

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Fernando Monteiro Correia Pinto

Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2017

Fernando Monteiro Correia Pinto

Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia Geral

Orientadora: Prof. Dra. Raquel de V. C. de Oliveira

Coorientadora: Prof. Dra. Inês Echenique Mattos

Rio de Janeiro

2017

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

P659f	<p>Pinto, Fernando Monteiro Correia</p> <p>Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro. / Fernando Monteiro Correia Pinto. -- 2017. 159 f. : tab. ; graf.</p> <p>Orientadora: Raquel de V. C. de Oliveira. Coorientadora: Inês Echenique Mattos. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017.</p> <p>1. Mieloma Múltiplo. 2. Diagnóstico Tardio. 3. Quimioterapia de Indução. 4. Sobrevida. 5. Estudos de Coortes. 6. Fatores de Risco. I. Título.</p> <p>CDD – 22.ed. – 616.99418098153</p>
-------	---

Fernando Monteiro Correia Pinto

Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia Geral

Aprovada em: 29 de março de 2017

Banca Examinadora

Dr. Roberto José Pessoa de Magalhães Filho
UFRJ

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva
ENSP/FIOCRUZ

Dra. Mirian Carvalho de Souza
INCA/FIOCRUZ

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo
ENSP/FIOCRUZ

Prof. Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira (Orientadora)
INI/FIOCRUZ

Prof. Dra. Inês Echenique Mattos (Coorientadora)
ENSP/FIOCRUZ

Ao hematologista, pesquisador da Fiocruz e amigo Adilson José de Almeida (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Aos colegas hematologistas do Hospital Federal da Lagoa e das Clínicas Oncológicas Integradas pelos atendimentos e dedicação aos pacientes deste estudo. À Daniele Freitas, do Instituto Coi por sua presteza, ajuda e dedicação com os prontuários dos pacientes da COI. Às secretárias da COI por tornarem o trabalho de coleta dos dados mais fácil. Ao Prof. Dr. Cosme Passos por deixar mais claros os caminhos da estatística. Ao Prof. Dr. Roberto José Pessoa de Magalhães Filho, por sua competência profissional, amizade e colaboração neste projeto. À Prof. Dra. Inês Echenique Mattos por sua experiência, suas ideias e revisões atenciosas deste texto. À Prof. Dra. Raquel de V. C. de Oliveira, por sua dedicação, disponibilidade, generosidade e conhecimento, absolutamente fundamentais para esta dissertação. Aos demais professores de Epidemiologia, Estatística, Seminários Avançados, Epistemologia da Ciência, Matemática Aplicada e R, que me ajudaram a trilhar os dois últimos anos. Finalmente, minha gratidão a meus filhos, Júlia Babo, Eduardo Babo e Laura Guimarães e, em especial, a minha esposa Andréia Guimarães que me forneceram o suporte e a força, indispensáveis para esta empreitada.

Caro Dr. Jones, ... O tubo contém urina de gravidade específica muito alta. Quando fervida, ela se torna levemente opaca. Com a adição de ácido nítrico, ela se torna efervescente, assume um matiz avermelhado, e se torna muito clara; mas, quando ela resfria, assume a consistência e aparência que o senhor observa. O calor a torna líquida novamente. O que é isso?

Dr. Thomas Watson

BENCE JONES, 1846, 88-92.

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de plasmócitos, caracterizada por hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea. A incidência da doença vem aumentando nos últimos anos nos EUA e no Brasil. O atraso no diagnóstico do MM é uma característica comum no Brasil e em outros países, o que leva a complicações antes do tratamento, maior risco de falha do tratamento, de progressão da doença e de óbito. Este estudo teve por objetivo identificar os fatores de risco à sobrevida relacionados à resposta à indução, resposta ao transplante autólogo de medula óssea, progressão da doença pós-indução e óbito. Cem pacientes atendidos em duas unidades de saúde, na cidade do Rio de Janeiro, entre 2010 e 2015 foram avaliados quanto as suas características sociodemográficas, quadro clínico e exames laboratoriais. A resposta à indução, os dados do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH), da progressão e do óbito foram registrados utilizando os modelos de Cox simples e múltiplo, ajustado por idade, tipo de protocolo e origem do paciente. Variáveis quantitativas foram categorizadas a partir de gráficos dos efeitos nos *psplines*, a fim explorar diferentes pontos de corte para os exames laboratoriais. P-valores $\leq 0,05$ indicaram testes estatisticamente significativos. Cinquenta e um de 80 pacientes avaliados para o tratamento de indução apresentaram resposta não adequada. Os principais fatores associados à falha na indução foram níveis baixos de hemoglobina (Hb), percentuais elevados de plasmócitos na medula óssea e estádios avançados dos estadiamentos de Durie & Salmon (D&S) e *International Staging System* (ISS). A melhora da intensidade da resposta pós-TACTH ocorreu em 17 de 35 pacientes submetidos ao procedimento. Os pacientes com atraso no diagnóstico além de cinco meses, IMC baixo ou normal e falha à indução foram os que mais se beneficiaram do TACTH. Cinquenta pacientes apresentaram progressão da doença associada a níveis baixos de Hb, aos estádios avançados de D&S e do ISS, além de níveis altos de beta-2-microglobulina e baixos de albumina isoladamente. Níveis elevados de creatinina, estágios II e III do ISS, plasmocitose medular e a não realização de TACTH foram as variáveis associadas ao óbito em 24 pacientes. Alguns achados não alcançaram significância estatística devido ao tamanho amostral. Os pacientes com duas ou mais complicações pré-tratamento e os que foram diagnosticados após cinco meses do início dos sintomas apresentaram tempo menor até a falha do tratamento e maior risco de óbito. Este estudo sugere que o atraso no diagnóstico pode estar associado ao aparecimento de fatores de risco ao diagnóstico, que podem alertar para desfechos desfavoráveis em pacientes com mieloma múltiplo.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Diagnóstico tardio. Complicações. Quimioterapia de Indução. Sobrevida.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a malignant neoplasm of plasma cells, characterized by hypercalcemia, renal failure, anemia and bone disease. The incidence of the disease has increased in recent years in USA and Brazil. The delay in the diagnosis of MM is a common feature in Brazil and in other countries, which leads to complications before treatment, increased risk of treatment failure, disease progression and death. This study aimed to identify survival risk factors related to response to induction, response to autologous stem cell transplantation (ASCT), post-induction disease progression, and death. One hundred patients attended at two health centers, in the city of Rio de Janeiro, between 2010 and 2015, their sociodemographic characteristics, clinical status and laboratory tests were evaluated. Induction response, ASCT, progression and death data were recorded using single and multiple Cox models, adjusted for age, protocol type, and patient origin. Quantitative variables were categorized using psplines graphics in order to explore different cutoff points for laboratory tests. P-values ≤ 0.05 indicated statistically significant tests. Fifty-one of 80 patients evaluated for induction treatment presented an inadequate response. The main factors associated to induction failure were low levels of hemoglobin (Hb), high percentage of bone marrow plasma cells and advanced stages of the Durie & Salmon (D & S) and the International Staging System (ISS). The improvement in the intensity of the post-ASCT response occurred in 17 of 35 patients submitted to the procedure. Patients with a diagnosis delay of more than five months, low or normal BMI and response not adequate to induction were the ones that benefited the most from ASCT. Fifty patients had progression of the disease associated with low levels of Hb, advanced stages of the D&S and ISS, in addition of high levels of beta-2-microglobulin and low levels of albumin. Elevated levels of creatinine, ISS stages II and III, medullary plasmocytosis and ASCT ineligibility were the variables associated with death in 24 patients. Some findings did not reach statistical significance due to sample size. Patients with two or more pre-treatment complications and those who were diagnosed after five months of symptoms onset had shorter time to treatment failure and increased risk of death. This study suggests that the delay in diagnosis may be associated with the emergence of risk factors at diagnosis, which may alert to unfavorable outcomes in patients with multiple myeloma.

Keywords: Multiple Myeloma. Diagnostic delay. Complications. Induction Chemotherapy. Survival.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Critérios diagnósticos do IMWG para MM e desordens de células plasmáticas relacionadas.....	25
Quadro 2 -	Estadiamento de Durie & Salmon e do <i>International Staging System</i> (ISS).....	29
Quadro 3 -	Alguns protocolos utilizados no tratamento de indução dos pacientes com MM.....	30
Quadro 4 -	Protocolos de indução mais comuns, segundo as drogas principais.....	31
Quadro 5 -	Critérios de Resposta ao tratamento pelo <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG).....	34
Quadro 6 -	Critérios de resposta em pacientes recaídos e refratários pelo <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG).....	36
Quadro 7 -	Estimativas do número de casos, incidência e prevalência por 100.000 habitantes de MM no EUA e no Brasil, no período de 1995 a 2015, por faixa etária.....	39
Quadro 8 -	Taxas de incidência de Mieloma Múltiplo, brutas e ajustadas por idade, por 100 mil homens, por faixa etária, em cinco cidades brasileiras, de 2000 a 2005.....	40
Quadro 9 -	Taxas de incidência de Mieloma Múltiplo, brutas e ajustadas por idade, por 100 mil mulheres, por faixa etária, em cinco cidades brasileiras, de 2000 a 2005.....	40
Quadro 10 -	<i>Performance Status</i> segundo o <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG).....	55
Quadro 11 -	Variáveis relativas à doença. Exames de sangue, urina e de medula óssea ao diagnóstico (Apêndice B).....	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Taxa de Mortalidade por Mieloma Múltiplo na Região Sudeste, de 1996 a 2012, por triênios e por faixa etária (por 100.000 habitantes).....	41
Figura 2 -	Revisão de 279 prontuários de pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo da unidade pública e da unidade privada de saúde.....	61
Figura 3 -	Estadiamento de Durie & Salmon (D&S) e pelo <i>International Staging System</i> (ISS) para todos os pacientes e para cada instituição.....	65
Figura 4 -	A - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a hemoglobina, ajustada por origem, idade e tipo de protocolo; B - Curvas de sobrevida por K-M até a resposta não adequada, estratificada por hemoglobina.....	70
Figura 5 -	A - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a creatinina, ajustada por origem, idade e tipo de protocolo na indução. B - Curvas de sobrevida por K-M até resposta não adequada estratificada por creatinina.....	71
Figura 6 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a albumina sérica ao diagnóstico, ajustada por origem, idade e tipo de protocolo na indução.....	72
Figura 7 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a beta-2-microglobulina, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo.....	73
Figura 8 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo o cálcio sérico ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	73
Figura 9 -	Curvas de sobrevida por K-M até a resposta não adequada, estratificadas por nível do componente M.....	74
Figura 10 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo o nível sérico de IgG ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo na indução.....	74

Figura 11 -	Curvas de sobrevida por K-M até a resposta não adequada, estratificadas por nível de IgM sérico ao diagnóstico.....	75
Figura 12 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo o percentual de plasmócitos no mielograma, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo na indução.....	75
Figura 13 -	Curvas de sobrevida por K-M até a resposta não adequada pós indução, estratificadas pelo percentual de plasmócitos na medula óssea pelo mielograma.....	76
Figura 14 -	Curvas de Kaplan-Meier até o óbito, estratificadas por nível normal ou elevado de DHL.....	86
Figura 15 -	Curvas de Kaplan-Meier até o óbito, estratificadas por realização ou não do TACTH.....	86
Figura 16 -	Curvas de Kaplan-Meier até o óbito estratificadas pelo nível de creatinina sérica ao diagnóstico.....	87
Figura 17 -	Curvas de Kaplan-Meier até o óbito estratificadas pelo percentual de plasmócitos na medula óssea ao mielograma.....	87
Figura 18 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo a hemoglobina ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	88
Figura 19 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo a albumina ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	88
Figura 20 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo a beta-2-microglobulina ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	89
Figura 21 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o cálcio sérico ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	89
Figura 22 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o componente M ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	90

Figura 23 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o nível de IgG, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	90
Figura 24 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo atraso no diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.....	91
Figura 25 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada, segundo a hemoglobina, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo na indução.....	92
Figura 26 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada, segundo a creatinina, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo na indução.....	92
Figura 27 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada, segundo o atraso no diagnóstico, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo na indução.....	93
Figura 28 -	Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o atraso no diagnóstico, ajustado por origem, idade e tipo de protocolo.....	95
Figuras A (I a XXI)	A - Resíduos de Schoenfeld - Modelos semi paramétricos de Cox do tempo até a resposta não adequada. Variáveis ajustadas por origem, idade e tipo de protocolo (Apêndice C).....	137
Figuras B (I a XXIII)	B - Resíduos de Schoenfeld - Modelos semi paramétricos de Cox do tempo até o óbito. Variáveis ajustadas por origem, idade e tipo de protocolo (Apêndice C).....	148

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comorbidades em 100 pacientes com diagnóstico de MM, na cidade do Rio de Janeiro, de 01 de janeiro de 2010 a 30 de junho de 2015.....	62
Tabela 2 -	Dados sociodemográficos, tratamento de indução, TACTH e progressão estratificado pela origem, em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	63
Tabela 3 -	Dados ao diagnóstico, atraso no diagnóstico, exames laboratoriais, tempo para o TACTH e progressão por origem, em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	64
Tabela 4 -	Distribuição dos tipos de proteínas monoclonais (cadeias pesada e leve) no sangue e na urina, em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	65
Tabela 5 -	Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo para a resposta não adequada após a indução, em 80 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	67
Tabela 6 -	Comportamento das variáveis categóricas na melhora da resposta ao tratamento de indução, após o transplante autólogo de medula óssea em 29 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	77
Tabela 7 -	Comportamento das variáveis contínuas na melhora da resposta ao tratamento de indução, após o transplante autólogo de medula óssea em 29 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	78
Tabela 8 -	Comportamento das variáveis categóricas na progressão da doença em 85 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	80
Tabela 9 -	Comportamento das variáveis contínuas na progressão da doença em 85 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	81
Tabela 10 -	Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo para a sobrevida até o óbito, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015...	83
Tabela 11 -	Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo para a resposta não adequada após o tratamento de indução, comparando as duas variáveis de complicações pré-tratamento, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	94

Tabela 12 -	Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo para o óbito, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo, comparando as duas variáveis de complicações pré-tratamento, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	94
Tabela 13 -	Variáveis de complicações pré-tratamento, em relação ao atraso no diagnóstico, no modelo de sobrevida até a resposta não adequada, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010- 2015.....	96
Tabela 14 -	Variáveis de complicações pré-tratamento, em relação ao atraso no diagnóstico, no modelo de sobrevida até o óbito, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	<i>Annual Percentual Change</i>
CED	Ciclofosfamida, Etoposídeo, Dexametasona
CL	Cadeias Leves
CLL	Cadeia Leve Livre
CMV	Citomegalovírus
COI	Clínicas Oncológicas Integradas
CRAB	Hipercalemia, doença renal, anemia, doença óssea (<i>bone</i>)
CTD	Ciclofosfamida, Talidomida, Dexametasona
D&S	Durie & Salmon
DALY	<i>Disability Adjusted Life Year</i>
DE	Doença Estável
DHL	Desidrogenase láctica
DRM	Doença Residual Mínima
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EF	Eletroforese de Proteínas
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
FLC	<i>Free Light Chain</i> (Cadeia Leve Livre)
GBD	<i>Global Burden Diseases</i>
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
Hb	Hemoglobina
HFL	Hospital Federal da Lagoa
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpes Simplex
IC	Intervalo de Confiança
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>

IMC	Índice de Massa Corporal
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISS	<i>International Staging System</i>
M	Monoclonal
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Medula Óssea
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NGF	<i>Next Generation Flow</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
OR	Odds Ratio
PD	Progressão da Doença
PET-TC	Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons
PS	<i>Performance Status</i>
RC	Resposta Completa
RM	Ressonância Magnética
RM	Resposta Mínima
RPMB	Resposta Parcial Muito Boa
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Sobrevida Global
β2M	Beta-2-microglobulina
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
TACTH	Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas
TC	Tomografia Computadorizada
TCT	<i>Teenage Cancer Trust</i>
TMO-alo	Transplante de Medula Óssea Alogênico
VAD	Vincristina, Adriblastina, Dexametasona
VCD	Velcade® (bortezomibe), Ciclofosfamida, Dexametasona
VD	Velcade® (bortezomibe), Dexametasona
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VZV	Varicela Zoster

LISTA DE SÍMBOLOS

- κ Cadeia Leve Kappa
- λ Cadeia Leve Lambda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1	QUADRO CLÍNICO	21
2.2	DIAGNÓSTICO	24
2.3	ESTADIAMENTO	27
2.4	TRATAMENTO	29
2.5	CRITÉRIOS DE RESPOSTA	34
2.6	EPIDEMIOLOGIA DO MIELOMA MÚLTIPLO	38
2.7	SOBREVIDA E FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVER MIELOMA MÚLTIPLO	42
2.8	ATRASO NO DIAGNÓSTICO DO MIELOMA MÚLTIPLO	43
2.9	FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À CARGA TUMORAL E A COMPLICAÇÕES PRÉ-TRATAMENTO	46
2.10	RESPOSTA À TERAPIA DE INDUÇÃO COMO FATOR PROGNÓSTICO	49
3	OBJETIVO GERAL	51
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
5	MÉTODOS	52
5.1	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	52
5.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	52
5.3	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	52
5.4	COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	54
5.5	VARIÁVEIS	54
5.5.1	Variáveis relacionadas à doença e aos pacientes	54
5.5.2	Variáveis relacionadas ao tratamento	56
5.5.3	Variáveis relacionadas à a resposta ao tratamento	57
5.5.4	Variáveis relacionadas ao TACTH e à manutenção	57
5.5.5	Variáveis relacionadas à progressão, ao óbito e data da última consulta	58
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
5.6.1	Criação de variáveis	58
5.6.2	Análise dos dados	59
6	RESULTADOS	61

6.1	ANÁLISE DESCRITIVA	61
6.2	RESPOSTA APÓS O TÉRMINO DA INDUÇÃO	66
6.3	RESPOSTA AO TACTH E TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	76
6.4	PROGRESSÃO E TRATAMENTO DE RESGATE	79
6.5	SOBREVIDA ATÉ O ÓBITO	82
6.6	COMPLICAÇÕES ANTES DO TRATAMENTO	91
7	DISCUSSÃO	97
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
	APÊNDICE A: FICHA DE COLETA DE DADOS	127
	APÊNDICE B: VARIÁVEIS RELACIONADAS À DOENÇA	136
	APÊNDICE C: RESÍDUOS DE SHOENFELD - GRÁFICOS E VALORES DE P	148

1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna das células plasmáticas presentes na medula óssea (MO) que são responsáveis pela produção de anticorpos (imunoglobulinas). O MM caracteriza-se por uma produção excessiva de plasmócitos aberrantes e, conseqüentemente, aumento na produção de imunoglobulinas anormais, sendo caracterizada clinicamente por cinco elementos principais: (a) anemia, (b) presença de uma proteína monoclonal no sangue e/ou na urina, (c) dor óssea por lesões líticas, (d) hipercalcemia e (e) insuficiência ou falência renal (DISPENZIERI; LACY; GREIPP, 2009).

No mundo, a frequência de casos novos de MM correspondeu a 117.000 casos e cerca de 79 mil óbitos no ano de 2013, sendo que esta neoplasia ocupava a 21ª posição quanto à incidência. A probabilidade de desenvolver MM aumenta com a idade (CÂNCER no Brasil, 2010), variando entre 0,01% até 49 anos e 0,14% aos 70 anos, com leve predomínio em homens (GBD, 2015). Segundo o *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) que produz o *Global Burden of Disease Study* (GBD), houve um aumento de 33% na incidência de todos os tipos de câncer no mundo, entre 2005 e 2015. No mesmo período, o aumento percentual da taxa de incidência padronizada por idade, para o MM, foi de 8,4%; já o aumento no percentual do número absoluto de casos foi de 42,3% (IHME, 2017). A incidência exata do MM no Brasil não é conhecida (HUNGRIA, 2013). Segundo estimativas do *Global Burden Diseases* (2015), o MM foi a 23ª neoplasia mais incidente no Brasil em 2013, posição semelhante à média dos países em desenvolvimento.

Quanto à mortalidade, para ambos os sexos em 2013 no Brasil, o MM ocupava a 20ª posição. Como na incidência, a mortalidade global encontra-se na 19ª. posição, na 16ª nos países desenvolvidos e na 22ª posição nos países em desenvolvimento. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) a taxa bruta de mortalidade no Brasil, em ambos os sexos, entre 1996 e 2014 aumentou de 0,12 para 0,23 por 100.000 habitantes (ATLAS ONLINE, 2017).

Devido, em parte, aos sintomas iniciais inespecíficos do MM (dor lombar e cansaço, p. ex.), o atraso no diagnóstico da doença é comum em nosso meio e em outros países. Em um estudo nacional (HUNGRIA, 2008) quase 80% dos pacientes foram diagnosticados nos estágios tardios da doença. No Reino Unido e nos Estados Unidos vários estudos demonstram que o MM é uma das neoplasias com maior índice de atraso no diagnóstico, levando a complicações antes do tratamento e à diminuição da sobrevida livre de doença (SENIOR, 2015;

LYRATZOPOULOS et al, 2012; LYRATZOPOULOS et al, 2015; KARIYAWASAN et al, 2007 e FRIESE et al, 2009).

Mudanças importantes vêm sendo incorporadas aos critérios diagnósticos do MM, o que pode alterar esse cenário. Vários estudos recentes têm reconhecido a importância da plasmocitose em níveis $\geq 60\%$ na medula óssea, da razão elevada entre o nível de cadeia leve livre envolvida e a cadeia leve livre não envolvida no sangue, e a detecção de lesões ósseas por ressonância magnética (RM) anteriormente não visualizadas nas radiografias simples (MATEOS et al, 2013; RAJKUMAR et al, 2011; RAJKUMAR et al, 2014; LANDGREN; WAXMAN, 2010). Dessa forma, pacientes anteriormente classificados como MM assintomático passaram a ser considerados como sendo de alto risco de progressão da doença, com indicação de tratamento precoce (RAJKUMAR et al, 2014).

