

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO VOLTA REDONDA
CURSO DE MEDICINA**

**GUILHERME MACIEL DA CUNHA LOPES
LUCAS CASALI BALIZA
PAULO VITOR PERMINIO CARVALHO**

**ANÁLISE DA TERAPIA INICIAL NO TRATAMENTO DO MM PARA PACIENTES
INELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**VOLTA REDONDA
2023**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO VOLTA REDONDA
CURSO DE MEDICINA**

**GUILHERME MACIEL DA CUNHA LOPES
LUCAS CASALI BALIZA
PAULO VITOR PERMINIO CARVALHO**

**ANÁLISE DA TERAPIA INICIAL NO TRATAMENTO DO MM PARA PACIENTES
INELEGÍVEIS PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Módulo,
apresentado ao Programa do Curso de
Medicina, do Centro Universitário de Volta
Redonda – UniFOA, como requisito parcial à
obtenção do título em Medicina.

Orientador: Juliana Annete Damasceno

**VOLTA REDONDA
2023**

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica que consiste na proliferação de plasmócitos produtores de imunoglobulinas monoclonais dentro da medula óssea. Tal doença corresponde a cerca de 2% dos cânceres, o que a confere relevância. Em vista disso, muitos estudos têm sido realizados, no entanto, ainda não há um consenso na literatura sobre as melhores combinações terapêuticas. Diante disso, o presente artigo objetiva, por meio de revisão sistemática sem metanálise, descrever a sobrevida livre de progressão mediana das diferentes terapias presentes na literatura. Foi realizada uma busca ativa de bibliografias nas principais plataformas PubMed e Embase, com os descritores do MESH `multiple myeloma AND Therapeutics AND (bortezomibe OR ixazomib OR carfilzomib OR Cyclophosphamide OR daratumumab[nm] OR dexamethasone OR lenalidomide OR melphalan OR thalidomide) NOT bone marrow cell transplantation NOT Recurrence NOT leukemia`. Nas duas plataformas, aplicou-se os filtros: ensaios clínicos randomizados, últimos 6 anos (2017-2023) e idade superior ou igual a 18 anos. No total, foram feitas 2 buscas, obtendo 158 resultados no PubMed e 519 no Embase, dos quais 7 foram selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Foram selecionados artigos que abordavam terapia inicial para MM para pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com critério de inelegibilidade para transplante de medula óssea a partir dos critérios CRAB e ECOG PS 0-3. Os estudos TOURMALINE-MM2 e SWOG 077 com esquema Inibidores do Proteassoma (IP) + Lenalidomida e Dexametasona (Rd) demonstraram aumento da PFS mediana comparados ao esquema Rd, mas com resultados estatisticamente significativos apenas no SWOG 077. Os estudos ENDURANCE e CLARION comparam bortezomibe e carfilzomibe entre si e demonstraram que não há diferença estatística entre os dois medicamentos. O estudo FIRST demonstrou que o esquema Rd-R de Lenalidomida contínua é superior a Rd em ciclos, com dados estatisticamente significativos. Os estudos têm mostrado a superioridade de regimes que usam terapias combinadas com 3 ou até mesmo 4 drogas. No entanto, ainda não há consenso na literatura e cabe ao médico selecionar o esquema terapêutico. Em suma, fica evidente a necessidade de novos estudos na área a fim de definirmos o melhor protocolo terapêutico a ser empregado.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo, Tratamento primário, Quimioterapia de Indução.

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is a hematological malignancy that consists of the proliferation of plasma cells producing monoclonal immunoglobulins within the bone marrow. This disease accounts for around 2% of cancers, which makes it relevant. In view of this, many studies have been carried out, however, there is still no consensus in the literature on the best therapeutic combinations. Therefore, the present article aims, through a systematic review without meta-analysis, to describe the median progression-free survival of the different therapies present in the literature. An active search of bibliographies was carried out on the main platforms PubMed and Embase, with the descriptors of MESH multiple myeloma AND Therapeutics AND (bortezomibe OR ixazomib OR carfilzomib OR Cyclophosphamide OR daratumumab[nm] OR dexamethasone OR lenalidomide OR melphalan OR thalidomide) NOT bone marrow cell transplantation NOT Recurrence NOT leukemia. On both platforms, the filters were applied: randomized clinical trials, last 6 years (2017-2023) and age greater than or equal to 18 years. In total, 2 searches were carried out, obtaining 158 results in PubMed and 519 in Embase, of which 7 were selected after applying the inclusion and exclusion criteria. Articles were selected that addressed initial therapy for MM for patients aged 18 years or older with ineligibility criteria for bone marrow transplantation based on the CRAB and ECOG PS 0-3 criteria. The TOURMALINE-MM2 and SWOG 077 studies with Proteasome Inhibitors (PI) + Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) regimen demonstrated an increase in median PFS compared to the Rd regimen, but with statistically significant results only in SWOG 077. The ENDURANCE and CLARION studies compare bortezomibe and Carfilzomib among themselves and demonstrated that there is no statistical difference between the two drugs. The FIRST study demonstrated that the Rd-R regimen of continuous Lenalidomide is superior to Rd in cycles, with statistically significant data. Studies have shown the superiority of regimens that use combination therapies with 3 or even 4 drugs. However, there is still no consensus in the literature and it is up to the doctor to select the therapeutic regimen. In short, the need for new studies in the area is evident in order to define the best therapeutic protocol to be used.

Keywords: Multiple Myeloma, Primary Treatment, Induction Chemotherapy.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	7
3. REFERENCIAL TEÓRICO	9
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSSÃO	18
6. CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	22

Lista de Tabelas

Tabela 1 - ECOG Performance Status.....	11
Tabela 2 - Características dos estudos selecionados.....	12

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa	9
Figura 2 - Grupo 1 IP + Rd versus Rd	14
Figura 3 - Grupo 2 comparação entre bortezomibe e carfilzomibe.....	16
Figura 4 - Grupo 3 comparação entre lenalidomida contínua e em ciclos.....	17

1. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma condição neoplásica em que os pacientes apresentam uma proliferação de plasmócitos clonais produtores de imunoglobulinas monoclonais, principalmente IgA e IgG, que se originam da linhagem de linfócitos B pós germinais e afetam negativamente a homeostase dos pacientes após se multiplicar dentro da medula (KAZANDJIAN, D, 2016). Os sintomas mais comuns em pacientes com MM recém diagnosticados sintomáticos são: Anemia (73%), Dor óssea (58%), Creatinina elevada (48%), Fadiga/fraqueza generalizada (32%), Hipercalemia (28%), Perda de peso (24%). A observação desses quadros clínicos em conjunto pode contribuir para o diagnóstico de MM. (KYLE, R. A. et al, 2003).

