

Tratamento do mieloma múltiplo com VMCP: revisão de 52 casos

CARLOS FREDERICO DISTÉFANO PINTO¹, ALEXANDRE J. FENELON SILVA¹, WAGNER BRANT MOREIRA², SEBASTIÃO CABRAL FILHO², EDUARDO NASCIMENTO², EUGÊNIO B. LOPES², EDUARDO C. BRANDÃO², JOÃO AUGUSTO M. TEIXEIRA², MARIA DO CARMO VIEIRA², MARIA N. ALVARES², NEDDA MARIA V. NOVAES²

Trabalho apresentado no 8º Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, São Paulo, Outubro de 1993.

Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Resumo

Cinquenta e dois pacientes estudados entre novembro de 1987 e agosto de 1992 tendo sido submetidos a um ou mais ciclos de quimioterapia com VMCP (vincristina 2 mg IV dl; melphalan 4 mg/m² VO d2-5; ciclofosfamida 100 mg/m² VO d2-5 e prednisona 100 mg VO d2-5 - repetidos a cada 28 dias, ou conforme a toxicidade hematológica). Vinte e seis pacientes foram submetidos a radioterapia concomitante. Foi utilizado o estadiamento proposto pelo SWOG (Durie e Salmon, 1975), onde 15 (28,8%) pacientes foram estadiados como IIIA e 32 (61,5%) como IIIB, quatro (7,4%) como II e um (2,2%) como I. Os critérios de resposta foram os mesmos adotados pelo SWOG; porém, consideramos também como Resposta Parcial (RP) a melhora do PS em um ponto ou mais. Sete pacientes entraram em Remissão Completa, 12 em Remissão Parcial e 20 foram considerados com Doença Estável e 13 não responderam ao tratamento. A Sobrevida Mediana para todos os pacientes, calculada pelo método de Kaplan-Meier, foi de 41 meses. A toxicidade foi tolerável na maioria dos pacientes, sendo grau 3-4 em 16 (30,8%) pacientes em pelo menos um episódio. A principal toxicidade dose limitante foi hematológica. Três pacientes morreram por leucopenia e infecção e um por toxicidade gastrointestinal (7,6%). Oito pacientes estão perdidos do follow-up. Os autores consideram o esquema eficaz e com resultados compatíveis com os da literatura, com toxicidade dentro das expectativas.

Unitermos: mieloma múltiplo; poliquimioterapia; fatores prognósticos

Introdução

O mieloma múltiplo é uma das doenças de células plasmáticas, tem uma evolução tipicamente lenta e está associado à proliferação e acumulação de plasmócitos secretores. Sua linhagem monoclonal é característica e tem chamado a atenção pela sua contribuição para o desenvolvimento da engenharia genética. Seus clones têm sido usados na produção de anticorpos e de modelos experimentais de neoplasia. A produção de imunoglobulinas monoclonais (o componente-M) como ocorre no mieloma acarreta uma gama enorme de complica-

ções, produzindo entidades clínicas distintas como "o rim do mieloma" ou hiperviscosidade. O componente-M pode ser encontrado em uma grande quantidade de doenças, produzindo um pico monoclonal à eletroforese de proteínas que, porém, dificilmente alcança a significância clínica que tem no mieloma. A primeira descrição da cadeia L do componente-M na urina foi feita em 1845, quando um paciente queixando fadiga, dores ósseas difusas e urgência urinária procurou o Dr. W. MacIntyre. A análise coube ao Dr. Henry Bence Jones que identificou a proteína e a associou à "fragilissimum", tornando-se clássica a descrição da proteinúria de Bence Jones.

¹Ex-Residentes do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; ²Médicos Assistentes do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Endereço para correspondência: Rua Major Antonio Domingues, 494 - Centro - São José dos Campos - SP - CEP 12245-750.

A incidência nos Estados Unidos da América (EUA) corresponde a 1,1% das doenças malignas nos brancos e 2,1% nos negros. A incidência anual ajustada é de aproximadamente 4,0: 100.000 em brancos e 8,0: 100.000 em negros. É a segunda doença hematológica em incidência nos EUA, atrás apenas dos linfomas não Hodgkin, e sofreu um aumento de 145% no período de 1940 até 1970. No Brasil, através do Registro de Câncer, entre 1976 e 1980, 0,10% dos casos reportados eram de mieloma (374 casos em 369.767 relatos) [8]. Acredita-se que a sua incidência no país seja semelhante à americana, porém não nos é possível obter dados mais fidedignos.