Da mesma maneira, ao Sistema de Estadiamento Internacional (ISS, na sigla em inglês) proposto por Greipp et al em 2005, foram incorporados dois novos critérios por Palumbo et al em 2015, um deles levando em consideração a citogenética e abrindo caminho para uma nova estratificação de risco. É possível, dessa forma, assistirmos a mudanças no tratamento atual que inclui (i) a indução da remissão (quase sempre incluindo um dos inibidores de proteassomas); (ii) transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) em pacientes elegíveis; e (iii) manutenção ou apenas observação, em função do novo estadiamento.

Outros autores buscaram ao longo das décadas fatores prognósticos que modifiquem a resposta ao tratamento e a sobrevida, como Carbone et al (1967), Costa et al (1973) e o *Southeastern Cancer Study Group*, em 1975. Durie e Salmon (1975) publicaram o primeiro sistema aceito durante anos. San-Miguel et al (1989) propuseram um novo sistema de estadiamento. Drayson et al (2006) investigaram a influência das cadeias leves livres na resposta à indução e sobrevida. A associação da expressão genética com a resposta ao tratamento foi investigada por Nair et al (2010). Lahuerta et al (2008) e van de Velde et al (2007) avaliaram a influência da intensidade da resposta à indução na resposta ao TACTH. Hungria et al, em 2008 e em 2016 analisaram coortes retrospectivas no Brasil e na América Latina, buscando avaliar possíveis associações clínicas com valor prognóstico, terminando por confirmar a validade do estadiamento pelo *International Staging System* (ISS).

Partindo deste contexto, este estudo visa investigar o impacto do atraso no diagnóstico e de outros possíveis fatores de risco, na resposta ao tratamento após a indução, na sobrevida e no aparecimento de complicações antes do tratamento, em pacientes com MM atendidos em duas instituições na cidade do Rio de Janeiro.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 QUADRO CLÍNICO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma proliferação maligna de células plasmáticas (plasmócitos), responsáveis em condições normais, pela produção das imunoglobulinas (anticorpos). Estas células estão presentes em sua maioria na medula óssea, mas também em outros órgãos como no baço e nos gânglios linfáticos (MURPHY et al, 1972). A partir da transformação de uma única célula surge um clone maligno, cujo crescimento tumoral intramedular ou extramedular, bem como a secreção de imunoglobulinas anormais, resultam em disfunções orgânicas e sintomas que incluem anemia, presença de uma proteína monoclonal no sangue e/ou na urina, dor e/ou fraturas ósseas, aumento do cálcio no sangue (hipercalcemia) e transtornos renais (MUNSHI; LONGO; ANDERSON, 2012).

A anemia é um dos sintomas mais comuns à apresentação da doença, presente em 40% a 73% dos pacientes, e contribui para a fraqueza e fadiga observada em mais de 80% dos casos. A infiltração da medula óssea por células plasmáticas neoplásicas é a principal causa da anemia, mas outros fatores como a inibição da eritropoiese por citocinas e a diminuição da produção de eritropoetina em pacientes com falência renal, também contribuem para o quadro anêmico (DISPENZIERI et al, 2009). Cerca de 35% dos pacientes recém diagnosticados apresentam anemia severa com hemoglobina (Hb) abaixo de 9 g/dl, também presente em momentos mais tardios quando há progressão da doença. Este quadro está associado a mau prognóstico e à diminuição da qualidade de vida (SAN-MIGUEL; BLADÉ, 2011).

A proteína monoclonal (proteína M, componente M, paraproteína ou pico monoclonal) é um dado fundamental para o diagnóstico da doença; 97% dos pacientes apresentam uma imunoglobulina (IgG, IgA, IgD ou IgM) e/ou uma cadeia leve (Kappa e Lambda) monoclonais secretadas pelos plasmócitos anormais, que podem ser detectadas na eletroforese e na imunoeletroforese do sangue e/ou da urina. A combinação IgG Kappa é a mais comumente encontrada em cerca de 34% dos casos (KYLE et al, 2003). Os casos inicialmente referidos como MM não secretor (1 a 3%) vêm diminuindo com a introdução recente de testes mais sensíveis (teste para cadeia leve livre) que conseguem detectar pequenas quantidades dessas cadeias leves no sangue (DISPENZIERI et al, 2009). Em função de propriedades físicas especiais das proteínas M é comum o aparecimento da síndrome de hiperviscosidade, em especial com os componentes IgM (que formam pentâmeros - agregados de 5 moléculas de Ig) e IgA (que formam dímeros - agregados de 2 moléculas de Ig), mesmo em menor concentração quando comparados ao componente IgG (HILLMAN et al, 2011). No entanto, MM clássico

com uma paraproteína IgM é extremamente rara, compreendendo apenas 0,5% dos pacientes numa série da Clínica Mayo (KYLE et al, 2003).

A dor óssea, presente em até dois terços dos pacientes, é uma das principais fontes de morbidade e pode se apresentar na forma de dor persistente numa determinada área, geralmente na região lombar ou pélvica, ou como dor vaga migratória. Pode, por vezes, ser súbita principalmente quando associada a uma fratura patológica ou ao movimento (DISPENZIERI et al, 2009). Cerca de 75% dos pacientes apresentam lesões ósseas líticas ao exame radiográfico, classicamente descritas como lesões em saca-bocado principalmente no crânio, ou fraturas, mais frequentemente nos arcos costais, esterno e na região proximal dos úmeros e dos fêmures. Quando essas lesões se localizam nos corpos vertebrais, podem causar destruição e colapso destes, e se estenderem além dos limites das vértebras levando à compressão de raízes nervosas e da medula espinhal com potenciais danos neurológicos (paraplegia).

Classicamente, as radiografias simples têm sido utilizadas para o diagnóstico das lesões ósseas; mais recentemente a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a tomografia de emissão de pósitrons (PET-TC) têm sido utilizadas para o diagnóstico de lesões ósseas incipientes levando à mudança de conduta em pacientes classificados como portadores de MM assintomático que, inicialmente, não tinham indicação de tratamento (KRISTINSSON et al, 2011; ZACCHINO et al, 2015). A RM vem se tornando relevante tanto no diagnóstico como no estadiamento e no estabelecimento do prognóstico dos pacientes (HILLEGASS et al, 2010; KASTRITIS et al, 2014; MERZ et al, 2014; DIMOPOULOS et al, 2015). Estudo recente mostrou que mais de três lesões focais, doença extramedular e valores altos do *Standardized Uptake Value* (SUV - Valor de Captação Padronizado) no PET-TC tiveram valor prognóstico negativo independente; a infiltração óssea difusa ou um número elevado (>7) de lesões focais na RM também esteve associado a um pior prognóstico (CAERS et al, 2014). Além disso, os plasmocitomas extramedulares, presentes em até 7% dos pacientes ao diagnóstico, são melhor diagnosticados com o PET-TC (VARETTONI, 2010).

No entanto, o entendimento sobre a importância clínica da detecção de lesões ósseas em pacientes assintomáticos através destes métodos ainda está em evolução, devendo o diagnóstico de MM assintomático ou sintomático seguir as recomendações do *International Myeloma Working Group* - IMWG (RAJKUMAR et al, 2014).

A hipercalcemia (aumento do nível de cálcio sérico acima de 11,0 mg/dl) ocorre em até 30% dos pacientes com MM e decorre das lesões líticas ósseas. Pode contribuir para a queixa de fadiga e agravar o quadro de insuficiência renal. Os pacientes com hipercalcemia sintomática

podem apresentar náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, constipação, além de sintomas neurológicos que podem variar de fraqueza muscular até confusão, estupor e coma (MONTOTO; LISTER, 2010). Em cerca da metade dos pacientes com hipercalcemia pode haver necessidade de implementação de tratamento de emergência em função dos níveis séricos muito elevados (KYLE et al, 2003).

A insuficiência renal é uma complicação frequente nos pacientes com MM, em geral em função de uma combinação de várias causas. Dentre elas destacam-se quadros infecciosos, uso de drogas nefrotóxicas, uso de contraste nos exames de imagem, hipercalcemia, síndrome de lise tumoral e amiloidose (DIMOPOULOS et al, 2010; LEUNG; BEHRENS, 2012). A causa mais grave, no entanto, é o chamado "rim do mieloma" que ocorre por depósito de cadeias leves no parênquima renal, podendo se manifestar através de glomerulopatia ou tubulopatia (acometimento dos glomérulos ou dos túbulos renais), com ou sem síndrome de Fanconi (distúrbio na reabsorção de várias substâncias pelos túbulos renais, com dificuldade de concentração e acidificação da urina. Neste processo, quando ocorre dano tubular renal e inflamação intersticial, é comum haver deterioração mais rápida da função renal (LUDWIG et al, 2015). Cerca de 25% dos pacientes com MM apresentam creatinina acima de 2 mg/dl e outros 25% níveis moderadamente elevados. Menos de 10% dos pacientes tem indicação de hemodiálise ao diagnóstico (MONTOTO; LISTER, 2010). Cerca de um terço dos pacientes com MM de cadeias leves (CL) apresentam insuficiência renal ao diagnóstico e até 52% poderão apresentar esta complicação com o aumento dos níveis séricos das CL (LEUNG; BEHRENS, 2012; DRAYSON et al, 2006).

À medida que novas opções de tratamento têm levado a um aumento na sobrevida dos pacientes com MM, tem havido também o aumento da frequência de complicações relacionadas à doença e/ou ao tratamento, como infecções, trombose e neuropatia (VICKREY, 2009; NUCCI; ANAISSIE, 2009; IKHLAQUE et al, 2006; BRINGHEN et al, 2010). Embora não sejam consideradas como eventos definidores de MM, as infecções são uma das principais causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes (BLIMARK et al, 2015). Em um estudo que envolveu mais de 3.000 pacientes no Reino Unido, Augustson e colaboradores (2005) demonstraram que 45% das mortes precoces (dentro de 6 meses do diagnóstico), ocorreram por infecções. Vários fatores podem levar ao aparecimento de infecções nos pacientes com MM, de forma isolada ou em conjunto. Já foram descritas disfunções dos linfócitos B (levando à hipogamaglobulinemia e imunoparesia), dos linfócitos T, das células dendríticas e anormalidades das células *Natural Killer* (NK). Outros fatores incluem imunossupressão

relacionada ao uso de corticoides, neutropenia secundária à quimioterapia e infiltração da medula óssea. Existem ainda fatores determinantes para o aparecimento de infecções como o uso de cateteres para quimioterapia de longa permanência, mucosite e dificuldade respiratória por dor e uso de analgésicos opióides (PRATT et al, 2007).

Infecções por bactérias encapsuladas, *Estafilococos aureus*, enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*, levando a quadros de bacteremia, pneumonia, sinusite, otite e meningite, são comuns em pacientes portadores de MM com doença ativa, recebendo tratamento com melfalano, corticoides ou durante o condicionamento para o transplante autólogo (BLIMARK et al, 2015). Durante o uso de corticoides é comum também o aparecimento ou reativação de tuberculose, além de infecções virais como Citomegalovírus (CMV), Herpes simplex (HSV) e Varicela Zoster (VZV); estas duas últimas infecções tornaram-se especialmente prevalentes após a introdução do bortezomibe no tratamento de primeira ou segunda linha desses pacientes, sendo indicada a profilaxia com aciclovir desde o início do tratamento (NUCCI; ANAISSIE, 2009). A associação entre a sobrecarga de ferro e imunidade, com alterações na função dos macrófagos e dos linfócitos T (PORTO; SOUSA, 2007) e infecções secundárias à osteonecrose de mandíbula associada ao uso de bisfosfonatos (COXON et al, 2006; BADROS et al, 2006) são também mecanismos que influenciam a morbimortalidade desses pacientes.

2.2 DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos do MM vêm evoluindo ao longo do tempo. Classicamente o diagnóstico tem sido baseado na presença de três pontos básicos: (i) $\geq 10\%$ de plasmócitos clonais na medula óssea, ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia; (ii) evidência da proteína monoclonal no sangue e/ou na urina; (iii) constatação de dano a órgão alvo através do acrônimo CRAB (hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea [*bone*, em inglês]), evidenciando atividade da doença (DIMOPOULOS et al, 2011).

Em 2014 o *International Myeloma Working Group* (IMWG) atualizou os critérios diagnósticos. Foram incluídos três outros eventos definidores de MM, além dos sinais clássicos do CRAB, em pacientes assintomáticos, os quais estiveram associados a um risco de aproximadamente 80% de progressão para dano orgânico sintomático, em dois ou mais estudos independentes: (i) $\geq 60\%$ de plasmócitos na medula óssea; (ii) razão entre a cadeia leve livre envolvida / cadeia leve livre não envolvida ≥ 100 (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser ≥ 100 mg/L); e (iii) mais de uma lesão óssea focal à RM com pelo menos 5 mm de tamanho

(RAJKUMAR; LARSON; KYLE, 2011; LARSEN et al, 2013; KASTRITIS et al, 2013; RAJKUMAR et al, 2014).

Baseado nos critérios acima é possível classificar os pacientes com neoplasias de células plasmáticas em vários subtipos, desde os que apresentam apenas gamopatia monoclonal no sangue e/ou urina, sem evidência de plasmocitose medular ou plasmocitoma e sem CRAB, até os que apresentam MM sintomático, passando por formas intermediárias como MM assintomático e plasmocitoma solitário. O quadro 1 mostra detalhes de cada uma das categorias.

Quadro 1: Critérios diagnósticos do IMWG para MM e desordens de células plasmáticas relacionadas (continua).

Desordem	Definição da Doença
GMSI não-IgM	<p>Todos os 3 critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína monoclonal sérica (não IgM) < 3 g/dl - Plasmócitos na MO < 10% - Ausência de CRAB
GMSI IgM	<p>Todos os 3 critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína sérica monoclonal IgM < 3 g/dl - Infiltração linfoplasmacítica da MO < 10% - Sem evidências de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfonodomegalia ou hepatomegalia que possam ser atribuíveis à desordem linfoproliferativa
GMSI de cadeia leve	<p>Todos os 6 critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Razão FLC anormal (< 0,26 ou > 1,65) - Nível elevado da cadeia leve apropriada (kappa quando razão > 1,65 e lambda quando < 0,26) - Sem expressão de cadeia pesada na imunofixação - Ausência de lesão de órgão alvo atribuível à desordem proliferativa plasmática - Plasmócitos clonais na MO < 10% - Proteína monoclonal urinária < 500 mg/24 h
Plasmocitoma solitário	<p>Todos os 4 critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesão óssea solitária ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidência de células plasmáticas - MO normal, sem evidência de plasmocitose clonal - Inventário ósseo por radiografia simples, RM ou TC da coluna e pelve normais (exceto pela lesão primária solitária) - Ausência de CRAB
Plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo da MO	<p>Todos os 4 critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesão óssea solitária ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidência de células plasmáticas clonais - Plasmócitos na MO < 10% - Inventário ósseo por radiografia simples, RM ou TC da coluna e pelve normais (exceto pela lesão primária solitária) - Ausência de CRAB

Quadro 1: Critérios diagnósticos do IMWG para MM e desordens de células plasmáticas relacionadas (conclusão).

Desordem	Definição da Doença
<p align="center">MM assintomático</p>	<p>Ambos os critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína monoclonal IgG ou IgA ≥ 3 g/dl ou proteína monoclonal urinária ≥ 500 mg/24 h e/ou plasmócitos na MO entre 10-60% <p>- Ausência de eventos definidores de MM ou amiloidose</p>
<p align="center">MM</p>	<p>Ambos os critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmócitos na MO $\geq 10\%$ ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualquer um ou mais de um dos seguintes eventos definidores de mieloma: <ul style="list-style-type: none"> - Evidência de dano a órgão alvo atribuído à proliferação de células plasmáticas (CRAB): <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalemia (>11 mg/dl) - Ins. Renal (filtração glomerular < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl) - Anemia: Hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior do normal ou Hb < 10 g/dl - Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas à radiografia simples, TC ou PET-CT <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmócitos na MO $\geq 60\%$ - Razão das cadeias leves livres envolvida: não-envolvida (FLC) ≥ 100 (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser ≥ 100 mg/L) - > 1 lesão focal na RM (de pelo menos 5 mm)

Reproduzido de Rajkumar, 2015.

Abreviaturas: IMWG, *International Myeloma Working Group*; MM, Mieloma Múltiplo; GMSI, Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado; IgM, imunoglobulina M; IgG, imunoglobulina G; IgA, imunoglobulina A; MO, medula óssea; CRAB, acrônimo para hipercalemia, doença renal, anemia e doença óssea (*bone* em inglês); TC, tomografia computadorizada; PET-TC, *Positron Emission Tomography Computerized Tomography* (Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons); FLC, *Free Light Chain* (Cadeia Leve Livre).

Segundo vários autores (LANDGREN; WAXMAN, 2010; RAJKUMAR et al, 2011; MATEOS et al, 2013), com o desenvolvimento de novas terapias com toxicidade menor do que as anteriormente utilizadas, o tratamento de pacientes com apresentações mais iniciais do MM deve ser realizado, antes que as lesões aos órgãos-alvo (CRAB) se manifestem. Dessa forma, os novos critérios diagnósticos incorporados na última revisão (RAJKUMAR et al, 2014) visam identificar os pacientes portadores de MM assintomáticos, de alto risco para progressão da

doença, que poderiam se beneficiar de tratamento precoce antes da evolução para um quadro de dano tecidual. Portanto os novos critérios diagnósticos que incluem: (i) plasmocitose medular $\geq 60\%$ (KASTRITIS et al, 2013), no mielograma ou na biópsia de MO (RAJKUMAR et al, 2001), (ii) razão entre cadeia leve livre envolvida e não-envolvida ≥ 100 (DISPENZIERI et al, 2008; KASTRITIS et al, 2013), e (iii) exames de imagem mais sensíveis (HILLEGASS; LANDGREN, 2013 e HILLEGASS et al, 2010), têm sido considerados marcadores biológicos de malignidade. Cerca de 80% desses pacientes progridem para MM sintomático dentro de 2 anos após o diagnóstico (RAJKUMAR et al, 2011; WAXMAN et al, 2014).

2.3 ESTADIAMENTO

Desde os anos 1960 foram propostos alguns sistemas de estadiamento como tentativa de compreensão da evolução da doença, buscando a melhor abordagem terapêutica dos pacientes com MM. Em um estudo do Instituto Nacional do Câncer (EUA), Carbone et al (1967) avaliaram 112 pacientes que foram agrupados em 4 estágios, de acordo com a presença de 1 a 4 achados clínicos e laboratoriais (hemoglobina < 9 g/dl, ureia > 40 mg/dl, cálcio sérico > 12 mg/dl e desempenho funcional [*performance status* - PS] de 2 a 4). Em outro estudo, Costa et al (1973) classificaram 189 pacientes em categorias de baixo e alto risco. Os pacientes de baixo risco apresentavam ureia ≤ 40 mg/dl, cálcio sérico ≤ 12 mg/dl, ausência de infecção significativa ao diagnóstico, e contagem de leucócitos $\geq 4.000/\text{mm}^3$ e de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, além de estimativa de sobrevida superior a 2 meses. Todos os outros foram classificados como de alto risco. Em 1975, o *Southeastern Cancer Study Group* publicou estudo também dividindo os pacientes em grupos de baixo e alto risco de acordo com a presença ou ausência de anemia (Hb < 9 g/dl), hipercalcemia (Ca > 12 mg/dl), ureia > 40 mg/dl e PS $< 60\%$ pelo sistema de Karnofsky (KARNOFSKY; BURCHENAL, 1945). Nenhuma destas diferentes classificações de risco se mostrou clinicamente relevante.

O primeiro sistema de estadiamento do MM que passou a ser utilizado em estudos posteriores, conhecido como estadiamento de Durie-Salmon (DS), foi desenvolvido a partir da análise dos fatores de risco ligados à resposta ao tratamento e sobrevida. Os fatores de risco envolveram características como nível de hemoglobina, cálcio sérico, presença ou ausência de lesões ósseas e quantidade do componente de proteína monoclonal no sangue e na urina. Esse sistema estratificou os pacientes em três estágios (I, II e III) e dois subgrupos A ou B, dependendo da função renal normal ou alterada, respectivamente (DURIE; SALMON, 1975).

A sobrevida global (SG) dos diferentes estágios foi avaliada em alguns estudos como o de Hari et al (2009) que encontrou SG de 82, 68 e 50 meses para os estágios I, II e III, respectivamente. O estadiamento de Durie-Salmon, no entanto, mostrou-se de valor prognóstico apenas moderado, inferior a outros marcadores isolados como, por exemplo, a beta-2-microglobulina, e sem uma boa correlação com resposta ao tratamento (SAN-MIGUEL et al, 2013).

Outra tentativa de um novo sistema baseou-se na classificação desenvolvida pelo *British Medical Research Council* (MRC), que considerou três parâmetros laboratoriais (hemoglobina, ureia e PS) para o estadiamento em três categorias (A, B e C). Nesse estudo sete sistemas de estadiamento foram comparados e os autores concluíram que a classificação do MRC era a que conseguia a melhor discriminação do risco dos pacientes (SAN-MIGUEL et al, 1989). Em 2006, Brian Durie publicou estudo propondo o estadiamento de D&S plus (DURIE, 2006), acrescentando o número de lesões líticas ósseas encontradas às outras características já descritas.