É importante salientar que antes do paciente desenvolver o MM, o doente pode passar pelo estágio de gamopatia monoclonal e MM latente (PALUMBO, A.; ANDERSON, K., 2011). Nesse sentido, é de extrema importância saber os critérios de classificação da doença para fechar o diagnóstico.

Segundo dados extraídos do Instituto Nacional de Câncer por meio do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER), o Mieloma é o 14º (décimo quarto) câncer de maior incidência, sendo responsável por 1,8% dos casos de câncer nos Estados Unidos, com raridade expressiva quando comparado com outros cânceres. As estimativas do instituto para 2022 eram de 34.470 (trinta e quatro mil quatrocentos e setenta) novos casos de MM e 12.640 (doze mil seiscentos e quarenta) novas mortes decorrentes dessa doença, que tem maior incidência em homens do que em mulheres (8,8 casos por 100.000 pessoas x 5,9 casos por 100.000 pessoas) e em indivíduos de descendência Afro-americana com média de 7,1 casos por cada 100.000 (cem mil) pessoas. Os homens também são os que mais morrem por essa doença em comparação com as mulheres (4,0 mortes por 100.000 pessoas x 2,5 mortes por cada 100.000 pessoas), com um total médio de 3,2 mortes por cada 100.000 pessoas, com a faixa de idade para o óbito de 75-84 (setenta e cinco a oitenta e quatro) anos, o que representa 32,3% das mortes dos pacientes com Mieloma.

Além disso, segundo dados extraídos do Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER), o número de pacientes diagnosticados com MM se manteve estável ao longo dos últimos 30 anos, com mediana de 5,9 casos diagnosticados por 100.000 pessoas (5,4-6,8), dados que demonstram a prevalência da doença e, além disso, a sobrevida relativa após 5 anos do diagnóstico foi de apenas 57,9%, o que evidencia uma carência de tratamentos efetivos para os pacientes diagnosticados. Nesse contexto, é importante salientar que não há consenso na literatura que indica a melhor regime terapêutico. Dessa forma, justifica-se a demanda por busca de medicamentos e abordagens combinadas que sejam mais efetivas nos pacientes. Em vista disso, o presente estudo se demonstra relevante, uma vez que a análise desses novos estudos se faz necessária para atualizações em busca de resultados mais satisfatórios.

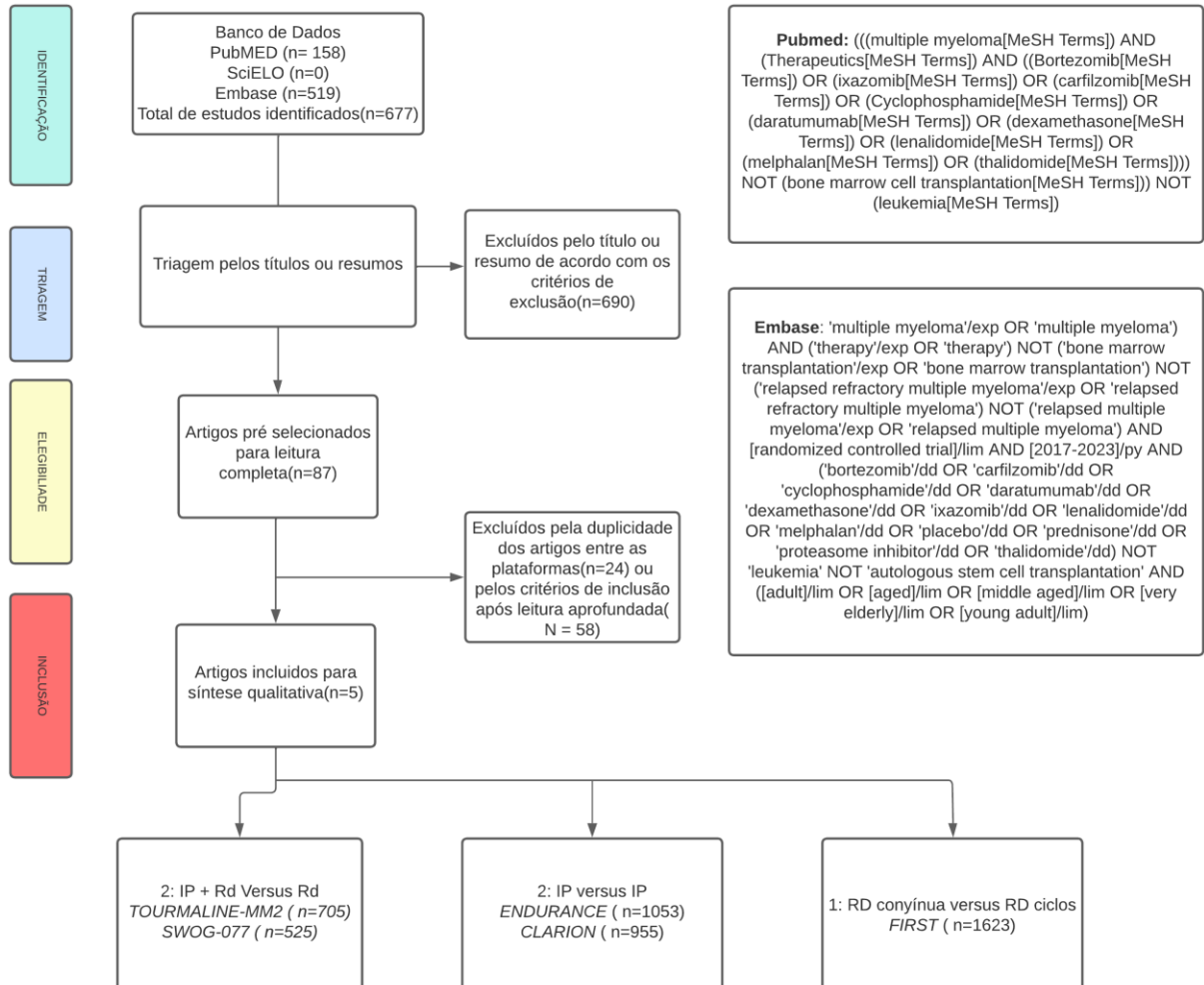
Objetivou-se, por meio de revisão sistemática sem metanálise, analisar as terapias iniciais em pacientes inelegíveis para transplante por meio de uma descrição da sobrevida livre de progressão mediana dos estudos presentes na literatura que usaram os fármacos do Manual de Oncologia Clínica (MOC) do Brasil.

