfonatos ajuda a prevenir lesões ósseas secundárias em doentes com lesões pré-existentes, mas que o uso mensal do ácido zoledrónico tal como o do

clodronato aumenta a OS média em todos os doentes (quer estes tenham ou não lesões ósseas) em seis meses.(12)

A duração do tratamento ainda não foi claramente definida e é baseada principalmente no equilíbrio entre a sua eficácia e o risco significativo de efeitos laterais, incluindo a osteonecrose da mandíbula (4-11%) presente aquando tratamento de longa duração com um dos fármacos supracitados.(56)(57) O IMWG recomenda a descontinuidade do uso dos bisfosfonatos após dois anos de terapia para doentes que tenham alcançado a remissão completa e/ou *plateau*. Para doentes com a doença ativa, que não tenham alcançado uma resposta ou que tenham doença óssea severa por mais de 2 anos a terapia pode ser diminuída para administração a cada três meses.(7)

Outras formas de tratamento incluem a radiação, reservada para lesões ósseas dolorosas e refratárias ao tratamento analgésico (narcóticos) e para compressões medulares ou intervenções cirúrgicas para tratar ou prevenir fraturas patológicas.(3)

Anemia

A anemia de severidade variável é outra consequência igualmente importante e significativamente comum (dois terços dos doentes), por isso mesmo devemos começar por tratar as causas reversíveis tais como deficiências de ferro, vitamina B12 ou folato. A maioria dos doentes tem uma resposta inapropriada à eritropoetina para o grau da sua anemia. A sobreexpressão pelas células tumorais do ligando Fas, proteína inflamatória 1alfa dos macrófagos e o ligando responsável pela indução de apoptose relacionado com o fator de necrose tumoral (TRAIL), ativa sinais apoptóticos nos eritroblastos imaturos.(58) A eritropoetina é o tratamento de primeira linha para a anemia sintomática durante o tratamento do MM e só deve ser mantida naqueles doentes que demonstrarem ter um benefício claro. Constatou-se que a eritropoetina humana recombinante tinha a capacidade de diminuir significativamente a frequência de transfusões e melhorou a qualidade de vida, bem como o desempenho geral. (13) Pode ser necessário recorrer à suplementação com ferro para obter o resultado máximo do tratamento.(3)

Trombose

A trombose é uma complicação importante nos doentes sob esquemas com imunomoduladores, mas o risco com essa classe de fármacos quando tomados isoladamente não parece estar aumentado, contudo com a combinação com outras

classes, especialmente antraciclinas, corticosteróides de alta dose e eritropoetina o risco de trombose parece aumentar em 58%. Para contornar este problema, a profilaxia com ácido acetilsalicílico parece ser uma opção eficaz e com menor custos, sendo assim uma alternativa viável à HBPM. Em doentes que apresentem história prévia de trombose deve se usar a HBPM ou anticoagulação oral.(1)(59)

Hipercalemia

Doentes com MM estão sob um risco severo de hipercalemia que pode precipitar insuficiência renal aguda, hipertensão, náuseas, vômitos, pancreatite, arritmias, coma e morte. A depleção de volume extracelular associada à hipercalemia deverá ser corrigida com hidratação vigorosa, seguido de um agente anti-reabsorção óssea como os bifosfonatos intravenosos. Também os corticosteróides parecem ser úteis em reduzir a concentração plasmática de cálcio em cerca de 60% dos doentes.(12)(59)

Insuficiência Renal

Doentes nos quais a insuficiência é revertida apresentam melhor OS do que aqueles que não respondem ao tratamento. Fatores que aumentam a formação de cálculos renais tubulares incluem desidratação, infecção e hipercalemia. Existe alguma controvérsia sobre como será a forma mais apropriada de abordar estes doentes, entre a plasmaferese e a importância relativa de alcalinizar a urina. Contudo existem quatro pontos incontestáveis:(12)

- Corrigir a desidratação (mantendo uma ingestão diária de pelo menos três litros de água para melhorar a função renal).
- Corrigir a hipercalemia;
- Evitar fármacos ou drogas nefrotóxicas;
- Alcançar remissão hematológica o mais rápido possível (CPD, VTD ou PAD são esquemas possíveis);

Infeção

As infeções são a causa major de morbidade nos doentes com MM, assim sendo é necessário manter um controlo rigoroso das mesmas. Pneumonias e infeções do trato urinário causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli* são as mais frequentes.(3)(12)

A susceptibilidade a infecções varia conforme a fase da doença, mas os primeiros dois meses são o período de risco mais elevado, com pelo menos metade dos doentes a sofrer de no mínimo uma infecção. Por outro lado infecções numa fase mais tardia da doença parecem ser inevitáveis, resultando de uma imunossupressão prolongada ou da carga tumoral.(12)

