

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Yara Abrão Vasconcelos Vivas

**Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos ao
transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas**

Juiz de Fora

2019

Yara Abrão Vasconcelos Vivas

**Sobrevida de pacientes portadores de Mieloma múltiplo submetidos ao
Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.
Área de concentração: Hematologia

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientadoras: Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos

Profa. Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira

Juiz de Fora

2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Vivas, Yara Abrão Vasconcelos Vivas.

Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas / Yara Abrão Vasconcelos Vivas Vivas. -- 2019. 69 f. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientadoras: Kelli Borges dos Santos, Maria Teresa Bustamante Teixeira

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2019.

1. Mieloma Múltiplo. 2. Análise de Sobrevida. 3. Transplante Autólogo. 4. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. I. Hallack Neto, Abrahão Elias, orient. II. Santos, Kelli Borges dos, coorient. III. Teixeira, Maria Teresa Bustamante, coorient. IV. Título.

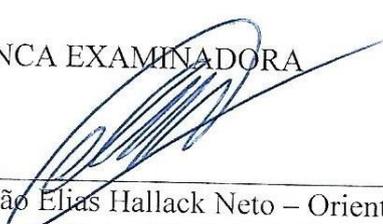
Yara Abrão Vasconcelos Vivas

Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

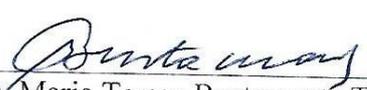
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira

Aprovada em 09/01/2020

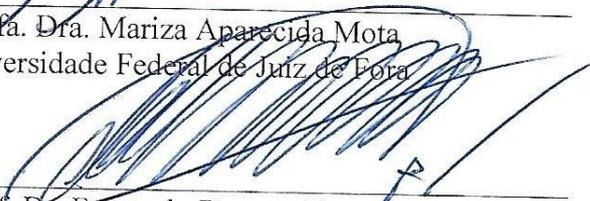
BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Abrahão Elías Hallack Neto – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dra. Kelli Borges dos Santos
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dra. Mariza Aparecida Mota
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte
Universidade Federal do Ceará

Dedico este trabalho ao meu marido, aos meus pais, ao meu irmão e à minha sogra, por terem sido os maiores apoiadores de toda essa jornada de estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, pela saúde e força para conseguir realizar todos os meus sonhos.

Ao meu marido Leonardo, pelo amor e companheirismo imensuráveis, pelo incentivo diário em prol do meu crescimento profissional, o maior responsável por me manter focada nos meus objetivos. Pelas incansáveis viagens e todo o esforço para se manter sempre ao meu lado, em qualquer situação.

Aos meus pais, Cristina e Eulâmpio, pelo apoio em todas minhas escolhas, além da torcida mais fiel pelas minhas vitórias.

Ao meu irmão Alex, pela amizade, confiança e apoio em todos os momentos.

À minha sogra Lúcia, pela amizade e todo convívio desses 2 anos, e da torcida de sempre

Ao meu orientador doutor Abrahão Elias Hallack Neto, a quem devo agradecimentos desde a minha formação acadêmica como médica hematologista ao tão sonhado mestrado. Obrigado pela oportunidade, por toda confiança, incentivo, disposição em ajudar e, principalmente, por ter me ensinado pelo exemplo: o doutor é um verdadeiro exemplo de médico hematologista, pesquisador e ser humano.

À minha coorientadora professora Kelli Borges dos Santos, pela amizade, paciência e atenção a cada detalhe além da disposição de ensinar e ajudar sempre.

À minha coorientadora professora Maria Teresa Bustamante Teixeira, pela amizade, disponibilidade em ensinar, foram muitos ensinamentos em pesquisa desde a faculdade, que me possibilitaram maior agilidade para concluir esse sonho.

Ao professor Alfredo Chaoubah pelos ensinamentos e disposição em ensinar, tornando assim a estatística mais simples.

Às minhas colegas de residência de Hematologia e preceptoras, pela amizade, incentivo, paciência e disposição em ajudar.

À toda equipe do Serviço de Transplante de medula óssea do Hospital Universitário- HU- UFJF, enfermeiros, técnicos de enfermagem, biomédicos, biólogos, secretárias, assistentes sociais, dentistas, nutricionistas, fisioterapeutas, residentes, pela paciência, amizade, e exemplo de equipe multidisciplinar integrada.

*“Vamos almejar pelo impossível
[...] As grandes realizações ao longo da
história foram a conquista do que
parecia o impossível.”.*

(Charles Chaplin)

RESUMO

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas é realizado desde o final da década de 90 para tratamento do mieloma múltiplo, entretanto as taxas de resposta e sobrevida não são homogêneas entre os indivíduos. No intuito de avaliar os fatores associados a resposta e sobrevida em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, em primeira linha, realizou-se uma análise retrospectiva de um único centro brasileiro. Foram avaliados 140 prontuários, todos os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas de maio de 2004 a outubro de 2017, sendo excluídos os que haviam sido submetidos previamente ao transplante ou não possuíam dados suficientes em prontuário. As variáveis analisadas foram às relacionadas ao estadiamento ISS e Durie-Salmon, características clínicas ao diagnóstico, tipo de indução, número de ciclos e resposta pré e pós transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Foram calculadas a sobrevida livre de evento e sobrevida global, e sua relação com os fatores estudados. Um total de 137 pacientes foram incluídos no estudo, com uma média de idade de 52,0 anos, sendo 59,1 % do sexo masculino. Cinquenta e dois pacientes (38%) foram à óbito, sendo 6 (4,4%) desses durante o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. A sobrevida global foi de 63,8 % e a sobrevida livre de evento foi 25,1% em 5 anos, com uma mediana de 29 meses. A sobrevida global foi menor nos pacientes com anemia ao diagnóstico ($p = 0,006$). A sobrevida livre de evento foi inferior para aqueles pacientes que necessitaram de mais de uma linha de quimioterapia na indução. A boa resposta à terapia de indução, foi o principal fator relacionado à uma resposta mais profunda, ou seja, respostas terapêuticas iguais ou superiores a resposta parcial muito boa, após o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas ($p = 0,001$). Embora ainda exista uma grande lacuna sobre os fatores que influenciam o sucesso do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas autólogo para o mieloma múltiplo, os nossos dados foram semelhantes aos encontrados na literatura, evidenciando a importância da anemia ao diagnóstico, como um fator prognóstico independente para a sobrevida global.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Análise de Sobrevida. Transplante Autólogo. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

ABSTRACT

Although autologous hematopoietic stem cell transplantation has been performed in the context of multiple myeloma since the end of the 90's, response to therapy and patient survival are not homogeneous between different patients. In order to understand the factors involved in therapy response degree and survival on autologous hematopoietic stem cell transplantation performed as first-line therapy, we conducted a retrospective analysis of myeloma multiple patients from a single Brazilian center. 140 medical records were evaluated, all patients treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation between May 2004 and October 2017 were evaluated, excluding patients with prior transplant therapies or insufficient records data. Variables related to the International Staging System, Durie-Salmon staging, clinical presentation at diagnosis, regimen used for induction, number of treatment cycles, induction and transplant treatment response assessment were studied. Event-free survival and overall survival were calculated and associated to analyzed factors. Altogether, 137 patients were included in the study, with an average age of 52 years, 59,1% of them were male and 86,9% nonblack. Fifty-two patients (38%) died, 6 (4,4%) of these during autologous hematopoietic stem cell transplantation. overall survival was 63,8% and event-free survival was 25,1% in 5 years. overall survival univariate analysis, as confirmed by multivariate analysis, was smaller in patients with anemia at diagnosis ($p = 0,006$). Event-free survival, submitted to multivariate analysis, was smaller in patients treated with more than one line of induction chemotherapy. A positive response to induction therapy was the main factor related to a very good partial response and complete response to autologous hematopoietic stem cell transplantation ($p = 0,001$). Notwithstanding the great gap in knowledge over the successful myeloma multiple autologous hematopoietic stem cell transplantation factors, our data is similar to the ones found in literature, with anemia as an important independent prognostic factor to overall survival.

Keywords: Multiple Myeloma. Survival Analysis. Transplantation, Autologous. Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resposta terapêutica pré e pós-transplante de células-tronco hematopoéticas.....	41
Figura 2 – Sobrevida.....	43
Figura 3 – Sobrevida livre de eventos	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo	19
Quadro 2 – Estadiamento Durie-Salmon.....	21
Quadro 3 – Estadiamento <i>International Staging System</i>	22
Quadro 4 – Citogenética e prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo	22
Quadro 5 – Estadiamentos do <i>Revised International Staging System</i>	23
Quadro 6 – Protocolos de quimioterapia de indução pré transplante de células-tronco hematopoéticas	26
Quadro 7 – <i>Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index</i>	33
Quadro 8 – Critérios para avaliação de resposta terapêutica.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da população ao diagnóstico e da doença	38
Tabela 2 – Variáveis relacionadas ao tratamento pré transplante de células-tronco hematopoéticas	40
Tabela 3 – Análise multivariada da boa resposta terapêutica após o transplante de células-tronco hematopoéticas	42
Tabela 4 – Fatores relacionados a mortalidade nos primeiros 100 dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas.....	45
Tabela 5 – Análise multivariada dos fatores relacionados a mortalidade nos primeiros 100 dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRAB	Hipercalemia, Disfunção renal, anemia, lesões ósseas
CTD	Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona
CVAD	Ciclofosfamida, vincristina, adriplastina e dexametasona
DS	Durie Salmon
DRM	Doença residual mínima
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	Hibridização fluorescente <i>in situ</i>
G-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index
HU/ UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de fora
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KCD	Carfilzomibe, ciclofosfamida e dexametasona
KD	Carfilzomibe e dexametasona
KPS	Performance Score
KRD	Carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona
KTD	Carfilzomibe, talidomida e dexametasona
MGUS	Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
MM	Mieloma múltiplo
MRT	Mortalidade relacionada ao transplante
PAD	Bortezomibe, doxorubicina, dexametasona
RC	Resposta completa
RCnC	Resposta completa não confirmada por mielograma
RD	Lenalidomida e dexametasona
R-ISS	Revised International Staging System
RP	Resposta parcial
RPMB	Resposta parcial muito boa

SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre e de eventos
TACTH	Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TD	Talidomida e dexametasona
VAD	Vincristina, adriplastina e dexametasona
VCD	Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona
VD	Bortezomibe e dexametasona
VD	Bortezomibe e dexametasona
VRD	Bortezomibe, lenalidomida e dexametasona
VTD	Bortezomibe, talidomida e dexametasona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	MIELOMA MÚLTIPLO	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA	16
2.3	ETIOLOGIA	17
2.4	DIAGNÓSTICO	18
2.5	PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA.....	20
2.6	TRATAMENTO DOS PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS.....	24
2.7	O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO MIELOMA MÚLTIPLO	27
3	OBJETIVO	30
3.1	OBJETIVO GERAL.....	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4	MÉTODO	31
4.1	TIPO DE ESTUDO	31
4.2	POPULAÇÃO E ASPECTOS ÉTICOS	31
4.3	COLETA DE DADOS.....	32
4.3.1	Fatores clínicos, laboratoriais e relacionados ao tratamento	33
4.3.2	Critérios de resposta	35
4.4	ANÁLISE DE DADOS.....	36
5	RESULTADOS	38
5.1	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	38
5.2	TRATAMENTO DE INDUÇÃO.....	39
5.3	RESPOSTA TERAPÊUTICA APÓS O TRANSPLANTE DE CÉLULAS- TRONCO HEMATOPOÉTICAS.....	40
5.4	SOBREVIVÊNCIA.....	42
5.5	MORTALIDADE ASSOCIADA AO TRANSPLANTE (MRT)	44
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE A – Questionário para coleta de dados	60

APÊNDICE B –	62
ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora	65

1 INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo MM é uma neoplasia maligna de linfócitos B caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que resulta na produção de proteínas monoclonais (proteína M, paraproteína) séricas e urinárias, e dano tecidual (HOFFBRAND; MOSS, 2012; HUNGRIA *et al.*, 2013).

O microambiente medular permite o crescimento do tumor, através da interação entre as células neoplásicas, o estroma celular e as ciclinas (D1, D2 e D3). Estas últimas podem estar superexpressas no MM, por meio de mecanismos variados, controlando a regulação positiva dos genes da ciclina D e fazendo com que os plasmócitos se tornem mais susceptíveis aos estímulos proliferativos (MITSIADES *et al.*, 2004). Aproximadamente 1% dos portadores de MM apresentam a proteína monoclonal indetectável, sendo denominado mieloma múltiplo *não secretor* (HOFFBRAND; MOSS, 2012).

O MM é a segunda neoplasia hematológica mais diagnosticada no Ocidente, mas ainda é considerada uma doença rara, com sobrevida diminuída (em comparação com outras doenças hematológicas) e desfechos fatais em uma parcela de indivíduos, diminuindo assim a sua prevalência na população (MITSIADES *et al.*, 2004).

Em países desenvolvidos, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo vem sendo realizado, desde o final da década de 90, como padrão ouro de tratamento dos pacientes com MM, baseado em sua eficácia terapêutica e impacto, em termos de qualidade de vida para os pacientes elegíveis ao TCTH (ATTAL *et al.*, 1996; HUNGRIA *et al.*, 2013; TANGEN *et al.*, 2018). Já nos países em desenvolvimento, o cenário terapêutico é diferente, e existem poucos estudos com seguimento a longo prazo de pacientes transplantados (HUNGRIA *et al.*, 2019), por este motivo, foi optado pela avaliação da população submetida ao TCTH em primeira linha, no Hospital Universitário (HU-UFJF), com objetivo de identificar fatores relacionados a resposta terapêutica e sobrevida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MIELOMA MÚLTIPLO

O MM foi descrito pela primeira vez em 1845, momento em que ficou conhecido como doença dos ossos *moles e frágeis*. Thomas Alexander McBean, o primeiro paciente, teve seu diagnóstico em Londres, com acometimento renal ao diagnóstico, manifestação clínica descoberta nesta ocasião (KYLE, 1991).

Em 1846, os plasmócitos foram descritos como células responsáveis pela patogênese da doença e o primeiro caso publicado em forma de relato, mieloma de Bence-Jones, foi em 1850 (KYLE, 1991). O MM é uma doença com proliferação neoplásica de um clone plasmocitário, responsável pela produção de proteína monoclonal (PALUMBO *et al.*, 2015). Os plasmócitos clonais são capazes de secretar imunoglobulinas como IgG, IgA, IgD, IgE e raramente IgM, cadeias leves, como κ (káppa) e λ (lambda), além de frequentemente invadir os ossos, ocasionando dor óssea e fraturas patológicas com a presença de lesão lítica (HUNGRIA *et al.*, 2013; RAJKUMAR *et al.*, 2014).