2. METODOLOGIA

O artigo é uma revisão sistemática sem metanálise baseada em uma busca ativa de bibliografias nas duas principais plataformas de banco de dados PubMed e Embase, utilizando os descritores do MESH `multiple myeloma AND Therapeutics AND (bortezomibe OR ixazomib OR carfilzomib OR Cyclophosphamide OR daratumumab[nm] OR dexamethasone OR lenalidomide OR melphalan OR thalidomide) NOT bone marrow cell transplantation NOT Recurrence NOT leukemia`. Importante ressaltar que os termos “ixazomib”, “carfilzomib” e “daratumumab” entram na categoria “conceito suplementar” do MESH e foram adaptados para entrar na busca. Nas duas plataformas, os artigos foram filtrados com ensaios clínicos randomizados dos últimos 6 anos com pacientes com idade igual ou acima de 18 anos. A necessidade de aprovação do Comissão de Ética e Pesquisa foi dispensada. No total, foram feitas 2 buscas, obtendo 158 resultados no PubMed e 519 no Embase, dos quais 5 foram selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. De um total de 677 artigos, após leitura dos títulos ou resumo, foram selecionados 87 para leitura completa, dos quais 24 foram eliminados por

duplicidade. Após essa seleção, foi realizada a elegibilidade dos artigos aplicando-se os critérios de inclusão que incluiu 5 artigos dos 63 analisados. Os critérios de exclusão foram artigos que tinham o foco em qualidade de vida (4,62%), mieloma refratário ou recidivante (18,69%), transplante de medula óssea (17,15%), tratar efeitos colaterais provocados pelos tratamentos para MM (7,13%), fármacos ausentes no MOC (4,24%), amiloidose (4,43%), biomarcadores ou genética (1,54%), custo-benefício dos tratamentos (1,54%), farmacocinética ou bioequilíbrio (1,73%), seleção de pessoas para participação em pesquisa clínica (1,16%), outros critérios menos relevantes (10,98%) e artigos que não eram ensaios clínicos randomizados de fase 3 (4,43%). Os critérios de inclusão foram: MM recém-descoberto, terapia inicial/de indução para MM, pacientes inelegíveis para transplante, > ou = 18 anos, score PS 0-2, critérios CRAB, artigos que utilizaram protocolos com os medicamentos assinalados nas terapias indicadas pelo Manual de Oncologia Clínica do Brasil (bortezomibe, lenalidomida, talidomida, dexametasona, prednisona, daratumumabe, mephalan, carfilzomibe, ciclofosfamida e ixazomibe) e estudos de fase 3.

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa



FONTE: Autores (2023)

3. REFERENCIAL TEÓRICO

A terapia de indução de Mieloma é um tipo de quimioterapia inicial que visa reduzir o número de células tumorais na medula óssea e na corrente sanguínea e reduzir os danos nos órgãos alvos (RAJKUMAR, S. V. 2022).

Com o advento de novas drogas terapêuticas para Mieloma, como drogas imunomoduladoras e inibidores de proteassoma, os tratamentos melhoraram em um nível exponencial. Tal eficácia tem sido associada ao mecanismo de ação dos medicamentos, visto que essas drogas têm como alvo o complexo cereblon ubiquitina

ligase, que leva a efeitos antitumorais precocemente e efeitos imunomoduladores benéficos para o controle tumoral a longo prazo (JACKSON, G. H. et al, 2021).

As drogas imunomoduladoras, como a lenalidomida, talidomida e ciclofosfamida, se mostraram eficientes na terapia de indução quando comparados os pacientes que utilizaram esses medicamentos com os que não tiveram esses fármacos adicionados ao seu esquema terapêutico. Nesses casos, a lenalidomida se mostrou menos tóxica, com menos efeitos adversos no geral, o que a torna mais vantajosa para tratamentos a longo prazo em relação a talidomida (JACKSON, G. H. et al, 2021).

Os inibidores do proteassoma são medicamentos de primeira linha para o tratamento de MM e agem no complexo ubiquitina proteassoma. O bortezomibe é um dos representantes dessa classe e foi o primeiro a ser aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) em 2003, seguido do carfilzomibe em 2012 e ixazomibe em 2015. Esses medicamentos são utilizados em associação geralmente a imunomoduladores como a lenalidomida e talidomida em diversos regimes para pacientes com MMRD e demonstram boa tolerabilidade e efetividade (FRICKER, 2020).

Um dos maiores desafios no tratamento dos pacientes com MM é a escolha da terapia correta. Existem diversas variáveis que podem influenciar nessa escolha e os resultados provenientes dessa decisão irão impactar diretamente na sobrevida e na qualidade de vida dos portadores de MM (ORLOWSKI *et al*, 2019).

A abordagem ideal para indução de MM ainda não foi muito bem definida. Entretanto, vários princípios foram estabelecidos como doses, posologias e certas combinações triplas que permitem induzir melhor tempo livre de progressão e sobrevida geral. Nessa revisão, encontramos tratamentos distintos que utilizam os medicamentos descritos no Manual de Oncologia Clínica (MOC): dexametasona, prednisona, lenalidomida, talidomida, ciclofosfamida, mephalan, ixazomibe, bortezomibe, carfilzomibe e daratumumabe.

Um dos maiores desafios no tratamento dos pacientes com MM é a escolha da terapia correta. Existem diversas variáveis que pode influenciar nessa escolha e os resultados provenientes dessa decisão irão impactar diretamente na sobrevida e na qualidade de vida dos portadores de MM (ORLOWSKI *et al*, 2019).