A resposta a vacinas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e ainda contra o vírus influenza) por parte dos doentes com MM é fraca, e por isso, as estratégias de prevenção mais comuns são o uso de antibióticos e imunoglobulinas intravenosas (IgIV's). (59)

O uso de imunoglobulina intravenosas com altas doses é indicado em doentes com infecções recorrentes agudas e graves quando associadas a hipogamaglobulinémia.(3) Por serem caras e com efeitos tóxicos multissistémicos, o seu uso deve ser limitado a doentes com história significativa de infecções recorrentes e severas.(12)

A antibioterapia deve ser imediatamente instituída se houver suspeita de infecção ativa. O uso de antibióticos preventivos ou profiláticos com infecção recorrente é controverso. A manutenção do tratamento profilático com antibióticos pode aumentar as probabilidades de resistência a esses fármacos, mas também pode diminuir o risco de complicações infecciosas recorrentes.

Menos frequentes são as manifestações clínicas de hiperviscosidade mas devem ser tidas em conta em casos de alteração do estado mental, distúrbios respiratórios, insuficiência renal ou sangramento inexplicado. O diagnóstico pode ser obtido ao quantificar a viscosidade do plasma ou através do exame de fundo de olho (evidência de fluxo sanguíneo lento em vasos tortuosos).(13)

A plasmaferese é o tratamento recomendado para os doentes que apresentem sintomas de hiperviscosidade, devendo ser mantida até aos níveis plasmáticos normalizarem.

Perspetivas Futuras

Apesar de todos os avanços alcançados no que diz respeito ao tratamento, o MM continua a ser uma doença incurável na maioria dos doentes. Eventualmente alguns acabam por se tornarem resistentes tanto aos imunomoduladores como aos inibidores do proteossoma, e essa possibilidade confere-lhes um mau prognóstico. O facto do MM refratário ser uma realidade para a maioria dos doentes, faz com que seja necessário encontrar novos fármacos com diferentes mecanismos de ação daqueles até agora conhecidos.(60)(39)

Os Anticorpos monoclonais têm múltiplos mecanismos de ação, incluindo: toxicidade celular e do complemento e tornar tanto as proteínas fatores de crescimento e os seus receptores como possíveis alvos. Alguns exemplos destes novos fármacos são o elotuzumab (HuLuc63), o dacetuzumab (SGN-40), o daratumumab (HuMax-CD38), o bevacizumab (Avastin) e o denosumab (Xgeva).(60) (39)

O Parabinostat e o Vorinostat são exemplo dos inibidores da histona desacetilase cuja administração é oral. A combinação deste último com o bortezomib, de acordo com os resultados do estudo Dimopoulos et al. 2013, mostra uma redução de 23% no risco de progressão da doença quando comparado ao tratamento com apenas bortezomib.(61) Os principais efeitos laterais reportados incluem: anemia, trombocitopenia, diarreia, fadiga e tosse.(60)

A proteína Akt tem um papel importante na sobrevivência celular e pensa-se que seja responsável por promover essa sobrevivência em células mutadas, bem como a iniciação e progressão de malignidades. O mecanismo principal dos inibidores é bloquear a cinase-3-fosfatidilinositol (Ghobrial et al., 2011).(62) Estes fármacos demonstraram-se particularmente úteis e promissores quando combinados com o bortezomib. O seu perfil de toxicidade é passível de gerir apesar dos efeitos a nível hematológico e gastrointestinal. (60)

Os inibidores da mTOR (temsirolimus e everolimus) afetam o desenvolvimento celular, incluindo o seu crescimento, proliferação, sobrevivência, transcrição e síntese proteica. Existem dois tipos principais: mTOR1 responsável por controlar a síntese

proteica e o mTOR2 cuja função principal é regular o citoesqueleto. Mas esta classe de fármacos ainda se encontra em fases iniciais de investigação e estudos com significado clínico são necessários para a sua aprovação final.(60)

Em outros estudos, avaliam-se também os inibidores da cinase, inibidores da via de sinalização ou inibidores da proteína cinesina Arry-520.(38)(39) Atualmente estão a decorrer estudos a fim de testar o papel do ixazomib, um inibidor do proteossoma de última geração, como opção de tratamento de manutenção.(63)

Conclusão

A otimização do tratamento de suporte e do tratamento anti-tumoral para o mieloma múltiplo contribuiu para o prolongamento da sobrevida global. Os progressos alcançados ao longo dos últimos anos no que diz respeito à compreensão da patofisiologia e o desenvolvimento de opções efetivas de tratamento, resultaram numa sobrevida significativamente maior nos doentes com idade inferior a 65 anos. Este progresso começa a questionar, na vasta maioria dos doentes, o pressuposto de o mieloma múltiplo ser uma doença incurável. No entanto serão ainda necessários esforços contínuos e estudos que reúnam a colaboração das áreas farmacêutica, académica, clínica e também administrativa, para que se possam desenvolver estratégias terapêuticas que ofereçam uma qualidade de vida superior, prolonguem a sobrevida, tornando a cura como um objetivo realista para uma grande maioria dos doentes.