O mieloma é uma doença de pessoas idosas, de caráter insidioso, porém incurável. Por este motivo, a indicação terapêutica principalmente quanto a quais drogas deverão ser feitas, é muito controversa. Nosso estudo se baseou em princípios já estabelecidos para o tratamento do mieloma, buscando verificar a adequação do esquema proposto em comparação com a literatura. Tendo como objetivo principal verificar a sua eficácia como regime terapêutico "standard", que alcance os resultados considerados razoáveis, sem oferecer um maior risco ao paciente.

Material e métodos

Crítérios de inclusão - Foram incluídos todos os pacientes registrados no Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte entre 01 de novembro de 1987 e 31 de agosto de 1992 preenchendo os seguintes critérios:

- 1) Plasmocitose em biópsia óssea ou no mielograma (acima de 30%), segundo os critérios do SWOG (South Western Oncology Group) para mieloma múltiplo; e
- 2) Ter sido submetido a pelo menos um ciclo do esquema quimioterápico proposto.

Dos 56 casos registrados, quatro foram excluídos pelos seguintes motivos: um por não preencher os critérios de mieloma múltiplo, e sim de plasmocitoma solitário; dois eram portadores de linfoma plasmocitóide; um iniciou o primeiro ciclo de quimioterapia e transferiu-se, a partir do D2 de quimioterapia, para outro serviço de oncologia, tendo mudado o esquema quimioterápico proposto imediatamente. Não foram excluídos os pacientes (quatro ao todo) que vieram ao óbito no início do tratamento (primeiros 45 dias), mesmo considerando-se que esses pacientes morreram sem que a quimioterapia pudesse beneficiá-los. Eles foram incluídos e considerados como falha no tratamento.

Avaliação pré-tratamento - Em todos os pacientes incluídos foram realizadas análise completa do eritrograma, provas de função hepática, provas de função renal, eletroforese de proteínas ou imunoeletroforese de proteínas (quando disponível), pesquisa de proteinúria de Bence Jones, exames radiológicos do tórax e

esqueleto, mielograma e/ou biópsia de crista ilíaca, sendo estas avaliadas segundo os critérios histopatológicos propostos por B. Bartl [2]. A dosagem de cálcio não foi realizada rotineiramente em nosso serviço e, portanto, não pode ser avaliada como fator que possa ter interferido no prognóstico.

Estadiamento - Os pacientes foram estadiados conforme proposto por Cuzick e cols. [10]. Em alguns casos nem todos os itens eram disponíveis para o estadiamento, porém todos foram estadiados preenchendo ao menos um dos critérios adequadamente.

Tratamento realizado - Os pacientes foram submetidos a quimioterapia com Vincristina, 2,0 mg de dose total, IV, no 1º dia; Ciclofosfamida, 100 mg/m²/dia, VO; Melfalan, 4 mg/m²/dia, VO; Prednisona 100 mg de dose total/dia, VO, todos do 2º ao 5º dia. Os ciclos eram repetidos a cada 28 dias, ou conforme a toxicidade medular, adiando-se a quimioterapia em sete dias ou mais, se necessário. O esquema foi mantido por 24 meses no máximo, não foram realizados alternância de drogas nem esquemas de manutenção.

Vinte e seis pacientes foram submetidos a radioterapia paliativa, seja antiálgica, descompressiva ou quando o risco de fratura patológica era iminente. A maioria dos pacientes apresentou melhora com a irradiação e, nesses casos, o critério de melhora do PS como avaliação de resposta não foi utilizado, considerando-os apenas estáveis quando nenhum outro critério foi preenchido.

Análise dos resultados - Os pacientes foram avaliados retrospectivamente através de dados anotados em prontuário do Serviço e compilados em banco de dados no programa EPI INFO. Posteriormente, os dados de sobrevida foram analisados através do método de cálculo de sobrevida de Kaplan-Meier, sendo feita análise univariada dos fatores prognósticos considerados importantes. A análise multivariada não foi realizada por ter sido encontrado apenas um fator prognóstico com significância estatística.