Ao considerar a melhor escolha terapêutica para tratar o MM, é importante avaliar a capacidade dos pacientes de tolerar a toxicidade dos medicamentos em oncologia e buscar uma proporção ideal para garantir o benefício do tratamento ao paciente. Com o intuito de padronizar a linguagem e internacionalizar protocolos de tratamento, foi desenvolvida a escala do Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) que avalia a aptidões de mobilidade e sintomas a fim de estimar o prognóstico e orientar o uso de tratamentos mais agressivos. (Simcock, R.; Wright, J., 2020)

Tabela 1 - ECOG Performance Status

ESCALA	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Totalmente ativo, capaz de continuar todo o desempenho pré-doença sem restrições
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
3	Capaz de um autocuidado limitado; confinado à cama ou cadeira por mais de 50% das horas de vigília
4	Completamente inativo; não pode realizar nenhum autocuidado; totalmente confinado à cama ou à cadeira
5	Morte

FONTE: Oken et al, 2023.

Os critérios CRAB fazem parte do diagnóstico do MM e remetem a hipercalemia (cálcio sérico 0-25 mmol/L acima do limite superior), insuficiência renal (clearance creatinina menor que 40ml/min), anemia (hemoglobina menor que 10g/dL ou 2g/dL abaixo da normalidade) e lesões ósseas líticas (uma ou mais constatadas por radiografia ou tomografia computadorizada) (RAJKUMAR, 2022). A idade é um dos principais fatores para realização do tratamento por transplante, assim como a vontade do paciente. Ao longo dos anos o corte de idade para elegibilidade era de menos de 65 anos (NTANANIS-STATHOPOULOS et al., 2020). Outro critério de avaliação para o transplante é o

International Staging System (ISS), que avalia 2 critérios principais, a beta 2 microglobulina e a albumina sérica. Além disso, o ISS também é definido pelo risco citogenético de cada paciente, que define como risco padrão a ausência das deleções ou translocações (PALUMBO et al., 2015).

Os fatores prognósticos mais relevantes de definição do quadro clínico no MM são: idade e fragilidade, estágio da doença definido pelo International Staging System (ISS) e anormalidade citogenéticas (del(17p), t(4,14) e t(14,16)), que são encontradas pelo exame FISH (Hibridação in situ por Fluorescência) (GREIPP, PR et al, 2005). Tais anormalidades cromossômicas implicam uma pior evolução da doença, com aumento das taxas de mortalidade e são fatores de suma importância na análise específica de cada paciente (SONNEVELD, P. et al 2016).

4. RESULTADOS

Os estudos analisados envolvem terapias diferentes. 2 estudos abordavam de forma comparativa regimes de Inibidores do Proteassoma (IP) + Lenalidomida e Dexametasona (Rd) versus Lenalidomida + Dexametasona (Rd). Outros 2 estudos comparavam inibidores do proteassoma entre si em diferentes regimes, e 1 estudo comparava Rd contínua *versus* Rd em ciclos.

Tabela 2 - Características dos estudos selecionados

Estudo	População (n)	Protocolo 1	Protocolo 2	Desfecho
TOURMALINNE-MM2	705	Ixazomibe-Rd	Rd	Aumento de 13,5 meses na mediana da PFS no grupo Ixazomibe-Rd
SWOG 077	525	VRd	Rd	Aumento da PFS mediana em 13 meses no grupo VRd
ENDURANCE	939	VRd	KRd	Aumento de 0,2 meses da PFS mediana no grupo VRd
CLARION	955	KMP	VMP	Aumento de 0,2 meses da PFS mediana no grupo KMP
FIRST	1623	Rd-R	Rd 18 ciclos	Aumento de 4,8 meses da PFS mediana no grupo Rd-R

FONTE: Autores (2023)

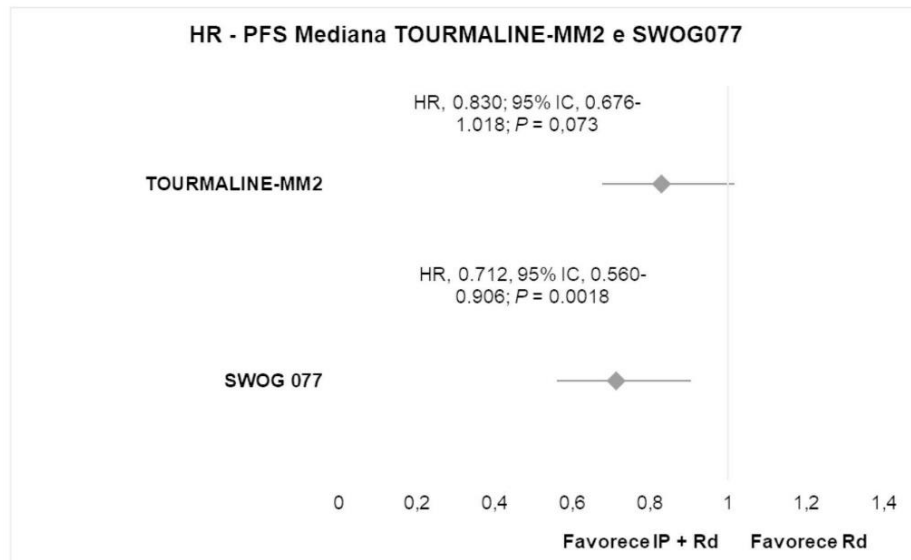
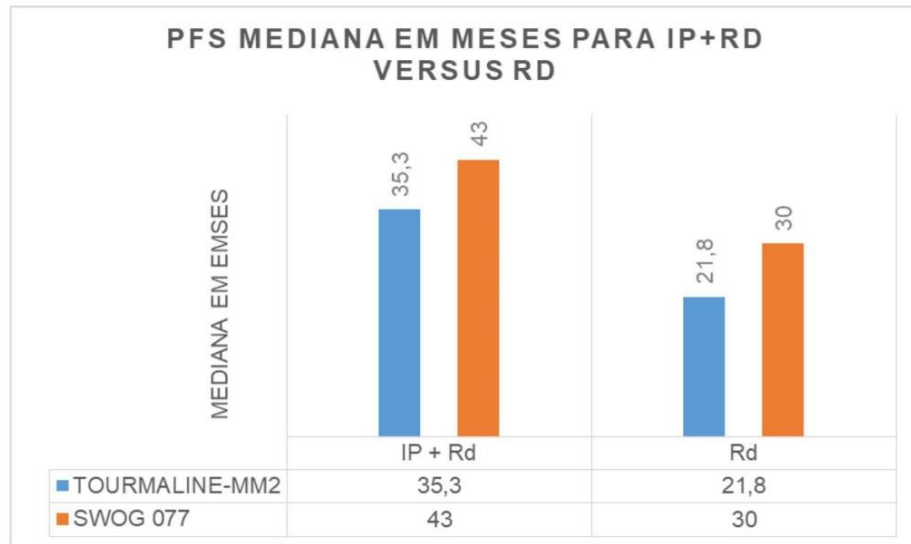
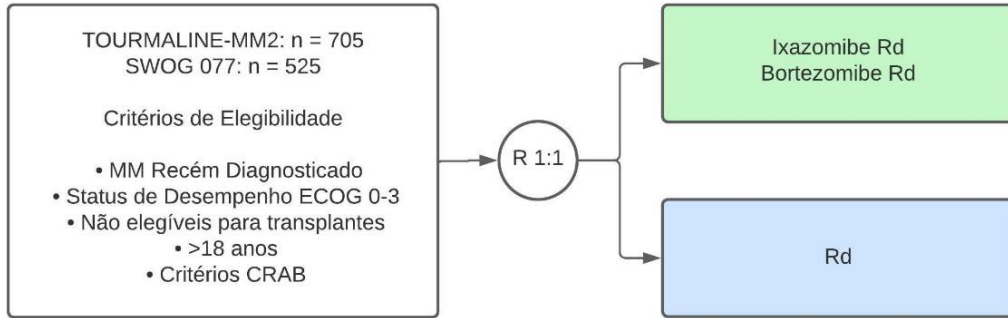
O estudo clínico randomizado *TOURMALINE-MM2* foi realizado com 705 pacientes (mediana de idade = 73.6 anos) randomizados em 1:1. O braço Ixazomibe-Rd com 351 pacientes e o Rd com 354 pacientes analisados como desfecho final a PFS mediana. No estudo *SWOG 077* a droga adicionada é o bortezomibe. Nesse estudo, 525 pacientes (mediana de idade = 63 anos) foram randomizados em 1:1, nos braços bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd) (n = 264) ou lenalidomida e dexametasona (Rd) (n = 261).

