MIELOMA MÚLTIPLO – A QUIMIOTERAPIA EM ALTAS DOSES COM MELFALANO 200 É SUPERIOR A BUSSULFANO E MELFALANO?

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: setembro de 2020.

Autoria: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Participantes: Angelo Maiolino, Vânia Tietsche de Moraes Hungria, Roberto J. P. Magalhaes**,** Gracia Aparecida Martinez, Edvan de Queiroz Crusoé, Walter Moisés Tobias Braga, Danielle Leão Cordeiro de Farias, Rosane Isabel Bittencourt, Jorge Vaz Pinto Neto, Glaciano Nogueira Ribeiro.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo e Fernanda Bley Cardoso.

PICO

P: Pacientes com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

I: Melfalano 200 mg/m^2 (MEL 200)

C: Melfalano + Bussulfano (BU + MEL)

O: Sobrevida global / sobrevida livre de progressão / taxa de resposta / toxicidade

Método

Esta diretriz é uma atualização da diretriz respondendo à mesma dúvida elaborada em 2012[1].

Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: elementos do PICO e estudos comparativos. O período consultado foi a partir de 2013 para atualizar a diretriz anterior. Sem limite de idioma, resumos ou textos completos. Os estudos selecionados serão anexados na sequência dos estudos descritos no texto da diretriz de 2012.

A busca da evidência foi realizada nas bases Medline, EMBASE, CENTRAL, utilizando a estratégia: (multiple myeloma) AND (busulfan) AND (melphalan). Também foi executada a busca manual e cinzenta.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram: autor, ano, desenho de estudo, descrição da população, intervenção e comparação, tempo de seguimento, bem como os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, mortalidade e toxicidade (Tabelas 1 e 2).

Os desfechos serão expressos por meio do número de eventos em cada grupo, a diferença de risco entre as modalidades de tratamento comparadas, e números necessários para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH) sempre que a diferença for significativa (nível de confiança de 95%). Os resultados não serão meta-analisados.

O nível da qualidade da evidência será associado ao grau de recomendação de Oxford (Tabela 3), sendo graduado em A (ensaios clínicos randomizados) ou B (coortes observacionais), mas será expresso em forma de adaptação em qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Resultados

Foram utilizados 2 dos estudos descritos na versão 2012 da diretriz[2,3].

Nesta atualização (a partir de 2013) nas bases Medline, EMBASE e CENTRAL foram recuperados um total de 1.129 estudos dos quais foram selecionados pelo título e resumo 21 estudos, que tiveram seus textos completos ou resumos (congressos) acessados, sendo incluídos 3 estudos[4-7].

Descrição dos estudos e resultados por desfechos

A comparação de dois regimes de condicionamento para pacientes com MM e indicação para transplante autólogo: **melfalano (200 mg/m^2)** versus melfalano (100 mg/m^2) associado ao bussulfano (16 mg/kg) mostra um **aumento de 10% na resposta (NNT: 10) e maior sobrevida livre de progressão** com a associação aos cinco anos, embora a mortalidade global seja semelhante[2].

A comparação entre o bussulfano (12 mg/kg) associado com melfalano (140 mg/m^2) e melfalano sozinho (200 mg/m^2) como regime de condicionamento para transplante autólogo em pacientes com MM produz resultados semelhantes em relação ao tempo de internação e para o enxerto. O regime de **altas doses de melfalano reduz a mortalidade 4,9% (NNT: 20), apesar de uma menor sobrevida livre de progressão**. Além disso, as doses altas precisam de menos tratamento de resgate após a recidiva ou progressão da doença (NNT: 7)[3].

Pacientes adultos com diagnóstico de MM submetidos a ASCT (transplante autólogo de medula) foram tratados com bussulfano com melfalano (BUMEL) (107 pacientes) ou com melfalano altas doses (HDMEL) (428 pacientes) em tempo médio de seguimento de 451.2 dias e 449.8, respectivamente. Não houve diferença na OS (sobrevida global) entre as duas formas de tratamento, sendo a OS em 3 anos de seguimento no grupo BUMEL de 83,5% enquanto no HDMEL de 82,0%. A PFS (sobrevida livre de progressão) em 3 anos foi de 70,3% no grupo de condicionamento BUMEL e no grupo controle de 52,5%, **havendo então aumento na PFS de 17,8% com o uso do BUMEL em comparação ao HDMEL, sendo então necessário tratar cerca de 6 pacientes para obter o aumento em uma PFS (NNH: 6)**. Não houve relato de TRM (mortalidade relacionada ao transplante dentro de 100 dias após a ASCT) no grupo de intervenção. Entretanto, houve 3 casos de TRM no grupo HDMEL. A toxicidade nos pacientes do grupo BUMEL esteve associada à maior número de pacientes [9 (8.4%)] com plaquetopenia que necessitaram de transfusão de plaquetas e um maior tempo de hospitalização (média de 28,5 dias) comparada àquelas do grupo HDMEL (média de 25,3 dias) ($p = 0,002$). Seis (5.6%) pacientes com neutropenia necessitaram do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), um paciente desenvolveu

câncer de pele de células escamosas e adenocarcinoma retal e outro paciente desenvolveu melanoma e carcinoma basocelular de pele. Já no HDMEL a toxicidade foi de 19 (4.4%) pacientes com plaquetopenia que necessitaram de transfusão de plaquetas e esteve associado a um maior número de casos [49 (11.5%)] de pacientes com neutropenia que necessitaram do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Dois pacientes desenvolveram câncer de pele (carcinoma de células escamosas) e um paciente desenvolveu síndrome mielodisplásica[4].