Finalmente, em 2005, Greipp et al publicaram o Sistema de Estadiamento Internacional (*International Staging System - ISS* na sigla em inglês), baseado na dosagem de albumina e beta-2-microglobulina, a fim de obter uma melhor estratificação quanto à sobrevida, distribuindo os pacientes também em três categorias, I, II e III, com sobrevida global de 62, 44 e 29 meses, respectivamente. Este sistema foi elaborado a partir de um estudo multicêntrico que envolveu 11.171 pacientes de grupos cooperativos americanos, asiáticos e europeus e também de grandes instituições individuais. O sistema ISS é atualmente reconhecido como um instrumento importante e após apenas cinco anos de sua publicação já havia sido citado em mais de 500 publicações (SAN-MIGUEL et al, 2013).

Mais recentemente, Palumbo et al (2015) publicaram uma revisão do ISS (R-ISS) incorporando alterações cromossômicas (del(17p), e/ou t(4;14) e/ou t(14;16)), detectados por *Fluorescent In Situ Hybridization* (FISH), e o nível da desidrogenase láctica sérica (DHL) aos critérios anteriores, que permitiram uma melhor estratificação do risco para pacientes recém-diagnosticados de MM. A sobrevida global em 5 anos para os estágios I, II e III passou para 82%, 62% e 40%, respectivamente, e a sobrevida livre de doença para o mesmo período foi de 55%, 36% e 24%, respectivamente (Palumbo et al, 2015). Em nosso meio o FISH é ainda um exame de difícil acesso, tanto no setor público como no privado em função do seu alto custo, sendo restrito a muito poucos pacientes.

O quadro 2 mostra os dois sistemas de estadiamento mais utilizados.

Quadro 2 - Estadiamento de Durie & Salmon e do *International Staging System* (ISS).

Estadiamento de Durie & Salmon		Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)	
Estágio	Critérios	Estágio	Critérios
I	Todos os seguintes: - Hb > 10 g/dl - Cálcio normal - IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl - Proteína urinária monoclonal < 4 g/24h - Ausência ou lesão óssea única	I	β2M < 3,5 mg/dl Albumina sérica > 3,5 g/dl
II	Intermediário (entre os estádios I e III)	II	Nem I, nem III*
III	Qualquer um dos abaixo: - Hb < 8,5 g/dl - Cálcio > 12 mg/dl - IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl - Proteína urinária monoclonal > 12 g/24h - Múltiplas lesões líticas, fraturas	III	β2M > 5,5 mg/dl
Subclasse	A - Creatinina < 2 mg/dl B - Creatinina ≥ 2 mg/dl	* Duas categorias no estágio II:	β2M < 3,5 mg/dl e Alb ≤ 3,5 g/dl β2M > 3,5 e ≤ 5,5 mg/dl e Alb > 3,5 g/dl

Fonte: Durie; Salmon, 1975 e Greipp, 2005. **Abreviações:** ISS, *International Staging System*; **Hb**, hemoglobina; **IgG**, imunoglobulina G; **IgA**, imunoglobulina A; **β2M**, beta 2 microglobulina; **Alb**, albumina.

2.4 TRATAMENTO

Historicamente, o tratamento do MM tem sido baseado na utilização de agentes alquilantes (melfalano e ciclofosfamida) além de corticosteróides. Ao longo dos anos 1980 e 1990 quimioterápicos de outras classes foram incorporados ao tratamento (DISPENZIERI et al, 2009). Mas foi a partir da resposta ao tratamento com melfalano venoso em alta dose em um paciente com leucemia de células plasmáticas e em oito pacientes com MM (MCELWAIN; POWLES, 1983), que a consolidação da resposta inicial passou a fazer parte do tratamento inicial do MM. Este tratamento feito com quimioterapia em altas doses seguido de resgate com infusão de células tronco do próprio paciente, previamente coletadas e estocadas ficou conhecido como transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH).

Attal et al (1996) obtiveram percentual de resposta global de 81% (incluindo respostas completas e parciais) no grupo que recebeu TACTH, comparado com o grupo tratado apenas com quimioterapia convencional. Outro estudo multicêntrico (*The Medical Research Council Myeloma VII Trial*) avaliou 401 pacientes randomizados para um grupo de tratamento com TACTH e para outro com quimioterapia convencional. Houve 86% de respostas completas e parciais no primeiro grupo contra 48% no segundo, além de aumento na sobrevida global e na sobrevida livre de doença no primeiro grupo (CHILD et al, 2003). Outros dois artigos de revisão

demonstram o benefício do TACTH, em pacientes elegíveis para o procedimento (PALUMBO; ANDERSON, 2011; PALUMBO; CAVALLO, 2012).

O tratamento atual de pacientes recém-diagnosticados inclui, portanto, um período inicial de indução da remissão por 4 a 6 meses, seguido de TACTH, e em alguns casos, de um período de manutenção de um a dois anos. Os pacientes que não podem se submeter ao transplante autólogo em função da idade (> 70 anos) ou de comorbidades recebem um tratamento inicial por período semelhante ou de 12 a 18 meses (na dependência do protocolo utilizado), seguido de manutenção por tempo que vai depender da evolução individual e do risco do paciente (PALUMBO; ANDERSON, 2011; PALUMBO et al, 2014; NCCN, 2017). As drogas mais utilizadas, em nosso meio, incluem bortezomibe, ciclofosfamida, talidomida, dexametasona e melfalano. O Quadro 3 abaixo mostra alguns dos protocolos utilizados para o tratamento de indução do MM.

Quadro 3 - Alguns protocolos utilizados no tratamento de indução dos pacientes com MM.

Protocolo	RC pós-Indução (%)	Sobrevida livre de doença	Sobrevida Global	Referência	País
Melfalano + prednisona + talidomida (MPT)	13-16	Média, 22-28 meses	Média, 45-52 meses	Facon et al, 2007	França
Melfalano + prednisona + lenalidomida (MPR)	16	Aos 2 anos, 55%	Aos 2 anos, 82%	Palumbo et al, 2010	Itália
Bortezomibe + dexametasona (VD)	21	Média, 36 meses	Aos 3 anos, 81%	Harousseau, Attal, Avent-Loiseau, 2010	França
Bortezomibe + dexametasona + ciclofosfamida (VCD)	46	Não relatada	Não relatada	Reeder et al, 2009	EUA
Bortezomibe + dexametasona + lenalidomida (VRD)	29	Aos 18 meses, 75%	Aos 18 meses, 97%	Richardson et al, 2010	EUA
Melfalano + prednisona + bortezomibe (VMP)	24-30	Média, 22-27 meses	Aos 2 anos, 85-7%	Palumbo et al, 2010	Itália
Lenalidomida + dexametasona (RD)	24	Média, 25 meses	Aos 12 meses, 96%	Rajkumar et al, 2010	EUA

Fonte: Adaptado de: Palumbo e Anderson, 2011.

Abreviações: RC, resposta completa; V, Velcade® (Bortezomibe), R, Revlimid® (lenalidomida).

Algumas drogas como a lenalidomida (RAJKUMAR et al, 2010), relacionada no quadro acima, e a pomalidomida (SAN-MIGUEL et al, 2013; RICHARDSON et al, 2014), ambas análogas da talidomida, não estão ainda disponíveis no Brasil até a presente data (março de 2017). O carfilzomibe (SIEGEL et al, 2012; STEWART et al, 2015), segunda geração dos inibidores de proteassomas, foi aprovado para uso no Brasil em novembro de 2016, apenas para pacientes com MM recaído ou refratário. O inibidor de terceira geração,

ixazomibe (RAJKUMAR; KUMAR, 2016), aguarda liberação para uso no nosso meio. Os anticorpos monoclonais daratumumabe (KREJCIK et al, 2016; COSTELLO, 2017) e elotuzumabe (LONIAL et al, 2015; GAVRIATOPOULOU et al, 2017) pertencem a uma nova classe de drogas para o tratamento do MM, ambos com respostas promissoras. A primeira foi aprovada para uso no Brasil em janeiro de 2017 como tratamento de 2ª ou 3ª linhas em pacientes com doença recaída e/ou refratária.

Cabe ressaltar que o bortezomibe, aprovado para uso no Brasil em segunda linha em 2005 e em primeira linha somente em 2010, não se encontra disponível em boa parte das instituições públicas (NATS, 2012). Dessa forma, a combinação de ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD) tem sido um protocolo utilizado em nosso meio como alternativa a não disponibilidade do bortezomibe, tanto em primeira linha como em pacientes recaídos ou refratários (SUNG-HOON et al, 2013; GARG et al, 2016; KWON et al, 2016). O protocolo VAD (vincristina, adriplastina e dexametasona), utilizado por mais de uma década como tratamento de primeira linha, atualmente é muito pouco empregado, apenas eventualmente em segunda linha (KOSKELA; PELLINIEMI; REMES, 1993; ANDERSON, 1995).

O quadro 4 abaixo mostra os protocolos mais comuns em nosso meio, distribuídos em grupos distintos de tratamento de indução, levando em conta a droga principal (ou única) em cada protocolo. Definiu-se como droga principal aquela que se retirada do protocolo traria menos benefícios aos pacientes.

Quadro 4: Protocolos de indução mais comuns, segundo as drogas principais (continua).

Droga principal	Protocolos
Melfalano ¹	Melfalano + Prednisona (MP) Melfalano + Prednisona + Talidomida (MP-Tal)
Dexametasona ²	Dexametasona contínua ou em pulso (Dexa) Dexametasona + Talidomida (Dexa-Tal)
Bortezomibe ³ (Velcade®)	Bortezomibe (Bort) Bortezomibe + Dexametasona (VD) Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona (VCD ou CyBorD) Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona (VTD) Bortezomibe + Melfalano + Prednisona (VMP) Bortezomibe + Doxorrubicina Lipossomal + Dexametasona (PAD)
Talidomida ⁴	Talidomida (Tal) Dexametasona + Talidomida (Dexa-Tal)*
Lenalidomida ⁵	Lenalidomida (Len) Lenalidomida + Dexametasona (Len + Dexa)
Ciclofosfamida ⁶	Ciclofosfamida VO

Quadro 4: Protocolos de indução mais comuns, segundo as drogas principais (conclusão).

CTD ⁷	Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD)
VAD ⁸	Vincristina + Adriplastina + Dexametasona (VAD)
Radioterapia ⁹	Radioterapia localizada (plasmocitomas, lesões vertebrais)

¹Alberts et al, 1979; Bartologie et al, 2006; Palumbo et al, 2006; Moreau et al, 2014.

²Alexanian et al, 1992.

³Reeder et al, 2009; Reeder et al, 2010; Dimopoulos et al, 2009; Harousseau et al, 2010; Rosiñol et al, 2012.

⁴Palumbo et al, 2001; Rajkumar et al, 2006; Moreau et al, 2014.

⁵Rajkumar et al, 2010.

⁶Morgan et al, 2011.

⁷Sung-Honn et al, 2013; Garg et al, 2016; Kwon et al, 2016.

⁸Barlogie et al, 1984; Koskelaa et al, 1993.

⁹Dimopoulos et al, 1992; Creach et al, 2009; Hu K, Yahalom J et al, 2000

*O esquema, quando utilizado, foi contabilizado no grupo da dexametasona.

O tratamento de manutenção com ou sem TACTH prévio, tem sido tema de debate há anos, em função dos resultados encontrados (RECINE; TOMBLER, 2014). As drogas classicamente utilizadas no tratamento de manutenção são a talidomida, a lenalidomida, e o bortezomibe (SCHEID, 2014); mais recentemente o carfilzomibe e os anticorpos monoclonais (daratumumabe e elotuzumabe) têm sido avaliados isoladamente ou em combinação, durante períodos de 1 a 3 anos, ou por tempo indeterminado, se o paciente é considerado de alto risco (MUSTO; MONTEFUSCO, 2016). O ixazomibe, droga oral com doses semanais vem sendo testada em estudos como alternativa promissora (RAJKUMAR; KUMAR, 2016). No nosso meio a talidomida tem sido a droga mais frequentemente utilizada durante a manutenção. Dois estudos (ATTAL et al, 2006; SPENCER et al, 2009) mostraram benefícios modestos na sobrevida livre de doença (SLD) e na sobrevida global (SG) com esta droga, mas a toxicidade não hematológica (neuropatia periférica, constipação e sonolência) levou frequentemente à suspensão da droga nesses estudos tornando-a inadequada para uso prolongado.

Enquanto a manutenção diz respeito a um tratamento menos intensivo, porém mais longo, a consolidação consiste em um tratamento mais intenso e de menor duração. Ela tem o objetivo de melhorar a resposta inicial e aprofundar o controle da doença; geralmente é utilizada antes da manutenção (MUSTO; MONTEFUSCO, 2016). Neste sentido, Cavo et al (2012) demonstraram a superioridade de 2 ciclos do protocolo VTD (bortezomibe, talidomida e dexametasona) sobre o esquema TD (talidomida e dexametasona), quando utilizados na consolidação. A RC foi atingida por 73,1% dos pacientes que receberam VTD, versus 60,9% para os que receberam TD ($p < 0,0001$). A sobrevida livre de progressão aos 3 anos foi também maior no primeiro grupo (60% vs 48%, respectivamente). Devido a relativa facilidade de obtenção destas drogas, este protocolo tem sido utilizado na consolidação após o TACTH, em nosso meio.

O transplante alogênico de medula óssea (TMO-Alo) continua a ser uma modalidade de tratamento controversa no MM e utilizada em alguns grupos específicos de pacientes, principalmente nos mais jovens, com doença recaída ou refratária a múltiplas linhas de tratamento e TACTH (BENSINGER, 2014). Este fato decorre da alta letalidade relacionada ao tratamento (10 a 20% em pelo menos uma série), e do aparecimento da doença enxerto versus hospedeiro, o que leva a uma morbimortalidade significativa nesses pacientes (ENGELHARDT et al, 2014; BASHIR et al, 2013).

A radioterapia é outra modalidade de tratamento nos pacientes com doenças linfoplasmocitárias, especialmente nos que se apresentam com um plasmocitoma ósseo solitário sem critérios diagnósticos para MM (em torno de 5% dos casos), para o qual na maioria das vezes é o único tratamento necessário (DORES et al, 2009; DIMOPOULOS et al, 1992). Nesses casos a dose habitualmente empregada é de 40-50 Gy, tanto para os plasmocitomas ósseos como para os extraósseos (extramedulares, que representam em torno de 3% dos casos das desordens linfoplasmocitárias). O plasmocitoma extramedular pode também ser uma das manifestações das desordens plasmocitárias no início do quadro, ao diagnóstico, ou aparecerem durante a evolução da doença, geralmente denotando um pior prognóstico (BLADÉ et al, 2011). A radioterapia pode também ser utilizada nessas situações, antes, durante ou após o tratamento medicamentoso, principalmente em lesões vertebrais que podem levar à compressão da medula espinhal por invasão direta ou colapso do corpo vertebral (HU; YAHALOM, 2000; GERRY; LENTSCH, 2013).

Os bisfosfonatos são um grupo de drogas adjuvantes utilizadas no tratamento do MM. Sua principal função é diminuir a hipercalcemia, reconduzindo o cálcio ao osso, contribuindo assim para a resolução pelo menos parcial das lesões líticas ósseas, sendo ainda descrita uma ação anti-MM desse grupo de drogas (BERENSON et al, 2011). As principais drogas são o ácido zoledrônico, o pamidronato e o clodronato que são administradas concomitantemente ao tratamento principal. Segundo Terpos, Roodman e Dimopoulos (2013) os bisfosfonatos devem ser administrados a todos os pacientes com doença óssea relacionada a MM. O ácido zoledrônico deve ser administrado de forma contínua nos pacientes com doença em atividade, enquanto o pamidronato durante dois anos; possível toxicidade renal e necrose de mandíbula devem ser avaliadas continuamente durante o uso dessa classe de medicamentos. O ácido zoledrônico foi o único bisfosfonato que mostrou melhora da sobrevida em um estudo randomizado (MORGAN et al, 2012).

2.5 CRITÉRIOS DE RESPOSTA

A avaliação da resposta ao tratamento de indução é feita segundo os critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG). O presente estudo utilizou como critérios de resposta completa os propostos em versão anterior (PALUMBO et al, 2014) que recomendavam apenas a imunofenotipagem e a reação em cadeia de polimerase para a determinação da resposta completa imunofenotípica (RC imunofenotípica) e resposta completa molecular (RC molecular), respectivamente. Atualização recente publicada por Kumar et al (2016) leva em consideração a determinação da doença residual mínima (DRM) para aprofundamento dos critérios de remissão completa. As categorias atualizadas de resposta são descritas no Quadro 5.

Quadro 5: Critérios de Resposta ao tratamento pelo International Myeloma Working Group (IMWG) (continua).

Categoria da Resposta	Critérios (revisados, segundo os novos critérios do IMWG)
Critérios de resposta por DRM (segundo o IMWG) requer a presença da RC como definido abaixo	
DRM-negativa, mantida	Negatividade da DRM na MO (por "next-generation flow" - NGF ou por "next-generation sequencing - NCS, ou ambos, e por exames de imagem como definido abaixo, confirmado com 1 ano de intervalo, no mínimo. Avaliações subsequentes pode ser usadas para especificar mais à frente a duração da negatividade (p.ex., DRM negativo aos 5 anos). Anotar por qual método foram feitos os exames subsequentes.
DRM-negativa, por Citometria de Fluxo	Ausência de células plasmáticas clonais imunofenotipicamente aberrantes por NGF no aspirado de MO, utilizando o procedimento operacional padrão do EuroFlow para detecção de DRM em mieloma múltiplo (ou método equivalente validado), com um mínimo de sensibilidade de 1 em 10 ⁵ células nucleadas, ou maior
DRM-negativa por Sequenciamento	Ausência de células plasmáticas clonais por NGS no aspirado de MO no qual a presença de um clone é definido como menos do que duas leituras de sequenciamento idênticas, obtidas por sequenciamento do DNA do aspirado da MO, usando um método equivalente validado, com um mínimo de sensibilidade de 1 em 10 ⁵ células nucleadas, ou maior
DRM-negativa + exames de imagem	Negatividade da DRM como definido por NFG ou NGS mais o desaparecimento de cada área de aumento de captação do traçador encontrado em PET-TC de base ou anterior, ou diminuição para menos do que o valor de captação padronizado (SUV) do pool sanguíneo do mediastino, ou diminuição para menos do que a captação dos tecidos normais adjacentes
Critérios de resposta padrão do IMWG****	
RC "rigorosa" (" <i>stringent</i> ")	Remissão completa, como descrito abaixo, mais razão de cadeias leves livres (FLC) normal, e ausência de células na biópsia de MO por imunohistoquímica (razão $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ para os pacientes κ e λ , respectivamente, após a contagem de ≥ 100 células plasmáticas)

Quadro 5: Critérios de Resposta ao tratamento pelo International Myeloma Working Group (IMWG) (conclusão).

RC*	Imunofixação negativa no soro e na urina, desaparecimento de qualquer plasmocitoma de partes moles, e < 5% de plasmócitos na medula óssea;
RPMB**	Componente M sérico e urinário detectável por imunofixação mas não por eletroforese, ou redução de $\geq 90\%$ no componente sérico mais componente M urinário < 100 mg/24h;
RP	Redução de $\geq 50\%$ da proteína M sérica e redução da proteína M urinária de 24h de $\geq 90\%$ ou para < 200 mg/24h; Se a proteína M sérica e urinária não forem mensuráveis, uma redução de $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis de CLL envolvida e não envolvida será necessária ao invés do critério da proteína M; Se a proteína M sérica e urinária e o ensaio para CLL sérica não forem mensuráveis, uma redução de $\geq 50\%$ nos plasmócitos da MO será necessário ao invés do critério da proteína M, desde que a percentagem basal tenha sido $\geq 30\%$; Além disso, se estiver presente ao diagnóstico, é necessário que haja uma redução de $\geq 50\%$ no tamanho de plasmocitomas de partes moles (soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares máximos [SDP] das lesões medidas)*** Se forem realizados estudos radiológicos, não pode ter havido evidências de progressão ou de novas lesões ósseas
RM	Redução de $\geq 25\%$, mas $\leq 49\%$ da proteína M sérica e redução na proteína M urinária em 50% a 89%; Além disso, se estiver presente ao diagnóstico, é também necessário que haja uma redução de $\geq 50\%$ no tamanho de plasmocitomas de partes moles; Não pode ter havido aumento no tamanho ou número de lesões líticas ósseas (o desenvolvimento de fratura de compressão não exclui a resposta)
DE	Não preenche os critérios para RC, RPMB, RP ou PD; sem evidências de progressão ou de novas lesões ósseas, no caso de realização de estudos radiológicos. Não recomendado para uso como indicador de resposta; estabilidade da doença é melhor descrita informando a estimativa do tempo para progressão.

Fonte: Adaptado de Kumar et al, 2016; NCCN, 2017

Abreviações: **DRM**, doença residual mínima; **MO**, medula óssea; **NGF**, *next generation flow* (citometria de fluxo de próxima geração); **NGS**, *next generation sequencing* (sequenciamento de próxima geração); **Euroflow**, padronização internacional para a citometria de fluxo; **DNA**, ácido desóxidorribonucleico; **PET-TC**, *positron emission tomography-computerized tomography* (tomografia por emissão de pósitrons); **SUV**, *standardized uptake value* (valor de captação padronizado); **FLC**, *free light chain* (cadeia leve livre); κ , cadeia leve kappa; λ , cadeia leve lambda; **RC**, resposta completa; **CLL**, cadeia leve livre; **M**, monoclonal; **RPMB**, resposta parcial muito boa; **RP**, resposta parcial; **RM**, resposta mínima; **DE**, doença estável.

*Em pacientes para os quais a única doença mensurável for pelo nível de CLL, uma razão normal de CLL entre 0,26 e 1,65 será necessária, além dos critérios de RC; serão necessárias duas mensurações consecutivas.