No *TOURMALINE-MM2* a PFS mediana para Ixazomibe-Rd *versus* Rd foi de 35,3 meses *versus* 21,8 meses (HR, 0.830; 95% IC, 0.676-1.018; *P* = ,073). No *SWOG 077* a PFS mediana foi de 41 meses para VRd *versus* 29 meses para Rd (HR, 0.712, 95% IC, 0.560-0.906; *P* = 0.0018).

Figura 2 - Grupo 1 IP + Rd versus Rd

Inibidores do Proteassoma + Rd versus Rd

• Ensaio Clínico Randomizado, Fase 3



FONTE: Autores (2023)

2 estudos comparam os inibidores do proteassoma bortezomibe e carfilzomib e entre si. No estudo *ENDURANCE* os dois IP foram comparados em associação ao esquema com lenalidomida e dexametasona, enquanto no *CLARION* foram comparados no regime mephalan e predinisona (Mp).

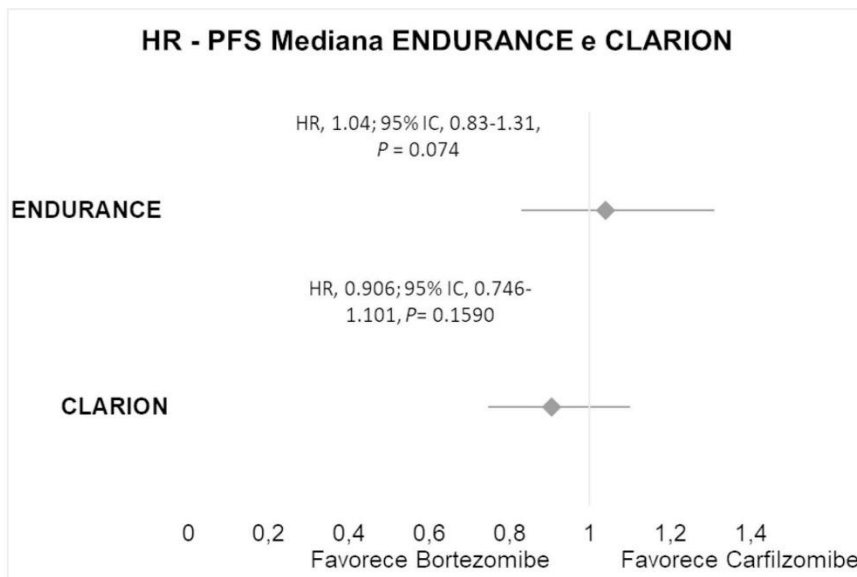
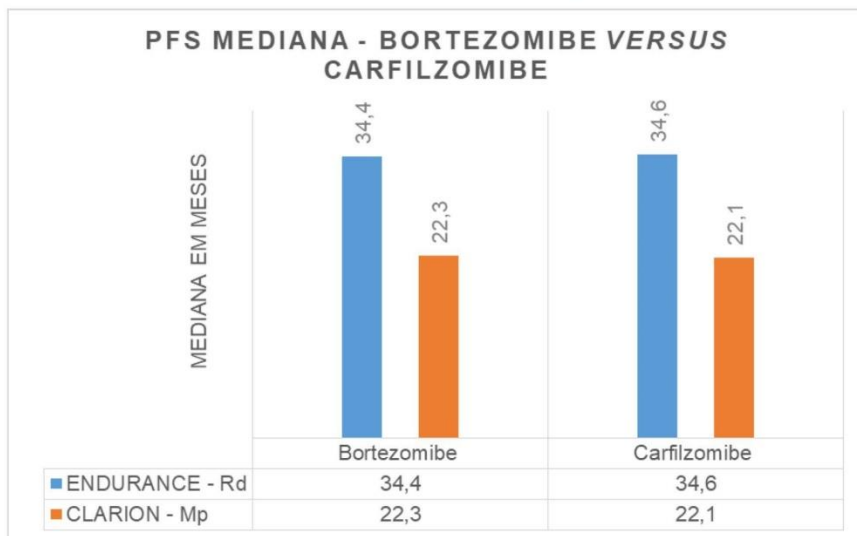
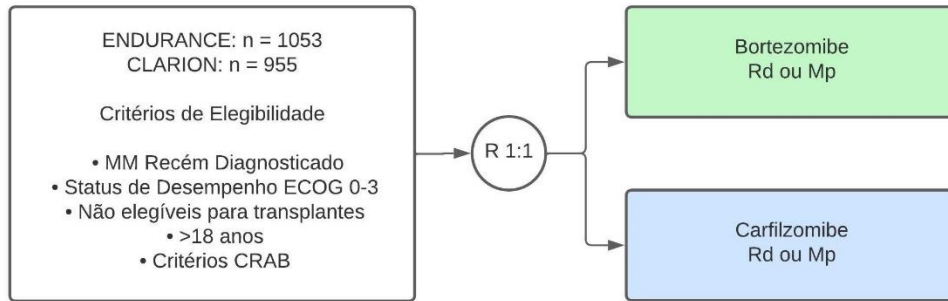
O estudo *ENDURANCE* avalia comparativamente a superioridade de KRd *versus* VRd. O grupo VRd foi tratado com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona em 12 ciclos de 3 semanas, enquanto o grupo KRd recebeu carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona por 9 ciclos de 4 semanas. Os pacientes foram randomizados de 1:1, com número inicial de 1087 pacientes (mediana de idade 65 anos), do qual em 1053 o tratamento foi iniciado, com 527 pacientes no grupo VRd e 526 no KRd. A PFS mediana do grupo VRd *versus* KRd foi de 34.4 meses *versus* 34.6 meses (HR, 1.04; 95% IC, 0.83-1.31, $P = 0.074$).