Avaliação de resposta - Os critérios de resposta utilizados foram a redução do componente M no sangue ou na urina, ou redução das áreas de osteólise, ou redução da infiltração medular por plasmócitos; ou melhora do performance status em pelo menos dois itens. Quando um desses critérios fosse preenchido seria necessário também haver melhora da anemia, hipercalemia e da função renal e não haver aumento das lesões líticas em número ou tamanho. Foram considerados em Remissão Completa (RC) os pacientes que apresentassem ao menos um dos seguintes critérios: desaparecimento da infiltração medular, redução das lesões líticas em pelo menos 75%; redução do componente M em pelo menos 75%. Foram considerados em Remissão Parcial (RP) os que apresentassem ao menos um dos critérios: redução de 50% da infiltração medular, redução em pelo menos 50% das lesões líticas;

redução de pelo menos 50% do componente M e melhora de pelo menos dois itens na escala de Performance Status (PS) da OMS. Foram considerados como Doença Estável (DE) os pacientes em que nenhum desses critérios fossem preenchidos adequadamente porém com estabilização ou melhora clínica evidente (incluindo: melhora do PS, melhora da anemia, ou da função renal, ou da hipercalemia). Os pacientes que apresentassem piora clínica ou piora em um dos critérios acima citados eram considerados como Não Resposta (NR). O aparecimento de fraturas patológicas não foi considerado progressão da doença, considerando que esta pode ocorrer independentemente da resposta.

Toxicidade - A toxicidade foi definida de acordo com os critérios da OMS sendo considerada a toxicidade letal como Grau 5. Os registros foram feitos apenas a partir da pior toxicidade em cada paciente. O número total de episódios de toxicidade não foi calculado.

Características dos pacientes - O estadiamento dos pacientes apresentou uma distribuição concentrada nos estádios mais avançados, conforme visto na Tabela 1. Dessa forma, a análise do estadiamento como fator prognóstico não foi possível, não sendo encontrada significância estatística na diferença de sobrevida. Outras análises também foram prejudicadas por esse dado. O grupo como um todo apresentou, conforme visto na Tabela 1, uma idade mediana acima de 58 anos, e, em geral, uma performance ruim. Além disso, mais da metade dos pacientes apresentavam insuficiência renal. Noventa por cento dos casos foram estadiados como IIIA ou IIIB pelo método do SWOG e 88% como III pelo de Cuzick.

Ao fechamento do estudo apenas 15 pacientes estavam vivos (30%), todos os outros estavam mortos ou perdidos. Houve apenas um óbito não relacionado com a doença, que foi censurado no seguimento. O tempo de seguimento mediano de todo o grupo de pacientes foi de 21 meses e, apenas dos pacientes vivos, é de 40 meses. Dos sete pacientes com seguimento maior que 41 meses, a sobrevida mediana é de 55 meses. Oito (15,0%) pacientes estão perdidos e foram censurados no seguimento.

Resultados

De todos os pacientes incluídos, 32 foram considerados com resposta avaliável. No restante, não foram encontrados dados suficientes nos prontuários clínicos para se definir resposta dentro dos critérios propostos. Estes pacientes foram considerados com doença estável (DE - 20 pacientes). No grupo de DE, houve um grande número de casos em que a melhora do PS poderia ter sido atribuída à Radioterapia, e portanto o PS não foi considerado como índice de resposta ao tratamento quimioterápico, conforme dito anteriormente. Os pacientes com resposta avaliável se dividiram da seguinte forma: Resposta Completa (RC): sete pacientes; Resposta Parcial (RP): 12 pacientes; e Não Resposta (NR): 13 pacientes.