Idealmente todos os doentes com mieloma múltiplo deveriam ser incluídos em estudos investigacionais, na tentativa de poderem ser tratados com todos os novos fármacos. No entanto, do ponto de vista económico e social é impossível aplicá-los a todos os doentes com esta patologia.

Tendo em consideração a quantidade de fármacos em estudo e o cenário económico, suspeitamos que, no futuro, o tratamento do mieloma múltiplo passará por envolver um maior esforço por parte dos Estados em disponibilizar tratamentos resultantes da combinação de fármacos aprovados e de fármacos em estudo à data, a fim de poderem proporcionar maior longevidade e maior qualidade de vida aos doentes com mieloma múltiplo.

Referências Bibliográficas

1. Harrison TR, Longo DL, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2012. 2800 p.
2. Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2003 Sep;4(9):557–64.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1860–73.
4. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014 Oct;89(10):999–1009.
5. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(5):749–57.
6. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi133–7.
7. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back: *Clinical Aspects and Biology of Myeloma*. *CA Cancer J Clin*. 2014 Nov;64(6):422–44.
8. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA Cancer J Clin*. 2007 Sep 1;57(5):301–18.
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):91–7.
10. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA Cancer J Clin*. 2001 Oct;51(5):273–85; quiz 286–9.
11. Gozzetti A, Candi V, Papini G, Bocchia M. Therapeutic advancements in multiple myeloma. *Front Oncol*. 2014;4:241.
12. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. USA: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 2312 p.
13. Barlogie B. Treatment of multiple myeloma. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):20–32.

14. Vesole DH. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals. *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3471–2.
15. Ozaki S, Shimizu K. Autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma: past, present, and future. *BioMed Res Int*. 2014;2014:394792.
16. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3131–6.
17. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Bladé J, Brandt L, Cavo M, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1312–22.
18. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996 Oct 1;88(7):2787–93.
19. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood*. 1996 Feb 1;87(3):1196–8.
20. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, van Oers MH, Fibbe W, Russell I, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3031–7.
21. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Björkstrand B, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol*. 2001 Apr;113(1):209–16.
22. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, Martinelli G, Terragna C, Majolino I, et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003 Sep 1;102(5):1927–9.
23. Vigorito AC, Aranha FJP, Souza CA. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo. *Rev Bras Hematol E Hemoter [Internet]*. 2007 Mar [cited 2015 May 24];29(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
24. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1999 Nov 18;341(21):1565–71.
25. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):414–23.

26. Hoffman R. Hematology basic principles and practice [Internet]. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013 [cited 2015 May 27]. Available from: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20100668751>
27. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467–73.
28. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2609–17.
29. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487–98.
30. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):934–41.
31. Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3073–80.
32. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906–17.
33. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4050–3.
34. Mariz JM, Esteves GV. Review of therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: focus on lenalidomide. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jan;24 Suppl 2:S3–11.
35. Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, Vesole DH, Sawyer J, Barlogie B, et al. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1996 Nov;95(2):349–53.
36. Mateos M-V, San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:488–95.
37. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):882–90.
38. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Mayo Clinic Myeloma, Amyloid, and Dysproteinemia Group. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2002 Aug;77(8):813–22.

39. Spicka I. Advances in multiple myeloma therapy during two past decades. *Comput Struct Biotechnol J*. 2014 Jun;10(16):38–40.
40. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The Oncologist*. 2014 Aug;19(8):829–44.
41. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):986–93.
42. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):933–9; quiz 1093.
43. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5101–9.
44. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(2):176–85.
45. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075–85.
46. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1220–7.
47. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood*. 2010 May 27;115(21):4168–73.
48. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*. 2014 Nov 13;124(20):3043–51.
49. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials:

- report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691–5.
50. Joks M, Jurczynszyn A, Machaczka M, Skotnicki AB, Komarnicki M. The roles of consolidation and maintenance therapy with novel agents after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015 Feb;94(2):109–14.
 51. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):895–905.
 52. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. 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 Feb;16(2):593–602.
 53. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125–32.
 54. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007 Jul;21(7):1545–8.
 55. Jackson GH, Morgan GJ, Davies FE, Wu P, Gregory WM, Bell SE, et al. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(1):109–17.
 56. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99–102.
 57. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580–7.
 58. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1305–13.
 59. Avigan D, Rosenblatt J. Current Treatment for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):961–2.
 60. Faiman B, Richards T. Innovative agents in multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol*. 2014 May;5(3):193–202.

61. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1129–40.
62. Ghobrial IM, Weller E, Vij R, Munshi NC, Banwait R, Bagshaw M, et al. Weekly bortezomib in combination with temsirolimus in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, phase 1/2, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):263–72.
63. Kubiczkova L, Pour L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med.* 2014 Jun;18(6):947–61.