

AVANÇOS TERAPÊUTICOS EM MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO ABRANGENTE DE TERAPIAS CONVENCIONAIS E INOVADORAS

Data de submissão: 08/09/2023

Data de aceite: 02/10/2023

Anna Gabriella Azevedo Sagário de Souza

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<https://lattes.cnpq.br/1476055074210103>

Isabella Melo Fernandes

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<https://lattes.cnpq.br/5780150844581884>

Paulo Roberto Hernandes Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

Nathan Noronha Fidelis Hernandes

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos (FCMSJC)
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

Diego Rodrigues Vieira

Professor do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/5161349316984266>

à natureza heterogênea da doença e à limitada eficácia das terapias convencionais. Este artigo oferece uma revisão abrangente e atualizada dos avanços recentes no campo terapêutico do mieloma múltiplo. Cobrimos um espectro amplo de opções de tratamento, desde terapias convencionais como quimioterapia até inovações recentes, incluindo inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores. Além disso, discutimos o potencial de terapias emergentes, como as células CAR-T, particularmente em casos de mieloma múltiplo refratário ou recorrente. O foco principal é avaliar a eficácia e segurança dessas abordagens terapêuticas, bem como explorar a heterogeneidade inerente na resposta ao tratamento entre pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Mieloma múltiplo, terapias convencionais, terapias avançadas, inibidores de proteassoma, imunomoduladores, terapia celular, heterogeneidade da resposta.

RESUMO: O manejo do mieloma múltiplo tem sido historicamente desafiador devido

Therapeutic Advances in Multiple Myeloma: A Comprehensive Review of Conventional and Innovative Treatments

ABSTRACT: The management of multiple myeloma has historically been challenging due to the heterogeneous nature of the disease and the limited efficacy of conventional therapies. This article offers a comprehensive and updated review of recent advances in the therapeutic field of multiple myeloma. We cover a broad spectrum of treatment options, from conventional therapies such as chemotherapy to recent innovations, including proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. Additionally, we discuss the potential of emerging therapies, such as CAR-T cells, particularly in cases of refractory or recurrent multiple myeloma. The primary focus is to evaluate the efficacy and safety of these therapeutic approaches, as well as to explore the inherent heterogeneity in treatment response among patients.

KEYWORDS: Multiple Myeloma, Conventional Therapies, Advanced Therapies, Proteasome Inhibitors, Immunomodulatory Agents, Cell Therapy, Response Heterogeneity.

1 | Introdução

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica que representa aproximadamente 1% de todos os cânceres e cerca de 10% das neoplasias hematológicas (Kyle & Rajkumar, 2008) (Palumbo et al, 2011) (Rajkumar et al, 2020). Esta doença é caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea, levando a sintomas como anemia, insuficiência renal e lesões ósseas (Kyle et al., 2003).

Nos últimos anos, houve avanços significativos no manejo do mieloma múltiplo. Novas terapias, incluindo inibidores de proteassoma como bortezomib e imunomoduladores como lenalidomida, têm demonstrado eficácia em ensaios clínicos (Richardson et al., 2005) (San Miguel et al., 2008) (Lonial et al, 2014) (Dimopoulos et al, 2021) (Palumbo et al, 2021). No entanto, apesar desses avanços, o tratamento do mieloma múltiplo continua sendo um desafio devido à sua heterogeneidade clínica e à resistência ao tratamento (Laubach et al., 2011) (Moreau et al, 2021) (Mikhael et al, 2020) (Mateos et al, 2021).

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão abrangente da literatura sobre os avanços terapêuticos no manejo do mieloma múltiplo. Abordaremos desde as terapias convencionais, como quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco, até abordagens mais recentes, incluindo imunoterapias e terapias-alvo (Kumar et al., 2017).

2 | Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura que aborda os avanços no tratamento do mieloma múltiplo. Foram consultadas bases de dados acadêmicas como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando palavras-chave como “mieloma múltiplo”, “terapia”, “inibidores de proteassoma”, “imunomoduladores” e “células CAR-T”. A seleção de artigos incluiu estudos clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas publicadas entre 2010 e 2021. Os critérios de inclusão foram estudos que avaliavam a eficácia e segurança de

terapias convencionais e emergentes para mieloma múltiplo. A análise focou em entender a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas, bem como a heterogeneidade na resposta ao tratamento.

3 | RESULTADOS

3.1 Terapias Convencionais:

O uso de terapias convencionais, como a quimioterapia, mostrou alguma eficácia na gestão do mieloma múltiplo. O tratamento padrão com melfalano e prednisona mostrou uma taxa de resposta de aproximadamente 50-60% (Kyle & Rajkumar, 2008) (Palumbo et al, 2011) (Rajkumar et al, 2020).

3.2 Inibidores de Proteassoma:

Estudos mostram que o uso de bortezomib aumenta significativamente a sobrevida livre de progressão em pacientes (Richardson et al., 2005).

3.3 Imunomoduladores:

Lenalidomida, um agente imunomodulador, mostrou uma melhoria na sobrevida global em comparação com o tratamento padrão (San Miguel et al., 2008).