Em alguns raros casos de MM *não secretor*, há uma relação κ/λ (káappa/lambda) alterada, demonstrando um aumento de cadeias leves livres. As cadeias κ e λ , são sintetizadas pelas células mielomatosas e representam as proteínas que não foram associadas às cadeias pesadas de imunoglobulinas. Sua síntese ocorre em pequena quantidade, com passagem do plasma sanguíneo para a urina, possibilitando assim sua dosagem sérica (HOFFBRAND; MOSS, 2012).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência do MM é de cerca de quatro casos a cada cem mil, o que corresponde à 1,8% das doenças neoplásicas malignas (MIKHAEL *et al.*, 2019; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2016) e 10% das neoplasias hematológicas (HUNGRIA *et al.*, 2013). Em 2018, estimou-se o diagnóstico de 30.770 novos casos de MM nos

Estados Unidos, resultando em 12.770 mortes relacionadas a doença (MIKHAEL *et al.*, 2019).

Ainda são necessários mais dados brasileiros sobre o MM, para elucidação da real taxa de incidência da doença, pois na região da América Latina, houve uma miscigenação importante entre americanos, africanos, e indivíduos do mediterrâneo (HUNGRIA *et al.*, 2017). Nos EUA, Os indivíduos negros apresentam o dobro de chances de serem diagnosticados com MM em comparação com os brancos (BENJAMIN; REDDY; BRAWLEY, 2003).

Os estudos no Brasil mostram uma mediana de idade ao diagnóstico em torno de 60,5 anos, e na maioria dos casos, em vigência de doença avançada (HUNGRIA *et al.*, 2013). Castro *et al.* encontraram uma mediana de idade semelhante, 65 anos, em estudo realizado no município de Juiz de Fora (MG), com predomínio da cor de pele branca e sexo feminino na população estudada (CASTRO *et al.*, 2016). Já em um estudo mais recente brasileiro, Hungria e colaboradores encontraram uma mediana de idade levemente reduzida, para os pacientes com MM e elegíveis ao TCTH, de 54,7 anos (HUNGRIA *et al.*, 2017).

2.3 ETIOLOGIA

A etiologia do MM ainda permanece indefinida, mas alguns fatores de risco associados a esta patologia conhecidos são exposição à radiação ionizante, doenças imunes crônicas, exposição ocupacional a inseticidas, solventes orgânicos e produtos como benzeno. Além disso, alguns vírus e agentes infecciosos que vêm sendo relacionados a patogênese da doença, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o herpes humano tipo 8 (DURIE, 2001).

O MM é uma patologia de apresentação clínica heterogênea, com uma grande variedade de desfechos distintos. Os avanços alcançados na terapêutica do MM, durante à última década, melhoraram a sobrevida global média da doença, principalmente nos pacientes mais jovens, embora ainda exista um grupo de pacientes com pior prognóstico e evolução, sendo classificados como pacientes de alto risco, ou seja, aquele paciente que apresenta pelo menos uma das seguintes alterações citogenéticas: deleção do 17p, translocação t (4; 14) (p16; q32), ou translocação t (14;

16) (q32; q23) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2016).

2.4 DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica do MM é resultado de uma gama de características clínicas, e em alguns casos, pode ocorrer de maneira incidental. Em contraste com as outras doenças hematológicas, o diagnóstico de MM não é confirmado por um exame isolado, mas através de uma combinação de dados clínicos, imagens radiológicas e exames laboratoriais (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2016). De acordo com o critério proposto pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG – Grupo Internacional de estudos de Mieloma) para o diagnóstico de mieloma múltiplo, devemos confirmar a presença de plasmócitos clonais na medula óssea ou em biópsia, na presença ou não de paraproteína no soro ou na urina, e ainda constatar a evidência de lesão de órgãos ou de tecidos (RAJKUMAR *et al.*, 2014).

Um grande desafio do hematologista é definir o momento em que o paciente com MM assintomático (*smoldering*, na terminologia em inglês), ou ainda uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) pode evoluir para o diagnóstico de mieloma múltiplo e necessitar de tratamento. O risco do MGUS evoluir para MM é cerca de 1% ao ano, enquanto o MM *smoldering* é de 10% ao ano, na análise dos primeiros cinco anos após o diagnóstico. Mateo *et al.* avaliaram MM assintomático com alto risco de progressão, através de um estudo randomizado, fase 3, e constataram que o tratamento precoce nestes pacientes impactava na diminuição da progressão de doença e poderia aumentar a sobrevida global (MATEOS *et al.*, 2013). No Quadro 1, adaptado de Rajkumar *et al.* (2014), estão os critérios diagnósticos para MGUS, MM *smoldering* e MM, respectivamente (RAJKUMAR *et al.*, 2014).

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para mieloma múltiplo

Critérios Diagnósticos para Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS)	
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado	
<ul style="list-style-type: none"> – Proteína monoclonal não IgM < 3g/dL – Plasmócitos clonais na medula óssea < 10% – Ausência de lesão de órgão alvo ou amiloidose 	
Critérios diagnósticos para Mieloma Múltiplo <i>smoldering</i>	
Ambos os critérios são necessários:	
1.	Proteína monoclonal sérica > 3 g/dL ou urinária > 500 mg por 24 h, com plasmócitos clonais na medula óssea maior ou igual a 10%, ou identificação de plasmocitoma* por biopsia óssea ou tecido extramedular
2.	Ausência dos eventos definidores de mieloma múltiplo (CRAB) ou amiloidose
Critérios diagnósticos para Mieloma Múltiplo	
<ul style="list-style-type: none"> – Proteína monoclonal sérica > 3 g/dL ou urinária > 500 mg por 24 h, com plasmócitos clonais na medula óssea maior ou igual a 10%, ou identificação de plasmocitoma por biopsia óssea ou tecido extramedular e um ou mais dos seguintes eventos definidores: 	
<ul style="list-style-type: none"> – Evidência de dano orgânico relacionado a proliferação dos plasmócitos, especificamente: <ul style="list-style-type: none"> – [C] Cálcio sérico 0,25 mmol/L >normal ou >11,0 mg/dL – [R] Insuficiência renal: depuração da creatinina < 40mL por minuto ou creatinina sérica ≥ 2mg/dL – [A] Anemia: hemoglobina 2 g < normal ou <10 g/dL – [B] Lesões ósseas: > 1 lesão osteolítica no Rx esqueleto, TC esqueleto ou PET-CT 	
<ul style="list-style-type: none"> – Um ou mais biomarcadores de malignidade: <ul style="list-style-type: none"> – Razão (cadeia leve livre) alterada /normal > 100 – Ressonância nuclear magnética > 1 lesão focal – Mielograma com > 60% de plasmócitos clonais 	

Legenda: CRAB – Cancer Research And Biostatistics

Rx – Raio X

TC – Tomografia computadorizada

PET-CT – Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de Rajkumar *et al.* (2014)

Ao diagnóstico do MM são solicitados os seguintes exames: mielograma (para avaliar a infiltração plasmocitária), eletroforese e imunofixação séricas e urinárias de proteínas (para quantificar a proteína M), hemograma (avalia anemia, imunossupressão e hiperviscosidade), cálcio sérico (avaliação de hipercalcemia), dosagem de cadeias leves livres no plasma, avaliação laboratorial de função renal e

biópsia de medula óssea ou lesão suspeita de plasmocitoma (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2016).

Existem dados na literatura que indicam a combinação da dosagem de cadeias leves livres séricas com o exame de eletroforese de proteínas séricas, para melhora da sensibilidade diagnóstica do MM (em torno de 94%). A dosagem de cadeias leves livres no soro é indicada para todos os pacientes com MM, embora a sua maior importância seja para o tipo de MM *não secretor*, isto é, com imunofixação sérica e urinária de proteínas negativas e, naqueles pacientes que produzem uma pequena quantidade de paraproteína, chamado *mieloma oligossecretor* (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2016).

2.5 PROGNÓSTICO E SOBREVIDA

As informações referentes à sobrevida no MM variam com base na fonte consultada. Dados de ensaios clínicos controlados e randomizados, apresentaram uma mediana de sobrevida no MM de aproximadamente seis anos (RAJKUMAR, 2018).

Em um subgrupo de portadores de MM elegíveis para o TCTH, a taxa de sobrevida em quatro anos, foi aproximadamente de 80%, sendo a sobrevida global (SG) entre esses pacientes de oito anos. Os mais idosos, acima de 75 anos, apresentaram uma mediana, de cinco anos (RAJKUMAR, 2018).

O primeiro estadiamento amplamente utilizado do MM foi o estadiamento de Durie-Salmon (DS), criado com base nos fatores de risco relacionados à resposta ao tratamento e sobrevida da doença. Este estadiamento avalia o nível da hemoglobina, presença de lesões ósseas, cálcio sérico, quantificação da proteína monoclonal sérica e urinária, classificando os pacientes em três estádios (I, II e III). Também há avaliação renal ao diagnóstico, que é realizada da seguinte forma: A, doença renal ausente; B, presença de insuficiência renal (DURIE; SALMON, 1975; MIKHAEL *et al.*, 2019). Assim, no estágio I encontramos os seguintes critérios: hemoglobina maior que 10 g/dL, cálcio sérico dentro da normalidade, IgG menor que 5 g/dL, IgA menor que 3 g/dL, proteína monoclonal urinária menor que 4 g em análise de urina de 24 horas e ausência de lesão ou lesão óssea única. A presença de

qualquer um dos seguintes critérios classifica o MM como estágio III: hemoglobina menor que 8,5 g/dL, cálcio sérico maior que 12 mg/dL, IgG maior que 7 g/dL, IgA maior que 5 g/dL, proteína monoclonal urinária maior que 12g em análise de urina de 24 horas ou lesões ósseas múltiplas ou fraturas. Já no estágio II encontramos exames com valores intermediários entre os estágios I e III. No Quadro 2 estão descritos os critérios de estadiamento segundo Durie-Salmon (HUNGRIA *et al.*, 2013).

Quadro 2 – Estadiamento Durie-Salmon

Estadiamento	Critérios
I	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina > 10 mg/dL e - Cálcio sérico normal ou até 12 mg/dL e - Ausência de lesão óssea e - IgG < 5 g/dL, IgA < 3 g/dL e - Proteína de Bence Jones < 4 g/24 h
II	Não corresponde ao estágio I ou III
III	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina < 8,5 mg/dL ou - Cálcio sérico > 12 mg/dL ou - Lesões ósseas avançadas ou fratura ou - IgG > 7g/dL, IgA > 5 g/dL ou - Proteína de Bence Jones > 12 g/24 h
Critérios de Subgrupos	A – Creatinina sérica < 2 mg/dL B – Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL

Legenda: IgG – Imunoglobulina G

IgA – Imunoglobulina A

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de HUNGRIA *et al.*, 2013

No ano de 2005, um novo sistema de estadiamento, *International Staging System* (ISS) foi proposto pelo IMWG, baseado em dois parâmetros: níveis séricos de beta-2-microglobulina sérica, e albumina sérica. O ISS é um algoritmo de estratificação de risco simples e identifica três grupos com prognósticos distintos. O estágio I apresenta beta 2microglobulina menor que 3,5 mg/L e albumina maior ou igual a 3,5; o estágio II beta 2microglobulina menor que 3,5 e albumina menor que 3,5 ou beta 2microglobulina com valor entre 3,5 e 5,5 mg/L; o estágio III beta 2microglobulina maior ou igual a 5,5 mg/L (PALUMBO *et al.*, 2015). O Quadro 3 contém os critérios de estadiamento ISS.

Quadro 3 – Estadiamento *International Staging System*

Estadiamento	Critérios	Sobrevida Média (Meses)
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ e Albumina $\geq 3,5 \text{ mg/l}$	62
II	$5,5 \text{ mg/dL} > \beta 2M > 3,5 \text{ mg/l}$ ou albumina $\geq 3,5 \text{ mg/l}$	44
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/l}$	29

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de HUNGRIA *et al.*, 2013

Novas técnicas para o diagnóstico do mieloma múltiplo, por meio de coleta de medula óssea, estão sendo estudadas para fornecer informações prognósticas mais precisas, principalmente nos casos de doença recidivada. Técnicas de imunofenotipagem, imuno-histoquímica e técnicas genéticas (incluindo citogenética, hibridização fluorescente *in situ* – FISH, técnicas de reação em cadeia da polimerase) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2016). No MM recém diagnosticado, a doença de risco padrão, é aquela que não apresenta alterações moleculares como a deleção do cromossomo 17p, translocação t (4; 14) (p16; q32), ou translocação t (14; 16) (q32; q23), assim com uma sobrevida global (SG) média de 4,2 anos. Já a doença de alto risco, é caracterizada por pelo menos uma das alterações moleculares listadas acima, e teve uma SG em torno de dois anos (PALUMBO *et al.*, 2015). No Quadro 4 observamos alterações citogenéticas do MM e o prognóstico.

Quadro 4 – Citogenética e prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo

Citogenética	Características clínico laboratoriais	Prognóstico
Hiperploídia	IgG- κ , pacientes idosos	Mais favorável
Ausência de hiperploídia	IgA- λ , pacientes jovens	Desfavorável. Doença agressiva
Del 17p		Desfavorável. Doença agressiva
t (11;14) (q13;q32)	Presença de lesões ósseas	Favorável
t (6;14q) (p21;32)		Favorável

t (12;14) (p13;p32)	Raro	
t (4; 14) (p16; q32)	Aumento da regulação do FGFR3 em 75%; lesões ósseas menos frequentes	Desfavorável
t (14; 16) (q32; q23)		Desfavorável. Doença agressiva
t (14; 20) (q32; q11)		Desfavorável. Doença agressiva
t (8; 14) (q24; q32) 1		Presumivelmente desfavorável, com comportamento agressivo
Outros: inclassificáveis	Vários subtipos e alguns com sobreposição	

Legenda: IgG-κ – Imunoglobulina G-káapa

IgA-λ – Imunoglobulina A-lambda

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de FONSECA *et al.*, 2009

Uma versão revisada do ISS incluiu as alterações citogenéticas como critério prognóstico e foi chamada *Revised International Staging System* (R-ISS). Essas anormalidades nos cromossomos podem ser detectadas através do exame hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e estão sendo muito utilizadas para definir características de biologia molecular do MM e do seu comportamento prognóstico. (PALUMBO *et al.*, 2015). No Quadro 5 estão descritos os estadiamentos R-ISS.