**Em pacientes para os quais a única doença mensurável for pelo nível de CLL sérico, uma diminuição de $> 90\%$ na diferença entre os níveis de CLL envolvida e não envolvida será necessária, além dos critérios de RPMB; serão necessárias duas mensurações consecutivas.

***As medidas dos plasmocitomas devem ser feitas a partir da porção TC do PET-TC, ou da RM, ou TC dedicados onde for aplicável. Para pacientes com envolvimento somente da pele, as lesões cutâneas devem ser medidas com uma régua. A medida do tamanho do tumor será determinada pelo SDP.

****Duas mensurações consecutivas serão necessárias antes de um novo tratamento para todas as categorias.

A partir da publicação de Kumar et al (2016), em nome do IMWG, o conceito de doença residual mínima (DRM) passou a fazer parte dos critérios definidores de aprofundamento da RC. A DRM é o nome dado a um pequeno número de células neoplásicas que permanecem na medula óssea do paciente que atingiu RC após o tratamento. A identificação dessas células está associada à recaída da doença. Este é um conceito originalmente desenvolvido para os pacientes com leucemias agudas (CAVÉ et al, 1998) que tem sido incorporado a outras neoplasias linfoides de comportamento crônico, como o MM (LIMVORAPITAK et al, 2016). Os dois principais métodos de detecção de DRM são através da imunofenotipagem ou da reação em cadeia de polimerase que são realizados para a inclusão dos pacientes em uma das quatro novas categorias de aprofundamento da RC (Quadro 5). Relatos de Keeney et al (2015) e de Rawstron et al (2016) mostram, no entanto, as dificuldades e limitações quanto à padronização dos resultados (os níveis mais baixos de detecção de células neoplásicas), bem como questões relacionadas à coleta e manipulação da medula óssea que podem influenciar no resultado.

Em nosso meio a imunofenotipagem com maior discriminação das células (método de oito cores) ainda não está disponível na maioria dos laboratórios públicos ou privados, além de necessitar, como em outros países, de padronização. Da mesma forma o sequenciamento de próxima geração, que utiliza a reação em cadeia de polimerase é um exame de alto custo, não disponível nas instituições públicas e sem cobertura pela maioria dos seguros de saúde.

Da mesma forma, o IMWG estabelece os critérios de resposta para os pacientes que apresenta progressão ou recidiva da doença, incluindo para estes pacientes o grupo de resposta mínima (RM). O quadro 6 mostra estes critérios revisados e publicados por Kumar et al (2016).

Quadro 6: Critérios de resposta em pacientes recaídos e refratários pelo International Myeloma Working Group (IMWG) (continua).

Categoria da Resposta	Critérios (revisados, segundo os novos critérios do IMWG)
Critérios de resposta padrão do IMWG	
PD	Qualquer um ou mais dos seguintes critérios: Aumento de 25% na menor resposta em qualquer um ou mais dos seguintes critérios: Componente M sérico - aumento absoluto deve ser de $\geq 0,5$ g/dl; aumentos no componente M sérico de ≥ 1 g/dl são suficientes para definir recaída se o componente M inicial for ≥ 5 g/dl, e/ou; Componente M urinário (aumento absoluto deve ser ≥ 200 mg/24h), e/ou; Em pacientes sem níveis de proteína M sérica e urinária mensuráveis: a diferença entre a CLL envolvida e a não envolvida (aumento absoluto deve ser > 10 mg/dl);

Quadro 6: Critérios de resposta em pacientes recaídos e refratários pelo *International Myeloma Working Group (IMWG)* (conclusão).

PD (cont.)	Em pacientes sem níveis de proteína M sérica e urinária mensuráveis e sem doença mensurável pelo nível de CLL, a percentagem de plasmócitos na MO, independente do valor basal (percentagem absoluta deve ser $\geq 10\%$); Aparecimento de nova(s) lesão(ões), aumento de $\geq 50\%$ do nadir do SDP de > 1 lesão, ou $\geq 50\%$ no maior diâmetro de uma lesão prévia > 1 cm no menor eixo; $\geq 50\%$ nas células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 céls/ μ l), se esta for a única medida da doença.
Recaída Clínica	Recaída clínica requer um ou mais dos seguintes critérios: - Indicadores diretos de aumento da doença e/ou disfunção de órgão alvo (elevação do cálcio, falência renal, anemia, lesões ósseas líticas (CRAB), relacionados à desordem proliferativa plasmocitária clonal subjacente. Não é utilizada no cálculo do tempo para progressão ou sobrevida livre de doença, mas é listado como algo que pode ser relatado opcionalmente para uso na prática clínica; - Desenvolvimento de novos plasmocitomas teciduais ou lesões ósseas. O aumento é definido como incremento de 50% (e ≥ 1 cm) nas medidas seriadas pela SDP de lesões mensuráveis;* - Hipercalemia (>11 mg/dl); - Diminuição da hemoglobina em ≥ 2 g/dl não relacionada à terapia ou a outras condições que não o MM; - Aumento da creatinina sérica em 2 mg/dl ou mais desde o início do tratamento e atribuível ao MM; - Hiperviscosidade relacionada à paraproteína sérica.
Recaída a partir da RC (usar somente se o desfecho é a sobrevida livre de doença)	Um ou mais dos seguintes critérios: - Reaparecimento da proteína M sérica ou urinária pela imunofixação ou eletroforese; - Desenvolvimento de $\geq 5\%$ de células plasmáticas na MO; - Aparecimento de outros sinais de progressão (i.e., novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia) (ver acima).
Recaída a partir da RC DRM-negativa (usar somente se o desfecho é a sobrevida livre de doença)	Um ou mais dos seguintes critérios: - Perda do estado de DRM-negativa (evidência de células plasmáticas clonais na NGF ou NGS, ou estudo de imagem positivo para recaída do MM); - Reaparecimento da proteína M sérica ou urinária pela imunofixação ou eletroforese; - Desenvolvimento de $\geq 5\%$ de células plasmáticas na MO; - Aparecimento de outros sinais de progressão (i.e., novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia) (ver acima).

Fonte: Adaptado de Kumar et al, 2016; NCCN, 2017

Abreviações: **PD**, progressão da doença; **CLL**, cadeia leve livre; **M**, monoclonal; **DRM**, doença residual mínima; **NGF**, *Next-generation flow* (citometria de fluxo de próxima geração); **NGS**, *Next-generation sequencing* (sequenciamento de próxima geração); **SDP**, soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares máximos; **CRAB**, acrônimo para hipercalemia, insuficiência renal, anemia e doença óssea (*bone* em inglês); **MM**, mieloma múltiplo.

*As medidas dos plasmocitomas devem ser feitas a partir da porção TC do PET-TC, ou da RM, ou TC dedicados onde for aplicável. Para pacientes com envolvimento somente da pele, as lesões cutâneas devem ser medidas com uma régua. A medida do tamanho do tumor será determinada pelo SDP.

Em nosso meio é ainda significativa a dificuldade de acesso aos exames de imunofenotipagem e de sequenciamento genético.

2.6 EPIDEMIOLOGIA DO MIELOMA MÚLTIPLO

Dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* do *National Cancer Institute* (SEER-NCI) dos EUA mostram que durante um período superior a 30 anos (1975-2007), o MM representou 1% de todos os novos casos de câncer e mortes relacionadas a câncer e 10% a 13% de todas as neoplasias hematológicas (CID RUZAFÁ et al, 2016; HUNGRIA et al, 2013).

A Sociedade Americana de Câncer registrou mais de 22.000 novos casos de MM em 2013 nos Estados Unidos com uma estimativa de mais de 10.000 mortes nesse período. A idade média dos pacientes foi de 62 anos entre os homens (75% com mais de 70 anos) e 61 anos entre as mulheres (79% com mais de 70 anos). Em 2015 a estimativa do Instituto Nacional do Câncer dos EUA era de 26.850 novos casos e 11.240 mortes pela doença (NCI, 2015; SIEGEL et al, 2015); para 2016 houve aumento de 12,9% nessa estimativa para os novos casos (30.330) e de 12,5% para as mortes pela doença (12.650), segundo dados do NCI (2016). A prevalência mundial estimada para 5 anos é de aproximadamente 230.000 casos e uma incidência mundial, ajustada pela idade, de 1,5 casos por 100.000 (CID RUZAFÁ et al, 2016). Para 2017 não há ainda dados disponíveis (NCI, 2017).

Cento e dezessete mil novos casos de MM e 79.000 óbitos foram registrados no mundo em 2013, quando o MM se encontrava na 21ª posição quanto à incidência dentre 28 diferentes grupos de neoplasias (GBD, 2015). A probabilidade de desenvolver MM aumenta com a idade (CÂNCER no Brasil, 2010), variando entre 0,01% até 49 anos e 0,14% aos 70 anos, com leve predomínio em homens (GBD, 2015). Ainda segundo o *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), um centro de pesquisa global em saúde ligado à Universidade de Washington (EUA) que produz o *Global Burden of Disease Study Injuries and Risk Factors Study* (Estudo sobre a Carga Global de Doenças, Danos e Fatores de Risco - GBD), houve um aumento de 33% na incidência de todos os tipos de câncer no mundo, entre 2005 e 2015. O envelhecimento da população contribuiu com 16%, o crescimento populacional com 13% e mudanças nas taxas específicas por idade com 4%. No mesmo período, o aumento percentual da taxa de incidência padronizada pela idade, para o MM, foi de 8,4%; já o aumento no percentual do número absoluto de casos foi de 42,3% (IHME, 2017). A incidência exata do MM no Brasil não é conhecida (HUNGRIA, 2013, p. 201). Segundo estimativas do *Global Burden of Diseases* (2015), o MM foi a 23ª neoplasia mais incidente no Brasil em 2013, posição semelhante à média dos países em desenvolvimento.

O quadro 7 abaixo mostra dados do GBD (2017) comparando o número de casos, a

incidência e a prevalência por 100.000 habitantes de MM, dos EUA e do Brasil, num período de 20 anos (1995 a 2015), para as faixas etárias de 50 a 69 anos e de 70 anos e mais. Apesar do número absoluto e de taxas sempre maiores nos EUA nos dois anos, nota-se uma mudança percentual anual (APC), consolidada para o período, maior para o Brasil em ambas as faixas etárias (cerca de 1,4 e 3 vezes, respectivamente).

Quadro 7 - Estimativas do número de casos, incidência e prevalência por 100.000 habitantes de MM no EUA e no Brasil, no período de 1995 a 2015, por faixa etária.

Faixa Etária (anos)			EUA		Brasil		
			1995	2015	1995	2015	
			APC (%)		APC (%)		
50 a 69	Nº casos	M	3.023,73	1,00	7.666,05	408,17	1.126,29
		F	2.588,62		6.079,77	367,83	966,59
	Total		5.612,35		13.745,82	776,00	2.092,88
	Incidência por 100.000	M	16,79		19,32	4,85	6,57
	F	10,92		14,34	3,90	4,99	
Prevalência por 100.000	M + F	44,65		66,91	9,84	15,28	
70 +	Nº casos	M	4.305,46	0,63	6.704,45	178,65	675,86
		F	4.357,22		5.820,94	206,49	700,07
	Total		8.662,68		12.525,39	385,14	1.375,93
	Incidência por 100.000	M	47,32		52,76	10,60	15,91
	F	30,11		33,57	8,19	11,51	
Prevalência por 100.000	M + F	105,75		176,63	18,13	31,42	

Fonte: IHME, GBD, Viz Hub. Disponível em <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

Abreviações: APC, *annual percentual change* (mudança percentual anual); M, masculino; F, feminino.

Um outro dado importante fornecido pelo GBD é o DALY, sigla para *disability-adjusted life year* ou ano de vida ajustado por incapacidade, uma medida universal que permite a comparação de diferentes populações e condições de saúde, ao longo do tempo. DALYs é a soma de anos de vida perdidos (por mortalidade precoce) com anos vividos com incapacidade (ou com menos do que a saúde ideal). Um DALY é igual a um ano de vida saudável perdido. Com esta medida é possível estimar o número total de anos perdidos devido a uma causa específica ou fatores de risco num país, numa região ou globalmente (IHME, 2017).

No geral, o câncer foi responsável por 208,3 milhões de DALYs em todo o mundo, em 2015. No mesmo ano, no Brasil, somente o MM esteve associado a 119,04 DALYs (111,26 - 126,95) para os indivíduos entre 50 e 69 anos, e 170,21 (159,06 - 181,84) naqueles com 70 anos e mais.

Dados consolidados de registros de base populacional do Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde (MS/INCA) mostram as taxas de incidência brutas e ajustadas do MM em algumas cidades do país durante a primeira metade dos anos 2000. Os quadros 8 e 9 mostram

essas taxas em cidades das cinco regiões do país na primeira metade dos anos 2000, para homens e mulheres, respectivamente.

Quadro 8: Taxas de incidência de Mieloma Múltiplo, brutas e ajustadas por idade, por 100 mil homens, por faixa etária, em cinco cidades brasileiras, de 2000 a 2005.

Cidade / Idade	<40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Bruta	Ajustado
São Paulo (2001-2005)	2,16	2,34	4,11	6,9	13,21	13,5	17,28	25,91	29,25	30,88	25,74	2,98	3,55
Manaus (2000-2004)	0,7	0	3,34	2,84	7,17	5,65	5,39	14,82	22,81	0,00	0,00	0,77	1,5
Fortaleza (2001-2005)	0,47	1,32	2,06	7,51	7,3	6,16	17,88	17,57	37,98	4,81	24,49	1,68	2,56
Cuiabá (2001-2005)	1,42	0	2,23	7,36	12,73	5,81	24,55	24,08	10,13	0,00	0,00	1,53	2,65
Porto Alegre (2000-2004)	1,22	2,11	4,42	4,2	12,13	17,24	31,16	13,45	51,82	50,76	36,84	3,77	4,01

Fonte: Ministério da Saúde. Câncer no Brasil - Registros de Base Populacional (CÂNCER no Brasil, 2010).

Quadro 9: Taxas de incidência de Mieloma Múltiplo, brutas e ajustadas por idade, por 100 mil mulheres, por faixa etária, em cinco cidades brasileiras, de 2000 a 2005.

Cidade / Idade	<40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Bruta	Ajustado
São Paulo (2001-2005)	1,03	2,04	3,16	5,83	8,46	13,22	18,12	17,68	26,36	23,49	18,61	2,99	2,91
Manaus (2000-2004)	0	0,48	0,64	0,9	1,27	6,29	4,12	8,26	0,00	0,00	0,00	0,34	0,7
Fortaleza (2001-2005)	0,2	1,89	1,32	4,4	6,68	9,42	9,44	16,11	11,94	28,92	11,86	1,66	2
Cuiabá (2001-2005)	1,25	0	0	4,36	6,29	7,88	25,83	32,08	35,77	0	15,81	1,69	2,72
Porto Alegre (2000-2004)	0,36	0	2,36	3,29	6,79	11,46	13,72	19,37	20,05	23,5	29,9	3,04	2,33

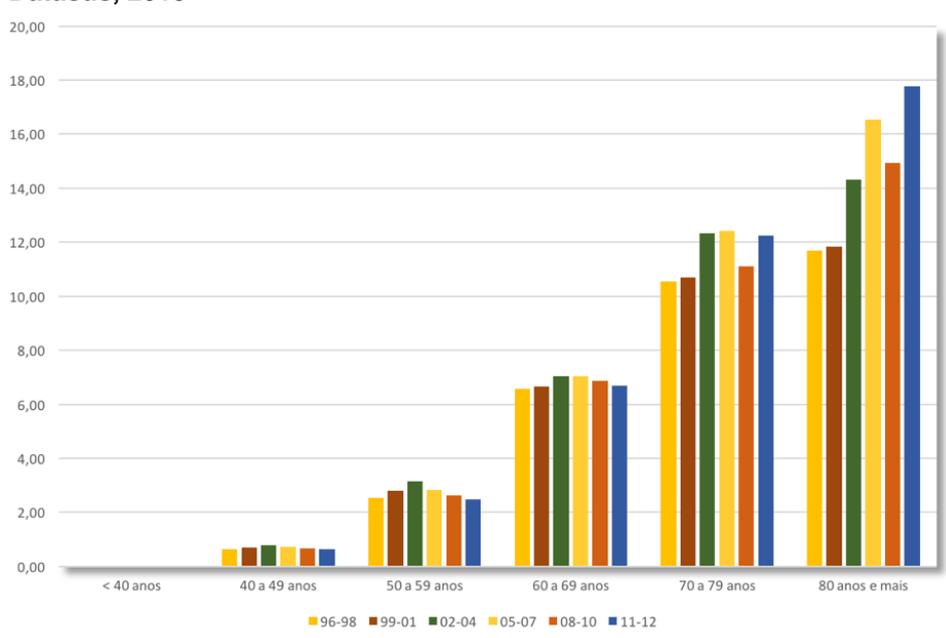
Fonte: Ministério da Saúde. Câncer no Brasil - Registros de Base Populacional (CÂNCER no Brasil, 2010).

Em todas as cidades nota-se a maior incidência da doença na faixa etária entre 75 e 79 anos, com exceção dos homens em São Paulo e Cuiabá, das mulheres em Manaus e em Porto Alegre e Fortaleza, onde houve uma taxa de incidência discretamente mais elevada entre 80 e 84 anos, o que reflete possivelmente uma maior longevidade nessas duas últimas capitais. Não foram registrados casos a partir dos 80 anos para os homens em Manaus e Cuiabá e em mulheres acima de 75 anos em Manaus e de 80 a 84 anos em Cuiabá; dessa forma as taxas de incidência foram proporcionalmente maiores em faixas etárias mais jovens (de 65 a 74) nessas cidades.

Da mesma forma a mortalidade é maior nas faixas etárias mais tardias, e vem aumentando na última década (DATASUS, 2015). Dados do GBD (2017) mostram um aumento de 0,21% para 0,28% de todas as mortes no mundo por MM, de 1995 a 2015, e de 0,17% para 0,21%, em pacientes com 50 a 69 anos e com 70 anos ou mais, respectivamente. Para o Brasil, esses números são maiores para os indivíduos de 50 a 69 anos, variando de 0,27% a 0,4%. Para as pessoas com 70 anos ou mais os números ficaram abaixo da variação mundial (0,14% a 0,21% de 1995 a 2015). No entanto, observa-se que apesar do aumento percentual de 30,5% no número absoluto de mortes por MM de 2005 a 2015, a taxa de mortalidade mundial ajustada pela idade apresentou decréscimo de 1,2% no mesmo período (IHME, 2017). Dados do GBD (2017) apontam 1.553 mortes por MM no Brasil em pessoas de 50 a 69 anos, e 1.406 em indivíduos com 70 anos e mais, no ano de 2015. Esses números são 2,3 e 3,4 vezes maiores do que em 1995, para as mesmas faixas etárias (686 e 417, respectivamente).

Ao observar as taxas de mortalidade por MM estratificadas por faixa etária, notam-se números próximos a zero em indivíduos com menos de 40 anos (doença muito rara abaixo dessa idade), e valores crescentes num período de 16 anos (de 1996 a 2012) à medida que se avança para as faixas etárias maiores e para os anos mais recentes (DATASUS, 2015). Comparando-se a mortalidade de pacientes com 80 anos ou mais com indivíduos entre 50 e 59 anos, nota-se um aumento de 1,7 vezes nessa proporção ao longo do período avaliado. A maior sobrevivência dos pacientes até idade mais avançada pode significar melhora no tratamento oferecido. A figura 1 mostra a distribuição de mortalidade no período de 1996 a 2012 na região sudeste.

Figura 1: Taxa de Mortalidade por Mieloma Múltiplo na Região Sudeste, de 1996 a 2012, por triênios e por faixa etária (por 100.000 habitantes). Fonte: **Datasus, 2015**



2.7 SOBREVIDA E FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVER MIELOMA MÚLTIPLO

Na era pré-quimioterapia a sobrevida média dos pacientes com MM era de cerca de 7 meses. Com a introdução de novas drogas mais eficazes houve um aumento expressivo na sobrevida nos últimos trinta anos, chegando a 30 meses e uma sobrevida de 3% em 10 anos. Na nova era de tratamento que inclui o uso de bortezomibe, transplante autólogo e, em casos selecionados, transplante alogênico, sobrevidas médias de 45 a 60 meses têm sido observadas, com expressiva percentagem de pacientes vivendo além dos 10 anos (KUMAR et al, 2008; LUDWIG et al, 2008; BRENNER et al, 2008; PALUMBO et al, 2011). Segundo dados do NCI (2017), entre 2006 e 2012, 48,5% dos pacientes com diagnóstico de MM sobreviveram pelo menos 5 anos. De acordo com Pagano et al. (2011) os pacientes com leucemia de células plasmáticas apresentam sobrevida global (SG) menor (12,6 meses); o TACTH e/ou transplante alogênico foram benéficos em 32% desses pacientes aumentando a SG para 38,1 meses. Da mesma forma, os pacientes que se apresentam ou que evoluem com plasmocitomas de partes moles associados a MM têm geralmente uma sobrevida livre de progressão menor, em torno de 18 meses (VARETTONI, et al, 2010; BLADÉ et al, 2011).