O estudo *CLARION* compara os regimes VMp com bortezomibe, mephalan e predinisona, e KMp com carfilzomibe, mephalan e predinisona. No total, 955 pacientes foram randomizados em 1:1 para os grupos VMp ($n = 477$) e KMp ($n = 478$), com mediana de idade de 72 anos. Os pacientes receberam tratamento randomizado por um máximo de 9 ciclos de 42 dias, ou até a doença progressiva ou toxicidade inaceitável, o que ocorresse primeiro. A PFS mediana foi de 22,3 meses *versus* 22,1 meses nos grupos KMp *versus* VMp (HR, 0.906; 95% IC, 0.746-1.101; $P = 0.1590$).

Figura 3 - Grupo 2 comparação entre bortezomibe e carfilzomibe

Bortezomibe e Carfilzomibe comparados em diferentes regimes

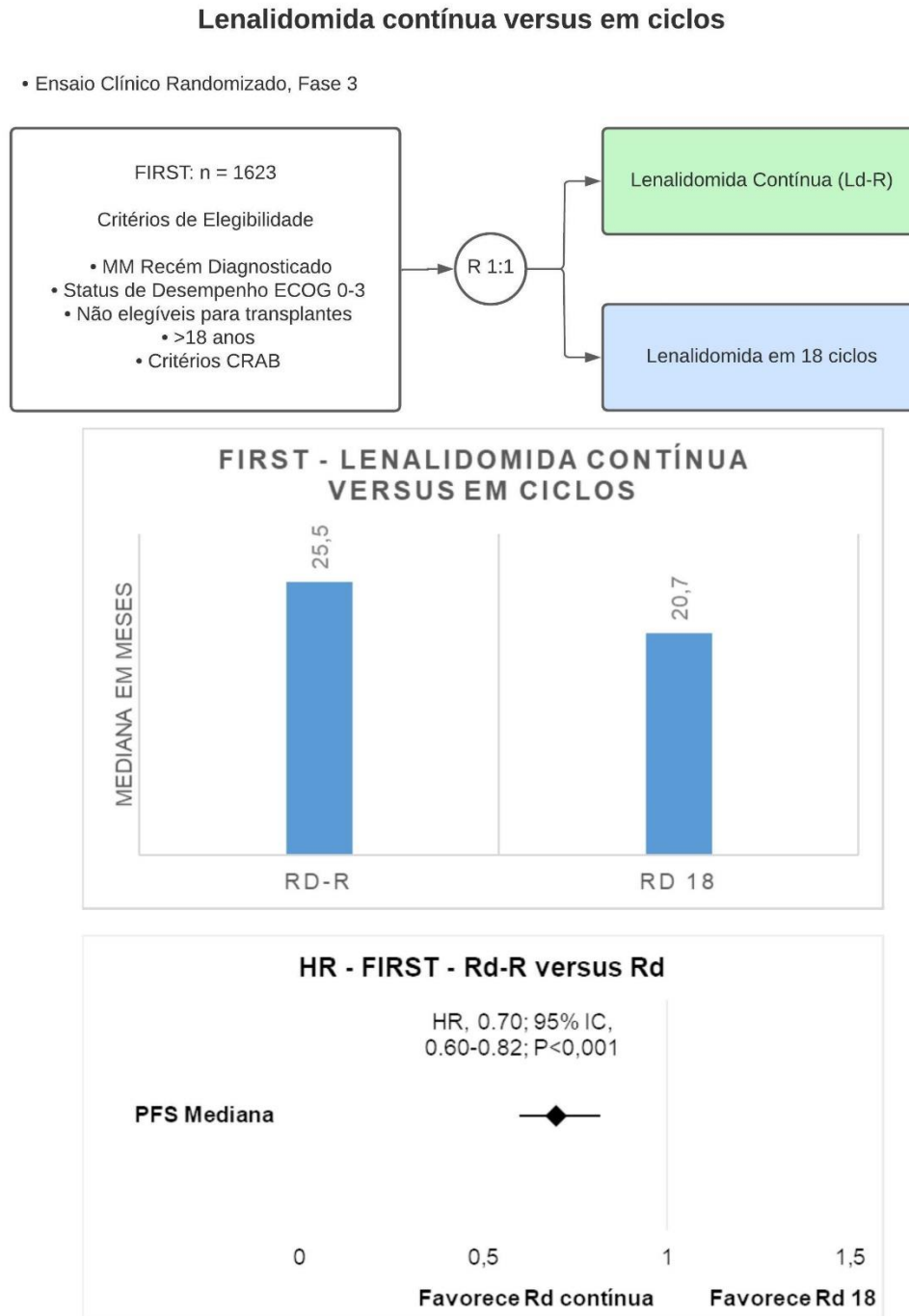
• Ensaio Clínico Randomizado, Fase 3



FONTE: Autores (2023)