Quadro 5 – Estadiamentos do *Revised International Staging System*

Estadiamento	Critérios	SG Média (Meses)
I	ISS estágio I + DHL normal + AC de risco baixo	Não atingida
II	R-ISS entre I e II	83
III	ISS estágio III + DHL elevado e/ou AC de risco alto	43

Legenda: ISS – International Staging System

DHL – Desidrogenase láctica

AC – Alterações citogenéticas

R-ISS – Revised International Staging System

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de PALUMBO *et al.*, 2015

2.6 TRATAMENTO DOS PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Atualmente, vários protocolos terapêuticos são utilizados para o tratamento do MM. A quimioterapia de indução seguida de TCTH continua como o padrão ouro para os pacientes que são elegíveis para transplante, sendo estes indivíduos de até 70 anos, com boa performance status e sem comorbidades limitantes (HUNGRIA *et al.*, 2013).

Os pacientes portadores de MM, considerados candidatos ao TCTH, são encaminhados ao transplante, iniciam a terapêutica com uma quimioterapia de indução seguida por agente alquilante em alta dose e o transplante autólogo (ATTAL *et al.*, 2017). O regime ideal e o número de indução pré TCTH ainda é assunto controverso, entretanto, optar por pelo menos três a quatro ciclos de quimioterapia incluindo um fármaco com ação imunomoduladora, um inibidor de proteassoma, junto à um corticoide, são aconselhados como primeira linha pré transplante (MIKHAEL *et al.*, 2019).

A abordagem terapêutica para os pacientes elegíveis e ao TCTH inclui os seguintes medicamentos: bortezomibe e dexametasona (VD); bortezomibe, doxorubicina e dexametasona (PAD); bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD); bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD); lenalidomida e dexametasona (Rd). Combinações muito usadas previamente e hoje consideradas como terapêutica de segunda linha são combinações de talidomida e dexametasona (TD), ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD), vincristina, adriplastina e dexametasona (VAD). Em 2015 definiu-se que as terapias triplas, ou seja, a combinação de três fármacos, são preferidas como quimioterapia de indução antes do transplante (LOKHORST *et al.*, 2010; MIKHAEL *et al.*, 2019).

No estudo de fase 3 de Lokhorst *et al.* (2010), a talidomida foi testada e a combinação tripla em relação à resposta terapêutica (definida no Quadro 8) e para a sobrevida livre de eventos (SLE) foi considerada vantajosa, sendo o protocolo

talidomida, adriplastina e dexametasona (TAD) mais efetivo, quando comparado ao esquema clássico VAD. Além disso, foi visto que o CTD apresentou melhor resposta e maior sobrevida livre de progressão quando comparado ao esquema ciclofosfamida, vincristina, adriplastina e dexametasona (CVAD) (LOKHORST *et al.*, 2010; MORGAN *et al.*, 2012).

O bortezomibe também foi avaliado em estudo fase 3, através do protocolo PAD, e comparado ao VAD como indução, com respostas terapêuticas superiores para o bortezomibe (SONNEVELD *et al.*, 2012). Um outro estudo, com bortezomibe demonstrou que pacientes com MM que utilizaram esquemas quimioterápicos com esta medicação, como o VCD, apresentaram respostas terapêuticas consideradas profundas (REEDER *et al.*, 2009). De acordo com esse estudo, a diretriz Brasileira de MM, confirma que o uso de VCD sugere aumento das respostas terapêuticas mais profundas, ou seja, pelo menos RPMB, em comparação ao uso de VD, com eventos adversos similares (HUNGRIA *et al.*, 2013).

O estudo multicêntrico IFM2013-04, avaliou pacientes com MM recém-diagnosticados que receberam tratamento de indução com ciclos de VCD e VTD, seguido de TCTH autólogo. Foi observado no braço do VTD uma maior sobrevida global (92 comparado à 83%) e, também, maiores taxas de RPMB, em uma amostra de 350 pacientes. Assim, os protocolos VTD ou VRD, podem ser considerados os esquemas de escolha para os pacientes que são elegíveis ao transplante, visto que apesar de terem ocasionado mais toxicidade neurológica, houve uma menor toxicidade hematológica com seu uso comparado ao protocolo triplo com ciclofosfamida (MOREAU *et al.*, 2016).

Um estudo mais apurado, referente à fisiopatologia do MM, gerou o surgimento de novas linhas terapêuticas com agentes que superam as respostas de terapias já consagradas, ditas convencionais, como o TCTH autólogo. Com impacto sobre a progressão de doença e alguns, até sobre a sobrevida relacionada ao MM, são eles: pomalidona e os novos inibidores de proteossomas (carfilzomibe e ixazomibe) (NIJHOF *et al.*, 2018).

O inibidor de proteossoma aprovado para MM em 2012, o carfilzomibe, indicado como um agente único para terapia de pacientes recidivados ou com refratariedade terapêutica. através do estudo ASPIRE, que realizou a randomização dos indivíduos com MM recidivados para o uso de carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (KRD) ou somente lenalidomida e dexametasona (RD). O resultado foi

o aumento da sobrevida livre de progressão no grupo de pacientes que usaram o carfiozomibe. E o estudo *Endeavor* que comparou carfilzomibe e dexametasona (KD) com o bortezomibe e dexametasona (VD), nos mesmos pacientes recidivados, e o aumento da sobrevida livre de progressão foi novamente constatado para o protocolo com carfiozomibe (NIJHOF *et al.*, 2018).

O cenário atual de tratamento do MM engloba novos agentes com muitos estudos, alguns ainda em andamento (VOORHEES *et al.*, 2018), sobre o real impacto desses fármacos sobre a doença. O ensaio clínico randomizado, denominado *Cassiopeia*, evidenciou o benefício da associação do fármaco daratumumabe, ao esquema clássico VTD, aumentando a profundidade da resposta terapêutica após o TCTH autólogo (MOREAU *et al.*, 2019). No Quadro 6 estão descritos os principais protocolos quimioterápicos para mieloma múltiplo.

Quadro 6 – Protocolos de quimioterapia de indução pré protocolos de quimioterapia de indução pré transplante de células-tronco hematopoéticas

Protocolos de quimioterapia de indução pré TCTH mais utilizados
Terapia tripla à base de bortezomibe (velcade)
<ul style="list-style-type: none"> – VCD (velcade, ciclofosfamida, dexametasona) – VRD (RVD) (velcade, revlimid, dexametasona) – VTD (velcade, talidomida, dexametasona) – PAD (velcade, adriamicina, dexametasona)
Terapia tripla à base de carfiozomibe (kyprolis)
<ul style="list-style-type: none"> – KCD (kyprolis, ciclofosfamida, dexametasona) – KRD (kyprolis, revlimid, dexametasona) – KTD (kyprolis, talidomida, dexametasona) – Outros

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de DURIE *et al.*, 2003; GAY *et al.*, 2018; LOKHORST *et al.*, 2010; MORGAN *et al.*, 2012

2.7 O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO MIELOMA MÚLTIPLO

O regime de condicionamento padrão para o mieloma múltiplo, em TCTH autólogo, é o melfalan com dose de 200 mg/m² de superfície corporal (SHAH *et al.*, 2015). Entretanto, o uso da irradiação corporal total e a inclusão do bortezomibe em alguns esquemas, também são descritos, porém não houve confirmação que o uso de outras drogas associadas ao melfalan, ou radioterapia, fosse superior ao uso isolado desse alquilante. Novos estudos com a associação de bendamustina aos condicionamentos estão em andamento (MOREAU; ATTAL; FACON, 2015; TORIMOTO *et al.*, 2015). Lahuerta *et al.* compararam os condicionamentos melfalan dose de 200 mg/m² e dose reduzida, com bussulfan e melfalan e não encontraram diferenças significativas na resposta aos diferentes tratamentos de condicionamento quando analisaram as condições pré transplante. Entretanto, foi aventado uma tendência nesse estudo, de maior sobrevida livre de eventos, para o grupo que usou o bussulfan e melfalan juntos, não comprovada em análise multivariada e com a limitação de tratar-se de um estudo retrospectivo (LAHUERTA *et al.*, 2000).

A literatura traz dados sobre o benefício do TCTH quando comparado a quimioterapia convencional principalmente para os pacientes com creatinina sérica inferior a 2,0 mg/dL. Assim, o transplante em TCTH em indivíduos com insuficiência renal precisa ser avaliado caso a caso, e o condicionamento preconizado para os elegíveis é aquele de dose reduzida de 140 mg/m², com base em uma revisão retrospectiva de pacientes com MM (BADROS *et al.*, 2001). A mesma dose de condicionamento é preconizada para os pacientes elegíveis ao TCTH com 70 anos ou mais. A taxa de resposta ao procedimento em pacientes mais idosos foi semelhante aos mais jovens, embora a sobrevida global tenha sido reduzida nesse grupo. A toxicidade do transplante e os resultados esperados com a terapêutica são comparáveis entre idosos e mais jovens. Contudo, os indivíduos idosos com MM não devem ser excluídos do TCTH baseados apenas no critério da idade (KUMAR *et al.*, 2008).

A prática da realização do transplante autólogo duplo, conhecido como *Tandem*, em que são realizados dois transplantes seguidos, com intervalo de tempo que possibilita a recuperação medular, mostrou um aumento na SG e na sobrevida

livre de progressão principalmente naqueles pacientes com respostas profundas após o primeiro transplante (RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015; TORIMOTO *et al.*, 2015). O benefício de uma propedêutica que incorpora rotineiramente o TCTH em *Tandem* ainda é tema controverso na literatura. O estudo *Bologna 96* e os ensaios *Hovon 24* demonstraram que o *Tandem* poderia aumentar a sobrevida livre de eventos, porém sem impacto significativo na sobrevida global (CAVO *et al.*, 2007; SONNEVELD *et al.*, 2007). O *Hovon-65* foi outro estudo que comparou um único transplante, com o duplo, constatando melhora da sobrevida livre de progressão para o *Tandem*, mas também sem diferenças sobre a SG (SONNEVELD *et al.*, 2012). Além desses, outros estudos que avaliaram o duplo e não recomendam como prática rotineira o *Tandem* (BYRNE; WINGARD; MOREB, 2013; CORSO *et al.*, 2007).

Dessa forma, considerando o cenário terapêutico atual, em que há vários protocolos utilizando drogas imunomoduladoras e inibidores de proteossomas sendo testados, há espaço para discutirmos o real benefício do *Tandem*, já que o uso das novas terapêuticas cursam com respostas iguais ou superiores a RPMB, quando avaliadas em esquemas de manutenção após o TCTH, e uma menor toxicidade hematológica (RÖLLIG; KNOP; BORNHÄUSER, 2015; TORIMOTO *et al.*, 2015). Por outro lado, o TCTH duplo pode ser considerado para indivíduos com MM e alto risco citogenético, principalmente aqueles indivíduos com del17p13, uma vez que eles apresentam respostas terapêuticas inferiores aos portadores de MM com doença de risco padrão (CAVO *et al.*, 2017; GOLDSCHMIDT *et al.*, 2018).

A mobilização é feita por meio do uso de fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), comercializado como filgrastim, associado ou não à quimioterapia. Os dois métodos, Ciclofosfamida e G-CSF ou G-CSF isolado, são amplamente utilizados, mas a escolha do melhor ainda é um assunto controverso (SOUZA; MARQUES JÚNIOR; BOUZAS, 2009; UY *et al.*, 2015). Mais recentemente, estão sendo indicadas associações de G-CSF e o fármaco plerixafor, um novo agente mobilizador de células-tronco hematopoéticas (MIKHAEL *et al.*, 2019). Trata-se de uma medicação antagonista do receptor CXCR4, que através de um bloqueio reversível é responsável pela inibição da ligação do SDF-1 α ao seu receptor CXCR4, permitindo a liberação de células tronco hematopoiéticas da medula óssea para o sangue periférico. É uma molécula pequena, porém muito efetiva na mobilização de pacientes refratários ao uso de G-CSF isolado ou associados à quimioterápicos (AFIFI *et al.*, 2016).

O TCTH autólogo foi avaliado por um estudo de fase 3, com 700 pacientes randomizados para VRD (bortezomibe, lenalidomida e dexametasona), por 8 ciclos, com lenalidomida de manutenção e TCTH somente na recaída, e VRD 3 ciclos com TCTH autólogo em primeira linha, e manutenção de 2 ciclos VRD e lenalidomida, sendo observado um aumento na sobrevida livre de progressão para o grupo que recebeu o transplante precocemente (SG 4 anos, comparado com 3 anos), não havendo diferenças em relação a sobrevida global (ATTAL *et al.*, 2017).

Baseado em *guidelines* e dados prospectivos disponíveis, é recomendado como primeira linha de tratamento o TCTH autólogo precoce, aquele realizado até 12 meses após o diagnóstico, se avaliarmos a sobrevida livre de progressão. Por outro lado, a avaliação da SG ainda tem dados variáveis em estudos recentes, quando comparamos o TCTH à terapia convencional disponível (ATTAL *et al.*, 2017; CAVO *et al.*, 2016; PALUMBO *et al.*, 2015; SHAH *et al.*, 2015).

A seleção da terapia de primeira linha deve ser individualizada para cada paciente, avaliando assim a performance *status* e complicações relacionadas ao MM, assim como mutações genéticas de alto risco. Os pacientes inelegíveis ao TCTH são aqueles com 70 anos ou mais, risco citogenético confirmado, estadiamento ISS II ou III, nível da enzima LDH alto, presença de doença extramedular e presença de comorbidades limitantes. Recomenda-se a avaliação de risco de acordo com o HCT-CI, do inglês *Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index*, um score específico para os indivíduos candidatos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (SAAD *et al.*, 2014). A análise das comorbidades pode fornecer informações sobre a viabilidade do transplante para cada paciente, entretanto, eles não são preditores de mortalidade ou contemplam os efeitos, a longo prazo, da infusão de células-tronco hematopoéticas, sendo assim, não está claro na literatura a superioridade desse índice sobre o *Karnofsky Performance Score* (KPS) ou o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (GRAF *et al.*, 2016; LABONTÉ *et al.*, 2008; SAAD *et al.*, 2014).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Estimar as taxas de resposta, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, submetidos ao TCTH autólogo, em primeira linha, no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as características clínico epidemiológicas desses pacientes;
- Identificar fatores associados à uma resposta terapêutica profunda, SG, SLE e a mortalidade relacionada ao TCTH autólogo (MRT).

4 MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo caracteriza-se como um estudo de coorte retrospectivo de base hospitalar, que avaliou a sobrevida, características clínicas e fatores relacionados à resposta terapêutica parcial muito boa (RPMB) ou superior, descritos na literatura, em pacientes portadores de mieloma múltiplo (MM) submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, dentro do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF).