A sobrevida mediana para todos os pacientes foi de 41 meses, como mostra o Gráfico 3. A sobrevida medi-

Tabela 1. Características dos pacientes

Pacientes	Nº	%	Comentário
Total de pacientes:	52	100	
Idade:			
Mediana	58	-	
Variação	29 a 71 anos	-	
Sexo:			
Masculino	26	50	
Feminino	26	50	
Raça:			
Negra	25	48,2	
Branca	24	46,1	
Outras	3	5,7	
Performance			
Status (ECOG):			
1-2	17	32,7	
3	19	35,6	3 + 4 =
4	16	31,7	67,3%
Estadiamento:			
SWOG			
I-II	5	9,6	
IIIA	15	28,8	IIIA + IIIB =
IIIB	32	61,5	90,3%
CUZICKS			
I-II	6	12,0	
III	46	88,0	
Função renal:			
Normal	17	32,7	
Alterada	35	67,3	
Hemoglobina:			
> 10,0 g/dl	21	40	
< 10,0 g/dl	31	60	
Radioterapia:	25	48,2	

ana dos pacientes em RC não foi significativamente melhor ($P > 0,10$) que a dos com RP ou DE, com 52, 41 e 29 meses respectivamente. A sobrevida livre de recidiva apenas para os pacientes em RC e RP é de 40 meses e não influenciou na sobrevida global.

Foram feitas análises univariadas dos seguintes fatores prognósticos considerados importantes em outros estudos de mieloma múltiplo: estadiamento (SWOG e MRC), idade, função renal, hemoglobina e PS. Apenas a idade alcançou valor significativo de P. Os pacientes com menos de 50 anos tiveram um melhor prognóstico em relação aos com mais de 50 anos, com sobrevida mediana de 18 meses x 52 meses ($p = 0,0063$). Os fatores estudados estão na Tabela 2, onde observamos o valor de P para cada um dos itens. Foram estudados também os fatores prognósticos relacionados com o tipo histológico, classificando-os através de biópsia de crista ilíaca. Sendo definidos como: intersticial + placas; intersticial + nódulos; nodular, compacta e sarcomatosa. A diferença de sobrevida analisada por esses critérios também não foi significativa ($p = 0,19$). Como o número de dados histopatológicos disponíveis não foi suficiente, pois apenas 23 pacientes tinham realizado a biópsia da crista ilíaca, esse fator não pôde ser avaliado adequadamente.

Tabela 2. Análise univariada dos fatores prognósticos

Fator prognóstico (Kaplan-Meier)	Sobrevida mediana (Cox-Mantel)	Valor de P	Observações:
Idade:			
> 50 anos	18 meses	p = 0,0063	s
< 50 anos	52 meses		
Função renal:			
Normal	47 meses	p = 0,34	ns
Alterada	23 meses		
Performance Status:			
1 - 2	23 meses	p = 0,87	ns
3 - 4	41 meses		
Hemoglobina:			
> 10,0 g/dl	47 meses	p = 0,23	ns
< 10,0 g/dl	23 meses		
SWOG			
I-II	não avaliável	p = 0,16	ns
IIIA	47 meses		
IIIB	23 meses		
CUZICK			
I-II	52 meses	p = 0,84	ns
III	41 meses		

s = significativo; ns = não significativo.

Dezesseis (30%) pacientes foram submetidos a tratamento de 2ª linha, sendo um deles por toxicidade extrema ao VMCP, tendo iniciado monoquimioterapia após quatro ciclos com o esquema. Três desses pacientes apresentaram sobrevida superior a 10 meses.

A principal toxicidade no estudo foi hematológica, sendo responsável por dois dos quatro óbitos relacionados ao tratamento, ambos por choque séptico, decorrente de infecção associada a neutropenia. Um único óbito foi por toxicidade gastrointestinal, com diarreia e vômitos, seguido de desidratação e distúrbio eletrolítico, com choque hipovolêmico e óbito. Uma paciente morreu por tromboembolismo pulmonar decorrente de um catéter de uso permanente que, rompido a sua cânula, esta alojou-se na artéria pulmonar. A taxa de toxicidade letal relativamente alta (7,6%) está relacionada, provavelmente, com um pior suporte clínico dado aos pacientes ao início do estudo (dois óbitos em neutropenia durante os 12 meses iniciais). Com o estabelecimento de um tratamento mais adequado para as infecções com neutropenia, e no mieloma em particular, às pneumonias, não tivemos mais óbitos com neutropenia associada. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não nos é possível retirar uma conclusão mais satisfatória. Um outro paciente foi ao óbito pelo fato de ter feito uso de mostarda fenilalanina por 30 dias consecutivos, contrariando a prescrição médica de uso por apenas quatro dias, foi considerado violação grosseira do protocolo e não incluído como toxicidade relacionada ao tratamento (mas incluído na sobrevida global). Sofreu toxicidade medular grave com sepse e morte.

