

Eficácia do tratamento de Mieloma Múltiplo no mundo real: estudo de série de 123 casos institucionais com análise de sobrevivência

Effectiveness of treatment for Multiple Myeloma in the real world: a series study of 123 institutional cases with survival analysis

DOI:10.34119/bjhrv6n2-029

Recebimento dos originais: 01/02/2023

Aceitação para publicação: 03/03/2023

Laura de Castro e Gomes

Graduanda de Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano - MG

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP: 33200-000

E-mail: lauracg_15@hotmail.com

Camila Ramos Gonzaga

Graduanda de Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano - MG, Brasil

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP: 33200-000

E-mail: rgonzagacamila@gmail.com

Helena Alicia Santos de Andrade

Graduanda de Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano - MG, Brasil

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP: 33200-000

E-mail: helena.alicia.g@gmail.com

Ana Paula Pinto de Araújo Bueno

Graduanda de medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano - MG, Brasil

Endereço: R. São Paulo, 958, Parque Jardim Alterosa, Vespasiano - MG, CEP: 33200-000

Email: paulitch@hotmail.com

Bruno Ávila Ferreira

Mestrando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: brunoavferreira@gmail.com

Marcos de Bastos

Especialista em Hematologia

Instituição: Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 225, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30130-110

E-mail: mdbhemato@gmail.com

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica incurável acometendo cerca de 7.000 pessoas no Brasil, apresentando mediana de sobrevida global de cerca de 72 meses. O

objetivo do estudo foi analisar a sobrevida dos pacientes com MM em tratamento em um hospital público de Minas Gerais entre 2011 e 2022. Foram avaliados pacientes ambulatoriais e hospitalares, com metodologia de Kaplan-Meier e LogRank. Os pacientes foram tratados com inibidor de proteossomos, imunomodulador, corticosteróide, quimioterapia, Transplante Autólogo de Células Tronco (TACT) e suporte. Foram estudados 123 pacientes, sendo 68 (54,8% do total) mulheres, com idade média 67,3 (DP \pm 10,5) anos numa série de casos consecutivos. Um total de 28 pacientes (22,6%) realizou TACT. O tempo médio de acompanhamento após diagnóstico foi de 35,3 meses (\pm 30,0). Houve 50 óbitos (40,3%). A mediana de sobrevida foi de 69 meses com a probabilidade de sobrevida em 36 meses de 68,2% (IC 95% 59,7%-78,0%) e em 60 meses, 56,1% (IC 95% 46,3%-68,0%). Melhores resultados foram encontrados em pacientes com idade menor que 65 anos ao diagnóstico (teste LogRank $P=0.02$) e nos casos transplantados ($P<0.01$). Concluímos que a mediana de sobrevida global foi cerca de 6 anos com melhores resultados em pacientes menores de 65 anos e transplantados. Os resultados foram dentro do esperado, com os recursos disponibilizados. Com a introdução de novos medicamentos e procedimentos, é possível que haja prolongamento da sobrevida global tornando necessário novos pontos finais de observação além da sobrevida global.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo, tratamento farmacológico, análise de sobrevida, efetividade.

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is an incurable hematological malignancy affecting approximately 7,000 people in Brazil, with a median survival of 672 months. The study objective was to analyze the survival of patients with MM undergoing treatment at a public Brazilian hospital between 2011 and 2022. Patients were evaluated using the Kaplan-Meier and LogRank methodology. Patients were treated with proteasome inhibitor, immunomodulator and corticosteroid therapy, autologous stem cell transplantation and supportive care. A total of 123 patients were studied, of whom 68 (54.8% of the total) were women, with a mean age of 67.3 (SD \pm 10.5) years. A total of 28 patients (22.6%) underwent stem cell transplantation. The mean follow-up time after diagnosis was 35.3 months (\pm 30.0). There were 50 deaths (40.3%). Median survival was 69 months, with the 36 month probability of survival of 68.2% (CI 95% 59.7%-78.0%) and at the 60 month probability of survival of 56.1% (CI 95% 46.3 %-68.0%). Better outcomes were observed in younger patients (<65 years) (LogRank test $P=0.02$) and in transplanted patients ($P<0.01$). We conclude that the median overall survival was almost 6 years, with better outcomes in younger patients and in those undergoing autologous stem cell transplantation. These were expected results for the available resources. The introduction of new therapeutic strategies will require new study endpoints other than overall survival.