4.2 POPULAÇÃO E ASPECTOS ÉTICOS

A população foi composta por todos os pacientes submetidos ao TCTH autólogo no período de maio de 2004 a outubro de 2017, desde a implantação do serviço no município, com diagnóstico de MM, que possuíam informações suficientes para análise em prontuário e tinham realizado o tratamento em primeira linha, ou seja, logo após a quimioterapia de indução. Pacientes submetidos a TCTH prévio não participaram da pesquisa por pertencerem ao critério de exclusão adotado.

Como se trata de estudo com base de dados de prontuário, não foi utilizado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), considerado dispensável. Foram mantidos os preceitos éticos, conforme estabelecido na Resolução do Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2013) sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética de Pesquisa do Hospital Universitário da UFJF (HU-UFJF) pelo número CAAE: 80583117.0.0000.5133 (Anexo A).

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados por meio de análise de prontuário e registrados em instrumento de coleta elaborado pelo próprio pesquisador (Apêndice A). Uma vez feita a seleção dos prontuários, foi preenchida a ficha clínica previamente estruturada, contendo dados demográficos (idade, sexo, escolaridade, cor da pele), presença de comorbidades, data da infusão de células-tronco hematopoéticas e outras informações referentes ao acompanhamento hematológico pré e pós TCTH.

As informações obtidas no momento do diagnóstico foram avaliadas conforme os critérios propostos pelo IMWG). O estadiamento clínico foi realizado com base no *International Staging System* (ISS) (Quadro 3), e através do Durie-Salmon (DS) (Quadro 2).

Os esquemas de indução terapêutica foram avaliados por meio dos registros de consulta pré-TCTH. Foram coletados dados referentes a quantidade de ciclos de quimioterapia realizados, protocolos de indução, e mobilização. As mobilizações eram divididas entre os pacientes que receberam G-CSF isolado e G-CSF associado a Ciclofosfamida. Quando utilizado G-CSF isoladamente, ele foi administrado por no mínimo 4 dias, quando foi feita avaliação da contagem de células CD34 positivo em SP por citometria de fluxo, podendo ser mantido por até 7 dias. Os pacientes que falharam a mobilização com G-CSF isolado, foram submetidos a uma segunda mobilização com G-CSF mais ciclofosfamida, na dose de 1.500 mg/m²/dia, em um dia, e adicionado o G-CSF 10 mcg/kg/dia a partir do dia 3 pós quimioterapia, até alvo de células-tronco em sangue periférico. A dosagem mínima de células com marcação de CD34 para realização do TCTH foi de 2,0 x 10⁶ ml no sangue periférico.

O condicionamento quimioterápico foi avaliado em relação à dosagem de melfalan, sendo os pacientes divididos entre aqueles que receberam 140 ou 200 mg/m². A dose de 140 mg/m² de melfalan foi administrada aos indivíduos com idade superior a 65 anos ou alteração da função renal na avaliação pré TCTH, os demais receberam a dose padrão de 200 mg/m². Após a infusão de células-tronco hematopoéticas, foi administrada G-CSF conforme protocolo vigente no período do TCTH em questão.

A partir dos dados de acompanhamento ambulatorial pós-TCTH, foi feita a análise dos pacientes que receberam consolidação com talidomida comparando com

aqueles que não utilizaram. Os pacientes que perderam o seguimento ou que evoluíram para o óbito durante o TCTH, foram incorporados ao grupo de pacientes que não fizeram uso da terapia de consolidação.

4.3.1 Fatores clínicos, laboratoriais e relacionados ao tratamento

O perfil dos pacientes avaliados foi caracterizado pelas seguintes variáveis: sexo, idade (< 65 ou ≥ 65), cor da pele (branca e não branca) e comorbidades, classificadas de acordo com o índice HCT-CI (até 2 e > 2). Este último está descrito no Quadro 7 (BERRO *et al.*, 2017; SAAD *et al.*, 2014).

Quadro 7 – Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index

Comorbidades	Definições	HCT-CI Score
Arritmias	Fibrilação atrial ou <i>flutter</i> , síndrome do nó sinusal e arritmias ventriculares	1
Cardíaca	Doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, ou fração de ejeção ≤ 50%	1
Doença inflamatória intestinal	Doença de Crohn ou colite ulcerativa	1
Diabetes	Que requer tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais e não controle dietético somente	1
Doença cerebrovascular	Ataque isquêmico transitório ou acidente cerebrovascular	1
Distúrbio psiquiátrico	Depressão/ansiedade que requerem consulta psiquiátrica ou tratamento	1
Doença hepática leve	Hepatite crônica, bilirrubina > ULN – 1,5 x limite superior da normalidade, ou AST/ALT > limite superior da normalidade – 2,5 x limite superior da normalidade	1
Obesidade	Pacientes com índice de massa corporal > 35 kg/m ²	1
Infecção	Que requerem tratamento antimicrobiano	1
Reumatológico	LES, AR, polimiosite, Doença mista do tecido conjuntivo, polimialgia reumática	2

Úlcera péptica	Que requer tratamento	2
Doença renal moderada/severa	Creatinina sérica > 2mg/dL, em diálise, ou transplante renal prévio	2
Doença pulmonar moderada	DLco e/ou FEV1 > 65%-80% ou dispneia aos leves esforços	2
Tumor sólido primário	Tratado em algum momento da história prévia do paciente, excluindo câncer de pele não melanoma	3
Doença valvar cardíaca	Exceto prolapso de valva mitral	3
Doença pulmonar severa	DLco e/ou FEV1 ≤ 65% e/ou dispneia em repouso ou que requer oxigênio	3
Doença hepática moderada/severa	Cirrose hepática, bilirrubina > 1,5 x UNL, AST/ALT > 2,5 x UNL	3

Legenda: HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index

UNL – Limite superior da normalidade;

AST/ALT – Aspartato aminotransferase/Alanina aminotransferase

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

AR – Artrite reumatoide

DLco – Difusão do monóxido de carbono

FEV1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Fonte: Adaptada de SAAD *et al.*, 2014

Em relação ao MM no momento do diagnóstico, foi analisado o tipo de imunoglobulina monoclonal relacionada à doença (produção de imunoglobulina IgA ou não) e as principais disfunções orgânicas no diagnóstico, CRAB (acrônimo do inglês *hypercalcaemia, renal failure, anaemia, bone lesions*) em que foram classificados como: anemia, uma hemoglobina menor que 10 g/dL; hipercalcemia, cálcio total sérico maior que 11 mg/dL; presença de lesões ósseas líticas em exames de imagem; e disfunção renal, nível sérico de creatinina maior ou igual a 2 mg/dL. Foram utilizados os critérios propostos pelo IMWG para diagnóstico.

As informações referentes ao tratamento de indução foram: mais de 6 ciclos de quimioterapia e os principais protocolos de quimioterapia pré TCTH [VCD (velcade, Ciclofosfamida e dexametasona), VAD (vincristina, adriplastina e dexametasona), TD (talidomida e dexametasona) e CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona)]. Também verificamos os pacientes que fizeram mais de uma linha de quimioterapia e

a resposta obtida, considerando como resposta profunda aquela superior à resposta parcial muito boa (RPMB) após a indução pré-TCTH.

4.3.2 Critérios de resposta

A avaliação da resposta terapêutica após a terapêutica instituída, seja ela o tratamento quimioterápico de indução ou o TCTH, foi realizada por meio dos critérios do IMWG e estão apresentados no Quadro 8 (RAJKUMAR *et al.*, 2014). A resposta foi considerada como profunda após o TCTH, se 100 dias após o transplante, o paciente apresentava RPMB ou RC.

Quadro 8 – Critérios para avaliação de resposta terapêutica

Avaliação de resposta terapêutica	
Resposta completa estrita (RCE)	<ul style="list-style-type: none"> – Razão FLC normal (razão $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$) – Ausência de células plasmocitárias clonais na biópsia de medula óssea por imunohistoquímica – Ausência ou desaparecimento de lesão em qualquer área de imagem capitada pelo PET-CT
Resposta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> – Imunofixação sérica e urinária negativas – Desaparecimento de plasmacitomas – Menos de 5% plasmócitos em MO
Resposta parcial muito boa (RPMB)	<ul style="list-style-type: none"> – Proteína M sérica e na urina detectável por imunofixação, mas não em eletroforese, ou; – Redução maior ou igual a 90% na proteína monoclonal no soro mais nível de proteína M na urina < 100 mg por 24 h
Resposta parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none"> – Redução maior ou igual a 50% na proteína monoclonal sérica e redução na proteína M na urina em 24 h maior ou igual a 90% ou para < 200 mg por 24 h – Se a proteína M sérica e urinária não são mensuráveis, uma redução maior ou igual a 50% na diferença entre níveis de FLC, ou; – Se o teste de cadeias leves livres de soro também não é mensurável, redução maior ou igual a 50% nos plasmócitos da MO é necessária. Além destes critérios, se presente uma redução de 50% ou mais na SPD (perpendiculares máximos das lesões medidas) dos plasmacitomas
Resposta mínima (RM)	<ul style="list-style-type: none"> – Redução maior ou igual a 25%, mas menor ou igual a 49% da proteína monoclonal sérica e redução na proteína M na urina entre 50%–89%, ou; – Redução de 50% ou mais no tamanho (SPD) dos plasmacitomas
Doença estável (DE)	<ul style="list-style-type: none"> – Não apresenta os critérios para resposta completa, resposta parcial muito boa, resposta parcial, resposta mínima ou doença progressiva

Doença em progressão (DP)	<ul style="list-style-type: none"> - Um ou mais dos seguintes critérios: - Aumento de 25% ou mais: Proteína M sérica (aumento absoluto deve ser maior ou igual a 0,5 g/dL, ou igual a 1 g/dL, se o componente M mais baixo era maior ou igual a 5 g/dL) - Proteína M na urina (aumento absoluto deve ser maior ou igual a 200 mg em 24 horas); - Diferença entre níveis de FLC envolvidas e não envolvidas (aumento absoluto deve ser maior 10 mg/dL) - Porcentagem de plasmócitos na medula óssea independentemente do status basal (aumento absoluto deve ser maior ou igual 10%); - Aparecimento de novas lesões, aumento maior ou igual a 50% em SPD de mais de 1 lesão ou maior ou igual a 50% de aumento no diâmetro mais longo de uma lesão prévia. - Aumento maior ou igual a 50% nas células plasmocitárias circulantes
----------------------------------	---

Legenda: FLC – Cadeias leves livres

PET-CT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons

MO – Medula óssea

SPD – Soma dos produtos dos diâmetros

Fonte: Elaborado pela autora (2019), adaptada de Rajkumar *et al.* (2014)

4.4 ANÁLISE DE DADOS

A data da infusão das células-tronco hematopoéticas, foi registrada como marco inicial do tempo de sobrevida. Foram calculadas: a sobrevida global (SG), considerando como evento o óbito por qualquer causa; e a sobrevida livre de eventos (SLE), cujo desfecho foi a presença de recidiva ou progressão da doença, perda de resposta terapêutica, indicação de novo TCTH ou óbito, sendo considerado o evento que ocorreu primeiro.

O seguimento dos casos foi realizado por busca ativa nos registros médicos, Sistema de Informação sobre Mortalidade, por meio do cadastro de pessoa física (CPF) e contato telefônico com paciente, familiares e médico assistente. Os pacientes que permaneceram vivos até o final do seguimento, 01/09/2018, foram censurados nessa data. Os casos em que houve perda de seguimento, foram censurados na data referente à última consulta registrada em prontuário, ou a data do último contato com o paciente.

Todas as variáveis descritas acima foram relacionadas à resposta após o TCTH e a mortalidade no TCTH (MRT), ou seja, os óbitos que ocorreram durante os 100 primeiros dias após a data da infusão das células-tronco hematopoéticas.

As correlações entre as variáveis categóricas foram feitas por meio do teste Qui-quadrado (χ^2) e o teste de Fisher. Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para os testes estatísticos empregados. A análise da sobrevida foi feita utilizando as curvas de Kaplan-Meier e o teste estatístico Log Rank. Para a análise multivariada da sobrevida e MRT, utilizou-se a Regressão de Cox, incluindo-se as variáveis com p valor menor que 0,1, em análise univariada. A resposta terapêutica após o TCTH foi analisada por meio de tabelas cruzadas e por regressão logística binária, na avaliação multivariada. Os dados foram analisados por meio de programa estatístico, o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram avaliados 140 prontuários de pacientes submetidos ao TCTH autólogo no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HU-UFJF. Um total de três prontuários foram excluídos devido à falta de dados em prontuário e dois, pelo fato de terem realizado TCTH previamente. A mediana de idade foi de 52 anos (30 a 70 anos). As principais características da população estudada estão descritas na Tabela 1. Com relação aos fatores que compõem os critérios para mieloma múltiplo sintomático (CRAB), a anemia esteve presente em 45 pacientes (32,8%), a insuficiência renal aguda em 19 (13,9%), as lesões osteolíticas em 105 (76,6%) e a hipercalemia em apenas 4 (2,9%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características da população ao diagnóstico e da doença

Características	n	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	81	59,1
Feminino	56	40,9
<i>Cor da pele</i>		
Não brancos	38	27,7
Branco	99	72,3
<i>Idade</i>		
< 65 anos	130	94,9
> 65 anos	7	5,1
<i>HCT-CI >2,0</i>	20	14,6
<i>Tipo de imunoglobulina monoclonal</i>		
IgG-λ	34	24,8
IgG-κ	58	42,3
IgA-λ	7	5,1
IgA-κ	10	7,3
Não secretor	3	2,2
Ig de cadeia leve	1	0,7

continua

conclusão

Características	n	%
Sem dados	24	17,5
<i>Estadiamento</i>		
ISS		
II e III	61	44,5
I	26	19,0
Sem dados	50	36,5
Durie-Salmon		
IIIA, IIIB	86	62,8
IA, IB, IIA, IIB	32	23,4
Sem dados	19	13,9
<i>Critérios clínicos ao diagnóstico</i>		
Insuficiência renal		
Sem dados	39	28,5
Anemia		
Sem dados	40	29,2
Lesões osteolíticas		
Sem dados	16	11,7
Hipercalcemia		
Sem dados	75	54,7
Total	137	100,0

Legenda: HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index

- IgG- λ – Imunoglobulina G-lambda
- IgG- κ – Imunoglobulina G-káapa
- IgA- λ – Imunoglobulina A-lambda
- IgA- κ – Imunoglobulina A-káapa
- Ig – Imunoglobulina
- ISS – International Staging System