Os índices de toxicidade de todos os pacientes foram o seguinte, considerando-se apenas o pior episódio (Escala da OMS): Grau 0: 1,9%; Grau 1: 32,7%; Grau 2: 27%; Grau 3: 27%; Grau 4: 3,8% e Grau 5 (toxicidade letal): 7,6% dos pacientes. Os Gráficos 1 e 2 são referentes à toxicidade global e a cada tipo de toxicidade, respectivamente.

Discussão

O tratamento do mieloma teve seu marco no final da década de 60, quando a poliquimioterapia com mostarda fenilalanina e prednisona (MP) obteve resultados significativamente melhores que os apresentados até então. Dessa época até a atualidade, muita controvérsia tem surgido quanto ao esquema quimioterápico ideal e quanto aos objetivos do tratamento. Os resultados com MP variam entre 35 e 55% com sobrevida mediana de dois a três anos na grande maioria dos estudos. A insatisfação gerada por esses dados levou os principais grupos cooperativos em atividade a desenvolver esquemas terapêuticos mais agressivos, baseados na teoria de Goldie-Coldman. Em 1983, o SWOG apresentou um estudo com significativa melhora tanto na resposta global quanto na sobrevida dos pacientes, com esquema de poliquimioterapia alternada (PQTA), utilizando oito drogas. Em seguida o MRC apresentou resultados similares. No entanto, outros estudos não puderam demonstrar que a quimioterapia mais agressiva é melhor que MP.

O mieloma múltiplo é, até o momento, uma doença incurável. A utilização de esquemas mais agressivos aumenta moderadamente a morbidade do tratamento e consideravelmente seus custos, além de requerer uma adesividade maior do paciente, exigindo visitas mais freqüentes ao médico e sessões mais intensivas de quimioterapia. Considerando-se o ganho obtido na sobrevida com o esquema alternado, haveria uma tendência a utilizá-lo cada vez mais. Porém, a não confirmação desses dados em estudos subseqüentes manteve a questão em dúvida: se é conveniente, tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde, que se utilize um tratamento "standard" de custo e morbidade mais elevados, cujos resultados não são uniformemente superiores. A Tabela 3 mostra os resultados obtidos em estudos comparativos randomizados e o resultado do estudo atual.

A PQTA tem demonstrado ser capaz de induzir um maior número de remissões e, em alguns estudos, aumentado a sobrevida. Porém, a melhora tem sido notada principalmente nos pacientes com EC III, em particular os com insuficiência renal associada. Os resultados de diversos estudos randomizados comparando PQTA com MP apresentam uma larga margem separando a melhor da pior sobrevida. Para o tratamento com MP a sobrevida mediana varia entre 19 e 42 meses; para a PQTA, varia de 21 a 44 meses (Bergsagel, 1988) [4]. Como se pode observar esses resultados são muito próximos, e não se pode dizer se de fato há benefício com a PQTA. Uma variação de mais de 20 meses entre os resultados com um mesmo esquema sugere, não que o esquema não seja adequado, mas sim que o estadiamento e os fatores prognósticos utilizados não sejam satisfatórios. Além da PQTA, os moduladores

de resposta têm sido utilizados com resultados pouco animadores.

Os critérios utilizados por nós no presente estudo refletiram essa inadequação: apenas a idade foi significativamente importante para a sobrevida dos pacientes. Todos os outros fatores não obtiveram significância, havendo apenas uma certa tendência de que alguns dados seriam significativos. Por se tratar de um grupo quase homogeneamente ruim, com performance baixo, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas generalizadas, subdivisão por fatores prognósticos não foi possível, pois os critérios não foram suficientemente sensíveis. No entanto, o resultado da sobrevida mediana ficou dentro dos resultados que são considerados "bons" na literatura (Vide Tabela 3).