Keywords: Multiple Myeloma, pharmacological treatment, survival analysis, effectiveness.

1 INTRODUÇÃO

Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna hematológica incurável da medula óssea decorrente de proliferação desregulada e clonal de plasmócitos.^{1,2} A produção excessiva e constante de anticorpos monoclonais pela doença gera o acúmulo de imunoglobulinas específicas e desnecessárias (proteína monoclonal, PM), eventualmente inibindo o sistema imunitário fisiológico. O MM representa 1% de todas as Neoplasias malignas e 10% das

neoplasias hematológicas, havendo sugestões de que sua incidência esteja crescendo nos Estados Unidos, Austrália e países europeus. Acomete principalmente pacientes acima de 60 anos, com cerca de 32.000 novos casos anualmente nos Estados Unidos e cerca de 7.000 no Brasil.^{1,2,3,4} O MM sintomático caracteriza-se por lesões de órgãos-alvo como: (i) lesão renal, podendo resultar em insuficiência renal aguda ou crônica; (ii) insuficiência medular, com anemia decorrente da invasão medular por plasmócitos mielomatosos; (iii) lesões líticas ósseas, pela inibição de síntese óssea e destruição aumentada da matriz óssea pelo MM; (iv) hipercalcemia sérica, secundária à reabsorção óssea aumentada, entre outros. Em resumo, é uma doença sistêmica, de caráter crônico, mas com progressão associada a lesão de órgãos alvo e complicações agudas intermitentes.^{3,4,5,6}

O prognóstico melhorou substancialmente nas últimas décadas; a mediana de sobrevida é superior a cinco anos após o diagnóstico com variações dependendo de características dos pacientes, da doença e da terapia, entre outros.^{1,2} Na prática clínica, o prognóstico pode ser categorizado em estágios clínicos padronizados considerando testes laboratoriais (beta2 microglobulinas, albumina sérica e desidrogenase láctica), testes citogenéticos para detectar translocações, inserções, deleções cromossômicas específicas e outras alterações. Embora haja várias sugestões para estadiamento em MM, todas elas refletem a carga tumoral e podem prever medianas de sobrevidas em diferentes categorias de risco.^{1,3} Ao longo do curso da doença, a escolha da terapia específica é afetada por muitas variáveis, incluindo idade, condições de saúde (*performance status*), comorbidades e elegibilidade para transplante de células-tronco. A terapia é aplicada sequencialmente em combinações de medicamentos e intervenções reunidos em linhas de terapia. Por sua vez, as linhas de tratamento são ajustadas levando em conta a evolução e refratariedade da doença, os efeitos adversos dos medicamentos e a tolerabilidade pelos pacientes.^{1, 2,7}

Porém, o avanço do tratamento da doença acentuou problemas latentes de sistemas de saúde modernos como avaliação de eficácia, de novas terapias em comparação com tratamentos estabelecidos.^{7,8,9} Embora o estudo clínico aleatorizado e controlado com mascaramento de intervenções e desfechos (RCT) seja a melhor ferramenta, para avaliações comparativas de eficácia, a aplicação de critérios de seleção de participantes pode reduzir a generabilidade dos resultados nas condições assistenciais do mundo real.^{9,10,11} Portanto, a incorporação de novas tecnologias/intervenções na área de saúde deve ser selecionada por RCTs bem conduzidos e, sempre que possível, ter sua eficácia comprovada na prática assistencial (mundo real).