Pacientes de até 70 anos, recentemente diagnosticados com MM, foram tratados com BUMEL (104 pacientes) ou com melfalano 200 mg/m^2 (298 pacientes) em um tempo médio de seguimento de 22.6 meses e 20.2 meses, respectivamente. A OS em 3 anos foi de 91% no grupo BUMEL e 89% no grupo Mel200. A PFS média foi de 64,7 meses com BUMEL e 43,5 meses com Mel200, havendo então um aumento significativo na PFS de 21.2%. **A PFS em 3 anos foi de 72% no BUMEL e 50% no MEL200, sendo essa diferença de 22% (NNT: 5)**. **A toxidade não hematológica de grau 3-4 foi maior no grupo de intervenção (BUMEL), sendo de 84% e de 33%, respectivamente (NNH: 2)**. Outros fatores de toxicidade como dores bucais e mucosites de grau 2-3 foram também mais relatadas no grupo BUMEL (74%) quando comparada ao Mel200 (14%) **(NNH: 2)**. Além disso, no primeiro grupo um paciente desenvolveu toxicidade cardíaca, dois pacientes desenvolveram malignidades secundárias, um paciente desenvolveu câncer de pele de células escamosas e adenocarcinoma retal e um paciente desenvolveu melanoma e carcinoma basocelular de pele. Já no grupo controle, dois pacientes desenvolveram carcinoma de células escamosas e um paciente desenvolveu síndrome mielodisplásica[5].

Pacientes menores de 65 anos, recentemente diagnosticados com MM, foram tratados com BUMEL (51 pacientes) ou com melfalano 200 mg/m^2 (102 pacientes) em um tempo de seguimento médio de 50 e 63 meses, respectivamente. A sobrevida global (OS) média não foi diferente entre os dois grupos, sendo esta no grupo BUMEL de 65,5 meses e de 63 meses no grupo Mel200. Já a PFS foi de 23% e 17%, respectivamente. Foi observado 2 casos de TRM em ambos os grupos. A toxicidade observada no grupo BUMEL foi de mucosite em 45 pacientes, neutropenia febril em 43 pacientes e toxicidade cardíaca em 1 paciente. Já no grupo controle Mel200 a toxicidade observada foi de mucosite em 47 pacientes, neutropenia febril em 62 pacientes, toxicidade cardíaca em 2 pacientes, toxicidade pulmonar 1 paciente e toxicidade do sistema nervoso central 1 paciente[6](**B**). Entretanto, o estudo foi atualizado com seguimento de 5 anos não havendo diferença significativa na sobrevida global (OS) média entre os dois grupos, sendo esta no grupo BUMEL de 65,7 meses e de 65,1 meses no grupo Mel200. Já a PFS em 5 anos foi de 31% e 22,5%, respectivamente, **havendo um aumento na PFS de 8,5% com o uso de BUMEL em comparação ao Mel200 (NNT: 12)**[7].

Síntese da Evidência

Há evidência de que a associação BUMEL pode aumentar a sobrevida livre de progressão (PFS) em 8,5% a 22% em comparação ao melfalano, como também pode produzir aumento na toxicidade não hematológica grau 3-4. Entretanto, há também evidência disponível de que o melfalano pode aumentar a resposta em 10% e a PFS, bem como reduzir a mortalidade em 4,9% quando comparado com BUMEL.

Recomendação

Há controvérsia na comparação entre os resultados obtidos com condicionamento usando bussulfano associado ao melfalano ou altas doses de melfalano; ambas as opções podem ser empregadas em pacientes com MM. Qualidade da evidência moderada.

Referências

1. Hungria VT, Crusoe EQ, Quero AA, Sampaio M, Maiolino A, Bernardo WM. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. Rev Bras Hematol Hemoter 2013; 35: 201-17.

2. Ria R, Falzetti F, Ballanti S, Minelli O, Di Ianni M, Cimminiello M, et al. Melphalan versus melphalan plus busulphan in conditioning to autologous stem cell transplantation for low-risk multiple myeloma. Hematol J 2004; 5: 118-22.

3. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Grande C, de la Rubia J, Rosiñol L, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m^2 versus melphalan 200 mg/m^2 as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. Haematologica 2010; 95: 1913-20.

4. Byun JM, Lee J, Shin SJ, Kang M, Yoon SS, Koh Y. Busulfan plus melphalan versus high dose melphalan as conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. Blood research 2018; 53: 105–9.

5. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, Fox PS, Kawedia JD, Kebriaei P, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Haematology 2019; 6: e266-75.

6. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19: 69–74.

7. Blanes M, Lorenzo JI, Ribas P, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma. Ann Hematol 2019; 98: 2013-15.

Tabelas

Tabela 1 – DESCRIÇÃO ESTUDOS NOVOS INCLUÍDOS DE MM - BUSSULFANO + MELFALANO VERSUS MELFALANO (PICO 3)						
ESTUDO	**IDENTIFICAÇÃO**	**POPULAÇÃO**	**INTERVENÇÃO**	**COMPARAÇÃO**	**DESFECHOS**	**TEMPO SEGUIMENTO**
Blanes M 2019	30879095	MM elegíveis para transplante	BUMEL (N: 51)	Melfalano 200mg/m^2 (N: 102)	OS, PFS	BUMEL: 56 m Melfalano: 63 m
Bashir Q 2019	30910541	Pacientes (até 70 anos) com MM	BUMEL (N: 104)	Melfalano 200mg/m2 (N: 98)	OS, PFS	BUMEL: 22.6 m Melfalano: 20.2 m
Byun JM 2018	29963515	Adultos com MM submetidos a TMO	BUMEL (N:107)	HDMEL (N: 428)	OS, PFS, TRM, Toxicidade	HDMEL: 449.4 dias BUMEL: 451.2 dias
Blanes M 2013	22897964	Adultos com MM	BUMEL (N: 51)	Melfalano 200mg/m^2 (N: 102)	OS, PFS, TRM, Toxicidade	BUMEL: 50 m Melfalano: 63 m

MM: mieloma múltiplo; OS: sobrevida global; PFS: sobrevida livre de progressão; TMO: transplante de medula óssea; TRM: mortalidade relacionada ao transplante; BUMEL: (bussulfano 9.6 mg/kg e melfalano 140 mg/m^2).

Tabela 2 – RESULTADOS ESTUDOS NOVOS INCLUÍDOS DE MM - BUSSULFANO + MELFALANO VERSUS MELFALANO (PICO 3)									
ESTUDO	IDENTIFICAÇÃO	OS (média/3 anos)		PFS (3 a 6 anos)		TRM		TOXIDADE	
		BUMEL	MEL200	BUMEL	MEL200	BUMEL	MEL200	BUMEL	MEL200
Blanes M 2019	30879095	65,7 m	65,1 m	31%	22%				
Bashir Q 2019	30910541	91%	89%	72%	50%			Toxidade não hematológica grau 3-4 (84%). Toxicidade cardíaca (N: 1); Malignidades secundárias (2%). Câncer de pele de células escamosas adenocarcinoma retal (N:1); Melanoma e carcinoma basocelular da pele (N: 1)	Toxidade não hematológica grau 3-4 (33%); Malignidades secundárias (3%); Câncer de pele (carcinoma de células escamosas) (N: 2); Síndrome mielodisplásica (N: 1)
Byun JM 2018	29963515	83,5%	82%	70,3%	52,5%	0	0.7%	Plaquetopenia com necessidade de transfusão de plaquetas: 8,4%; Neutropenia com necessidade de G-CSF: 5.6%; Câncer de pele de células escamosas e adenocarcinoma retal (N: 1); Melanoma e carcinoma basocelular da pele (N: 1)	Plaquetopenia com necessidade de transfusão de plaquetas: 4,4%; Neutropenia com necessidade de G-CSF: 11.5%; Câncer de pele (carcinoma de células escamosas) (N: 2); Síndrome mielodisplásica (N:1).
Blanes M 2013	22897964	65,5 m	63 m	23%	17%	4%	2%	Mucosite (N: 45); Neutropenia febril (N: 43); Toxicidade cardíaca (N:1)	Neuropenia febril (N: 62); Mucosite (N: 47); Toxicidade cardíaca (N: 2); Toxicidade pulmonar (N: 1); Toxicidade do sistema nervoso central (N: 1)

MM: mieloma múltiplo; OS: sobrevida global; PFS: sobrevida livre de progressão; TMO: transplante de medula óssea; TRM: mortalidade relacionada ao transplante; BUMEL: (bussulfano 9.6 mg/kg e melfalano 140 mg/m^2); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF).

Tabela 3 - NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA POR TIPO DE ESTUDO – "OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE" – MAIO DE 2001

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes desde o início da doença Critério Prognóstico validado em diversas populações	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda <20% Critério Prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível ≥ 2b
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Estudo de coorte histórica Seguimento de pacientes não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado Critério Prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte Exploratória com bom padrão de referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometidos (número grande de perdas)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (*outcomes research*) Estudo Ecológico	Observação de Evoluções Clínicas (*outcomes research*)		Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle		Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível ≥ 3B	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível ≥ 3B
	3B	Estudo Caso-Controle		Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)	Série de Casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de Casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			