3.4 Terapias Emergentes:

A pesquisa em imunoterapias, como células CAR-T, está mostrando resultados promissores, especialmente em pacientes com mieloma múltiplo recorrente ou refratário (Laubach et al., 2011).

3.5 Heterogeneidade na Resposta ao Tratamento:

Estudos também indicam uma grande variabilidade na resposta ao tratamento, ligada tanto a fatores do tumor como a características do paciente (Kumar et al., 2017).

4 | DISCUSSÃO

4.1 Terapias Convencionais vs. Novas Abordagens

Enquanto as terapias convencionais, como quimioterapia, têm sido o padrão no tratamento do mieloma múltiplo por décadas, novas abordagens estão ganhando terreno (Mateos et al., 2016). No entanto, a eficácia limitada e os efeitos colaterais desses tratamentos convencionais destacam a necessidade de opções terapêuticas mais eficazes (Anderson et al., 2011).

4.2 Papel dos Inibidores de Proteassoma

Inibidores de proteassoma, como bortezomib, têm revolucionado o cenário do tratamento (Orlowski et al., 2007) (Berenson et al, 2006) (Jagannath et al, 2007) (Kropff et al, 2004). Estes medicamentos oferecem uma sobrevida mais longa, mas também apresentam seu próprio conjunto de efeitos colaterais, como neuropatia periférica (Moreau et al., 2017).

4.3 Imunomoduladores e Sobrevida

Agentes imunomoduladores como lenalidomida têm mostrado promessa não apenas em eficácia mas também em melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Dimopoulos et al., 2010).

4.4 Terapias Emergentes

Novas terapias, como as células CAR-T e inibidores de checkpoint imunológico, estão mostrando resultados encorajadores em ensaios clínicos, especialmente para casos refratários (Garfall et al., 2019).

4.5 Limitações e Direções Futuras

A heterogeneidade na resposta ao tratamento é uma questão não resolvida (Morgan et al., 2012). Futuras investigações poderiam se concentrar em biomarcadores que predizem a resposta ao tratamento.

5 | CONCLUSÃO

Os avanços nas terapias para mieloma múltiplo têm significativamente melhorado as opções de tratamento e a sobrevida dos pacientes. Enquanto terapias convencionais continuam a ter seu lugar, novas abordagens como inibidores de proteassoma e imunomoduladores estão mostrando resultados promissores. Terapias emergentes como células CAR-T representam uma nova fronteira no tratamento, especialmente para casos refratários. A pesquisa futura deve se concentrar na personalização do tratamento para abordar a heterogeneidade na resposta terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, K. C. et al. Multiple myeloma. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2011, p. 184-194, 2011.
- BERENSON, J. R. et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicentre, phase II, single-arm study. **Br J Haematol**, v. 135, n. 2, p. 174-183, 2006.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 357, n. 21, p. 2123-2132, 2007.

GARFALL, A. L. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. **N Engl J Med**, v. 373, n. 11, p. 1040-1047, 2015.

JAGANNATH, S. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. **Br J Haematol**, v. 138, n. 4, p. 464-469, 2007.

KROPFF, M. et al. Phase II trial of the oral proteasome inhibitor (PI) bortezomib (Velcade™) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (MM). **Blood**, v. 104, n. 11, p. 625, 2004.

KUMAR, S. K. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, v. 28, n. 5, p. 1122-1128, 2014.

KYLE, R. A.; RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma. **Blood**, v. 111, n. 6, p. 2962-2972, 2008.

KYLE, R. A. et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **Mayo Clin Proc**, v. 78, n. 1, p. 21-33, 2003.

LAUBACH, J. P. et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. **Leukemia**, v. 25, n. 12, p. 1713-1722, 2011.

LONIAL, S.; ANDERSON, K. C. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. **Leukemia**, v. 28, n. 2, p. 258-268, 2014.

MATEOS, M. V. et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol**, v. 17, n. 8, p. 1127-1136, 2016.

MATEOS, M. V. et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2021. **Blood Cancer J**, v. 11, n. 6, p. 111, 2021.

MIKHAEL, J. R. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. **Mayo Clin Proc**, v. 95, n. 7, p. 1444-1465, 2020.

MOREAU, P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 32, n. 3, p. 309-322, 2021.

MOREAU, P. et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. **Lancet Oncol**, v. 19, n. 7, p. 953-964, 2018.

MORGAN, G. J. et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 1989-1999, 2010.

ORLOWSKI, R. Z. et al. Phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: comparison of planned treatment. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 25, p. 3892-3901, 2007.

PALUMBO, A. et al. Melflufen: A novel targeted therapy for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. **Future Oncol**, v. 17, n. 6, p. 631-641, 2021.

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 364, n. 11, p. 1046-1060, 2011.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. **Am J Hematol**, v. 95, n. 5, p. 548-567, 2020.

RICHARDSON, P. G. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 352, n. 24, p. 2487-2498, 2005.

SAN MIGUEL, J. F. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 359, n. 9, p. 906-917, 2008.

TERPOS, E. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 32, n. 3, p. 309-322, 2021.