Fonte: Elaborada pela autora

5.2 TRATAMENTO DE INDUÇÃO

A frequência das variáveis relacionadas ao tratamento pré TCTH, são demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2 – Variáveis relacionadas ao tratamento pré transplante de células-tronco hematopoéticas

Variáveis relacionadas ao pré TCTH	n	%
<i>Mais de 6 ciclos de quimioterapia de indução</i>	68	49,6
Sem dados	4	2,9
<i>Mais de uma linha de quimioterapia de indução</i>	23	16,8
Sem dados	2	1,5
<i>Protocolos de Indução</i>		
VCD	15	10,9
Sem dados	2	1,5
VAD	39	28,5
Sem dados	2	1,5
TD	54	39,4
Sem dados	2	1,5
CTD	26	19,0
Sem dados	2	1,5
Resposta terapêutica RPMB ou RC/RCnC pré-TCTH	63	46,0
Sem dados	4	2,9
Total	137	100,0

Legenda: VCD – Velcade (bortezomibe), ciclofosfamida e dexametasona;
VAD – Vincristina, adriplastina e dexametasona;
TD – Talidomida e dexametasona;
CTD – Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona;
RPMB – Resposta parcial muito boa;
RC – Resposta completa;
RCnC – Resposta completa não confirmada
TCTH – Transplante de células-tronco hematopoéticas

Fonte: Elaborada pela autora

5.3 RESPOSTA TERAPÊUTICA APÓS O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

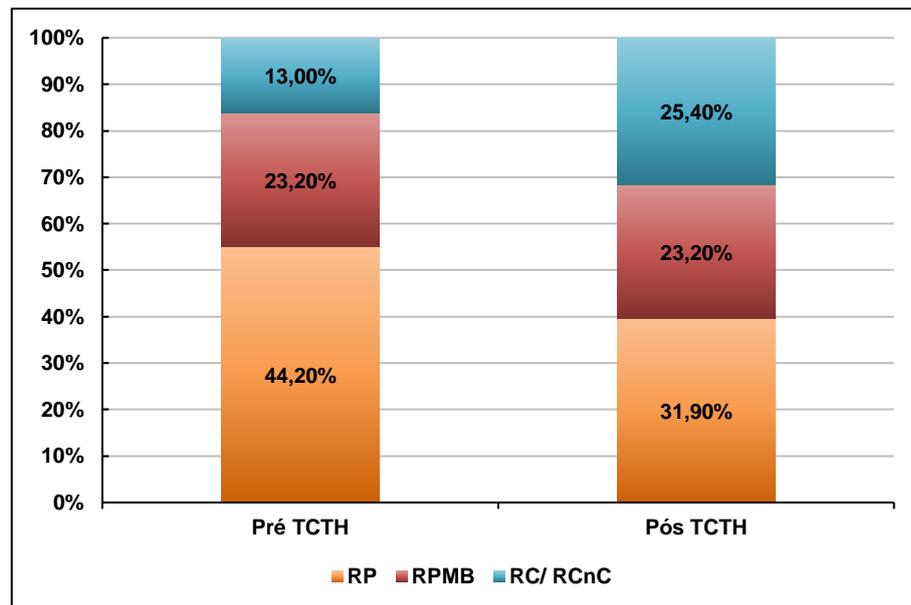
As respostas terapêuticas após o TCTH, RPMB ou superior foram observadas em 59,1% dos pacientes (N = 68), e 40,9% dos indivíduos obtiveram

respostas inferiores à esta ($n = 47$). Destes últimos, 43 pacientes (37,4%) receberam Talidomida como consolidação, obtendo após à terapêutica uma resposta RC/RCnC em 25,6% dos casos ($n = 11$), e relação estatisticamente significativa entre a melhora da resposta terapêutica e a prática de consolidação ($p = 0,04$).

Os fatores relacionados a uma resposta terapêutica superior a RPMB, após o TCTH, em análise univariada, foram: estadiamento DS I e II ($p = 0,03$), ausência de anemia ($p = 0,01$), resposta pré TCTH superior a RPMB ($p = 0,001$), uso de protocolo de indução diferente do VAD ($p = 0,01$), o uso do TD ($p = 0,05$), mobilização apenas com G-CSF ($p = 0,03$) e o número de ciclos de quimioterapia de indução ($p = 0,01$).

Em análise multivariada, a boa resposta à terapia de indução foi o principal fator relacionado à RPMB ou RC, após o TCTH ($p = 0,001/IC\ 2,89-45,2$). Foi observada melhora da resposta terapêutica em 45 (32,8%) pacientes, sendo que 21% (29) alcançaram RC/RCnC e 16 (11,7%) RPMB (Figura 1).

Figura 1 – Resposta terapêutica pré e pós-transplante de células-tronco hematopoéticas



Notas: TCTH – Transplante de células-tronco hematopoéticas
 RP – Resposta parcial
 RPMB – Resposta parcial muito boa
 RC/RCnC – Resposta completa/Resposta completa não confirmada por mielograma

Fonte: Elaborado pela autora

Também apresentaram impacto positivo na resposta após o TCTH o estadiamento precoce de DS ($p = 0,004$ / IC 1,9- 35,1), e o uso de TD ($p = 0,01$ / IC 1,5- 27,3), como pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 3 – Análise multivariada da boa resposta terapêutica após o transplante de células-tronco hematopoéticas

Variáveis	Exp(B)	IC	p-valor
VAD (Protocolo indução)	0,75	0,10-5,25	0,770
Mobilização	2,5	0,69-9,27	0,160
Anemia	0,36	0,09-1,34	0,130
Mais de 6 ciclos indução	2,3	0,65-8,73	0,180
Uso TD	6,42	1,50-27,3	0,010
Durie-Salmon I e II	8,25	1,93-35,1	0,004
RPMB ou mais pré TCTH	11,45	2,89-45,2	0,001

Legenda: VAD – Vincristina, adriplastina e dexametasona
 TD – Talidomida e dexametasona
 RPMB – Resposta parcial muito boa
 TCTH – Transplante de células-tronco hematopoéticas

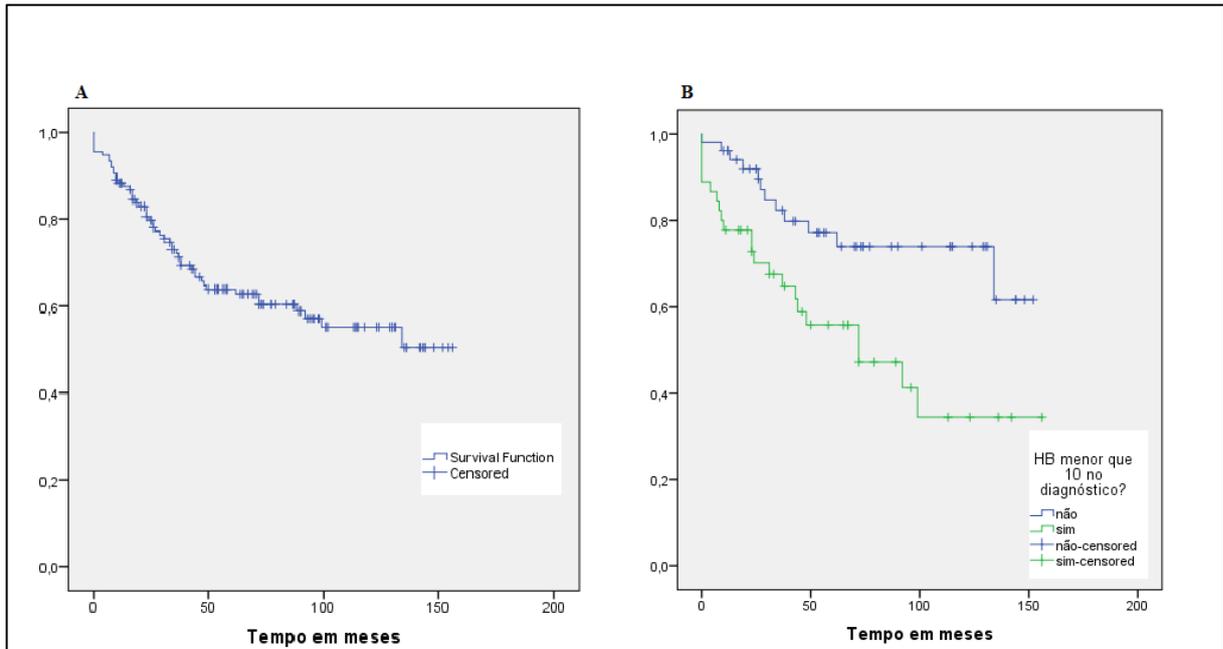
Fonte: Elaborada pela autora

5.4 SOBREVIDA

Com tempo máximo de seguimento representou 13 anos, a SG da população foi de 63,8 % em 5 anos (Figura 2A). Das variáveis analisadas, apenas a anemia ao diagnóstico teve impacto na SG, com 55,8% para os pacientes com anemia e 77,2% sem anemia em 5 anos (teste de log-rank; $p = 0,006$) (Figura 2B). Em análise multivariada, houve confirmação do impacto negativo da anemia sobre a SG ($p = 0,02$ /IC 1,12-4,6/ HR 2,29).

Em relação à presença de imunoglobulina IgA ao diagnóstico, não houve influência desse achado na SG, com probabilidade de 67,4% em 3 anos. Nos pacientes não IgA, a SG foi de 71,8%, em três anos ($p = 0,63$). Não foi encontrado no presente estudo relação entre a resposta pós-TCTH e a SG, com 69,6% em 5 anos para os pacientes com RPMB ou superior ($p = 0,76$).

Figura 2 – Sobrevida após o transplante de células-tronco hematopoéticas e de acordo com a hemoglobina



Legenda: A – Sobrevida global dos pacientes com mieloma múltiplo após transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo

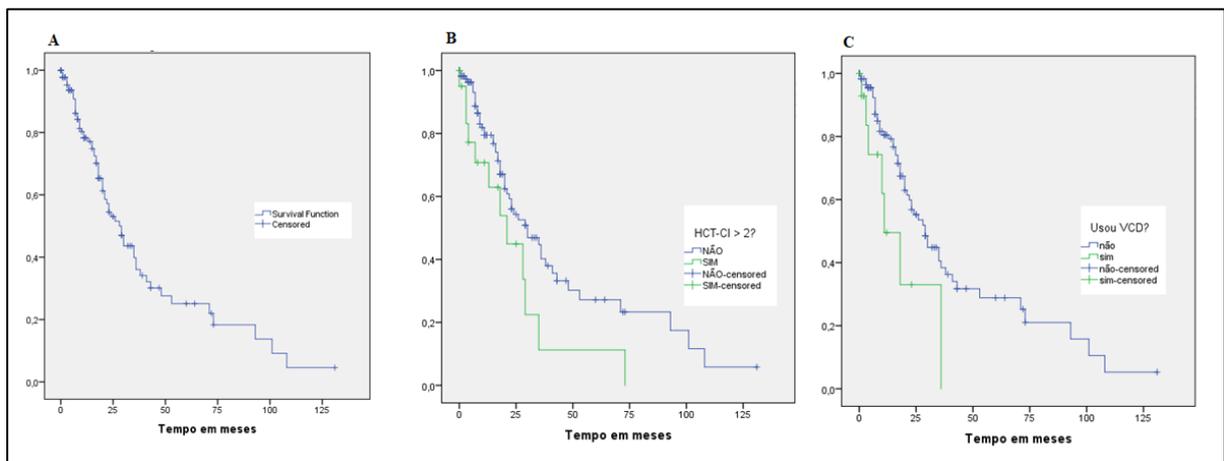
B – Sobrevida de acordo com a hemoglobina

Fonte: Elaborado pela autora

A SLE foi 25,1% em 5 anos, com uma mediana de 29 meses e intervalo de confiança- IC 22,5- 35,4 (Figura 3A). Os pacientes que eram IgA apresentaram SLE de 50,0%, enquanto os não IgA tiveram uma SLE de 92,5% em 2 anos ($p = 0,29$), não apresentando relação da imunoglobulina IgA com a ocorrência de eventos. Da mesma forma, a profundidade de resposta pós TCTH não impactou a SLE, sendo os com RPMB ou superior com a curva de 36,7 % em 5 anos ($p = 0,40$).

Apenas a variável HCT-CI superior à dois ($p = 0,04$, Figura 3B) e protocolo de indução VCD ($p = 0,03$, Figura 3C), apresentaram, em análise univariada, um efeito negativo na EFS. Entretanto as variáveis anemia ($p = 0,08$) e mais do que uma linha de indução quimioterápica ($p = 0,07$), também foram adicionadas à análise multivariada. Esta avaliação mostrou que o uso de mais que uma linha de quimioterapia, aumentou o risco de ocorrer um evento após o TCTH em 200%, diminuindo assim a SLE ($p = 0,01$, IC 1,29-7,0). As demais variáveis estudadas não apresentaram significância estatística na multivariada (VCD, $p = 0,79$, IC 0,28-5,2; HCT-CI, $p = 0,17$, IC 0,75-4,9; anemia, $p = 0,32$, IC 0,7-2,8).