A literatura sobre possíveis fatores de risco para desenvolver MM é escassa e contraditória. Em um estudo de 2001 no qual foi avaliada a possibilidade da associação de fatores dietéticos na diferença da incidência do MM entre brancos e negros nos EUA, identificou-se o maior consumo de vitamina C entre os brancos e o aumento na incidência de obesidade entre os negros como responsáveis por essa diferença (BROWN et al, 2001). Uma revisão sobre a epidemiologia do MM, publicada em 2007, objetivou identificar a associação de (i) fatores do estilo de vida, como obesidade, dieta e consumo de fumo e álcool, (ii) fatores ocupacionais e ambientais, como exposição à agrotóxicos, solventes, radiação e cosméticos, (iii) a função imune, a história médica prévia dos pacientes e (iv) a história familiar, no desenvolvimento da doença (ALEXANDER et al, 2007). Os autores encontraram um aumento na incidência do MM em indivíduos acima de 65 anos e uma chance maior de adoecimento em homens negros em comparação com homens brancos. A obesidade esteve associada a um aumento na incidência da doença em pacientes com IMC ≥ 30 , e uma possível diminuição do risco com o aumento da ingestão de peixe e vegetais. Por outro lado, não houve associação clara da doença com o aumento da exposição a agrotóxicos, radiação ou cosméticos. Uma história familiar positiva para MM ou outras neoplasias hematológicas e ser portador de HIV também estiveram fortemente associados à maior incidência de MM. Em estudo mais recente

que procurou avaliar diferenças genômicas entre americanos descendentes de europeus e de africanos, foi notada uma frequência menor da translocação do gene IgH no último grupo (BAKER et al, 2013), achado associado a um curso de doença mais agressivo.

2.8 ATRASO NO DIAGNÓSTICO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Em um estudo nacional (HUNGRIA et al, 2008) foram coletados dados de 1112 pacientes diagnosticados com Mieloma Múltiplo em 16 instituições brasileiras, de 1998 a 2004, evidenciando uma idade média ao diagnóstico de 60,5 anos nesse grupo, sendo a maioria dos pacientes diagnosticados já em estágio avançado da doença (76,5% no estágio III de DS, e 79,9% nos estágios II e III do ISS – 48,7% e 31,2%, respectivamente). Estes dados corroboram a percepção existente entre os hematologistas clínicos de que uma parcela importante destes pacientes tem seu diagnóstico feito de forma tardia.

Apesar da Lei 12.732 vigente desde 2012, assegurar ao paciente com câncer o início do tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em no máximo 60 dias após a detecção de sua doença, não há qualquer determinação, nem padronização do que representaria o atraso no diagnóstico de qualquer neoplasia. O tempo medido desde o primeiro sintoma relatado pelo paciente até o diagnóstico, como será evidenciado pelos estudos a seguir, tem sido tratado de forma contínua ou categorizado em períodos de meses para fins de análise dos dados obtidos. Outro estudo utilizou ainda como substituto a quantidade de consultas com médicos generalistas antes do encaminhamento ao especialista, para avaliar o atraso no diagnóstico. De uma forma geral, quanto mais lenta a evolução do câncer e mais inespecíficos os sintomas apresentados pelo paciente, maior a chance do atraso no diagnóstico.

Em um estudo pioneiro no Brasil (SILVA et al, 2008) foi evidenciada a dificuldade na interpretação dos dados por parte de médicos da atenção primária à saúde em 137 unidades básicas de saúde da cidade de Belo Horizonte, MG. Somente 36,3% dos médicos generalistas apresentados a questionários contendo casos clínicos típicos de MM pensaram nesta possibilidade diagnóstica, o que levaria ao atraso no encaminhamento destes supostos pacientes ao especialista.

Este quadro não é, entretanto, restrito ao Brasil. No Reino Unido, onde o acesso aos especialistas de todas as áreas se dá após pelo menos uma consulta inicial com o médico generalista, o *Cancer Research UK* – instituição de caridade do Reino Unido estabeleceu uma parceria com o Colégio Real de Médicos Generalistas em 2012, com o intuito de dar suporte a esse grupo de médicos, a fim de aumentar o número de diagnósticos precoces de câncer naquele

país (SENIOR, 2015). No mesmo ano o *UK Teenage Cancer Trust* (TCT) demonstrou haver ainda necessidade urgente de melhora na rapidez do diagnóstico por parte destes profissionais (CANCER DETECTION, 2015). Um terço dos jovens pacientes de câncer relataram que seu médico generalista não tomou nenhuma ação para o diagnóstico apesar de apresentarem sintomas comuns da doença e um quarto desses mesmos pacientes necessitou de quatro ou mais visitas ao generalista, antes que seus sintomas fossem levados em conta.

Na Pesquisa Nacional da Experiência de Pacientes com Câncer na Inglaterra, realizada em 2010 (LYRATZOPOULOS et al, 2012), investigou-se 41.299 pacientes com 24 tipos diferentes de câncer, examinando a variação no número de consultas com médicos generalistas de pacientes que apresentavam sintomas de câncer, antes que estes fossem encaminhados a hospitais especializados para o diagnóstico. Os pacientes com sintomas mais específicos foram os que necessitaram de menos visitas aos seus médicos generalistas antes do encaminhamento. Dessa forma apenas 7,4% das pacientes com câncer de mama e 10,1% dos indivíduos com melanoma necessitaram de três ou mais visitas ao generalista pré-encaminhamento, em contraste com 41,3% dos pacientes com câncer pancreático e 50,6% com MM. Tomando o câncer retal como grupo de referência, na análise múltipla, os pacientes com MM foram os que apresentaram a maior chance [(OR) 3,42, IC 95% 3,01-3,90] de se submeterem a três ou mais consultas com o médico generalista, antes do encaminhamento para o diagnóstico. Essa chance também foi maior entre os pacientes jovens, nos de minorias étnicas, em negros e mulheres.

O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico do MM pode também ser dividido em duas categorias: i) o do primeiro sintoma provavelmente relacionado à doença e o momento que o paciente procura pela primeira vez auxílio médico, e ii) o tempo entre essa primeira consulta e o encaminhamento para diagnóstico com o especialista. A duração e a relação entre esses dois períodos foram avaliadas em 10.953 pacientes na primeira Auditoria Nacional Inglesa de Diagnóstico de Câncer no Cuidado Primário, para 28 tipos diferentes de câncer (LYRATZOPOULOS et al, 2015). Nesse estudo os pacientes com MM demoraram em média 44 dias para procurar atendimento médico e o encaminhamento ao especialista durou em média 56 dias, com uma relação entre essas duas médias de 0,8 (IC 95% de 0,4-1,3), evidenciando um retardo maior no encaminhamento do que a procura do paciente pelo atendimento.

Em um estudo que analisou as causas e consequências do atraso no diagnóstico do MM (KARIYAWASAN et al., 2007), identificou-se o tempo decorrido do início dos sintomas até o diagnóstico em 92 pacientes atendidos na clínica de MM do *Royal Free Hospital* da *University*

College Medical School, em Londres, de 2001 a 2006. Foram ainda registradas a quantidade e os diferentes tipos de complicações ao diagnóstico, as especialidades dos médicos que os pacientes procuraram na primeira consulta, e o impacto do atraso no diagnóstico (< 3 meses, de 3 a 6 meses e \geq 6 meses) na sobrevida livre de doença e na sobrevida global. Vinte e oito pacientes (30%) foram diagnosticados antes dos três meses, 21 (22,8%) entre três e seis meses e a maioria (43, 46,7% do total) após seis meses do início dos sintomas. O sintoma de apresentação mais frequente (em 67% dos pacientes) foi dor óssea e os homens apresentaram em média duas complicações ao diagnóstico em contraste com as mulheres que, em média, apresentaram uma complicação ao diagnóstico. Setenta e quatro pacientes (80,4%) apresentaram pelo menos uma complicação ao diagnóstico, sendo anemia a mais comum (54%), seguida de doença óssea (45%) e doença renal (36%). Todos os pacientes diagnosticados após seis meses do início dos sintomas apresentaram complicações ao diagnóstico. Cinquenta e um pacientes (55% do total) foram atendidos por um médico generalista na primeira consulta e 56% destes tiveram o diagnóstico feito após seis meses do início dos sintomas; destes, 33% foram diagnosticados após 12 meses. Nesta última categoria de pacientes houve mais pacientes no estágio III de DS e diminuição na sobrevida livre de doença, embora não tenha havido diferença na sobrevida global entre os diferentes grupos.

Em outro estudo, desta vez nos Estados Unidos, investigou-se 5.483 pacientes com MM de 1992 a 2002, a partir de dados do SEER, com o objetivo de avaliar a associação do atraso no diagnóstico e o aparecimento de complicações através da presença ou não de anemia, a realização de transfusões de hemácias e dor lombar (FRIESE et al, 2009). Os pacientes foram avaliados por um escore de comorbidade de Charlson modificado e utilizou-se dados representativos do diagnóstico e terapêutica da doença, como a realização de eletroforese de proteínas séricas ou urinárias, biópsia de medula óssea, inventário radiológico do esqueleto, a administração de bisfosfonatos ou de quimioterapia. A mediana de atraso no diagnóstico na população estudada foi de 99 dias não tendo havido associação com o aparecimento de complicações. Para 5.406 pacientes que conseguiram ser avaliados para a presença de complicações, os parâmetros que mostraram associação foram o diagnóstico feito em pacientes internados ou quando houve necessidade de realização de quimioterapia antes de seis meses do diagnóstico, apontando para a presença de mais comorbidades ou de MM mais severo. Destes, cerca de um terço evoluiu com complicações ósseas ou renais. Um achado potencialmente significativo do estudo foi o mascaramento dos sintomas relacionados ao MM em pacientes

com duas ou mais comorbidades, o que levou esses pacientes a mais visitas médicas no ano anterior ao registro no SEER, e mais atraso no diagnóstico.

2.9 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À CARGA TUMORAL E A COMPLICAÇÕES PRÉ-TRATAMENTO

A carga tumoral (ou a quantidade de células tumorais presentes em um determinado paciente) é uma das variáveis relacionadas à sobrevida no MM. Durie e Salmon (1975) foram os primeiros a tentar medir a massa ou carga tumoral através da quantificação do componente M. Além dos estadiamentos de D&S e do ISS já descritos em seções anteriores, outros estudos procuraram correlacionar a presença de outras variáveis individuais com a resposta ao tratamento de indução, à progressão da doença e à sobrevida. DRAYSON et al (2006) investigaram 2.592 pacientes em um estudo multicêntrico que mostrou que pacientes com MM de cadeia leve somente tinham mediana de sobrevida menor (1,9 anos) do que os pacientes com MM IgA ou IgG (2,3 e 2,5 anos, respectivamente). No entanto, os pacientes com MM IgA ou IgG, mas com níveis de excreção de cadeias leves semelhantes aos de MM de cadeia leve, tinham pior sobrevida por falência renal, e menor tempo de sobrevida até a falha do tratamento, e mais recaídas. Esses pacientes eram mais jovens, tinham PS pior e mais lesões líticas. Em um outro estudo Nair et al (2009) procuraram associações dos tipos de cadeias pesadas e leves com características laboratoriais ao diagnóstico que fossem relevantes quanto ao prognóstico. As anormalidades citogenéticas, o perfil de expressão gênica, níveis elevados de DHL e β 2M foram os fatores associados com pior sobrevida livre de eventos e global. O raro subtipo MM IgD esteve associado a uma pior sobrevida livre de eventos e com todas as outras características acima.

Segundo San-Miguel, Garcia-Sanz e Gutiérrez (2013), a proporção de células plasmáticas na MO pode refletir a carga tumoral. No entanto, devido a heterogeneidade no padrão de infiltração da MO (NADAV et al, 2006; SAN-MIGUEL et al, 2006), este exame é considerado pouco útil como fator prognóstico segundo alguns autores (FONSECA et al, 2002; RAJKUMAR et al, 2001; PALUMBO et al, 2007). Entretanto, revisão recente pelo Grupo Espanhol demonstrou que valores acima de 30% de plasmocitose medular estão associados à piora da sobrevida (PAIVA et al, 2009). Palumbo et al (2007) também associaram plasmocitose medular acima de 40% à piora da sobrevida.

O nível de β 2M tem sido considerada o melhor indicador de sobrevida, porque aumenta junto com a carga tumoral e com a disfunção renal (SAN-MIGUEL; GARCIA-SANZ;

GUTIÉRRES, 2013). É um indicador prognóstico importante que geralmente anula o valor independente de outros indicadores de sobrevida em análises multivariadas. A β 2M foi utilizada com diferentes pontos de corte (3-6 mg/L) ou como variável contínua nos vários estudos que estabeleceram sua relação com o prognóstico do MM (GREIPP et al, 1993; SAN-MIGUEL et al, 1995; GAREWAL et al, 1984; BATAILLE; GRENIER; SANY, 1987). Entretanto, a β 2M não é útil no monitoramento da doença pós-tratamento. Estudos demonstram não haver correlação dessa variável com a progressão do MM (BOCCADORO et al, 1989; GREIPP, 1989; CUZICK et al, 1990).

A DHL é uma enzima relacionada à divisão celular. Níveis elevados estão presentes em cerca de 15% dos pacientes com MM ao diagnóstico, o que tem sido associado à piora da sobrevida em muitos estudos (BARLOGIE et al, 1989; DIMOPOULOS et al, 1991; SUGURO et al, 2000; GARCIA-SANZ et al, 2004; ANAGNOSTOPOULOS et al, 2005; HUSSEIN et al, 2009). Um estudo encontrou associação de níveis elevados de DHL com respostas melhores em pacientes que receberam protocolos com novas drogas na época (CHOON-KEE et al, 2003). Todavia, pacientes com níveis elevados de DHL podem recair mais rapidamente e têm sobrevida livre de eventos e sobrevida global menores (NAIR et al, 2010).

As complicações pré-tratamento, especialmente a anemia, a insuficiência renal e a doença óssea estão associadas a desfechos desfavoráveis nos pacientes com MM (SAN-MIGUEL; GARCIA-SANZ, 2005).

A anemia tem sido historicamente considerada um dos fatores de mau prognóstico nos pacientes com MM (CARBONE et al, 1967; SCSG, 1975; DURIE; SALMON, 1975; SAN-MIGUEL; SANCHEZ; GONZALES, 1989). Mais recentemente, alguns estudos sugeriram que o uso de agentes estimuladores da eritropoiese, como a eritropoetina (LUDWIG et al, 2004; LUDWIG; POHL; OSTERBORG, 2004; TERPOS et al, 2009; BAZ et al, 2007), poderiam reduzir o impacto desse fator ao longo do tratamento. Existem, no entanto, relatos sugerindo impactos negativos da eritropoetina na sobrevida de pacientes com MM (KATODRITOU et al, 2008).

De forma semelhante, a disponibilidade de novas drogas para o tratamento do MM, como os imunomoduladores, os inibidores de proteassoma, seguido ou não de TACTH, vem aumentando a sobrevida desses pacientes (DIMOPOULOS et al, 2009). Esses efeitos são mais evidentes nos pacientes com insuficiência renal que necessitam de hemodiálise. Hutchison et al (2009) e Matsue et al (2010) demonstraram em seus estudos a recuperação da função renal em pacientes que haviam recebido tratamento de indução com talidomida, dexametasona e

ciclofosfamida. Outros três estudos mostraram resposta renal, com reversão da falência do órgão, em 38,9% a 100% dos pacientes tratados com protocolos baseados em bortezomibe (DIMOPOULOS et al, 2009; LI et al, 2009; QAYUM et al, 2010). Parikh et al (2009) verificaram 75% de resposta global pós-TACTH, com 32% de recuperação da função renal em pacientes com MM.

As lesões ósseas também têm um impacto adverso na sobrevida (SAN-MIGUEL; GARCIA-SANZ.; GUTIÉRREZ, 2013). Como já destacado acima, a RM e o PET-TC vêm ganhando relevância no diagnóstico de pacientes em estágios iniciais da doença ou com MM assintomático (KRISTINSSON et al, 2011; ZACCHINO et al, 2015). Além disso, o tipo de lesão óssea pode também ter implicações prognósticas. Estudo publicado por um grupo grego (MOULOPOULOS et al, 2005) avaliou a doença óssea em 142 pacientes com MM sintomático, com ressonância magnética, e identificou lesões focais em 50%, substituição difusa da medula em 28%, um padrão variado em 14% e normal em 8% dos pacientes. A sobrevida média dos pacientes com o padrão difuso foi de somente 24 meses contra mais de 50 meses para os pacientes com outros tipos de lesões ($p=0,001$). O estudo conduzido por Walker et al (2007) com 611 pacientes evidenciou que a presença ou ausência de sete ou mais lesões focais à ressonância magnética, junto com características citogenéticas de alto risco, distinguiu três grupos: baixo risco, em pacientes sem nenhum dos fatores adversos, risco intermediário com um deles, e alto risco, em pacientes com ambos os fatores. A sobrevida em 5 anos foi de 76%, 61% e 37%, respectivamente. Um ano antes Brian Durie havia também proposto o estadiamento de D&S plus (DURIE, 2006), de acordo com número de lesões ósseas encontradas nos exames de imagem. Bartel et al (2009) avaliaram 239 pacientes com PET-TC, evidenciando que a presença de três ou mais lesões focais ao diagnóstico foi um preditor independente de menor sobrevida livre de eventos e sobrevida global. O oposto foi observado nos pacientes com PET-TC negativo antes do TACTH. Resultados semelhantes foram encontrados por Zamagni et al (2011).

Marcadores de reabsorção óssea, citocinas e enzimas pró-inflamatórias (sialoproteína óssea, ligante do fator kappa B, osteoprotegerina, telopeptídeo do colágeno tipo I, interleucina 6, cicloxigenase-2) compõem um grupo de substâncias já avaliadas que demonstraram valor prognóstico limitado no MM (TERPOS et al, 2003; HERNANDEZ et al, 2004; COLEMAN et al, 2008; TERPOS et al, 2010). Estas substâncias não são avaliadas na prática clínica.

Outros eventos relacionados à doença óssea no MM também têm sido avaliados como fatores prognósticos. A hipercalcemia tem sido associada a um pior prognóstico (CARBONE

et al, 1967; COSTA et al, 1973; SOUTHEASTERN Cancer Study Group, 1975; VASSILOPOULOU-SELLIN et al, 1993; SAN-MIGUEL et al, 1995; GREIPP et al, 2005;), embora raramente seja selecionado em análises múltiplas subsequentes (GREIPP et al, 2005).

Finalmente, a ocorrência de fraturas patológicas foi associada a um aumento no risco de mortalidade em pacientes com MM (HR 1,44) no estudo de Saad et al (2007). Em outro estudo foi encontrada uma sobrevida mediana de 18 meses em pacientes que sofreram fraturas versus 57 meses no grupo sem fraturas (SONMEZ et al, 2008).

2.10 RESPOSTA À TERAPIA DE INDUÇÃO COMO FATOR PROGNÓSTICO

A resposta ao tratamento inicial, na maioria das malignidades hematológicas, é um importante fator prognóstico. No MM, entretanto, respostas completas (RC) eram raras antes da introdução do TACTH, bem como das novas drogas em uso na última década. Uma metanálise incluindo 21 estudos evidenciou a associação da resposta ótima pós-TACTH com sobrevida livre de progressão e sobrevida global prolongadas (VAN DE VELDE et al, 2007). Dois outros estudos confirmam a relevância da qualidade da resposta ao tratamento inicial (LAHUERTA et al, 2008; HAROUSSEAU et al, 2009).

Dados de estudos utilizando imunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe) e dexametasona, também sugerem que a qualidade e intensidade da resposta ao tratamento de indução, antes do TACTH influenciam a sobrevida livre de progressão (CAVO et al, 2009; HAROUSSEAU et al, 2009).

A associação entre resposta ao tratamento e sobrevida é menos clara no MM. Os primeiros estudos sobre essa associação ocorreram na era do tratamento convencional com melfalano e prednisona, quando uma minoria dos pacientes atingia resposta completa. Entretanto, numa série de 653 pacientes tratados com poliquimioterapia, observou-se mediana de sobrevida até resposta completa de 5,1 anos contra 3,3 anos para os que atingiram apenas resposta parcial (KYLE et al, 2006). Da mesma forma, estudos onde foram empregados bortezomibe e lenalidomida mostram que os pacientes em faixas etárias mais avançadas, que atingiram RC, tiveram sobrevida maior (HAROUSSEAU et al, 2007; HAROUSSEAU et al, 2008). Gay et al (2011) demonstraram que numa série de 1.175 pacientes tratados com melfalano, prednisona e talidomida (MPT) ou melfalano, prednisona e bortezomibe (MPV), os que atingiram RC tiveram sobrevida significativamente maior dos que atingiram RPMB ou RP. O mesmo conceito se aplica aos novos critérios de RC recentemente publicados pelo IMWG (KUMAR et al, 2016). Há mais de uma década, Paiva et al (2008) já haviam demonstrado

sobrevida maior para os pacientes que obtiveram DRM negativa determinada 100 dias após TACTH por citometria de fluxo multiparamétrica, enquanto Corradini et al (2003) e Sarasquete et al (2005) haviam também chegado a conclusões semelhantes para pacientes com DRM negativa determinada pela reação em cadeia da polimerase. É provável que estudos mais recentes, utilizando testes mais sensíveis para determinação da DRM continuem a mostrar resultados semelhantes. Além disso, os inibidores de proteassoma de segunda e terceira gerações (carfilzomibe, ixazomibe) e os anticorpos monoclonais (daratumumabe, elotuzumabe), atualmente utilizados quase que exclusivamente em pacientes com doença recaída ou refratária, poderão levar a RC mais profundas quando utilizados em primeira linha de tratamento (OCIO et al, 2014).

Exames de imagem por RM e PET-TC podem também ser utilizados para a detecção de doença residual fora da medula óssea e, dessa forma, determinar a RC de forma mais acurada. Bartel et al (2009) e Lin et al (2010) relataram que a persistência de lesões residuais detectadas pela RM ou PET-TC esteve associada a um maior risco de recaída.

3 OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores de risco à sobrevida, em pacientes com diagnóstico de MM acompanhados em duas unidades de saúde localizadas na cidade do Rio de Janeiro, no período de 2010 a 2015.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar os fatores de risco à sobrevida quanto aos seguintes eventos: resposta à indução, resposta ao transplante autólogo de medula óssea, progressão da doença pós-indução e óbito, de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas.