O presente estudo objetiva descrever os resultados de tratamento considerado como padrão atual em unidades assistenciais de pacientes com MM nas condições assistenciais brasileiras.

2 MATERIAIS E MÉTODO

Este é um estudo descritivo de série de casos consecutivos de pacientes diagnosticados com MM tratados no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Os estudos de séries de casos fornecem descrições detalhadas de casos sem o uso de um grupo de controle, não fornecendo informações confiáveis para comparação entre tratamentos, nem podem ser a base para opiniões sobre etiologia.¹² O presente artigo segue recomendações propostas pelo Joanna Briggs Institute para avaliação crítica de série de casos.¹³ Especificamente, foram considerados os itens relacionados a critério diagnóstico de MM e de seleção de participantes, definição de tratamento aplicado, descrição das características clínicas e demográficas dos participantes e relato da evolução dos pacientes tratados. O IPSEMG integra a estrutura da Secretaria de Planejamento e Gestão do estado de Minas Gerais (SEPLAG), oferecendo atendimento na área de saúde para cerca de 950 mil funcionários públicos contribuintes do estado de Minas Gerais, ativos ou aposentados e seus dependentes. O IPSEMG possui unidades próprias e conveniadas para a prestação de serviços assistenciais na área da saúde. Entre os primeiros, inclui-se o HGIP, localizado em Belo Horizonte com unidade de hematologia que conta com 4 médicos e realiza cerca de 120 atendimentos semanais.

Para portadores de MM, o HGIP conta com protocolo específico para padronizar diagnóstico, tratamento e avaliação de resultados. Neste protocolo, os critérios revisados do International Myeloma Working Group para o diagnóstico de MM foram aplicados.⁸ Resumidamente, o diagnóstico de MM requer um ou mais eventos definidores de mieloma (EDM), além de evidência de 10% ou mais de plasmócitos clonais no exame de medula óssea ou plasmocitoma comprovado por biópsia. Os EDMs incluem as características CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas líticas) e 3 biomarcadores específicos: plasmócitos clonais de medula óssea $\geq 60\%$, razão de cadeia leve livre (FLC) sérica ≥ 100 (desde que o nível de FLC envolvido seja ≥ 100 mg/L), e mais de uma lesão focal em estudo ósseo por ressonância magnética. No período do estudo, houve disponibilidade de medicamentos com inibidor de proteossomos (Bortezomib), imunomoduladores (Talidomida ou Lenalidomida), corticoide (Dexametasona), quimioterapia convencional, radioterapia, transplante autólogo de células tronco (TACT) e tratamento de suporte (Bifosfonados).

Resumidamente, em pacientes elegíveis para TACT, planeja-se a terapia de indução com bortezomibe, lenalidomida (ou talidomida) e dexametasona (VRd/VTd), administrados por 3-4 ciclos, antes do procedimento. Pacientes não elegíveis ao TACT são tipicamente tratados com 8-12 ciclos de VRd/VTd seguidos de lenalidomida. No caso de recaída, os pacientes devem receber esquemas tríplexes, ajustados para refratariedade a inibidores de proteossomo/imunomoduladores. Os esquemas recomendados pelo protocolo devem ser ajustados para cada paciente, em relação à dose e à frequência dos ciclos, conforme tolerabilidade, efeitos adversos e toxicidades.^{1,2}

Foram incluídos pacientes de MM sintomáticos, maiores de 18 anos, em tratamento entre janeiro de 2011 e agosto de 2022. Foram excluídos pacientes que apresentaram dados incompletos em relação ao tratamento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional (CAAE nº 58719822.6 0000.5136).