Figura 3 – Sobrevida livre de eventos após o transplante de células-tronco hematopoéticas



Legenda: A – Sobrevida livre de Eventos (SLE)

B – Sobrevida livre de eventos e Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) dos pacientes estudados

C – Sobrevida livre de eventos e uso de bortezomibe, Ciclofosfamida, e dexametasona (VCD)

Fonte: Elaborado pela autora

5.5 MORTALIDADE ASSOCIADA AO TRANSPLANTE (MRT)

Houve 52 óbitos (38%), sendo 6 (4,4%) relacionados ao tratamento. Em análise univariada, houve aumento da MTR com HCT-CI > 2 ($p = 0,04$), insuficiência

renal ($p = 0,01$), mais de seis ciclos de QT ($p = 0,03$), mobilização com G-CSF ($p = 0,05$) e o condicionamento em dose reduzida ($p = 0,03$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Fatores relacionados a mortalidade nos primeiros 100 dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas

Variáveis	Óbito “sim”		Óbito “não”		p
	n	%	n	%	
<i>Idade <65 anos</i>					0,73
Sim	6	4,6	124	95,4	
Não	0	0,0	07	100,0	
<i>HCT-CI > 2</i>					0,04
Sim	3	15,0	17	85,0	
Não	3	2,6	114	97,4	
<i>MM IgA</i>					0,62
Sim	1	5,0	19	95,0	
Não	5	4,3	112	95,7	
<i>ISS I</i>					0,34
Sim	0	0,0	26	100,0	
Não	3	4,9	58	95,1	
<i>Durie-Salmon I e II</i>					0,14
Sim	0	0,0	32	100,0	
Não	6	7	80	93,0	
<i>Insuficiência renal</i>					0,01
Sim	4	21,1	15	78,9	
Não	0	0,0	79	100,0	
<i>Anemia</i>					0,07
Sim	5	11,1	40	88,9	
Não	1	1,9	51	98,1	
<i>Presença de lesões ósseas líticas</i>					0,18
Sim	4	3,8	101	96,2	
Não	2	12,5	14	87,5	
<i>Hipercalcemia</i>					0,87
Sim	0	0,0	4	100,0	
Não	2	3,4	56	96,6	
<i>RPMB ou RC / RCnC pré TCTH</i>					0,60
Sim	3	4,8	6	95,2	
Não	1	1,2	82	98,8	

continua

conclusão	Variáveis	Óbito “sim”		Óbito “não”		p
		n	%	n	%	
	<i>Mais de 06 ciclos no tratamento indução</i>					0,03
	Sim	5	10,0	45	90,0	
	Não	0	0,0	65	100,0	
	<i>Mais de uma linha de quimioterapia de indução</i>					0,27
	Sim	4	3,6	108	96,4	
	Não	2	8,7	21	91,3	
	<i>VCD</i>					0,51
	Sim	1	6,7	14	93,3	
	Não	5	4,2	115	95,8	
	<i>VAD</i>					0,55
	Sim	2	5,1	37	94,9	
	Não	4	4,2	92	95,8	
	<i>TD</i>					0,17
	Sim	4	7,4	50	92,6	
	Não	2	2,5	79	97,5	
	<i>CTD</i>					0,27
	Sim	0	0,0	26	100,0	
	Não	6	5,5	103	94,5	
	<i>Mobilização com G-CSF isolado</i>					0,05
	Sim	6	7,2	77	92,8	
	Não	0	0,0	54	100,0	
	<i>Condicionamento dose convencional</i>					0,03
	Sim	3	2,5	116	97,5	
	Não	3	16,7	15	83,3	

Legenda: HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index

MM IgA – Mieloma múltiplo imunoglobulina A

ISS – International Staging System

RPMB – Resposta parcial muito boa

RC – Resposta completa

RCnC – Resposta completa não confirmada por mielograma

TCTH – Transplante de células-tronco hematopoéticas

VCD – Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona

VAD – Vincristina, adriplastina e dexametasona

TD – Talidomida e dexametasona

CTD – Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona

G-CSF – Fator estimulador de colônias granulocitárias

Fonte: Elaborada pela autora (2019)

Em análise multivariada, não houve associação estatisticamente significativa para as variáveis estudadas (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise multivariada dos fatores relacionados à mortalidade nos primeiros 100 dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas

Variáveis	Exp (B)	IC	p-valor
Mais de 6 ciclos de quimioterapia	7,30	0,78 – 69,1	0,08
Condicionamento	0,18	0,31 – 1,13	0,07
Anemia	4,38	0,44 – 42,8	0,20
HCT-CI > 2	2,40	0,21 – 26,5	0,48

Legenda: Exp(B) – Razão de chances estimada

IC – Intervalo de confiança

HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index

Fonte: Elaborada pela autora (2019)

O presente estudo gerou um artigo publicado pela Bone Marrow Transplantation, em julho de 2019, intitulado: “*Up-front autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) from a single Brazilian center*” (Apêndice B).

6 DISCUSSÃO

A introdução de terapia de alta dose quimioterápica seguida do transplante autólogo de célula tronco hematopoéticas, juntamente com os novos agentes como a talidomida, bortezomibe e lenalidomida, contribuíram para um aumento da SG dos pacientes com mieloma múltiplo (MM) nos últimos 10 anos (SONNEVELD *et al.*, 2013). Em países em desenvolvimento o acesso ao TCTH e demais terapêuticas é limitado, bem como o diagnóstico geralmente tardio é acompanhado de grande massa tumoral. Essas são questões a serem enfrentadas, e conhecer as características da população que consegue chegar ao TCTH e o impacto delas em seus resultados é fundamental para tratarmos estratégias de abordagem tentando melhorar a suas taxas de sobrevida.

Após a dor óssea/doença óssea, a anemia é o principal sinal no MM (BIANCHI; MUNSHI, 2015; RAJKUMAR *et al.*, 2014). A anemia foi observada em 32% dos nossos pacientes e foi um fator com impacto tanto na SG e SLE. A importância da presença de anemia no diagnóstico, e o sua relação com a sobrevida foi descrita em outro estudo da América Latina, no qual 56 % dos pacientes apresentavam hemoglobina menor que 10 g/dL contra 60,3% superior a este valor, nos asiáticos. Houve uma diferença significativa entre as duas regiões em relação à SG, sendo 56 meses na América Latina e 47 meses na Ásia. Os dados das duas regiões foram agrupados e variáveis independentes relacionadas à SG, foi observado a influência conjunta da idade, ISS III, anemia e hipercalcemia na SG ($p < 0,001$) (HUNGRIA *et al.*, 2019). Usmani *et al.* encontraram uma SG superior a 10 anos, em 50% dos pacientes, e um total de 34% dos pacientes apresentavam anemia. A presença de insuficiência renal ao diagnóstico também foi associada à uma menor SG (USMANI *et al.*, 2018), fato que não observamos no nosso trabalho.

A maioria dos pacientes estudados chegou ao transplante em estadiamento avançado de doença, segundo os critérios do ISS e Durie-Salmon (DS). Hungria e colaboradores, realizaram um estudo mais recente, onde o mesmo fato foi verificado. (HUNGRIA *et al.*, 2008, 2017, 2019). Outro estudo brasileiro mostrou pior SG para pacientes em estadiamento avançado, 61,9% em 5 anos (SILVA *et al.*, 2009). Nosso estudo não encontrou relação entre ISS e SG, SLE ou MRT, embora haja uma tendência de uma melhor resposta de TCTH para pacientes com estadiamento DS I e

II. Vale ressaltar que houve perda dos dados de estadiamento ISS em 50 pacientes (36,5%), em nosso estudo.

Um estudo com pacientes submetidos a TCTH para MM, evidenciou a associação da presença da cadeia pesada IgA, associada à um perfil genético de mal prognóstico, com redução da SG e a SLE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2016). No presente estudo, houve uma grande tendência de influência na SLE para os portadores de MM IgA uma vez que essa foi quase o dobro para os que não tinham essa cadeia pesada, não havendo diferença estatística talvez pelo número restrito de pacientes que expressavam IgA ao diagnóstico na população estudada.

Em concordância com os dados do CIBMTR (SORROR *et al.*, 2015), Center for International Blood and Marrow Transplant Research, os pacientes que apresentavam HCT-CI, índice prognóstico desenvolvido para avaliar os riscos de complicação com o TCTH, maior que 2 no momento do TCTH apresentaram menor SLE, embora sem relação com a MRT, resposta pós TCTH ou SG. Quando analisamos a SLE, observamos diminuição dela naqueles pacientes com maior número de comorbidades.

A melhora dos resultados com a introdução dessas medicações na indução pré TCTH, resultou em melhora das taxas de respostas superiores a RPMB, bem como melhora da SG e SLP (REEDER *et al.*, 2009; SONNEVELD *et al.*, 2013). Os regimes de indução com bortezomibe foram comparados aos esquemas com ausência dessa droga, em uma metanálise de pacientes submetidos a TCTH em primeira linha (SONNEVELD *et al.*, 2013) e foi constatado a superioridade das respostas terapêuticas, SG e sobrevida livre de progressão para aqueles que usaram esse fármaco. Nossos dados relacionados à utilização de esquemas com bortezomibe não evidenciaram benefícios para as taxas de resposta e sobrevida, talvez por ter sido um fármaco utilizado por apenas 17 pacientes.

O regime de indução mais utilizado em nossa casuística foi o TD e foi relacionado às respostas mais profundas após o transplante (KYLE; RAJKUMAR, 2004), embora as taxas significativamente superiores, com resposta RC ou RCnC foram demonstradas com o uso do bortezomibe associado ao TD (VTD) versus o esquema de indução TD, sendo o aumento da taxa de resposta após a indução de 8% para 23% (SONNEVELD *et al.*, 2013).

A associação da profundidade da resposta após o TCTH e o aumento da sobrevida já é bem conhecida. Barlogie *et al.* demonstraram uma SG de 56% em 5 anos para pacientes com MM após o transplante que obtiveram RC (BARLOGIE *et al.*, 2006), inferior à do presente estudo que demonstrou uma SG de 69,6% em 5 anos, para aqueles com pelo menos resposta RPMB após o TCTH, embora sem significância estatística na associação.

Um estudo clássico da utilização TCTH autólogo em 74 pacientes, tratados na época anterior a introdução das novas medicações para o MM, apresentou resultados muito semelhantes aos da nossa casuística, com grande número de pacientes tratados com talidomida. As taxas de RC, RPMB e RP foram, respectivamente, 30%, 22% e 43% (ATTAL *et al.*, 1996), enquanto no presente estudo obtivemos, com um total de 115 pacientes, 25,5% de RC/RCnC, 24,1% de RPMB e 34,3% de RP.

Conforme evidenciamos, atingir ao menos uma RPMB na indução é um fator que influencia a resposta pós TCTH, sendo que este foi capaz de aumentar as taxas de RC e RPMB, em concordância com os dados da literatura internacional (LAHUERTA *et al.*, 2008; USMANI *et al.*, 2018), embora não tenha havido relação da profundidade de resposta com as taxas de SG e SLE.

Em nosso estudo, os pacientes que foram submetidos a seis ou mais ciclos de indução pré-TCTH tiveram um aumento da mortalidade relacionada ao transplante (MRT). Tais dados são semelhantes aos encontrados em estudos randomizados, que reforçam o papel do TCTH precoce, embora ainda existam dúvidas sobre o número ideal de ciclos de quimioterapia de indução que são recomendados antes do transplante (ATTAL *et al.*, 2017; SHAH *et al.*, 2015).

Para pacientes idosos ou com comorbidades é sugerida a redução da dose de melfalan no condicionamento. Embora poucos pacientes tenham sido submetidos a essa redução de dose, houve uma relação dessa com a MRT, refletindo provavelmente o fato de tratar-se de uma amostra de pacientes mais frágeis devido a idade ou as comorbidades. Apesar disso não houve relação com as taxas de sobrevida, conforme os dados da literatura (MIKHAEL *et al.*, 2019).

A consolidação com talidomida, no nosso estudo, foi prescrita para 41% dos pacientes avaliados, com melhora da resposta terapêutica em 34,1% deles, entretanto, sem correlação direta com SG, SLE ou MRT. O recente estudo que aborda terapia de manutenção após TCTH, HOVON-65/ GMMG-HD4, avaliou o uso de

bortezomibe como manutenção após o TCTH, comparado a talidomida com VAD, por um período de 2 anos, obteve uma maior sobrevida livre de progressão para o braço do bortezomibe com PAD, sem impacto na SG (GAY *et al.*, 2018). Ludwig *et al.*, apresentaram uma redução do risco de progressão de doença com a talidomida após o TCTH, e os resultados foram semelhantes para os pacientes que usaram a talidomida somente de manutenção, e os que utilizaram o fármaco na indução e manutenção após transplante (LUDWIG *et al.*, 2012). Uma outra meta-análise demonstrou melhora da sobrevida livre de progressão após o transplante e da SG com o uso da talidomida como terapia de manutenção, mesmo com a documentação de neuropatia de grau 3 e 4 para estes pacientes e mais eventos tromboembólicos relacionados (HAHN-AST, 2010).

O uso da terapia de manutenção com talidomida em pacientes que apresentavam um risco prognóstico alto ao diagnóstico, com mutações típicas documentadas via exame de FISH, foi avaliada como benéfica para os pacientes de baixo risco citogenético, com aumento da sobrevida livre de progressão, mas sem benefício significativo sobre a sobrevida total. No entanto, houve um aparente impacto negativo do uso de terapia de manutenção no paciente com FISH de alto risco em análises subsequentes (MORGAN *et al.*, 2012).

A doença residual mínima (DRM) é um dos fatores prognósticos independentes mais relevantes no MM, vários estudos avaliaram sua correlação com sobrevida livre de progressão e sobrevida global, com limitações como número de pacientes do estudo e pouco tempo de seguimento. Contudo, ainda são necessários mais estudos que abordem o papel da DRM como um biomarcador independente do tratamento e o seu impacto real na sobrevida dos portadores de mieloma múltiplo (LAHUERTA *et al.*, 2017). Embora a mesma não seja usada de rotina na prática clínica, talvez possa guiar a indicação dos tratamentos de consolidação após o TCTH.

Diante das limitações apresentadas por tratar-se de avaliação retrospectiva de um único centro, reforçamos a importância da anemia ao diagnóstico como fator prognóstico independente para a SG, podendo ser esse um grupo de pacientes que se beneficiaria de alguma outra terapêutica complementar ao transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo. A SG e a SLE estimada pelo nosso trabalho, reflete a curva já realizada em outros centros transplantadores no Brasil. Além disso, foi reafirmada a importância da resposta ao tratamento de indução quimioterápico para o sucesso do TCTH, que deve ser realizado o mais precocemente possível.

7 CONCLUSÃO

- As taxas de RPMB ou maior foram de 59,1%;
- A SG dos portadores de MM, submetidos ao TCTH em primeira linha foi de 63,8% em 5 anos e a SLE foi 25,1% em 5 anos;
- A média de idade dos pacientes foi 52 anos, com predomínio do sexo masculino, cor de pele branca, idade inferior a 65 anos, estadiamentos ISS e DS avançados, imunoglobulina monoclonal IgG, e presença de lesões ósseas osteolíticas ao diagnóstico;
- A boa resposta à terapia de indução, foi o principal fator relacionado à uma resposta mais profunda após o TACTH;
- Não ter anemia ao diagnóstico foi o fator relacionado ao aumento de SG, e o uso de mais de uma linha de quimioterapia de indução, diminuiu SLE após o TACTH;
- Não foram encontrados fatores diretamente associados ao aumento da MRT.

REFERÊNCIAS

AFIFI, S et al. upfront plerixafor plus G-CSF versus cyclophosphamide plus G-CSF for stem cell mobilization in multiple myeloma: efficacy and cost analysis study. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 51, n. 4, p. 546–552, 2016. Disponível em: DOI: 10.1038/bmt.2015.322.

ATTAL, M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français Du Myélome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 2, p. 91–97, 1996. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204.