Avaliar o efeito do atraso no diagnóstico e das complicações antes do tratamento, na resposta à indução, na progressão da doença e no óbito.

5 MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, com 130 pacientes de 18 anos ou mais, portadores de MM, acompanhados em uma unidade pública de saúde, o setor de Hematologia do Hospital Federal da Lagoa (HFL), e uma unidade privada, Clínicas Oncológicas Integradas (COI), ambas na cidade do Rio de Janeiro, matriculados nessas unidades entre 01 de janeiro de 2010 e 30 de junho de 2015.

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes portadores de Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI).
- Pacientes que receberam qualquer tipo de tratamento (quimioterápico ou radioterápico) em outra instituição antes da admissão aos serviços acima.

5.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos para os pacientes incluídos no estudo da coorte seguiram os especificados no Quadro 1 (Rajkumar, 2015).

- **Plasmocitoma solitário**

- **Todos os quatro critérios:**

- Lesão óssea solitária ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidência de células plasmáticas;
- MO normal, sem evidência de plasmocitose clonal;
- Inventário ósseo por radiografia simples, RM ou TC da coluna e pelve normais (exceto pela lesão primária solitária);
- Ausência de CRAB.

- **Plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo da MO**

- **Todos os quatro critérios:**

- Lesão óssea solitária ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidência de células plasmáticas;
- Plasmócitos na MO < 10%;
- Inventário ósseo por radiografia simples, RM ou TC da coluna e pelve

normais (exceto pela lesão primária solitária);

- Ausência de CRAB.

- MM assintomático

- Ambos os critérios:

- Proteína monoclonal IgG ou IgA ≥ 3 g/dl, ou proteína monoclonal urinária ≥ 500 mg/24 h;

- Ausência de eventos definidores de MM ou amiloidose.

- MM sintomático

- Ambos os critérios:

- Plasmócitos na MO $\geq 10\%$ ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia;

E

- Qualquer um ou mais de um dos seguintes eventos definidores de MM:

. Evidência de dano a órgão alvo atribuído à proliferação de células plasmáticas (CRAB):

- Hipercalemia (> 11 mg/dl);

- Ins. Renal (filtração glomerular < 40 ml/min ou creatinina sérica > 2 mg/dl);

- Anemia: Hb > 2 g/dl abaixo do limite inferior do normal ou Hb < 10 g/dl;

- Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas à radiografia simples, TC ou PET-TC;

OU

- Plasmócitos na MO $\geq 60\%$;

- Razão das cadeias leves livres envolvida : não-envolvida (FLC) ≥ 100 (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser ≥ 100 mg/L);

- > 1 lesão óssea focal na RM (de pelo menos 5 mm).

Foram incluídos no estudo os pacientes sem registro da eletroforese de proteínas séricas ao diagnóstico, mas que apresentavam o exame repetidas vezes ao longo da evolução como forma de acompanhamento do tratamento, confirmando a presença da proteína monoclonal.

Pacientes sem proteína M na eletroforese ao diagnóstico, mas com outros dados de laboratório e confirmação de infiltração da MO por plasmócitos ou com o exame histopatológico confirmando a presença de um plasmocitoma, também foram incluídos.

Em função da totalidade dos dados coletados acima os pacientes foram classificados como MM assintomático, sintomático, ou ainda os que passaram da primeira para a segunda condição ao longo do período de acompanhamento.

5.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Foram revisados os prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes pelo pesquisador responsável. Foram coletados os dados até o óbito ou até a última consulta realizada. Para a coleta dos dados foi empregada uma ficha de extração de dados (Anexo 1).

5.5 VARIÁVEIS

Foram coletadas inicialmente variáveis sociodemográficas, como sexo, data de nascimento e idade ao diagnóstico, diagnóstico prévio em outra instituição, cor/raça, peso e altura, e variáveis relativas à doença, tratamento e progressão.

5.5.1 Variáveis relacionadas à doença e aos pacientes

O tempo decorrido até o diagnóstico (em dias e meses), denominado atraso no diagnóstico, foi determinado pela diferença entre as datas do início dos sintomas e do diagnóstico. A data do início dos sintomas foi determinada pela informação do mês e ano do primeiro sintoma relacionado à doença, sendo atribuído o dia 15 do mês para efeito do cálculo do tempo para o diagnóstico.

A presença de comorbidades foi definida pela presença de pelo menos um dos seguintes relatos no início do acompanhamento: cardiopatia, pneumopatia, insuficiência renal (de outra causa que não MM), diabetes mellitus, doença aterosclerótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial coronariana), hipertensão arterial, tabagismo e etilismo.

O desempenho funcional dos pacientes ao diagnóstico, conhecido por *Performance Status* (PS), classificado de acordo com o preconizado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), Quadro 10.

Quadro 10: Performance Status segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

GRAU	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Totalmente ativo; apto a conduzir todas as suas atividades pré-doença sem restrições
1	Restrito para atividades físicas extenuantes; deambula sem qualquer dificuldade e é capaz de realizar trabalhos leves (atividades caseiras leves, atividades de escritório)
2	Capaz de deambular e de autocuidados, porém incapaz de conduzir qualquer atividade laboral. Capaz de manter-se em pé mais do que 50% do tempo de vigília
3	Capacidade limitada de autocuidados; confinado à cama ou à cadeira mais de 50% do tempo de vigília
4	Completamente incapaz, não consegue se auto cuidar, totalmente confinado à cama ou à cadeira
5	Morte

Fonte: Oken et al, 1982.

Os dados de laboratório (exames de sangue, de urina e da medula óssea) ao diagnóstico, como dosagem de hemoglobina (g/dl), albumina (mg/dl), beta-2-microglobulina (β 2M, em mg/L), eletroforese de proteínas séricas (presença de componente monoclonal, g/dl), cálcio (mg/dl) e outros foram coletados. A relação dos exames laboratoriais e seus respectivos valores de referência, verificados no presente estudo encontram-se no Quadro 11, no Anexo 2.

Ainda nos dados referentes ao diagnóstico foram registradas a presença ou ausência de doença óssea e de plasmocitomas extra medulares. As lesões ósseas, quase todas líticas, detectadas por radiografias simples, tomografia computadorizada, ressonância magnética, todos do esqueleto axial, ou por PET-TC (ou a ausência dessas lesões), foram registradas ao diagnóstico, quando presentes.

Baseado nos dados das variáveis anteriores de laboratório e imagem, realizou-se classificação dos pacientes em ambos os sistemas de estadiamento, Durie & Salmon (BRIAN; DURIE, 1975) e ISS (GREIPP, 2005), conforme mostrado no Quadro 2.

- Estadiamento de Durie & Salmon

Estágio I

Todos os seguintes:

- Hb > 10 g/dl
- Cálcio normal
- IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl
- Proteína urinária monoclonal < 4 g/24 h
- Ausência ou lesão óssea única

Estágio II - intermediário (entre os estágios I e III)

Estágio III

Qualquer um dos abaixo:

- Hb < 8,5 g/dl
- Cálcio > 12 mg/dl
- IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl
- Proteína urinária monoclonal > 12 g/24 h
- Múltiplas lesões líticas, fraturas

Subclasse: A - creatinina < 2 mg/dl; B - creatinina \geq 2 mg/dl

- Sistema de Estadiamento Internacional (ISS)

Estágio I

- β 2M < 3,5 mg/L
- Albumina > 3,5 g/dl

Estágio II - nem I, nem III

Estágio III

- β 2M > 5,5 mg/L

Duas categorias no estágio II: β 2M < 3,5 mg/L e Alb \leq 3,5 mg/dl, e β 2M > 3,5 e \leq 5,5 mg/L e Alb > 3,5 mg/dl.

5.5.2 Variáveis relacionadas ao tratamento

Foram coletados dados do tratamento inicial (de indução), se e quando foram submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) e ao tratamento de manutenção. Foi também registrada a ocorrência de progressão da doença após o tratamento inicial, bem como o tratamento utilizado neste momento. Finalmente a data do último atendimento e o óbito (se ocorrido durante o período de acompanhamento) foram registrados.

As drogas utilizadas para a indução podem variar se o paciente é ou não candidato ao TACTH (NCCN, 2017) e/ou dependendo da disponibilidade das drogas nas instituições. No presente estudo os principais protocolos foram divididos em grupos, cada um com uma droga principal: os baseados em i) melfalano, ii) dexametasona, iii) bortezomibe e iv) medicações orais (talidomida, lenalidomida e ciclofosfamida). Foram também registrados o uso dos protocolos CTD e VAD tanto na indução, como na progressão da doença.

A data do início do tratamento medicamentoso foi anotada para verificação do tempo decorrido desde a data do diagnóstico. A avaliação da resposta foi feita após a realização dos ciclos propostos ou do número máximo de ciclos que o paciente realizou antes da mudança de fase do tratamento (após a data do fim do último protocolo de indução). Para os pacientes que fizeram uso de mais de um protocolo de indução em sequência, a avaliação da resposta foi feita pelo protocolo que foi utilizado por mais tempo.

O número de protocolos utilizados na indução também foi registrado. Esta variável tem a intenção de captar a necessidade de continuar o tratamento dessa fase em função da permanência da atividade da doença após o protocolo anterior.

Foram registrados os pacientes que fizeram uso do ácido zoledrônico, do pamidronato ou outra droga da classe (bisfosfonatos), e quem realizou ou não radioterapia.

5.5.3 Variáveis relacionadas à resposta ao tratamento

Foi registrado o tempo decorrido desde a data do diagnóstico até a data do último (ou do único) protocolo de tratamento de indução. A avaliação da resposta ao tratamento de indução foi feita segundo os critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG). Neste estudo foram utilizados os critérios publicados por Palumbo et al (2014), que incluíam a RC imunofenotípica e RC molecular, denominações não mais encontradas na classificação atualizada (KUMAR et al, 2016).

Os diferentes tipos de resposta ao tratamento foram reunidos em dois grupos distintos: i) **resposta não adequada**, que incluiu os pacientes com progressão da doença (PD), doença estável (DE) ou resposta parcial (RP) na avaliação da resposta após o tratamento de indução; e ii) **resposta adequada** para os que obtiveram resposta parcial muito boa (RPMB) ou remissão completa (RC).

5.5.4 Variáveis relacionadas ao TACTH e à manutenção

Foram anotadas informações sobre a realização do transplante autólogo após o tratamento de indução, bem como o período do diagnóstico até a data de realização do mesmo, além da resposta do paciente após esta fase do acompanhamento. Foi também avaliado se houve melhora da resposta registrada após o TACTH, quando comparada com a resposta obtida pós-indução.

Alguns pacientes, dependendo da resposta após a indução ou da indução mais TACTH, podem ainda ser submetidos a um tratamento de manutenção. Foram listados os protocolos utilizados (com ou sem TACTH prévio) e a resposta após esta fase do tratamento; tanto para o TACTH como para a manutenção foi registrado se houve melhora da resposta anteriormente obtida após o tratamento de indução. O tempo de manutenção em meses foi também registrado.

5.5.5 Variáveis relacionadas à progressão, ao óbito e data da última consulta

Os pacientes que apresentaram progressão/recaída da doença foram registrados. Os protocolos, o número de tratamentos efetuados com suas datas do início e do fim, após a progressão, foram também anotados. A data da última consulta foi registrada juntamente com o status da resposta que o paciente apresentava nessa data.

Em caso de óbito, a data de ocorrência e sua provável causa (progressão da doença, infecção, toxicidade do tratamento ou outras) também foram coletadas.

O tempo até a progressão foi calculado pelo tempo em dias do diagnóstico até a ocorrência da progressão/recaída. Os casos que não apresentaram progressão ou óbito foram censurados na data da última consulta.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.6.1 Criação de variáveis

Com o objetivo de facilitar a análise das diversas características coletadas foram criadas algumas variáveis, como descrito a seguir.

1 - Índice de Massa Corporal (IMC): magro ou normal, sobrepeso e obeso, de acordo com a classificação da OMS. Não foram considerados os diferentes níveis de obesidade;

2 - Raça/Cor: pardos e pretos agrupados na categoria negros, e brancos;

3 - Anemia: categorização do nível de hemoglobina sérica (Hb) em indivíduos \leq ou $>$ 10 g/dl (DURIE; SALMON, 1975)

4 - Creatinina categorizada: idem para níveis da creatinina sérica (Cr) \leq ou $>$ 2 mg/dl (DURIE; SALMON, 1975);

5 - Complicações ao diagnóstico: apenas 1 complicação ou 2 ou mais, definidas pela presença de Hb \leq 10 g/dl (anemia), Cr $>$ 2 mg/dl (insuficiência renal) e doença óssea. Para a doença óssea foi considerada a presença de qualquer número ou tamanho de lesões líticas ósseas

detectadas por radiografias simples, geralmente do esqueleto axial, bem como por tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC). Por conta da heterogeneidade dos dados coletados não foi possível descrever uma gradação para as lesões ósseas;

6 - PS (*performance status*): agrupamento em duas categorias, PS 0 a 2 e PS 3 e 4;

7 - Estadiamento de Durie & Salmon: as 6 categorias originais agrupadas em duas, I e II + III;

8 - Resposta ao tratamento de indução: agrupamento dos vários níveis de resposta ao tratamento em duas categorias: **i) resposta não adequada** - para os que obtiveram PD, DE ou RP na avaliação do tratamento inicial; e **ii) resposta adequada** - para os que obtiveram RPMB e RC (ou mais).

9 - Protocolos de indução: foram criadas duas variáveis: **i) quatro categorias:** Melfalano, Dexametasona, Bortezomibe e medicações VO (talidomida, lenalidomida e ciclofosfamida VO), e **ii) duas categorias:** Outros (Melfalano, Dexametasona e medicações VO) e Bortezomibe;

5.6.2 Análise dos dados

Foi realizada inicialmente a análise descritiva (medidas de frequência e demais medidas-resumo, como média, mediana e etc.) das variáveis categóricas e contínuas do estudo, segundo a origem dos pacientes (unidade de saúde pública ou privada) e segundo os desfechos resposta ao tratamento de indução (adequada/não-adequada), resposta pós-TACTH, progressão, óbito, ocorrência de complicações ao diagnóstico (1 ou mais de uma) e atraso no diagnóstico. O teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, no caso de tabelas 2x2 ou contagens esperadas < 5 (variáveis qualitativas), e teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas), foram utilizados para verificar associação entre as variáveis, origem e os desfechos. P-valores $\leq 0,05$ indicaram testes estatisticamente significativos.

O tempo de sobrevivência até a ocorrência dos eventos (resultados não adequados e óbito) foi calculado pela diferença em dias da data de diagnóstico e data de ocorrência do evento. Na ausência do evento resultado não adequado, os pacientes foram censurados na data do óbito ou da última consulta. Na ausência do evento óbito, o paciente foi censurado na data da última consulta.

Para cada um dos dois desfechos (resposta pós-indução não adequada e óbito), foram construídos modelos semi-paramétricos de Cox simples para cada uma das variáveis selecionadas pelo método de Kaplan-Meier. No caso de variáveis quantitativas (como os exames laboratoriais e atraso no diagnóstico), o modelo de Cox simples empregou funções de suavização penalizadas (*psplines*). Posteriormente foram construídos gráficos dos efeitos obtidos nos *psplines* a fim de explorar diferentes pontos de corte para cada variável quantitativa de exame laboratorial, na explicação da resposta pós-indução ou óbito. Para ajustar os efeitos de risco foi realizado um modelo de Cox múltiplo para cada variável, controlado pelas variáveis idade ao diagnóstico, origem do paciente e tipo de protocolo utilizado na indução. A interpretação dos efeitos de risco foi realizada pela interpretação das *Hazard Ratio* (HR) bruta e ajustada com seus intervalos de confiança de 95%. Para verificar a qualidade do ajuste dos modelos múltiplos, foi realizada a análise de resíduos de Schoenfeld.

Foi construída a variável de complicações ao diagnóstico, baseada nesses novos pontos de corte para a hemoglobina e para a creatinina determinados pela análise das funções de suavização. Posteriormente, os efeitos das variáveis complicações ao diagnóstico, obtidos pelos pontos de corte tradicionais e pelos pontos de corte novos, foram estimados para a sobrevida até os eventos resposta não adequada pós-indução e óbito.

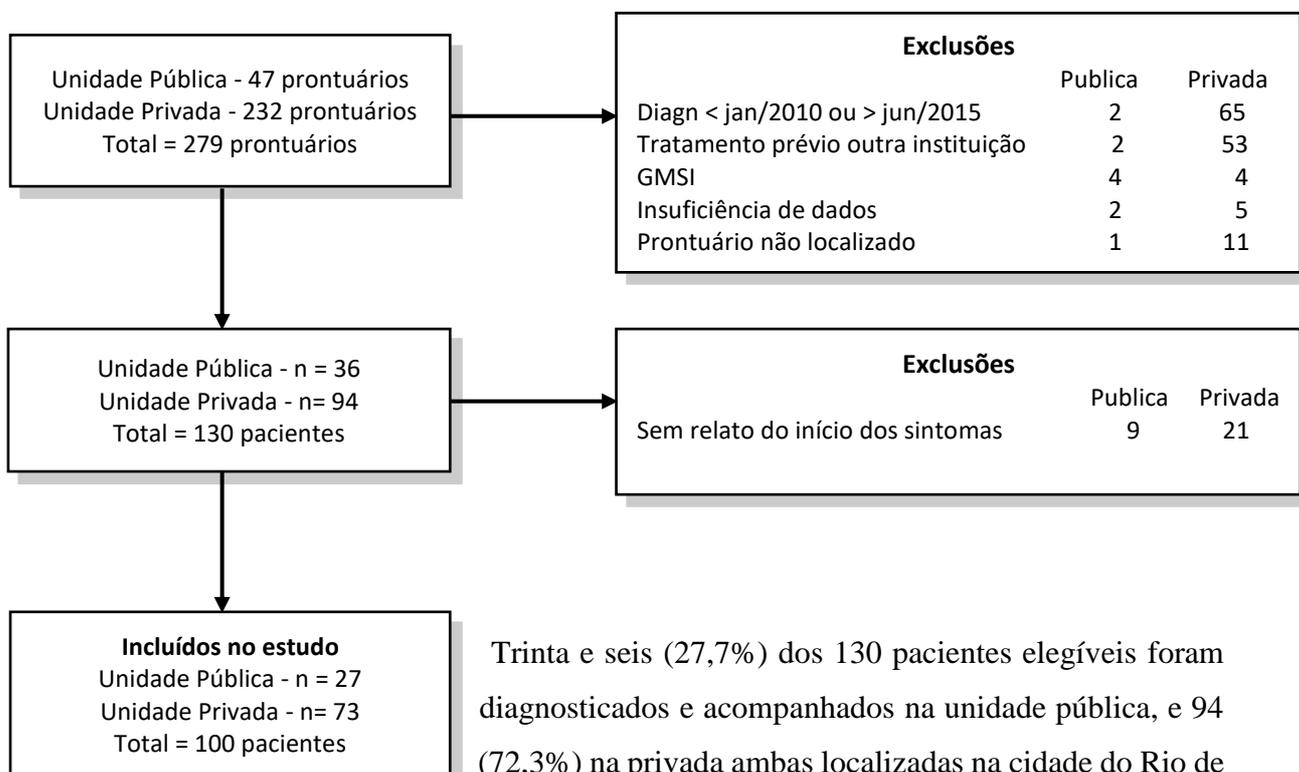
As análises foram realizadas no pacote *survival*, versão 2.38 (THERNEAU, 2015) do *software* livre R versão 3.3.2 (R CORE TEAM, 2016).

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Foram revisados 279 prontuários de pacientes que receberam o diagnóstico de Mieloma Múltiplo, no período de 01/01/2010 a 30/06/2015, que constavam do arquivo médico e das fichas próprias do serviço de hematologia da unidade pública, bem como da base de dados eletrônica da unidade privada de saúde. A figura 2 abaixo mostra as razões das exclusões de pacientes do estudo.

Figura 2: Revisão de 279 prontuários de pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo da unidade pública e da unidade privada de saúde. GMSI, gamopatia monoclonal de significado indeterminado.



Trinta e seis (27,7%) dos 130 pacientes elegíveis foram diagnosticados e acompanhados na unidade pública, e 94 (72,3%) na privada ambas localizadas na cidade do Rio de Janeiro. Não houve mudança de instituição pública para privada, ou vice-versa, durante o acompanhamento. Em 100 dos 130 pacientes incluídos no estudo foi possível detectar o relato do início dos sintomas relativos à doença.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 67 anos nos 100 pacientes incluídos, variando de 27 a 91 anos. Houve discreta predominância do sexo feminino para o grupo total de pacientes avaliados (n=53, 53%) e a maioria se apresentava nos estágios iniciais do PS (n = 31, 68,9%). A comorbidade mais frequente foi a hipertensão arterial em 49% dos indivíduos (Tabela 1).

Tabela 1: Comorbidades em 100 pacientes com diagnóstico de MM. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Comorbidades (N=100)	Sim %	Não informado %
Cardiopatia*	17	14
Pneumopatia	3	15
Ins. Renal**	7	14
Diabetes Mellitus	18	15
IAM / AVC / DAC	10	15
Hipertensão Arterial	49	14
Tabagismo	8	23
Etilismo	2	24

* Incluí miocardiopatias e valvulopatias.

** Insuficiência renal de outra causa que não MM.

As tabelas 2 e 3 mostram os dados sociodemográficos, clínicos, exames laboratoriais e referentes ao tratamento divididos pela origem pública ou privada dos pacientes.

A DHL esteve significativamente acima do normal em mais da metade dos pacientes públicos e em menos de 20% nos pacientes atendidos na unidade privada, $p=0,017$ (Tabela 2).