Os dados dos participantes foram extraídos dos sistemas de registros eletrônicos institucionais. As variáveis foram agrupadas como: (i) de identificação do participante (matrícula no IPSEMG, número do prontuário no HGIP, idade e sexo), (ii) clínicas (laudo diagnóstico de biópsia ou aspirado medular, lesões de órgão alvo ao diagnóstico, estágio ao diagnóstico, esquemas terapêuticos de primeira e segunda linha, tratamento prévio ao encaminhamento, óbito, estabilidade da doença na última consulta) e (iii) datas (diagnóstico, início do tratamento, data do óbito, data da última consulta). Neste estudo definimos os estágios clínicos ao início do tratamento de acordo com os critérios laboratoriais propostos pelo ISS.¹⁴ O desfecho foi o tempo de sobrevida global (SG), definido como a diferença em meses da data da última consulta ou óbito, e data do diagnóstico.¹⁵

Para o cálculo amostral de tempo de sobrevida de amostra única por método não paramétrico, utilizamos a calculadora de Kengo Nagashima disponível em <https://nshi.jp/en/js/onesurvyr/> acessado em 13 de outubro de 2022. Fixando erro alfa em 0,05, poder do estudo em 0,80 em análise bicaudal e supondo tempo de análise de 60 meses, probabilidade de óbito de 0,50, probabilidade alternativa de sobrevida de 0,35, intervalo de admissão de pacientes no estudo em 120 meses e média de acompanhamento dos participantes de 30 meses são necessários 94 participantes.

Para descrição das variáveis numéricas utilizamos medidas de tendência central (mediana e média) e de dispersão: quartis, desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) de 95%, conforme apropriado. Os desfechos foram analisados pelo método de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de Log-Rank para comparação entre grupos.¹⁶ O nível de significância de 0,05 foi aplicado para as comparações.

3 RESULTADOS

Foram identificados 154 pacientes com MM no período do estudo. Foram excluídos 31 pacientes (20,1% do total), sendo 27 por falta de prontuário eletrônico completo e quatro por falta de registros de datas. A amostra analisada incluiu 123 participantes. Ao diagnóstico, os participantes apresentaram média de idade de 67,3 (mediana 68) anos com desvio-padrão de 10,5 (primeiro quartil 38-59 anos e terceiro quartil 76-89 anos). Um total de 68 participantes (54,8% da amostra) eram do sexo feminino. Quanto ao estadiamento, houve 37 (29,8%) participantes classificados como estágio I, 44 (35,5%) como estágio II e 43 (34,7%) como estágio III. O Transplante Medular autólogo foi realizado em 28 participantes (22,6%). A Tabela 1 mostra as características dos participantes.

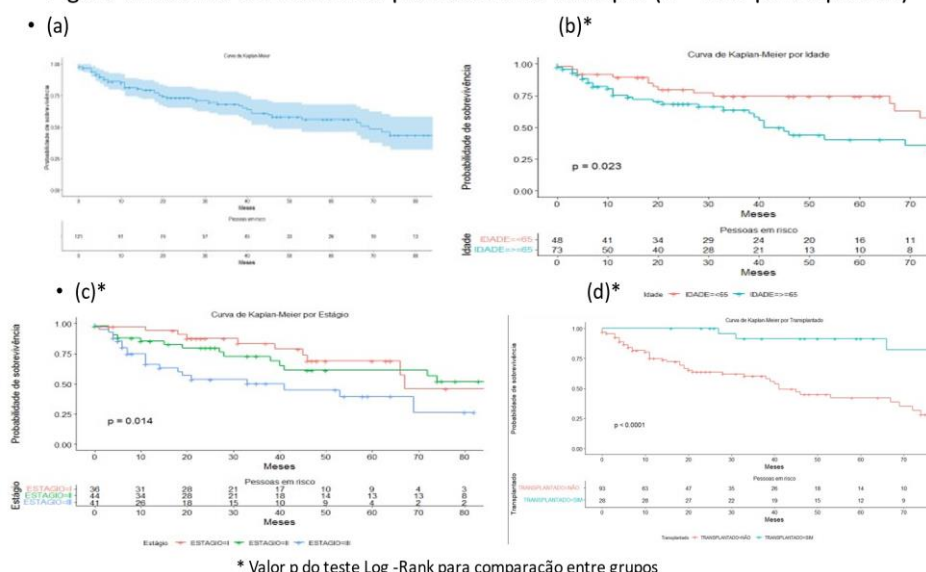
Tabela 1 - Características basais dos participantes com Mieloma Múltiplo (n = 123)