ATTAL, M. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation in myeloma. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 376, n. 14, p. 1311–1320, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750.

BADROS, A. et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 114, n. 4, p. 822–829, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03033.x.

BARLOGIE, Bart et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 10, p. 1021–1030, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa053583.

BENJAMIN, M.; REDDY, S.; BRAWLEY, O. W. Myeloma and race: a review of the literature. **Cancer and Metastasis Reviews**, Dordrecht, v. 22, n. 1, p. 87–93, 2003. DOI: 10.1023/A:1022268103136.

BERRO, M. et al. Hematopoietic Cell transplantation–specific comorbidity index predicts morbidity and mortality in autologous stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 23, n. 10, p. 1646–1650, 2017. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.014.

BIANCHI, G.; MUNSHI, N. C. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 125, n. 20, p. 3049–3058, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568881.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, v. ano 150, n. 112, p. 59–62, 13 jun. 2013.

BYRNE, M.; WINGARD, J. R.; MOREB, J. S. Continuous infusion cyclophosphamide and low-dose total body irradiation is a safe and effective conditioning regimen for autologous transplant in multiple myeloma. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 45, n. 9, p. 3361–3365, 2013. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.054.

CASTRO, T. B. M. et al. Pharmacovigilance of patients with multiple myeloma being treated with bortezomib and/or thalidomide. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. e5128, 2016. DOI: 10.1590/1414-431X20165128.

CAVO, M. et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 25, n. 17, p. 2434–2441, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.2509.

CAVO, M. et al. **Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma**. 2017. Disponível em: /paper/Double-Autologous-Stem-Cell-Transplantation-and-in-Cavo-Patriarca/3c9cba92e12325375d04299ec3e70091d3dcd19c. Acesso em: 20 nov. 2019.

CAVO, M. et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 34, n. 15, p. 8000–8000, 2016. Supplement. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8000.

CORSO, A. et al. Limited feasibility of double transplant in multiple myeloma: results of a multicenter study on 153 patients aged <65 years. **Cancer**, Hoboken, v. 109, n. 11, p. 2273–2278, 2007. DOI: 10.1002/cncr.22660.

DURIE, B. G.; SALMON, S. E. A Clinical staging system for multiple myeloma. correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. **Cancer**, New York, v. 36, n. 3, p. 842–854, 1975. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u

DURIE, B. G. et al. The epidemiology of multiple myeloma. **Seminars in Hematology**, New York, v. 38, p. 1–5, 2001. DOI: 10.1016/S0037-1963(01)90087-3.

DURIE, B. G. et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foundation. **The Hematology Journal**, London, v. 4, n. 6, p. 379–398, 2003. DOI: 10.1038/sj.thj.6200312.

FONSECA, R. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. **Leukemia**, London, v. 23, n. 12, p. 2210–2221, 2009. DOI: 10.1038/leu.2009.174.

GAY, F. et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: a systematic review and network meta-analysis. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 4, n. 10, p. 1389–1397, 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2961.

GOLDSCHMIDT, H. et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. **Leukemia**, London, v. 32, n. 2, p. 383–390, 2018. DOI: 10.1038/leu.2017.211.

GRAF, S. A. et al. Comorbidities, Alcohol use disorder, and age predict outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for lymphoma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 22, n. 9, p. 1582–1587, 2016. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.007.

HAHN-AST, C. Improved progression-free survival and overall survival with thalidomide maintenance therapy in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized trials in 2274 patients. (abstract). **Haematologica**, Pavia, v. 95, n. 2, p. 391, 2010.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. Tradução: Renato Rego Failace. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HUNGRIA, V. T. M. et al. Confirmation of the utility of the international staging system and identification of a unique pattern of disease in brazilian patients with multiple myeloma. **Haematologica**, Pavia, v. 93, n. 5, p. 791–792, 2008. DOI: 10.3324/haematol.11637.

HUNGRIA, V. T. M. et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project Guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio Preto, v. 35, n. 3, p. 201–217, 2013. DOI: 10.5581/1516-8484.20130050.

HUNGRIA, V. T. M. et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. **Annals of Hematology**, Berlin, v. 96, n. 1, p. 65–72, 2017. DOI: 10.1007/s00277-016-2866-9.

HUNGRIA, V. T. M. et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: A comparison involving 3664 patients from regional registries. **Annals of Hematology**, Berlin, v. 98, n. 4, p. 941–949, 2019. DOI: 10.1007/s00277-019-03602-4.

KUMAR, S. K. et al. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: results from a matched pair analysis. **American Journal of Hematology**, New York, v. 83, n. 8, p. 614–617, 2008. DOI: 10.1002/ajh.21191.

KYLE, R. A. History of multiple myeloma. In: WIERNIK, P.H. et al. (Org.). **Neoplastic diseases of the blood**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. p. 325–332.

KYLE, R. A.; RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 18, p. 1860–1873, 2004.

LABONTÉ, L. et al. Utility of comorbidity assessment in predicting transplantation-related toxicity following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 14, n. 9, p. 1039–1044, 2008. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.06.019.

LAHUERTA, J. J. et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 109, n. 1, p. 138–147, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01979.x.

LAHUERTA, J. J. et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 35, p. 5775–5782, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.9721.

LAHUERTA, J. J. et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 35, n. 25, p. 2900–2910, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2517.

LOKHORST, H. M. et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 115, n. 6, p. 1113–1120, 2010. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222539.

LUDWIG, H. et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 119, n. 13, p. 3003–3015, 2012. DOI: 10.1182/blood-2011-11-374249.

MATEOS, M. V. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 369, n. 5, p. 438–447, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1300439.

MIKHAEL, J. et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 37, n. 14, p. 1228–1263, 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.02096.

MITSIADES, C. S. et al. Focus on multiple myeloma. **Cancer Cell**, Cambridge, v. 6, n. 5, p. 439–444, 2004. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.10.020.

MOREAU, P.; ATTAL, M.; FACON, T. Frontline therapy of multiple myeloma. **Blood**, Washington, v. 125, n. 20, p. 3076–3084, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-09-568915.

MOREAU, P. et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. **Blood**, Washington, v. 127, n. 21, p. 2569–2574, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693580.

MOREAU, P. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. **Lancet**, London, v. 394, n. 10192, p. 29–38, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.

MORGAN, G. J. et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC myeloma IX results and meta-analysis. **Blood**, Washington, v. 119, n. 1, p. 7–15, 2012. DOI: 10.1182/blood-2011-06-357038.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Myeloma: Diagnosis and Management**. Guidance NICE. Londres: NICE, 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>. Acesso em: 3 jul. 2018. (NICE guideline [NG35]. Last updated: October 2018).

NIJHOF, I. S. et al. Current and new therapeutic strategies for relapsed and refractory multiple myeloma: an update. **Drugs**, Auckland, v. 78, n. 1, p. 19–37, 2018. DOI: 10.1007/s40265-017-0841-y.

PALUMBO, A. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 26, p. 2863–2869, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

RAJKUMAR, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **The Lancet. Oncology**, London, v. 15, n. 12, p. e538-548, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

RAJKUMAR, S. V. et al. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American journal of hematology**, New York, v. 93, n. 8, p. 981–1114, 2018. DOI: 10.1002/ajh.25117.

REEDER, C. B. et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. **Leukemia**, London, v. 23, n. 7, p. 1337–1341, 2009. DOI: 10.1038/leu.2009.26.

RÖLLIG, C; KNOP, S; BORNHÄUSER, M. Multiple myeloma. **Lancet**, London, v. 385, n. 9983, p. 2197–2208, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60493-1.

SAAD, A. et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 20, n. 3, p. 402-408.e1, 2014. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.557.

SHAH, N. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 21, n. 7, p. 1155–1166, 2015. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.002.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 66, n. 1, p. 7–30, fev. 2016. Doi: 10.3322/caac.21332.

SILVA, R. O. P. et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63–68, 2009. DOI: 10.1590/S1516-84842009005000013.

SONNEVELD, P. et al. intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial. **Haematologica**, Pavia, v. 92, n. 7, p. 928–935, 2007. DOI: 10.3324/haematol.11168.

SONNEVELD, P. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 30, n. 24, p. 2946–2955, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820.

SONNEVELD, P. et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled

trials. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 31, n. 26, p. 3279–3287, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4626.

SORROR, M. L. et al. Prospective Validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 21, n. 8, p. 1479–1487, 2015. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.004.

SOUZA, C. A.; MARQUES JÚNIOR, J. F. C.; BOUZAS, L. F. S. Fontes, mobilização e coleta de células tronco hematopoéticas. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. (Org.). **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 565–588.

TANGEN, J.-M. et al. Improved outcome in patients following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in South Eastern Norway 2001-2010: a retrospective, population based analysis. **BMC Cancer**, London, v. 18, n. 1, p. 801, 2018. DOI: 10.1186/s12885-018-4722-x.

TORIMOTO, Y. et al. Current Therapeutic strategies for multiple myeloma. **International Journal of Clinical Oncology**, Tokyo, v. 20, n. 3, p. 423–430, 2015. DOI: 10.1007/s10147-015-0826-3.

USMANI, S. Z. et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG research project. **Blood Cancer Journal**, New York, v. 8, n. 12, p. 123, 2018. DOI: 10.1038/s41408-018-0155-7.

UY, G. L. et al. Contribution of chemotherapy mobilization to disease control in multiple myeloma treated with autologous hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, London, v. 50, n. 12, p. 1513–1518, 2015. DOI: 10.1038/bmt.2015.190.

VOORHEES, P. et al. efficacy and updated safety analysis of a safety run-in cohort from griffin, a phase 2 randomized study of daratumumab (Dara), bortezomib (V), lenalidomide (R), and dexamethasone (D; Dara-Vrd) vs. Vrd in patients (Pts) with newly diagnosed (ND) multiple myeloma (MM) eligible for high-dose therapy (HDT) and autologous stem cell transplantation (ASCT). **Blood**, Washington, v. 132, , p. 151, 2018. Supplement 1. DOI: 10.1182/blood-2018-151

APÊNDICE A – Questionário para coleta de dados

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE			
NOME /PRONTUÁRIO:		DATA NASCIMENTO:	
CPF:		SEXO: M() F()	
RAÇA/COR: BRANCO() NEGRO() PARDO()		IDADE TMO:	
ESCOLARIDADE:		CIDADE DE ORIGEM:	
PESO:	ALTURA:	SC:	GRUPO SANGUÍNEO: A+() A-() B+() B-() AB+() AB-() O+() O-()
INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA			
QUEIXA PRINCIPAL:		ESTADIAMENTO: ISS: I() II() III() D. S: IA() IB() IIA() IIB() IIIA() IIIB()	
DATA DIAGNÓSTICO:			
COMORBIDADES: QUAIS:		TIPO DE MIELOMA:	
<u>DIAGNÓSTICO:</u>		ELETROFORESE DE	
CR:	LDH:	PROTEINAS: - SÉRICA:	
HB:	PLAQUETAS:	- URINÁRIA:	
PROTEINAS TOTAIS:			
ALBUMINA:	GLOBULINA:	PROTEÍNAS: - SÉRICA	IMUNOFIXAÇÃO DE
CALCIO TOTAL/ IÔNICO:			
B2M:			
IGG:	IGM:	IGA:	-URINÁRIA:
BENCE JONES PROTEINÚRIA:		% PLASMÓCITOS MIELOGRAMA:	
		LESÃO OSTEOLÍTICA/ OSTEOPOROSE/PLASMOCITOMA:	

INFORMAÇÕES SOBRE TRATAMENTO/ TMO/ÓBITO	
QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO/ NÚMERO DE CICLOS:	CÉLULAS CD34+: _____X10 ⁶
RADIOTERAPIA PRÉVIA: S() N()	DATA TMO
MOBILIZAÇÃO/DOSE:	ENXERTIA:
CONDICIONAMENTO/DOSE:	RECIDIVA MM: ÓBITO/DATA: CAUSA :
<u>PRÉ TMO:</u> RESPOSTA : RC() RP() RPMB() CR: LDH: HB: PLAQUETAS: PROTEINAS TOTAIS: ALBUMINA: GLOBULINA: CALCIO TOTAL/ IÔNICO: B2M: IGG: IGM: IGA: BENCE JONES/ PROTEINÚRIA:	ELETROFORESE DE PROTEINAS: - SÉRICA: - URINÁRIA: IMUNOFIXAÇÃO DE PROTÉINAS: - SÉRICA -URINÁRIA: % PLASMÓCITOS MIELOGRAMA:
<u>PÓS TMO:</u> RESPOSTA: RC() RP() RPMB() CR: LDH: HB: PLAQUETAS: PROTEINAS TOTAIS: ALBUMINA: GLOBULINA: CALCIO TOTAL/ IÔNICO: B2M: IGG: IGM: IGA: BENCE JONES/ PROTEINÚRIA:	ELETROFORESE DE PROTEINAS: - SÉRICA: - URINÁRIA: IMUNOFIXAÇÃO DE PROTÉINAS: - SÉRICA -URINÁRIA: % PLASMÓCITOS MIELOGRAMA: CONSOLIDAÇÃO COM MEDICAÇÃO PÓS TMO: QUAL / TEMPO:

APÊNDICE B –

Bone Marrow Transplantation
<https://doi.org/10.1038/s41409-019-0659-1>



CORRESPONDENCE



Up-front autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) from a single Brazilian center

Yara Abrão Vasconcelos Vivas¹ · Vânia Tietsche de Moraes Hungria² · Luciano José Megale Costa³ · Kelli Borges dos Santos⁴ · Alfredo Chaoubah⁵ · Maria Teresa Bustamante-Teixeira⁶ · Leonardo Peres Vivas⁷ · Angelo Maiolino⁸ · Abrahão Elias Hallack Neto⁹

Received: 10 May 2019 / Revised: 22 May 2019 / Accepted: 4 July 2019
 © Springer Nature Limited 2019

To the Editor

In developing country the therapeutic landscape is different and there are few series with long-term follow-up in this setting [1], due to these reasons, we assessed the population submitted to up-front AHSCT from a single Brazilian center, attempting to identify factors related to deep therapeutic response and survival.

We included all patients undergoing up-front AHSCT at *Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)*, between May 2004 and October 2017 (approved by the HU-UFJF Ethics and Research Committee, registered under the CAAE number 80583117.0.0000.5133).

Patients were characterized by the age (<65 or ≥65) and comorbidities, classified according to the hematopoietic cell transplantation—specific comorbidity index (HCT-CI≤2 or >2) [2].