É provável que se possa definir, com mais rigor, quais serão os pacientes com pior prognóstico de quais os com melhor, quando outros critérios estiverem disponíveis. A função renal, o número de lesões ósseas, anemia, hipercalemia e a quantidade de proteína M parecem não ser capazes de subdividi-los a contento, tanto no nosso, quanto em outros estudos já publicados. Novos critérios têm sido buscados, alguns com sucesso. A subclassificação histológica conforme idealizado por B. Bartl, o grau de infiltração medular e o grau de diferenciação, o "Label Index", o mieloma múltiplo de IgA, a β -2 microglobulina, idealizam novas formas de abordagem que podem significar uma melhor estratificação dos doentes e, portanto, a possibilidade de uma melhor adequação terapêutica no futuro [9, 16]. O uso de transplante autólogo de medula óssea com altas doses de quimioterapia tem apresentado resultados mais satisfatórios, ainda que com um pequeno número de casos.

Tabela 3. Estudos comparados no tratamento do mieloma múltiplo com poliquimioterapia x MP.

Estudo	Nº pacientes	Sobrevida a 2 anos (%)		Sobrevida Mediana	
		M + P	QT combinada	M + P	QT combinada
Peest* - 1982	320	87	71	50 m	42 m
Montalban - 1978	39	70	50	41 m	24 m
Alexenian - 1977	106	62	55	38 m	27 m
Boccadoro - 1983	304	58	62	32 m	37 m
Hjorth* - 1983	162	62	56	33 m	27 m
Salmon - 1977	246	48	67	23 m	43 m
Pavlovsky - 1977	260	73	71	50 m	42 m
Cohen - 1972	373	66	65	36 m	36 m
Harley - 1972	250	49	52	24 m	26 m
Bergsagel - 1973	364	51	55	25 m	29 m
Estudo atual - 1987	52		36		41 m

Modificado de Gregory, 1992.

* uso de VMCP com esquema de poliquimioterapia.

Um outro aspecto importante é quanto ao uso de melfalan em pacientes com insuficiência renal, onde sua eliminação pode ser imprevisível, induzindo a uma toxicidade também imprevisível. Os pacientes com insuficiência renal, ou com doença mais avançada, parecem realmente se beneficiar de esquemas que contêm mais drogas, sem que se tenha uma noção exata de qual o motivo. No nosso caso, a idéia também se adequa, pois tivemos 90% dos pacientes estadiados como III, sendo quase 70% com alterações na função renal, enquanto nos estudos europeus e americanos o índice de doentes com insuficiência renal ao diagnóstico está em torno de 20%. Pelos resultados similares aos encontrados com PQTA, para os pacientes com estágios mais avançados da doença, o uso de VMCP significa uma possível adequação do esquema da mesma maneira que a PQTA para esses casos. No entanto, a toxicidade foi similar mas o custo significativamente mais baixo. Da mesma forma, a adesividade ao tratamento se torna mais fácil, necessitando a vinda do paciente ao Hospital apenas uma vez ao mês, quando em condições normais. Ao melfalan e a ciclofosfamida, também têm-se atribuído associação a uma maior incidência de leucemia aguda e mielodisplasia após o seu uso; e, pelos resultados dos dois primeiros estudos do MRC, relacionado com a quantidade de droga utilizada [4].

Existe uma tendência dentro da oncologia de se "confundir hipóteses que estão sendo testadas com fatos bem estabelecidos" (D. Bergsagel, 1988) [4]. No tratamento do mieloma múltiplo a poliquimioterapia, seja alternada ou não, ainda consiste em uma hipótese de tratamento, supondo-se que seria mais adequada que a monoquimioterapia ou o uso de apenas duas drogas. A possibilidade de se usar doses maiores de uma droga ativa ao usá-la isoladamente é tentador. Usar doses menores para que uma outra droga menos ativa possa ser adicionada provoca uma certa dúvida. No mieloma múltiplo, provavelmente tanto a poliquimioterapia quanto o MP são eficazes por permitir que se utilizem, ou uma droga bastante ativa (melfalan) em doses adequadas, ou a associação de outras drogas, igualmente ativas, em doses menores, que se obtém um resultado final similar. Os resultados da PQTA, VMCP e MP indicam apenas que, nas duas últimas décadas, o tratamento do mieloma múltiplo fez poucos progressos. Por outro lado, também aprendemos que nos casos em que há limitação ao uso de melfalan, a poliquimioterapia é mais adequada, por evitar uma toxicidade desnecessária e imprevisível. Também já sabemos que o melfalan em altas doses ($140,0 \text{ mg/m}^2$) é capaz de induzir respostas num número maior de pacientes.