Em relação ao tratamento, uma proporção maior de pacientes na unidade privada fez uso de bisfosfonatos, em sua maioria do ácido zoledrônico ($p=0,043$). Mais da metade dos pacientes na unidade pública (55,6%) necessitou de três protocolos ou mais de indução, contra apenas 15,9% dos pacientes na unidade privada ($p=0,001$). O tratamento mais utilizado foi baseado em bortezomibe, em 59,3% dos pacientes na unidade pública e em 68,7% na unidade privada (Tabela 2).

Cinquenta pacientes ao todo apresentaram progressão da doença durante o período de acompanhamento, proporcionalmente mais na unidade pública (77,3%) do que na privada (52,4%), $p=0,048$ (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados sociodemográficos, tratamento de indução, TACTH e progressão estratificado pela origem, em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Variáveis	Categoria	Origem				p-valor†
		Unidade Pública (N=27)		Unidade Privada (N=73)		
		n	(%)	n	(%)	
Sexo	Masculino	14	51,9	33	45,2	0,653
	Feminino	13	48,1	40	54,8	
Cor/Raça	Negro	8	36,4	2	20,0	0,440
	Branco	14	63,6	8	80,0	
IMC (Kg/m ²)	Magro ou Normal	5	35,7	26	36,6	0,931
	Sobrepeso	7	50,0	31	43,7	
	Obeso	2	14,3	14	19,7	
Performance Status (ECOG)	0 -2	8	53,3	23	76,7	0,172
	3+4	7	46,7	7	23,3	
Doença Óssea	Sim	21	91,3	57	81,4	0,343
	Não	2	8,7	13	18,6	
Creatinina	≤2 mg/dl	17	70,8	52	85,2	0,137
	>2 mg/dl	7	29,2	9	14,8	
DHL (mais de um método)	Normal	7	46,7	35	81,4	0,017
	Elevado	8	53,3	8	18,6	
Plasmocitoma Extramedular	Sim	6	25,0	11	16,2	0,367
	Não	18	75,0	57	83,8	
Estadiamento Durie & Salmon	I	5	18,5	16	24,6	0,596
ISS	II/III	22	81,5	49	75,4	0,233
	I	5	21,7	25	41,0	
	II	8	34,8	18	29,5	
Bisfosfonatos	III	10	43,5	18	29,5	0,043
	Acido Zoledrônico	19	70,4	62	87,3	
	Outro	3	11,1	1	1,4	
Radioterapia na indução	Não	5	18,5	8	11,3	0,345
	Sim	6	22,2	9	12,7	
	Não	21	77,8	62	87,3	
Nº de protocolos na indução	1	7	25,9	40	58,0	0,001
	2	5	18,5	18	26,1	
	3 ou +	15	55,6	11	15,9	
Protocolo na indução*	Melfalano	3	11,1	10	14,9	0,172
	Dexametasona	5	18,5	7	10,4	
	Bortezomibe	16	59,3	46	68,7	
	Tal / Lena / Ciclo VO	3	11,1	4	6,0	
TACTH	Sim	9	34,6	26	36,6	1,000
	Não	17	65,4	45	63,4	
Progressão	Sim	17	77,3	33	52,4	0,048
	Não	5	22,7	30	47,6	
Óbito	Sim	9	40,9	15	27,8	0,287
	Não	13	59,1	39	72,2	
Status da resposta ao fim do estudo	Não adequada	17	70,8	43	66,2	0,801
	Adequada	7	29,2	22	33,8	

* 2 pacientes da unidade privada que realizaram radioterapia como tratamento principal não foram incluídos na tabela. † Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Abreviações: **IMC**, índice de massa corporal; **ECOG**, *Eastern Cooperative Oncology Group*; **DHL**, desidrogenase láctica; **ISS**, *International Staging System*; Tal, talidomida; Lena, lenalidomida; Ciclo, ciclofosfamida; **VO**, via oral; **TACTH**, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

A mediana do nível de albumina sérica foi maior nos pacientes atendidos na unidade privada se comparada à pública, $p=0,005$ (Tabela 3). A mediana da creatinina nas duas unidades não ultrapassou 1,10 mg/dl, e a VHS teve mediana acima de 50 mm/h em ambas as unidades (Tabela 3). O atraso para o diagnóstico foi significativamente maior ($p=0,048$) para os pacientes da unidade pública (9 meses) em comparação aos da unidade privada (5 meses), $p=0,048$ (Tabela 3).

A associação das demais variáveis quantitativas com a origem encontra-se na tabela 3.

Tabela 3 - Dados ao diagnóstico, atraso no diagnóstico, exames laboratoriais, tempo para o TACTH e progressão por origem, em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Variáveis (valores de referência)	Origem						p-valor*
	Unidade Pública (N=27)			Unidade Privada (N=73)			
	n	Mediana	Min - Máx	n	Mediana	Min - Máx	
Peso (Kg)	18	68,00	38,00 - 92,00	72	73,45	40,50 - 112,00	0,603
Altura (m)	15	1,67	1,51 - 1,79	72	1,65	1,34 - 4,82	0,559
Idade (anos completos)	27	62	32,00 - 81,00	73	69	27,00 - 91,00	0,126
Atraso no diagnóstico (meses)	27	9	1 - 50	73	5	1 - 36	0,048
Hemoglobina (M - 13 a 18 g/dl e F - 12 a 16 g/dl)	26	9,20	5,20 - 14,80	67	9,80	6,40 - 15,60	0,248
Creatinina (M - 0,7-1,2 mg/dl e F - 0,6-1,1 mg/dl)	24	1,10	0,50 - 11,60	61	1,08	0,40 - 9,80	0,179
Albumina (3,4-5,4 g/dl)	25	3,20	1,50 - 5,20	60	3,80	2,20 - 4,70	0,005
Beta-2-Microglobulina (0,4-2,4 mg/L)	20	3,80	1,80 - 50,00	56	3,40	1,50 - 12,30	0,247
Cálcio sérico (9,0-10,5 mg/dl)	21	9,80	7,30 - 13,50	55	9,30	8,10 - 18,50	0,816
VHS (M - até 15 mm/h; F - até 20 mm/h)	8	56	28 - 122	50	73	2 - 145	0,778
Componente M EF (ausente)	8	3,20	0,30 - 8,40	37	2,70	0,00 - 8,10	0,801
IgG (650-1600 mg/dl)	20	2934,50	303,00 - 9140,00	50	2380,00	164,00 - 11300,00	0,825
IgA (70-400 mg/dl)	19	67,00	6,90 - 5860,00	46	77,00	6,50 - 4200,00	0,462
IgM (60-350 mg/dl)	19	19,30	6,30 - 130,00	47	29,00	4,00 - 416,00	0,161
Cadeia leve Kappa (170-370 mg/dl)	20	351,50	25,00 - 3020,00	23	495,00	7,30 - 3690,00	0,971
Cadeia leve Lambda (90-210 mg/dl)	20	110,50	11,60 - 2410,00	24	229,00	2,50 - 2570,00	0,517
Proteinúria de 24 h (0,03-0,15 g/24h)	5	0,56	0,28 - 6,54	28	0,49	0,09 - 80,00	0,498
Plasmócitos Mielograma (0-2%)	7	30	13 - 75	31	25	0 - 90	0,440
Plasmócitos Biópsia de MO (0-2%)	4	10	0 - 90	16	20	7 - 60	0,251
Plasmócitos Aberrantes Imunofeno da MO (0%)	2	9,15	5,22 - 13,07	28	9,50	1,30 - 50,00	0,005
Tempo para realização do TACTH (m)	9	6,7	0,2 - 31,8	26	1,70	0,0 - 7,4	0,014
Tempo para a progressão (meses)	16	11,5	2,0 - 47,0	33	9,0	0,0 - 43,0	0,141
Nº de protocolos na progressão	12	2,5	1,0 - 9,0	24	2,0	1,0 - 9,0	0,921

Abreviações: VHS, Velocidade de Hemossedimentação; M, monoclonal; EF, eletroforese de proteínas; IgG, imunoglobulina G; IgA, imunoglobulina A; IgM, imunoglobulina M; MO, medula óssea; Imunofeno, imunofenotipagem. TACTH, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

* Teste T ou de Mann-Whitney

A combinação IgG Kappa foi a mais frequente nos pacientes, seguida de IgG Lambda (Tabela 4). A condição conhecida como imunoparesia, com níveis de IgM abaixo da faixa da normalidade, esteve presente em 78,8% dos pacientes.

Tabela 4: Distribuição dos tipos de proteínas monoclonais (cadeias pesada e leve) no sangue e na urina, em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

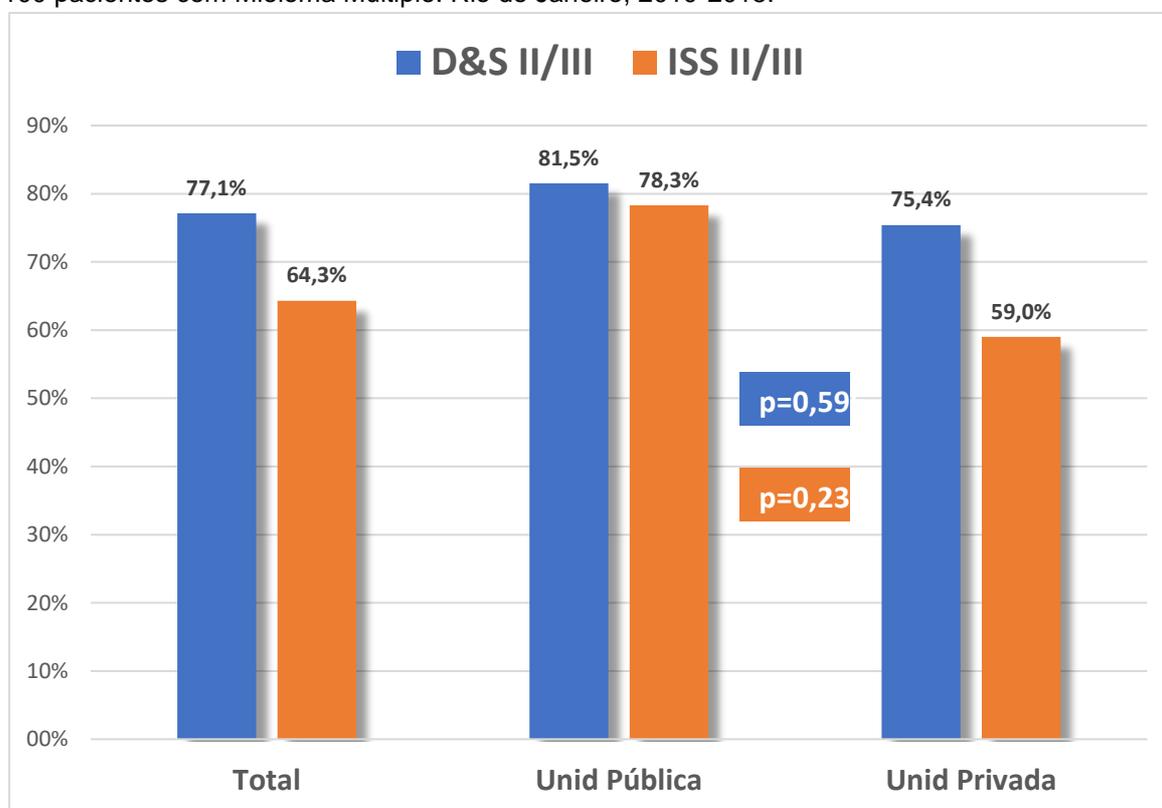
	Imunofixação Sangue n (%)	Imunofixação Urina n (%)
IgG Kappa	37 (39,8)	0 (0,0)
IgG Lambda	26 (28,0)	1 (3,2)*
IgA Kappa	13 (14,0)	2 (6,5)
IgA Lambda	3 (3,2)	0 (0,0)
Cadeia Leve Kappa	5 (5,4)	4 (12,9)
Cadeia Leve Lambda	1 (1,0)	4 (12,9)
Biclonal	2 (2,1)	0 (0,0)
Não detectado	6 (6,5)	20 (64,5)
Total**	93 (100)	31 (100)

Abreviações: IgG, imunoglobulina G; IgA, imunoglobulina A.

* Discordância da imunofixação sérica que mostrou cadeia leve kappa; exames feitos em laboratórios diferentes. ** Não houve detecção de MM IgD ou IgM

A figura 3 mostra detalhes de ambos os estadiamentos. O estadiamento de D&S e ISS apresentaram maior frequência de estágios II/III na unidade pública, cerca de 6 pontos percentuais (pp) e 19 pp a mais do que a unidade privada, respectivamente para D&S e ISS. Entretanto, essa diferença não foi significativa.

Figura 3: Estadiamento de Durie & Salmon (D&S) e pelo *International Staging System* (ISS) em 100 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.



Apenas três pacientes tiveram diagnóstico de MM assintomático inicialmente, mas todos evoluíram para MM sintomático.

Trinta e cinco pacientes foram submetidos ao TACTH nas duas unidades de saúde. O tempo para a realização do TACTH foi maior na unidade pública do que na privada, $p=0,014$ (Tabela 3). O tempo máximo de espera para o procedimento na primeira unidade foi de 31,8 meses e de 7,4 meses na segunda.

O tempo até a progressão (depois do fim da indução) foi maior nos pacientes da unidade pública. A maioria dos pacientes utilizou de dois a três protocolos de tratamento após a progressão com o número máximo de nove tratamentos diferentes.

6.2 RESPOSTA APÓS O TÉRMINO DA INDUÇÃO

Dos 100 pacientes com o relato do início dos sintomas foram encontrados dados de avaliação da resposta ao tratamento de indução em 80 pacientes (23 na unidade pública e 57 na privada). Destes, 51 obtiveram resposta não adequada e 29 obtiveram resposta adequada. O tempo mediano até a resposta não adequada foi de 11,1 meses.

Após o tratamento de indução, nenhum paciente obteve critérios de resposta além de remissão completa (RC estrita, RC por imunofenotipagem ou RC molecular).

A resposta adequada foi obtida em mais da metade dos pacientes ($n = 12$) acompanhados na unidade pública, a maioria deles com RPMB ($n = 7$) e o restante com RC ($n = 5$). Já entre os pacientes acompanhados na unidade privada, 70,2% ($n = 40$) obteve resposta não adequada, a maioria destes com RP ($n = 30$). Analisando a totalidade dos pacientes que tiveram a resposta avaliada após a indução ($n = 80$) mais da metade (63,8%) obteve apenas resposta não adequada, sendo a RP ($n = 39$) a mais frequente.

A tabela 5 mostra o comportamento das variáveis sociodemográficas, do atraso no diagnóstico, dos exames laboratoriais, do estadiamento e do tratamento nos 80 pacientes pelo tempo para resposta não adequada após o tratamento de indução.

Tabela 5 - Método de Kaplan-Meier, modelos de Cox simples e múltiplo para a resposta não adequada após a indução, em 80 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (continua).

Variáveis	Categoria	Resposta Não Adequada Pós-Indução									
		Resp NA (N=51) - KM			Resp NA Cox Simples				Resp NA Cox Múltiplo		
		nº eventos	Mediana (m)	p-valor Log-Rank	Categoria	HR bruto	IC (95%)	p-valor	HR ajustado	IC (95%)	p-valor
Sexo	M (N=37)	21	12,4	0,993	F	1,00	0,56 - 1,78	0,993	1,02	0,56 - 1,87	0,947
	F (N=43)	30	9,9								
Cor/raça	Negro (N=8)	5	8,7	0,056	Branco	0,34	0,10 - 1,08	0,068	0,16	0,04 - 0,67	0,011
	Branco (N=20)	7	16,9								
IMC (Kg/m ²)	Magro / normal (N=23)	18	13,1	0,572	Sobrepeso	1,18	0,60 - 2,34	0,636	0,79	0,37 - 1,69	0,540
	Sobrepeso (N=30)	17	10,8								
	Obeso (N=16)	10	9,6	0,293	Obeso	1,54	0,69 - 3,48	0,293	0,97	0,41 - 2,26	0,939
Atraso no diagnóstico (meses)	≤ 5 (N=35)	23	10,8	0,571	5 a 9	1,49	0,68 - 3,24	0,315	1,73	0,78 - 3,86	0,179
	5 a 9 (N=16)	18	8,9								
	> 9 (N=29)	10	11,8								
PS (ECOG)	0 a 2 (N=25)	13	10,3	0,369	3 a 4	1,60	0,57 - 4,52	0,373	2,24	0,63 - 7,93	0,212
	3 a 4 (N=8)	5	8,7								
Hb (g/dl)	≤ 11,0 (N=57)	38	9,8	0,126	> 11,0	0,57	0,27 - 1,18	0,131	0,44	0,20 - 0,96	0,040
	> 11,0 (N=19)	9	15,6								
Creatinina (mg/dl)	≤ 2,0 (N=56)	34	10,8	0,463	> 2,0	1,36	0,60 - 3,10	0,463	2,05	0,87 - 4,84	0,101
	> 2,0 (N=13)	7	11,1								
Albumina (g/dl)	≤ 2,8 (N=15)	9	8,9	0,114	2,8 a 4,0	0,85	0,38 - 1,88	0,682	0,77	0,33 - 1,81	0,549
	2,8 a 4,0 (N=32)	20	10,8								
	> 4,0 (N=23)	12	16,4								
β2M (mg/L)	≤ 2,4 (N=17)	10	9,1	0,613	≥ 2,4	0,83	0,39 - 1,74	0,615	1,51	0,64 - 3,55	0,342
	> 2,4 (N=42)	27	11,1								
Cálcio mg/dl	≤ 8,5 (N=11)	7	9,8	0,451	8,5 a 10,6	0,88	0,36 - 2,08	0,775	0,85	0,34 - 2,15	0,730
	8,5 a 10,6 (N=42)	26	10,8								
	> 10,6 (N=8)	3	20,4								
DHL	Normal (N=35)	19	10,8	0,997	Elevado	1,00	0,41 - 2,41	0,997	1,57	0,59 - 4,17	0,369
	Elevado (N=13)	7	11,5								

Tabela 5 - Método de Kaplan-Meier, modelos de Cox simples e múltiplo para a resposta não adequada após a indução, em 80 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (conclusão).

Variáveis	Categoria	Resposta Não Adequada Pós-Indução									
		Resp NA (N=51) - KM			Resp NA Cox Simples				Resp NA Cox Múltiplo		
		nº eventos	Mediana (m)	p-valor Log-Rank	Categoria	HR bruto	IC (95%)	p-valor	HR ajustado	IC (95%)	p-valor
Comp M (g/dl)	≤ 1,6 (N=10)	5	16,9	0,617							
	1,6 a 3,5 (N=10)	6	11,1		1,6 a 3,5	1,14	0,34 - 3,81	0,831	1,40	0,38 - 5,22	0,610
	> 3,5 (N=17)	12	8,1		> 3,5	1,60	0,56 - 4,59	0,377	2,02	0,64 - 6,39	0,231
IgG (g/dl)	≤ 1,6 (N=20)	7	16,4	0,145							
	> 1,6 (N=37)	27	9,6		> 1,6	1,86	0,80 - 4,34	0,151	2,05	0,82 - 5,12	0,124
IgM (mg/dl)	≤ 30 (N=29)	18	10,3	0,132							
	> 30 (N=24)	11	20,4		IgM > 30	0,55	0,25 - 1 21	0,137	0,55	0,23 - 1,30	0,171
Plasmocitose	≤ 15% (N=13)	8	14,2	0,211							
Mielograma (%)	15%-35% (N11)	7	11,8		15% - 30%	1,19	0,42 - 3,41	0,743	1,50	0,46 - 4,92	0,503
	> 35% (N=11)	9	6,5		> 30%	2,92	0,83 - 6,30	0,108	4,00	1,18 - 13,55	0,025
Doença Óssea	Sim (N=59)	37	11,5	0,714							
	Não (N=15)	10	10,8		Não	1,14	0,56 - 2,30	0,714	1,19	0,57 - 2,47	0,640
Plasmocitoma Extramedular	Sim (N=14)	10	11,1	0,717							
	Não (N=59)	36	11,5		Não	0,878	0,43 - 1,78	0,717	0,87	0,39 - 1,94	0,736
Estad. D & S	I (N=17)	9	16,9	0,047							
ISS	II/III (N=58)	37	9,1		II/III	2,15	0,99 - 4,68	0,052	2,29	0,99 - 5,13	0,053
	I (N=25)	16	13,8	0,377							
	II (N=24)	15	8,9		II	1,67	0,81 - 3,44	0,168	2,17	1,00 - 4,72	0,049
Nº de prot na indução	III (N=20)	12	9,6		III	1,36	0,63 - 2,92	0,436	2,09	0,89 - 4,90	0,089
	1 (N=39)	24	8,4	0,057							
	2 (N=18)	12	11,8		2	0,61	0,30 - 1,23	0,164	1,02	0,45 - 2,28	0,968
Prot princ na indução	3 ou + (N=23)	15	15,6		3 ou +	0,46	0,24 - 0,90	0,022	0,78	0,32 - 1,91	0,585
	Outros (N=26)	18	17,1	0,004							
	Bort (N=52)	31	9,1		Bort	2,46	1,30 - 4,66	0,098	2,56	1,33 - 4,93	0,004

Abreviações: Resp NA, resposta não adequada; K-M, Kaplan-Meier; HR, hazard ratio; Un. Públ., Unidade Pública; Un. Priv., Unidade Privada; IMC, índice de massa corporal; PS, performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Hb, Hemoglobina; β2M, beta-2-microglobulina; DHL, desidrogenase láctica; Comp M, componente M; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; Esta. D & S, estadiamento de Durie & Salmon; ISS, International Staging System; Prot, protocolo; Princ, principal.

* HR ajustado para cada variável explicativa controlado por idade, origem (unidade pública ou privada) e tipo de protocolo utilizado na indução (outros versus bortezomibe).