In regard to MM, we analyzed main organ dysfunctions related to MM at diagnosis, encompassed in the acronym “CRAB” (hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions) and used the criteria proposed by the *International Myeloma Working Group (IMWG)* for diagnosis and response evaluation [3]. Clinical staging was done using the *International Staging System (ISS)* and *Durie-Salmon (DS)* [3, 4].

We evaluated information of induction treatment and the therapeutic response. The patients were classified according cell mobilization between those who received G-CSF or G-CSF plus cyclophosphamide, and according to intensity of melphalan conditioning (200 mg/m² or 140 mg/m²).

We tested all described variables for association with response to AHSCT, treatment-related mortality (TRM) defined as death between AHSCT and 100 days post transplant.

Response was considered adequate after AHSCT if, after 100 days from transplant, the patient had a complete response (CR) or a very good partial response (VGPR). For patients who did not reach VGPR after AHSCT, thalidomide consolidation was performed for 6 months, and the response improvement for this group was evaluated.

We calculated the overall survival (OS), and the event free survival (EFS). Hematopoietic stem cell infusion date was registered as the start of survival-time.

Correlations between categorical variables were made using the Chi-Square (χ^2) and Fisher’s exact test. We adopted a level of significance of 5% ($p < 0.05$) for all statistical tests used.

Survival analysis was made using Kaplan–Meier curves and the logrank test.

✉ Yara Abrão Vasconcelos Vivas
yaraavasconcelos@gmail.com

¹ University Hospital, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

² Discipline of Hematology and Oncology, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil

³ Department of Hematology, University of Alabama at Birmingham, EUA, Birmingham, AL, USA

⁴ School of Nursing, University Hospital, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

⁵ Department of Statistics, University Hospital, Universidade

Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

⁶ Department of Epidemiology, University Hospital, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

⁷ Department of Internal Medicine, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁸ Department of Internal Medicine, University Hospital, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

⁹ Department of Internal Medicine, University Hospital, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

Table 1 Population characteristics at diagnosis and AHSC pretreatment variables

	Characteristics	N	%
Sex	Male	81	59.1
	Female	56	40.9
Race	Non-white	38	27.7
	White	99	72.3
Age	Median 52 years		
	<65 years	130	94.9
	>65 years	7	5.1
HCT-CI > 2.0		20	14.6
Monoclonal immunoglobulin type	IgG Lambda	34	24.8
	IgG Kappa	58	42.3
	IgA Lambda	7	5.1
	IgA Kappa	10	7.3
	Non-secretory	3	2.2
Staging	Light Chain Ig	1	0.7
	ISS		
	II or III	61	44.5
	I	26	19.0
	<i>Durie Salmon</i>		
	IIIA, IIIB	86	62.8
	IA, IB, IIA, IIB	32	23.4
Clinical presentation at diagnosis	Renal failure	19	13.9
	Anemia	45	32.8
	Bone lesions	105	76.6
	Hypercalcemia	4	2.9
AHSC pre-treatment variables	More than 06 induction chemotherapy cycles	68	49.6
	More than 01 induction chemotherapy lines	23	16.8
Induction protocols	VCD	15	10.9
	VAD	39	28.5
	TD	54	39.4
	CTD	26	19.0
Therapeutic response	Pre-AHSC CR, NCCR, VGPR	63	46.0
	Total	137	100.0

HCT-CI hematopoietic cell transplantation—specific comorbidity index, Ig immunoglobulin, VCD velcade, thalidomide, and dexamethasone, VAD vincristine, adriablastine, and dexamethasone, TD thalidomide and dexamethasone, CTD cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone, CR complete remission, NCCR non-confirmed complete remission, VGPR very good partial response

For multivariate survival analysis and TRM, the Cox Regression was used, including all variables with *p*-value less than 0.1 in univariate analysis.

Post-AHSC therapeutic response was analyzed using cross tables and binary logistic regression, in multivariate.

Data were analyzed through *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), version 23.

We evaluated 140 patients, three were excluded based on lack of sufficient records. The study population main characteristics are described in Table 1.

In regard to post-AHSC response, 59.1% achieved VGPR or superior responses (*N*: 68) and 40.9% inferior responses (*N*: 47). Of these, 43 patients (37.4) received Thalidomide as consolidation, with CR/NCCR in 25.6% of the cases (*N*: 11), and statistically significant relation between therapeutic response improvement and consolidation practice (*p*: 0.04).

Pre-AHSC factors related to therapeutic response greater than VGPR, in univariate analysis, were: DS I and II staging (*p*: 0.03), anemia absence (*p*: 0.01), pre-AHSC response greater than VGPR (*p*: 0.001), non-VAD induction protocol use (*p*: 0.01), TD use (*p*: 0.05), filgrastim-only mobilization (*p*: 0.03), and number of induction chemotherapy cycles (*p*: 0.01).

Being a good responder to induction therapy was the main factor related to a VGPR or a CR, in multivariate analysis, after transplant (*p*: 0.001/CI 2.89–45.2). Improvement in therapeutic response after AHSC was observed in 45 (32.8%) patients, in which 29 (21%) reached CR/NCCR and 16 (11.7%) a VGPR. Also presenting a positive impact in post-AHSC response DS staging I or II (*p*: 0.004; CI 1.9–35.1) and the use of TD (*p*: 0.01/CI 1.5–27.3).

The OS of the population was 63.8% in 5 years. From the analyzed variables, only anemia at diagnosis had an impact on OS. 5-year OS was 55.8% for patients with anemia versus 77.2% for patients without anemia (*p*: 0.006). In multivariate analysis, there was confirmation of this negative impact of anemia on OS (*p*: 0.02/HR 2.29/ CI 1.12–4.6).

The EFS of the population was 25.1% in 5 years. We verified 52 deaths (38%), with a TRM of 4.4% (*N*: 6).

Only HCT-IC variable greater than two and Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCD) induction protocol (*p*: 0.03), in univariate analysis, had a negative effect on EFS. For the multivariate analysis, anemia (*p*: 0.08), more were than to the chemotherapy analysis (*p*: 0.07), were also added to this analysis. This evaluation showed that the use or more than one line of chemotherapy raised the post-AHSC event risk by 200%, reducing EFS (*p*: 0.01, CI 1.29–7).

Post-AHSC response did not impacted OS and EFS (*p*: 0.76 and 0.40, respectively).

Regarding TRM, in univariate analysis, there were a rise in mortality related to HCT-CI greater than 2 (*p*: 0.04), renal failure (*p*: 0.01), more than 6 chemotherapy cycles (*p*: 0.03), filgrastim mobilization (*p*: 0.05) and reduced dose conditioning (*p*: 0.03).

In multivariate analysis, there was no statistical significance for the studied variables. Conditioning was the only independent factor related to reduction on TRM, although not statistically significant (HR 0.18, IC 0.3.1–0.13, $p = 0.07$).

The association between post-AHSCT response depth and survival improvement is known [5]. Barlogie et al. [6] showed an OS of 56%, this was inferior than the OS showed in our study, 69.6% in 5 years.

A classic AHSCT study with 74 patients, treated before the introduction of the new MM medications, showed very resembling results compared with our casuistry (CR, VGPR, and PR: 30%, 22%, and 43% [7], and 25.5%, 24.1%, and 34.3%, respectively).

As demonstrated, achieving at least a VGPR in induction is an influencing factor to post-AHSCT response, being related to improve CR and VGPR rates, in agreement with international data [8, 9], although that was no deep relation to response with OS and EFS rates.

In our data, patients who underwent six or more cycles of pre-AHSCT induction had an increase MRT. Such data are similar to those found in randomized studies, which reinforce the role of early AHSCT [10].

Although only a few patients were submitted to melphalan reduced dose at conditioning, there was a relation between this practice and MRT, probably reflecting the fact that this involved a frailer patient sample, due to age or comorbidities. Nevertheless, there was no relation with survival rates, as demonstrated by Anderson et al. [11].

The importance of the presence of anemia in the diagnosis of survival has been described in another Brazilian study, and was also observed as a worse prognosis factor in our population, with a direct impact on post-AHSCT OS and EFS [1].

In accordance with data from the CIBMTR [12], patients which showed a HCT-CI bigger than 2 at AHSCT had a lesser EFS, although without relation to MRT, post-AHSCT response or OS.

Even with the limitations of a single center, retrospective evaluation, we reinforce the importance of anemia at diagnosis as an independent prognostic factor to OS, group in which patients could potentially benefit from another therapeutic, complementary to the AHSCT. Furthermore, we reaffirmed the importance of induction chemotherapy treatment response for AHSCT success, which must be done as soon as possible.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

- Hungria, VT, Lee, JH, Maiolino, A, de Queiroz Crusoe, E, Martinez, G, Bittencourt, R, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol.* 2019;98:1–9.
- Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, Basquiera AL, Ferini G, Vitriu A, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts morbidity and mortality in autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1646–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.014>
- Durie BGM. Revisão Concisa da doença e Opções de tratamento. São Paulo: International Myeloma Foundation Latin America; 2017:13–18.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>.
- Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92:1399–406. <https://doi.org/10.3324/haematol.11534>
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354:1021–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa053583>
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New Engl J Med.* 1996;335:91–97. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350204>
- Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, San Miguel J, Goldschmidt H, Hajeck R, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma—an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8:123. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0155-7>.
- Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J Clin Oncol.* 2009;27:5720–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1060>
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311–20.
- Anderson KC, Kyle RA, Dalton WS, Landowski T, Shain K, Jove R, et al. Multiple myeloma: new insights and therapeutic approaches. *ASH Educ Program Book.* 2000;2000:147–65. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2000.1.147>
- Sorrer ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1479–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.004>.

ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sobrevida de pacientes portadores de Mieloma múltiplo submetidos ao Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: Abrahão Elias Hallack Neto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80583117.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.458.180

Apresentação do Projeto:

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de células B caracterizada por proliferação clonal anormal de plasmócitos na medula óssea, com produção de proteínas monoclonais séricas e/ou urinárias. A incidência do MM é de cerca de 4 para 100.000 casos, o que corresponde à 1% das doenças neoplásicas malignas e 10% das neoplasias hematológicas. A introdução do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), tem mudado a história natural dessa patologia, porém, o mieloma múltiplo permanece como uma doença ainda sem cura. **Objetivo:** Estimar a sobrevida e os fatores associados em pacientes portadores de MM após o TCTH autólogo acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora- HU/UFJF de maio de 2004 a outubro de 2017. **Metodologia:** O presente estudo caracteriza-se por um estudo de coorte retrospectiva de base hospitalar. Os dados serão coletados por meio de análise de prontuário. Serão selecionados todos os pacientes atendidos no período de maio de 2004 a outubro de 2017, os quais registrou-se a avaliação laboratorial da doença ao diagnóstico, pré TCTH, e em acompanhamento após o transplante, sendo preenchida a ficha clínico-epidemiológica previamente estruturada (anexo I). **Critérios de exclusão:** pacientes submetidos previamente ao TCTH. Os dados serão analisados por meio de programa estatísticos, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19. As correlações entre as variáveis categóricas serão avaliadas por meio do teste χ^2 . Será adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para os testes estatísticos empregados. Para analisar a sobrevida utilizaremos o método de

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n	
Bairro: Dom Bosco	CEP: 36.038-330
UF: MG	Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336	Fax: (32)4009-5336
	E-mail: cep.hu@uffj.edu.br



Continuação do Parecer: 2.458.180

Kaplan-Meier. Resultados esperados: Pretende-se identificar e determinar a frequência dos fatores associados a maior sobrevida após o transplante de medula óssea, na população incluída no estudo, permitindo uma melhor estratificação de risco para novos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a sobrevida e os fatores associados em pacientes portadores de Mieloma múltiplo após o TCTH autólogo acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora- HU/UFJF de maio de 2004 a outubro de 2017.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características clínico epidemiológicas e avaliar os critérios de classificação de risco através do estadiamento ao diagnóstico, Durie e Salmon (DS) e International Staging System (ISS), aplicados aos pacientes portadores de MM submetidos ao TCTH autólogo.
- Avaliar os diferentes esquemas de indução pré TCTH em relação a resposta terapêutica e sobrevida.
- Avaliar as diferenças entre 02 esquemas de mobilização, em relação ao rendimento da coleta e sobrevida dos pacientes.
- Descrever os fatores relacionados a resposta terapêutica após o TCTH autólogo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo prevê apenas risco mínimo, pois não haverá nenhum tipo de intervenção, podendo ocorrer apenas perda dos dados.

Benefícios:

Conhecer o perfil da população atendida, avaliando desde suas características clínico epidemiológicas até os fatores relacionados à resposta terapêutica e sobrevida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho visa elucidar o fato de que o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, em portadores de mieloma múltiplo, aumenta a sobrevida estimada desses pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto 1.pdf

Projeto Detalhado / Brochura Investigador 6.docx

Outros 8.pdf

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufff.edu.br



Continuação do Parecer: 2.458.180

Projeto Detalhado / Brochura Investigador 6.pdf
 Outros 10.pdf
 Projeto Detalhado / Brochura Investigador 6.pdf
 Outros 13.pdf
 Outros 9.pdf
 Outros 12.pdf
 Outros 11.pdf
 Parecer Anterior 5.pdf
 TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência 2.pdf
 Outros 8.pdf
 Folha de Rosto 1.pdf
 Declaração de Instituição e Infraestrutura 3.pdf
 Parecer Anterior 5.pdf
 Projeto Detalhado / Brochura Investigador 6.docx
 Declaração de Instituição e Infraestrutura 3.pdf
 TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência 2.pdf
 Outros 7.pdf
 Informações Básicas do Projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1032374.pdf
 Outros 7.pdf
 Orçamento 4.pdf
 Orçamento 4.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Parecer: 2.458.180

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1032374.pdf	30/11/2017 22:41:32		Aceito
Outros	13.pdf	30/11/2017 22:41:08	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Outros	12.pdf	30/11/2017 22:40:22	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Outros	11.pdf	30/11/2017 22:39:39	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Outros	10.pdf	30/11/2017 22:35:14	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Outros	9.pdf	30/11/2017 22:34:08	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Outros	8.pdf	29/11/2017 21:39:11	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Outros	7.pdf	29/11/2017 21:38:24	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	6.pdf	29/11/2017 21:37:29	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	6.docx	29/11/2017 21:36:46	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Parecer Anterior	5.pdf	29/11/2017 21:35:48	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Orçamento	4.pdf	29/11/2017 21:34:20	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2.pdf	29/11/2017 21:32:51	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	3.pdf	29/11/2017 21:32:35	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito
Folha de Rosto	1.pdf	29/11/2017 21:30:29	Abrahão Elias Hallack Neto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Parecer: 2.458.180

JUIZ DE FORA, 29 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Leandro Marques de Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br