Variáveis numéricas	Média (DP)
Idade ao diagnóstico em anos	67,3 ($\pm 10,5$)*
Variáveis categóricas	n (%)
Histórico de Hipercalcemia ao diagnóstico	31 (25,0)
Histórico de Insuficiência Renal ao diagnóstico	54 (43,5)
Histórico de Anemia ao diagnóstico	93 (75,0)
Lesão Osteolítica ao diagnóstico	88 (64,2)
Estágio	
I	37 (29,8)
II	44 (35,5)
III	43 (34,7)
Sexo feminino	68 (54,8)
Transplante medular autólogo	28 (22,6)
Óbito registrado	50 (40,3)

Obs: DP=Desvio padrão * mediana da idade: 68 anos, primeiro quartil: 38-59 anos e terceiro quartil: 76-89 anos

O tempo médio de acompanhamento após o diagnóstico foi de 35,3 (mediana 57) meses com desvio padrão de $\pm 30,0$ (limites 1-142) meses. A figura 1(a) mostra as análises de SG dos participantes, enquanto as figuras 1(b), 1(c) e 1(d) mostram as sobrevidas estratificadas por idade, estágio e transplante medular autólogo, respectivamente. A mediana da SG dos participantes foi de 69 meses. Nos pacientes com menos de 65 anos ao diagnóstico, a mediana de sobrevida foi de 118 meses, enquanto nos idosos (≥ 65 anos) foi de 41 meses (teste Log-Rank valor p 0,02). Em relação ao estagiamento, as medianas das sobrevidas foram 67 meses no Estágio I, 118 meses no Estágio II e 41 meses no Estágio III. (teste Log-Rank p 0,14). Para pacientes submetidos ao transplante medular autólogo, a mediana de sobrevida de 118 meses, enquanto para não transplantados a mediana foi 41 meses (teste Log-Rank p <0,01).

Figura 1: Análise de sobrevida para Mieloma Múltiplo (n = 123 participantes)



A probabilidade de sobrevida dos participantes em 36 meses foi de 68,2% (IC 95% 59,7% - 78,0%) e em 60 meses, 56,1% (IC 95% 46,3% - 68,0%). Nos pacientes com menos de 65 anos ao diagnóstico, a mediana de sobrevida foi de 118 meses, enquanto nos idosos (≥ 65 anos) foi de 41 meses. As probabilidades de sobrevida em 36 meses foram de 74,4% (IC 95% 62,4% - 88,9%) e 63,7% (IC 95% 52,3% - 77,5%), respectivamente. Em 60 meses, as probabilidades estimadas foram de 74,4% (IC 95% 62,4% - 88,9%) e 40,3% (IC 95% 27,6% - 58,9%), respectivamente. Em relação aos participantes transplantados e não transplantados, as probabilidades de sobrevida, aos 36 e 60 meses foram 91,3% (IC 95% 80,5% - 100%), 60,1% (IC 95% 49,9% - 72,4%) e 91,3% (IC 95% 80,5% - 100%), 42,1% (IC 95% 30,8% - 57,6%), respectivamente. O valor p do teste de Log-Rank foi $<0,01$. A Tabela 2 mostra as probabilidades pontuais de sobrevida aos 36 e 60 meses para a amostra estratificada por idade, estágio ou transplante autólogo.