O estudo *FIRST* analisa 3 braços diferentes com 1623 pacientes (mediana de idade 73 anos). Os braços de interesse analisados foram o Rd-R contínua (n = 535) e Rd por 18 ciclos (n = 541). A PFS mediana do grupo Rd-R foi de 25,5 meses *versus* 20,7 meses no Rd 18 (HR, 0.70; 95% IC, 0.60-0.82; P<0,001).

Figura 4 - Grupo 3 comparação entre lenalidomida contínua e em ciclos



FONTE: Autores (2023)

5. DISCUSSÃO

Atualmente existem diversas terapias disponíveis para o tratamento do MM. Apesar de ter sido descrito de maneira formal em meados de 1850, a primeira terapia de MM surgiu, após o relato dos primeiros casos de MM, em 1844 com ruibarbo e infusão de “orange peel”, ainda, compreensivelmente, de valor limitado. Desde então, as terapias foram avançando e passaram por venecção terapêutica, quinina, cânfora, uretano e outras. Foi só na década de 1960, entretanto, que surgiu o primeiro tratamento bem-sucedido com melphalan e prednisona com sobrevida global mediana entre 3 e 4 anos. (KYLE, et al. 2008)

Após 20 anos sem grandes avanços, na década de 80 houve mais um passo no tratamento, iniciaram estudos com resultados satisfatórias da terapia com agentes alquilantes como melphalan em altas doses (HDMel: 100–140 mg/m²) (MCEWAIN T.J, POLES RL, 1983), porém essas terapias estavam causando mielossupressão profunda de duração prolongada em vista de sua toxicidade. Tal problemática, provocou o início das terapias com transplante de medula óssea homogêneo e autólogo para MM que posteriormente teriam sua eficácia constatada no estudo MRC Myeloma VII, já que tal estudo demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global (Child J.A, et al, 2003). Porém, apesar desse significativo avanço, foi apenas no final do século XX que veio a surgir a segunda grande revolução no tratamento de MM após a introdução da talidomida e, logo depois, do seu análogo lenalidomida e o bortezomibe. Esses compostos não só melhoraram a sobrevida em pacientes elegíveis para transplante, como para os inelegíveis. (PODAR, et al. 2009)

Com o advento do primeiro IP da classe, o bortezomibe, o tratamento contra MM entrou na era da via subcelular. Os regimes com IP foram altamente eficazes não só para pacientes recém-diagnosticados, como também para pacientes com MM refratário (Cook G., Morris C.T.C., 2020).

Um dos medicamentos mais inovadores para o tratamento de MM é o daratumumab, um anticorpo monoclonal que tem como alvo as células que expressam o CD38. Apesar de não ter demonstrado eficácia em monoterapias, se mostrou útil da combinação com outras drogas. (Lokhorst H. M., et al., 2015) O CD38 é altamente

expresso em forma de glicoproteína na membrana dos plasmócitos, células precursoras do MM (Santonocito, A.M.,2004), e é pouco expresso nos tecidos não hematopoiéticos, esse fármaco ataca especificamente as células com essa expressão, o que torna a terapia muito mais direcionada, evitando efeitos colaterais significativos pela menor toxicidade (Deaglio S, et al, 2007).

No cenário atual, nosso trabalho encontrou a partir dos critérios metodológicos 5 estudos: *TOURMALINE-MM2*, *SWOG 077*, *FIRST*, *CLARION* e *ENDURANCE*. Tais artigos foram separados em três grupos: os que abordavam de forma comparativa regimes de IP + Rd *versus* Rd, os que comparavam IP entre si em diferentes regimes e os que comparavam Rd contínua *versus* Rd em ciclos grupo dos IP + Rd *versus* Rd.

No grupo do IP + Rd *versus* Rd, examinamos o resultado do *TOURMALINE-MM2* que apontou um aumento de 13,5 meses na PFS mediana e benefício clínico (menor toxicidade) no grupo com adição do ixazomibe ao regime de lenalidomida + dexametasona. Esses resultados não são estatisticamente significativos para o *TOURMALINE-MM2* (HR, 0.830; 95% IC, 0.676-1.018; P = 0.073). A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos (HR, 0,998; 95% IC, 0,790-1,261). A adição de ixazomibe se mostrou benéfica em alguns subgrupos, como o de alto risco citogenético expandido, em que o aumento da PFS mediana foi de 5,8 meses com resultados estatisticamente significativos (HR, 0.690; 95% IC, 0.506-0.941). Assim como o *TOURMALINE-MM2*, o estudo *SWOG 077* também apresentou benefício no grupo com inibidores do proteassoma na PFS mediana total e na de alguns subgrupos como o de alto risco citogenético. A principal diferença entre os dois estudos é que no *SWOG 077* o benefício da PFS mediana também foi estatístico.

No grupo que comparava Rd contínua *versus* Rd em ciclos, tivemos o estudo *FIRST* que relatou uma PFS mediana do grupo Rd-R de 25,5 meses *versus* 20,7 meses no Rd 18 (HR, 0.70; 95% IC, 0.60-0.82; P<0,001) com resultados estatisticamente significantes em benefício do regime Rd-R *versus* Rd 18. Além disso, no *FIRST* também foi constatado um benefício clínico para Rd-R.

Outras revisões sistemáticas sobre MM para pacientes inelegíveis para transplante são encontradas na literatura, porém não foi encontrado nas principais plataformas de

bando de dados (Cochrane, Embase e PubMed) nenhuma que reunisse as terapias com os medicamentos disponíveis no manual de oncologia clínica do Brasil.