Os resultados aqui apresentados permanecem entre os dois extremos, o esquema oferece um maior nú-

mero de drogas ativas para o tratamento, não necessitando elevar o custo e a adesividade ao tratamento.

A poliquimioterapia alternada (PQTA), até o momento, tem funcionado como um grande atrativo à criação de novos esquemas, sem no entanto ter apresentado resultados suficientemente convincentes - exceto para o tratamento de doença de Hodgkin; onde, atualmente, voltam a pairar dúvidas sobre a sua superioridade. No tratamento do mieloma múltiplo nos parece que, pelo menos até o surgimento de novos fatores prognósticos com relevância, a PQTA não é superior aos esquemas mais simples e que o MP também não é adequado para os pacientes mais graves, principalmente os com insuficiência renal. O VMCP se mostrou eficaz e tolerável para os pacientes deste estudo, que fazem parte do grupo onde o MP não é adequado e a PQTA vem sendo utilizada. Sendo uma alternativa bastante razoável no tratamento "standard" do mieloma múltiplo.

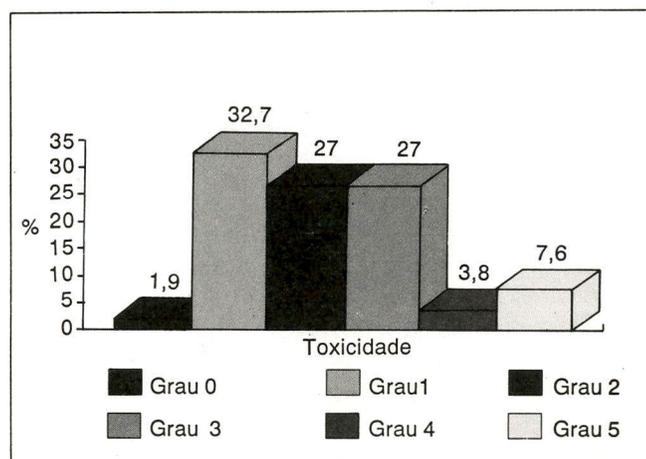


Gráfico 1. Toxicidade apresentada pelos pacientes no tratamento com VMCP - critérios da OMS (5 = óbito).

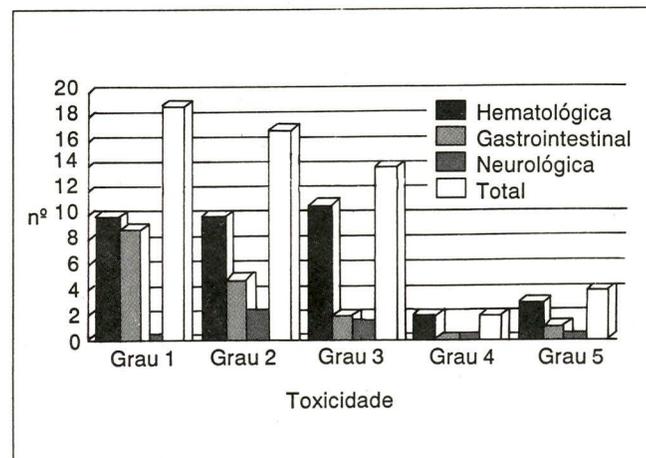


Gráfico 2. Número de episódios de toxicidade apresentados por cada tipo de toxicidade. (Apenas o pior episódio foi relatado para cada tipo de toxicidade)

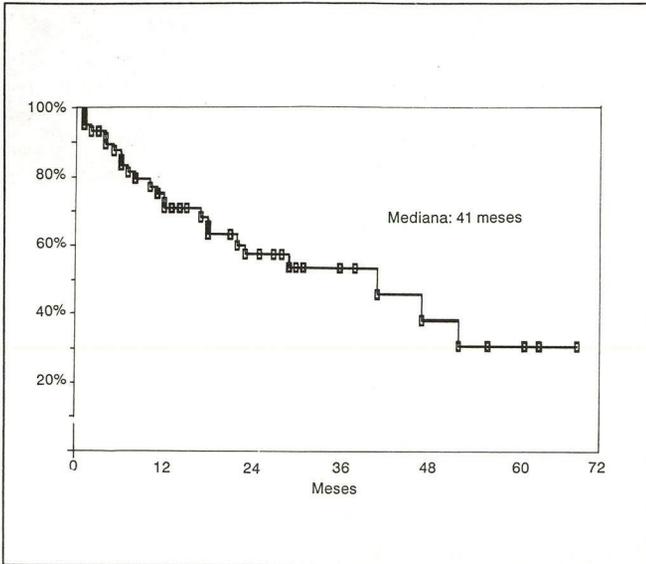


Gráfico 3. Sobrevida global dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier.