Tabela 2 – Sobrevida pontual de pacientes com Mieloma Múltiplo

Grupo (n)	Tempo de Observação (meses)	Probabilidade de Sobrevida (meses)	
		Mediana	IC 95%
Global (123)	36	68,2%	59,7% - 78,0%
	60	56,1%	46,3% - 68,0%
Idade <65 anos (48)	36	74,4%	62,4% - 88,9%
	60	74,4%	62,4% - 88,9%
Idade >65 anos (73)	36	63,7%	52,3% - 77,5%
	60	40,3%	27,6% - 58,9%
Estágio Clínico I (36)	36	83,4%	71,0% - 98,1%
	60	68,9%	52,6% - 90,3%
Estágio Clínico II (44)	36	72,8%	59,5% - 89,2%
	60	61,3%	46,3% - 81,2%
Estágio Clínico III (41)	36	50,1%	35,8% - 70,1%
	60	39,5%	24,6% - 63,3%

Transplantado (28)	36	91,3%	80,5% - 100%
	60	91,3%	80,5% - 100%
Não transplantado (93)	36	60,1%	49,9% - 72,4%
	60	42,1%	30,8% - 57,6%

4 DISCUSSÃO

A partir da análise da curva de Kaplan-Meier, observou-se que a mediana de sobrevida global foi de 5 anos com melhores resultados obtidos em menores de 65 anos de idade e em transplantados.

A idade média dos participantes deste estudo foi de 67,3 anos ao diagnóstico, dentro do intervalo caracterizado pela *Mayo Clinic* nos Estados Unidos, entre 65 e 74 anos, é similar a estudos nacionais (63 ± 13 anos).^{3,17,18} Isto é relevante para comparação entre estudos com desfechos terapêuticos, pois a idade é fator de risco para sobrevida de MM sendo o pior prognóstico no grupo de idade mais avançada.^{1,10} Portanto, reforçamos a necessidade de descrição precisa e exata dos fatores de risco em MM para permitir análise secundárias de terapias.

Ao analisar os pacientes em relação aos estágios, observamos que neste estudo houve cerca de 1/3 de participantes em estágio III, taxa inferior à de outros estudos nacionais (62,4% e 78,9%).^{17,18,19} Estas diferenças entre taxas de estágios nestes estudos podem se dever a: (i) diferenças de acesso de portadores de MM a especialistas hematologistas e/ou (ii) diferentes intervalos entre diagnóstico de MM e início de tratamento. Este período de “latência” do MM é variável, podendo ser inexistente, quando o paciente apresenta indicação imediata de tratamento ao diagnóstico ou durar vários anos. Estes fatos podem gerar diferenças irreais entre análises de duração de tratamentos quando o desfecho é medido como SG. Além disso, com o aumento da SG no MM, os resultados de intervenções terapêuticas podem demorar até mais de uma década. Para acelerar a avaliação de resultados terapêuticos de novos medicamentos/intervenções, foi sugerida a incorporação de novos conceitos relativos a tratamento e desfechos clínicos, como doença residual mínima, profundidade de resposta, tempo para novo tratamento (TTNT), entre outros.²⁰

Em relação aos resultados de pacientes transplantados, os achados deste estudo são compatíveis com outra série nacional.²¹ Como esperado, os pacientes transplantados no presente estudo apresentaram maior SG do que aqueles não transplantados. Deve-se destacar que a comparação direta de SG entre pacientes transplantados e não transplantados é desbalanceada em relação a fatores de risco, pois pacientes submetidos ao procedimento são mais jovens e em melhores condições de saúde do que os não transplantados. Observar ainda

que a coleta de células tronco hematopoiéticas deve ser feita precocemente na sequência de tratamento em pacientes elegíveis devido à toxicidade terapêutica. Há controvérsias sobre a época de realização do TACT após a coleta de células tronco, com centros que defendem sua realização na primeira linha terapêutica, enquanto outros a recomendam nas recaídas do MM.^{2,22, 23} Deste modo, o TACT permanece como opção terapêutica para pacientes relativamente jovens (<65 anos) com boas condições de saúde.