É importante ressaltar que as nove medicações analisadas no presente estudo, o daratumumabe, o carfizomibe e o ixazomibe ainda não estão disponíveis no sistema único de saúde (SUS) do Brasil (Brasil, 2022). Nesse contexto, observa-se um desnivelamento entre os serviços público e privado do país. Entretanto, no que tange ao carfizomibe, dois dos estudos presentes nesse trabalho avaliaram sua eficácia em relação ao bortezomibe que está presente no SUS e não evidenciou diferença significativa entre as duas medicações quando comparadas em regimes diferentes.

Em nossa pesquisa, muitos estudos com resultados parciais foram excluídos por não alcançarem a sobrevida livre de progressão mediana, o que futuramente, com os novos dados, possibilita a criação de metanálises mais fidedignas sobre os prognósticos das possíveis terapias iniciais para o tratamento de MM em pacientes inelegíveis para transplante.

O artigo foi elaborado e realizado por três pessoas de forma independentes em cada etapa do trabalho, além de fazermos uma busca abrangente sem restrição de país, idioma ou etnia. Portanto, acreditamos ter evitado vieses seguindo essa estratégia.

6. CONCLUSÃO

O mieloma é uma neoplasia hematológica que corresponde a cerca de 2% da totalidade dos cânceres, segundo os dados do SEER. Os estudos têm mostrado a superioridade de regimes que usam terapias combinadas com 3 ou até mesmo 4 drogas. Em nosso trabalho, encontramos estudos que relataram resultados mais satisfatórios com IP associado a Rd quando comparados a regimes sem os IP, constatamos também a semelhança entre bortezomibe e carfizomibe em regimes distintos e que tratamentos com lenalidomida contínua são superiores aos feitos em ciclos. No entanto, a terapia inicial para tratamento de pacientes inelegíveis para transplante continua sem consenso na literatura e cabe ao médico selecionar o esquema terapêutico, de forma individualizar, de acordo com a performance status do paciente e os critérios CRAB. Em suma, fica

evidente a necessidade de novos estudos na área a fim de definir o melhor protocolo terapêutico a ser empregado.

REFERÊNCIAS

- BENBOUBKER, L. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. **The New England journal of medicine**, v. 371, n. 10, p. 906–917, 2014. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184863/>
- BRASIL. Ministério da saúde: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação: Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas Mieloma Múltiplo. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.
- CHILD, J. A. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 19, p. 1875–1883, 2003. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022340>.
- COOK, G.; MORRIS, C. T. C. M. Evolution or revolution in multiple myeloma therapy and the role of the UK. **British journal of haematology**, v. 191, n. 4, p. 542–551, 2020. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17148#bjh17148-bib-0002>
- DEAGLIO, S. et al. CD38/CD19: a lipid raft-dependent signaling complex in human B cells. **Blood**, v. 109, n. 12, p. 5390–5398, 2007. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/109/12/5390/23065/CD38-CD19-a-lipid-raft-dependent-signaling-complex>
- DIMOPOULOS, M. A. et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: The phase III TOURMALINE-MM4 trial. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 34, p. 4030–4041, 2020. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021870/>
- DURIE, B. G. M. et al. Bortezomibe with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet**, v. 389, n. 10068, p. 519–527, 2017. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017406/>
- FACON, T. et al. Carfilzomib or bortezomibe with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Blood**, v. 133, n. 18, p. 1953–1963, 2019. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819926/>

FACON, T. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Blood**, v. 137, n. 26, p. 3616–3628, 2021. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763699/>

FRICKER, L. D. Proteasome inhibitor drugs. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 60, n. 1, p. 457–476, 2020. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023603>

JACKSON, G. H. et al. Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide (KRdc) as induction therapy for transplant-eligible, newly diagnosed multiple myeloma patients (Myeloma XI+): Interim analysis of an open-label randomised controlled trial. **PLoS medicine**, v. 18, n. 1, p. e1003454, 2021. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428632/>

KAZANDJIAN, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. **Seminars in oncology**, v. 43, n. 6, p. 676–681, 2016. Acesso em: 26 de Out, 2023 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061985/>

KUMAR, S. K. et al. Carfilzomib or bortezomibe in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. **The lancet oncology**, v. 21, n. 10, p. 1317–1330, 2020. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866432/>

KYLE, RA. et al. multiple myeloma. **Blood**, 111, 2962-2972. - references - scientific research publishing. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: [https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqw2orz553k1w0r45\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2716760](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqw2orz553k1w0r45))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2716760)

LAROCCA, A. et al. First-line therapy with either bortezomibe-melphalan-prednisone or lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant-ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. **Haematologica**, v. 105, n. 4, p. 1074–1080, 2020. Acesso em: 20 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248973/>

LOKHORST, H. M. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 13, p. 1207–1219, 2015. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506348>

MCELWAIN, T. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. **Lancet**, v. 322, n. 8354, p. 822–824, 1983. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(83\)90739-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(83)90739-0/fulltext)

NTANASIS-STATHOPOULOS, I. et al. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. **Cancer treatment reviews**, v. 82, n. 101929, p. 101929, 2020. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em:

[https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(19\)30150-1/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(19)30150-1/fulltext)

ORLOWSKI, R. Z. et al. Carfilzomib-dexamethasone versus bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated overall survival, safety, and subgroups. **Clinical lymphoma, myeloma & leukemia**, v. 19, n. 8, p. 522- 530.e1, 2019. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160237/>

PALUMBO, A. et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 33, n. 26, p. 2863–2869, 2015. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em:

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.2267>

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple myeloma. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 11, p. 1046–1060, 2011. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410373/>

PODAR, K. et al. Emerging therapies for multiple myeloma. **Expert opinion on emerging drugs**, v. 14, n. 1, p. 99–127, 2009. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728210802676278>

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 97, n. 8, p. 1086–1107, 2022. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26590>

SANTONOCITO, A. M. et al. Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients. **Leukemia research**, v. 28, n. 5, p. 469–477, 2004. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0145212603003205?via%3Dihub>

SIMCOCK, R.; WRIGHT, J. Beyond performance status. **Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 32, n. 9, p. 553–561, 2020. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(20\)30272-7/fulltext#back-bib1](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(20)30272-7/fulltext#back-bib1)

SONNEVELD, P. et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. **Blood**, v. 127, n. 24, p. 2955–2962, 2016. Acesso em: 26 de Out, 2023. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002115/>