Summary

Fifty-two patients were treated for multiple myeloma between November 1987 and August 1992 at the Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte General Hospital with VMCP (vincristine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone) every 28 days. Twenty-six patients with bone lesions received palliative radiotherapy. Fifteen (28.8%) were stage IIIA; 32 (61.5%) stage IIIB; five (7.6%) stage I and II by the Salmon and Durie staging system, as used by the SWOG. The response criteria used, when available, was also the proposed by SWOG. Seven patients reached the complete remission, 12 partial remission, 20 had stable disease and 13 had progressive disease. The overall survival was 41 months. Toxicity was well tolerated in the majority of the group. Grade 3-4 toxicity was reached at least once in 30.8%. Three patients died of neutropenic sepsis and 1 of gastrointestinal toxicity. Eight patients are lost of follow-up. The authors considered the actual regimen safe and with satisfactory results.

Key words: multiple myeloma; chemotherapy; prognostic factors

Referências bibliográficas

- ALEXANIAN R, SALMONS S, BONNET J et al. Combination therapy for multiple myeloma. *Cancer* 1977; 49: 2765.
- BARTL R, FRISCH B, FATEH-MOGHADAM A, KETTNER G, SOMMERFIELD W. Histologic classification and staging of multiple myeloma: a retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 342.
- BERGSAGEL DE. Myeloma, melphalan and meta-analysis (Editorial). *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 178.
- BERGSAGEL DE. Chemotherapy of myeloma: Drug combinations versus single agents, an overview, and comments on acute leukemia in myeloma. *Hematol Oncol* 1988; 6: 159.
- BLADÉ J, SANMIGUEL JF, ALCALÁ A et al. Alternating combination VMCP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1165.
- BOCCADORO M, MARMONT F, TRIBALTO M et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination is not superior to melphalan and prednisone even in high risk patients. *J Clin Oncol* 1991; 9(3): 444.
- BOCCADORO M, PILERI A. Standard chemotherapy for myelomatosis: an area of great controversy. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992; 6(2): 371.
- BRUMINI R e cols. Câncer no Brasil - Dados Histopatológicos de 1976-1980, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982. Rio de Janeiro.
- CUZICK J, De STAVOLA BL, COOPER EH et al. Long term prognostic value of serum B2 microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol* 1990; 75: 506.
- CUZICK J, GALTON DAG, PETO R et al. MRC's Workint Party on Leukemia in Adults: Treatment comparisons in the third MRC myelomatosis trial. *Br J Cancer* 1980; 42: 823.
- DURIE BGM. Chemotherapy of Myeloma: SWOG Studies. *Hematol Oncol* 1988; 6: 141.
- DURIE BGM, DIXON DO, CARTER S et al. Improved survival duration with combination chemotherapy induction for multiple myeloma: a SWOG study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1227.
- DURIE BGM, SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell with presenting clinical features, response treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842.
- GREGORY WM, RICHARDS MA, MALPAS JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisone in the treatment of multiple myeloma: an overview of the published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 334.
- KELLY K, DURIE B, MacLENNAN A. Prognostic factors and staging systems for multiple myeloma: comparisons between the MRC and the SWOG. *Hematol Oncol* 1988; 6: 131.
- KYLE RA. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol* 1988; 6: 125.
- MacLENNAN ICM, KELLY K, CROCKSON RA, COOPER EH, CUZICK J, CHAPMAN C. Results of the MRC myelomatosis trials for patients entered since 1980. *Hematol Oncol* 1988; 6: 145.
- SALMON SE, CASSADY JR. Plasma cell Neoplasms. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 3rd Ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1989: 1853.