Devido às mudanças rápidas no tratamento e prognóstico do MM, a mediana da SG pode variar entre 03 anos a até mais de 10 anos, em diferentes estudos.^{2, 3} RCT aplicando terapia tríplice incluindo inibidor de proteossomo e imunomodulador observou sobrevida média em MM de aproximadamente 6 anos em pacientes recém diagnosticados.²⁴ Por outro lado, deve-se considerar que estas medidas podem estar superestimadas da sobrevida calculada em populações do mundo real, uma vez que nestas últimas não há restrição de participantes como em RCT. Mesmo assim, os resultados deste estudo e de outros estudos nacionais são concordantes com os resultados citados por Durie em 2017.^{17,18,24}

Em resumo, estudos clínicos realizados nos primeiros dez anos do século atual estabeleceram o TACT, os inibidores de proteossomos, imunomoduladores e a terapia sequencial como fundamentos terapêuticos em MM. A incorporação de novos medicamentos como inibidores de proteossomo de segunda geração (carfilzomibe) e anticorpo monoclonal (daratumumabe) em cada fase do tratamento aumentou significativamente a eficácia do tratamento do MM, inclusive nos pacientes submetidos à TACT.^{2,8,22} Além de novos medicamentos, o desenvolvimento de técnicas para detecção de doença residual mínima (DRM) por métodos de citometria de fluxo/sequenciamento molecular abrem a possibilidade de terapia programada e individualizada em portadores de MM. Se o objetivo de negatização de testes para DRM for eficaz a longo prazo, Isto potencialmente permitiria avanços terapêuticos tanto por redução das toxicidades medicamentosas, quanto por aprofundamento das respostas terapêuticas.

O delineamento de série de casos não é o ideal para comparação de eficácia terapêutica. Assim, comparações diretas desta série de casos com outros estudos nacionais não se aplicam. A generabilidade da eficácia de RCTs é crítica em portadores de MM, pois 40% a 72% dos pacientes assistidos no mundo real são potencialmente não elegíveis para RCTs, sendo que estes pacientes tendem a apresentar pior prognóstico do que aqueles elegíveis para RCT. Esta perda diferenciada pode causar resultados falso-positivo para intervenções eficazes em RCT quando transladadas para o mundo real assistencial.^{10,11} Neste contexto, a validade interna deve ser priorizada no delineamento do estudo. No estudo atual, houve exclusão de cerca de 20% de 150

pacientes consecutivos de MM, sendo plausível que esse estudo seja representativo da população de beneficiários do IPSEMG. Em relação à validade externa, este estudo relata os resultados de tratamento fundamentado em imunomoduladores (Talidomida/Lenalidomida), inibidor de proteossomo (Bortezomibe), TACT, antes da ampla introdução de novos medicamentos/procedimentos como inibidores de proteossomo de 2^a geração ou posterior, imunomoduladores de 3^a geração ou posterior, inibidor da pan-desacetilase (Panobinostat), esquemas terapêuticos com Bendamustina, inibidor de BCL-2 (Venetoclax), células CAR-T, entre outros.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que a mediana de sobrevida global foi de 5 anos, com melhores resultados em menores de 65 anos e transplantados. Os resultados foram dentro do esperado, com os recursos disponibilizados. Com a introdução de novos medicamentos e procedimentos, é possível que haja prolongamento da sobrevida global tornando necessário novos pontos finais de observação além da sobrevida global.

REFERÊNCIAS

1. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, Kota V, Ajebo GH. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 20;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 May;95(5):548-567. doi: 10.1002/ajh.25791. Erratum in: *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1444. PMID: 32212178.
3. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jan;91(1):101-19. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007. PMID: 26763514; PMCID: PMC5223450
4. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2015/ddt_mieloma-multiplo.pdf
5. Sátiro, VD de S., Silva, JH, Dias, BV, Paula, HM de, Silva, GBL, & Pereira, CM (2022). Mieloma múltiplo com doença óssea mandibular primária: relato de caso clínico / Myeloma múltiplo com doença óssea mandibular primária: relato de caso clínico. *Brazilian Journal of Health Review*, 5 (2), 4809–4818. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-069>
6. Rauber, SG, & Amâncio, N. de FG (2023). Mieloma múltiplo: indivíduos mais acometidos, seus sintomas, diagnóstico e tratamento: uma análise literária. *Brazilian Journal of Health Review*, 6 (1), 1307–1317. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-100>
7. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020 Sep 28;10(9):94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2. PMID: 32989217; PMCID: PMC7523011
8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586. PMID: 31187526; PMCID: PMC6570407
9. Terpos E, Mikhael J, Hajek R, Chari A, Zweegman S, Lee HC, Mateos MV, Larocca A, Ramasamy K, Kaiser M, Cook G, Weisel KC, Costello CL, Elliott J, Palumbo A, Usmani SZ. Management of patients with multiple myeloma beyond the clinical-trial setting: understanding the balance between efficacy, safety and tolerability, and quality of life. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 18;11(2):40. doi: 10.1038/s41408-021-00432-4. PMID: 33602913; PMCID: PMC7891472.
10. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, Palumbo A, Luptakova K, Romanus D, Skacel T, Kumar SK, Anderson KC. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J*. 2018 Nov 9;8(11):109. doi: 10.1038/s41408-018-0141-0. PMID: 30413684; PMCID: PMC6226527.
11. Chari A, Romanus D, Palumbo A, Blazer M, Farrelly E, Raju A, Huang H, Richardson P. Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: Comparison of 6 Hallmark Randomized Clinical Trials of Relapsed/Refractory Multiple

- Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Jan;20(1):8-17.e16. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.625. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31722839.
12. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study designs in clinical research. Nephron Clin Pract. 2009;113(3):c218-21. doi: 10.1159/000235610. Epub 2009 Aug 18. PMID: 19690439.
13. Lin-Lu Ma¹, Yun-Yun Wang, Zhi-Hua Yang, Di Huang, Hong Weng and Xian-Tao Zeng. methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? Mil Med Res. 2020 29 de fevereiro;7(1):7. doi: 10.1186/s40779-020-00238-8.M
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3412-20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242. Epub 2005 Apr 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve]. PMID: 15809451.
15. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011 May 5;117(18):4691-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21292775; PMCID: PMC3710442.
16. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. J Nucl Cardiol. 2014 Aug;21(4):686-94. doi: 10.1007/s12350-014-9908-2. Epub 2014 May 9. PMID: 24810431; PMCID: PMC4111957
17. Silva ROPe, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009 Apr;31(2):63-8. DOI: 10.1590/s1516-84842009005000013.
18. Silva T. MIELOMA MÚLTIPLO: SOBREVIDA EM PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO -UFSC, 1981-2010. 2010. Repositório Institucional UFSC. 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/120677/305169.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Todaro J, Bigonha J, Borducchi DMM, et al. Multiple myeloma: five-year experience at a University Hospital. Einstein (São Paulo) 2011; 9: 145–150. DOI: 10.1590/s1679-45082011ao2006
20. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV,

Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158

21. Todaro J, Rita A, Burgos Manhani A, et al. *Autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a Brazilian institution experience in 15 years of follow-up Transplante autólogo em mieloma múltiplo: experiência de um serviço brasileiro em 15 anos de seguimento.* May 2011. DOI: 10.1590/S1679-45082011AO1845.

22. Morè S, Corvatta L, Manieri VM, Saraceni F, Scortechini I, Mancini G, Fiorentini A, Olivieri A, Offidani M. Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go? *Cells.* 2022 Feb 10;11(4):606. doi: 10.3390/cells11040606. PMID: 35203257; PMCID: PMC8870632.

23. Soekoyo CY, Kumar SK. Stem-cell transplantation in multiple myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol.* 2019 Nov 14;10:2040620719888111. doi: 10.1177/2040620719888111. PMID: 31798820; PMCID: PMC6859676.

24. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orłowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib 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.* 2017 Feb 4;389(10068):519-527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28017406; PMCID: PMC5546834.