Não houve diferença significativa do tempo até a resposta não adequada entre homens e mulheres. Os indivíduos de raça/cor branca, no entanto, atingiram o dobro do tempo (16,9 vs 8,7 meses) dos negros para a resposta não adequada. No modelo ajustado por idade, origem e tipo de protocolo, os brancos tiveram 84% menos risco de apresentar resposta não adequada (Tabela 5).

Os pacientes no estágio I do ISS apresentaram uma mediana de tempo para a resposta não adequada 43% maior quando comparados aos do estágio III (13,8 meses vs 9,6 meses). Foi notado também risco significativamente maior para os pacientes do estágio II (HR ajustado 2,17, IC 95% 1,00-4,72), quando comparado aos do estágio I. Comportamento semelhante apresentaram os indivíduos no estágio I de Durie & Salmon que demoraram quase o dobro do tempo (16,9 meses) dos que os que se encontravam nos estágios II/III para atingirem a resposta não adequada ($p=0,047$). Embora não significativo no modelo ajustado ($p=0,053$), observou-se que estes indivíduos tiveram 1,29 vezes mais risco de falha ao tratamento (HR ajustado 2,29, IC 95% 0,99-5,13).

A avaliação do tempo até a resposta não adequada segundo o atraso até o diagnóstico não mostrou diferença significativa quando ajustado por idade, origem e tipo de protocolo. Outras variáveis como número de protocolos utilizados, IMC e PS também não tiveram efeitos significativos, após ajuste por idade, origem e protocolo de indução.

A tabela 5 e as Figuras 4 a 13 mostram os efeitos dos exames laboratoriais obtidos no diagnóstico após categorização pelos gráficos de *splines* de acordo com a tendência do risco observada. O efeito ajustado de cada exame laboratorial após a categorização foi: **i) hemoglobina**, com níveis séricos acima de 11 g/dl exercendo efeito protetor, com 56% menos de risco de resposta não adequada para os indivíduos nessa categoria se comparada àqueles com valores abaixo de 11 g/dl (HR ajustado 0,44 IC 95% 0,20-0,96); **ii) creatinina**, com indivíduos apresentando níveis séricos acima de 2 mg/dl mostrando 2 vezes mais risco de resposta não adequada; **iii) albumina**, com efeito protetor a partir de 2,8 g/dl e maior após 4,0 g/dl; **iv) beta-2-microglobulina**, com risco 1,5 maior de resposta não adequada em pacientes com níveis acima do limite superior da normalidade (2,4 mg/L); **v) cálcio**: a maioria (68,9%) dos 61 pacientes que apresentavam dosagem do cálcio sérico ao diagnóstico e foram avaliados quanto à resposta na indução, tinha níveis séricos normais, não sendo portanto observado efeito significativo na estratificação feita entre 8,5 e 10,5 mg/dl; **vi) componente M**, mostrou risco 1,4 maior de resposta não adequada acima de 1,5 g/dl, aumentando para 2 vezes o risco, quando acima de 3,5 g/dl. Pacientes com níveis $\leq 1,5$ g/dl levaram o dobro de tempo para falha da resposta, quando comparados aos que apresentavam $> 3,5$ g/dl, $p=0,617$; **vii) IgG**, o mesmo

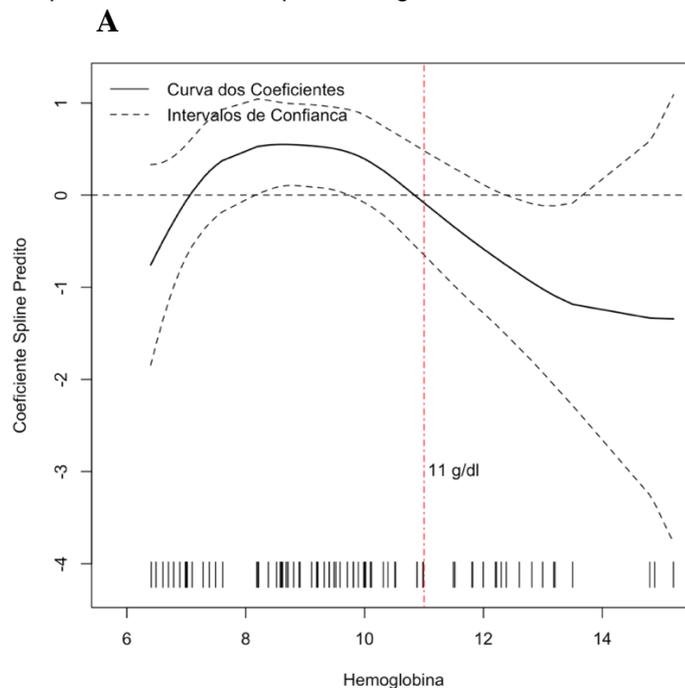
efeito (2 vezes o risco de resposta não adequada) nos pacientes com dosagem acima de 1,6 g/dl ao diagnóstico; **viii) IgM**, efeito protetor (45% menos risco) para a resposta não adequada em níveis acima de 30 mg/dl, e o dobro da mediana de tempo para falha terapêutica para estes pacientes ($p=0,132$); e **ix) percentual de plasmócitos na MO ao mielograma**, que mostrou maior risco (1,5 vez) de resposta não adequada acima de 15%, aumentando para 4 vezes o risco quando acima de 35%. Dentre todas as variáveis acima esta foi a única que apresentou significância estatística no modelo ajustado por idade, origem e tipo de protocolo à indução, $p=0,025$ (Tabela 5).

A existência de doença óssea de qualquer extensão e de plasmocitoma extramedular ao diagnóstico não apresentou efeito importante na resposta após a indução (Tabela 5).

Embora sem diferença significativa ($p=0,893$) no tempo para atingir resposta não adequada, os pacientes que apresentaram 2 ou mais complicações (anemia [$Hb \leq 10$ g/dl], insuficiência renal [$Cr > 2$ mg/dl] e doença óssea presente) ao diagnóstico, parecem ter risco ligeiramente maior de obter esse tipo de resposta quando ajustado por idade, origem e tipo de protocolo de indução (HR 1,32 IC 95% 0,67-2,62).

O teste de proporcionalidade global pelo cálculo de resíduos de Schoenfeld não mostrou rejeição da proporcionalidade para nenhum dos modelos ajustados (Gráficos no Apêndice C).

Figura 4 - A - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a hemoglobina, ajustada por origem, idade e tipo de protocolo; **B** - Curvas de sobrevivida por Kaplan-Meier até a resposta não adequada, estratificada por hemoglobina.



B

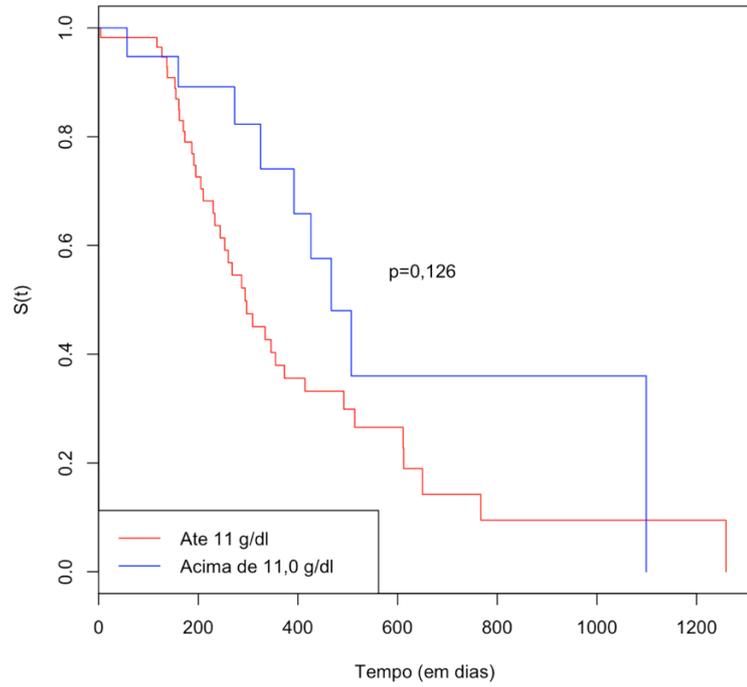
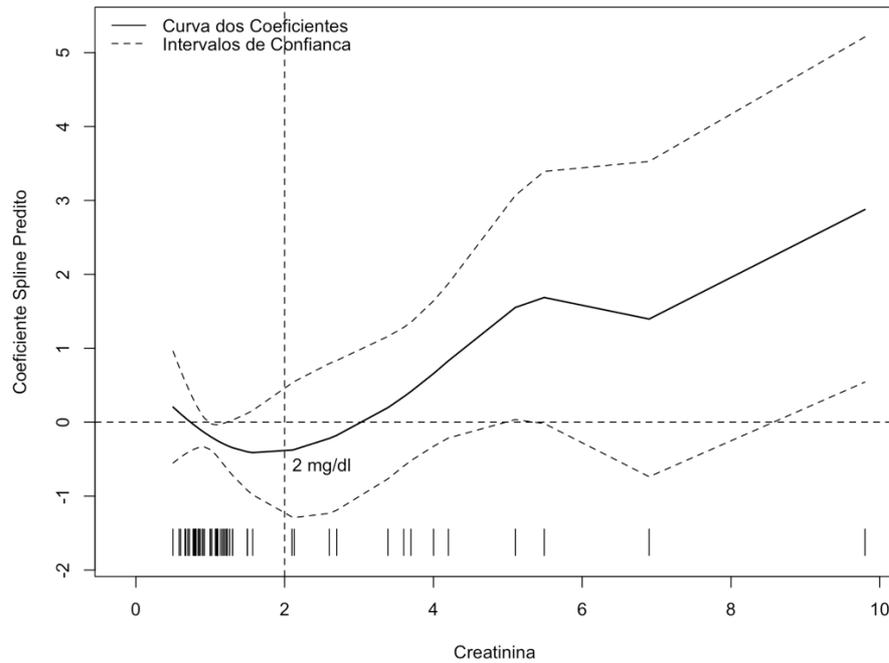


Figura 5 - A - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a creatinina, ajustada por origem, idade e tipo de protocolo na indução. **B-** Curvas de sobrevida por Kaplan-Meier até resposta não adequada estratificada por creatinina.

A



B

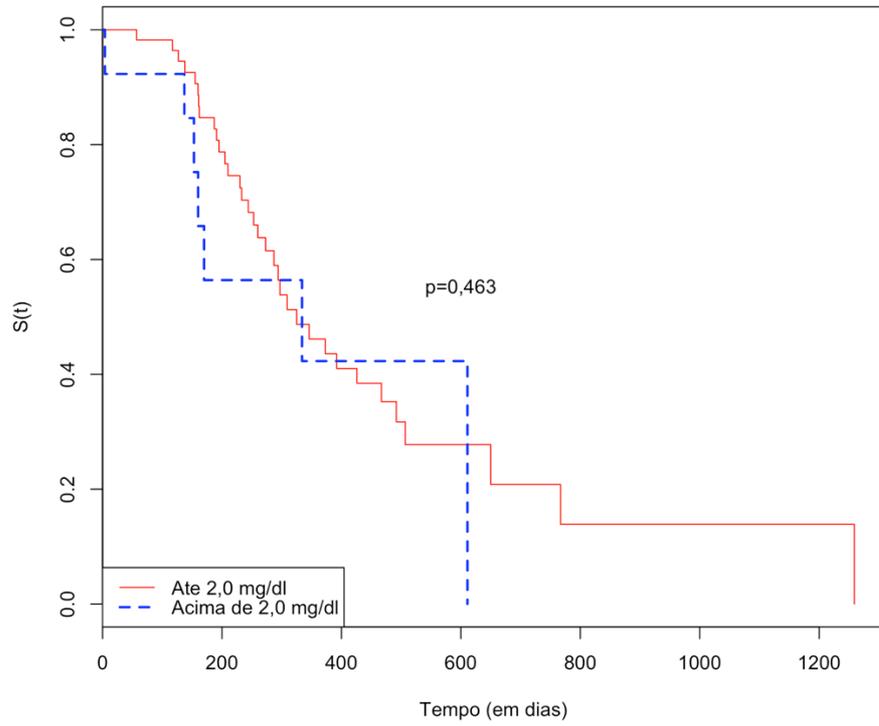


Figura 6 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a albumina sérica ao diagnóstico, ajustada por origem, idade e tipo de protocolo na indução.

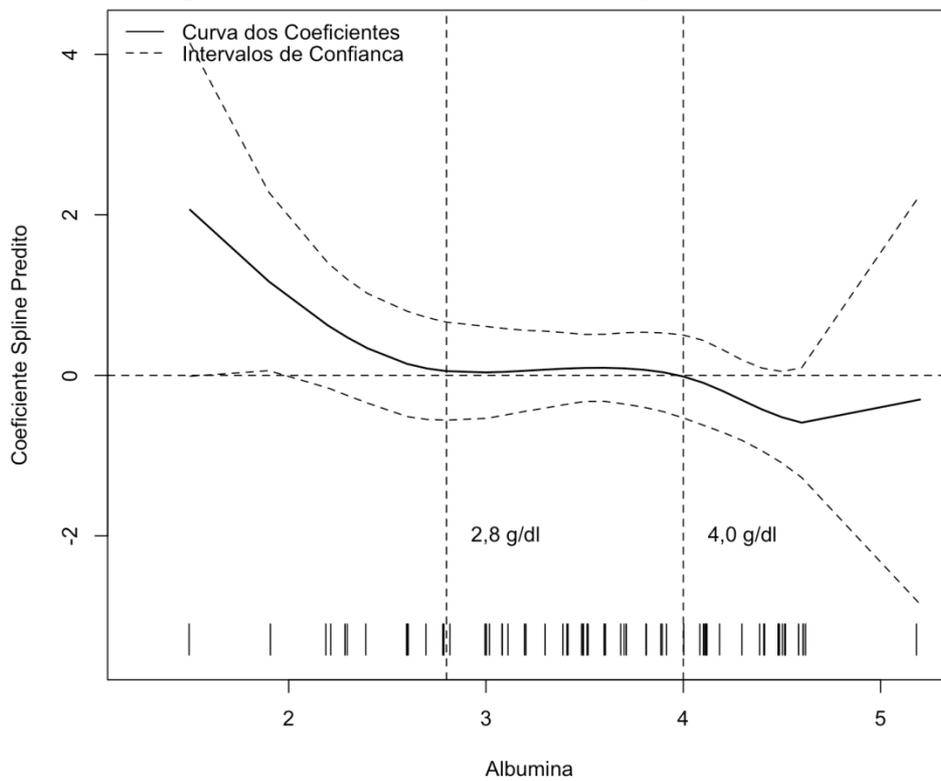


Figura 7 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo a beta-2-microglobulina, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

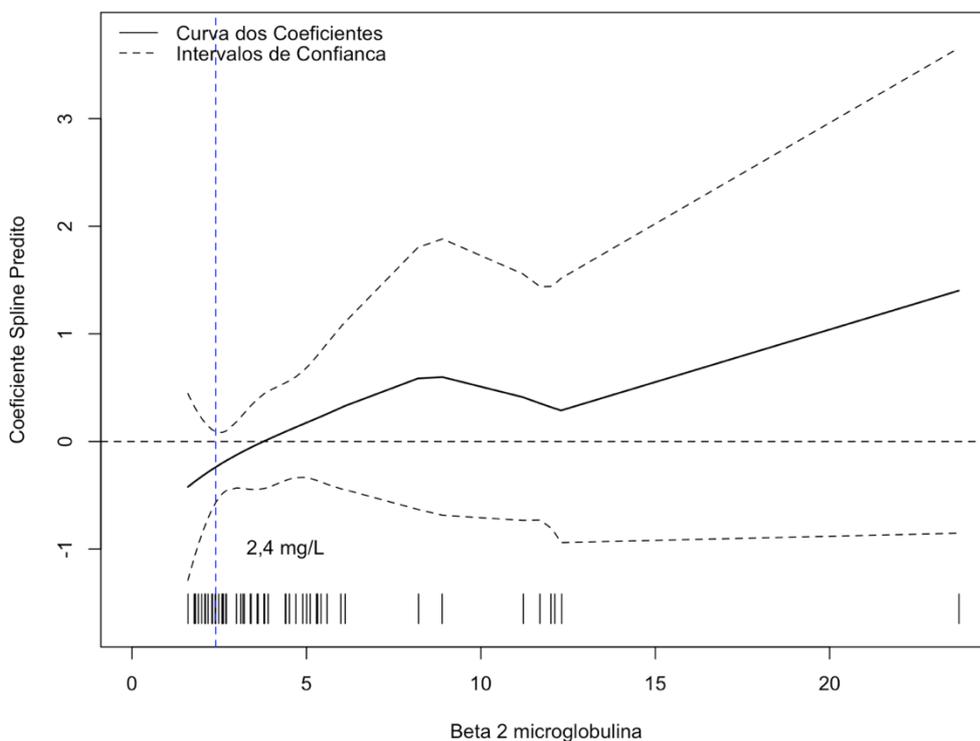


Figura 8 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo o cálcio sérico ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

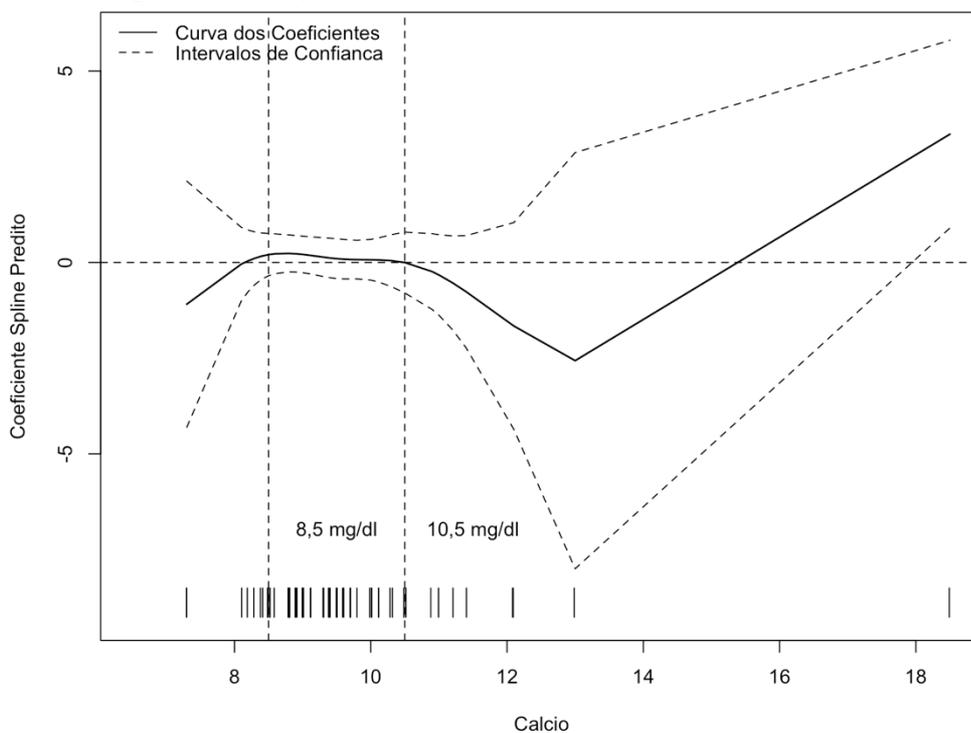


Figura 9 - Curvas de sobrevivência por Kaplan-Meier até a resposta não adequada, estratificadas por nível do componente M.

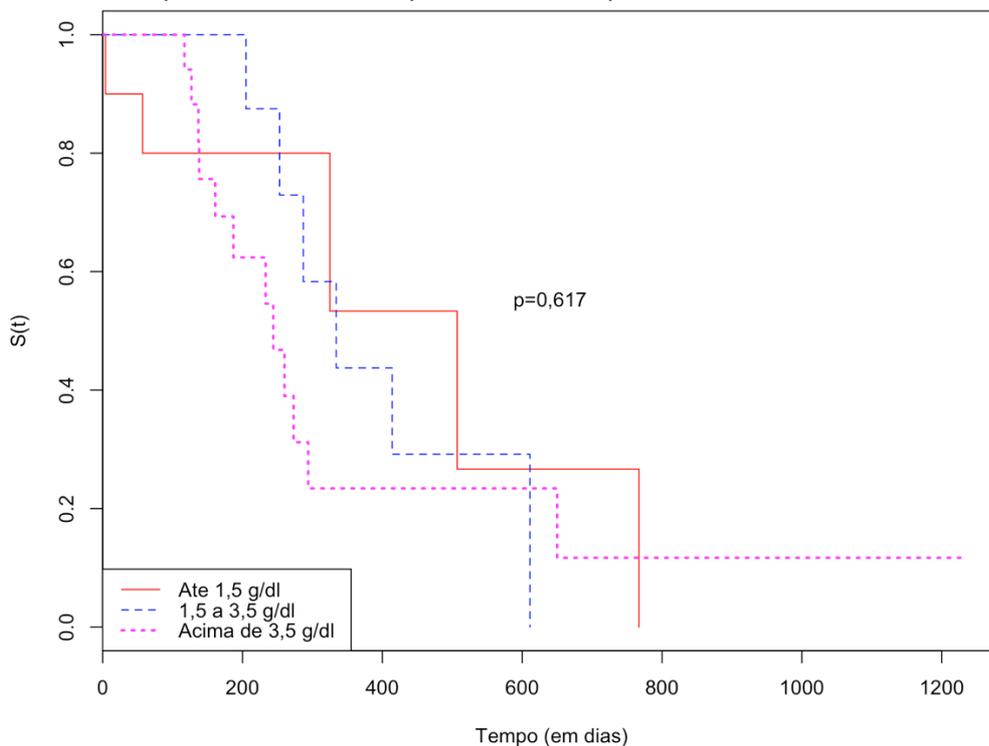


Figura 10 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo o nível sérico de IgG ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo na indução.

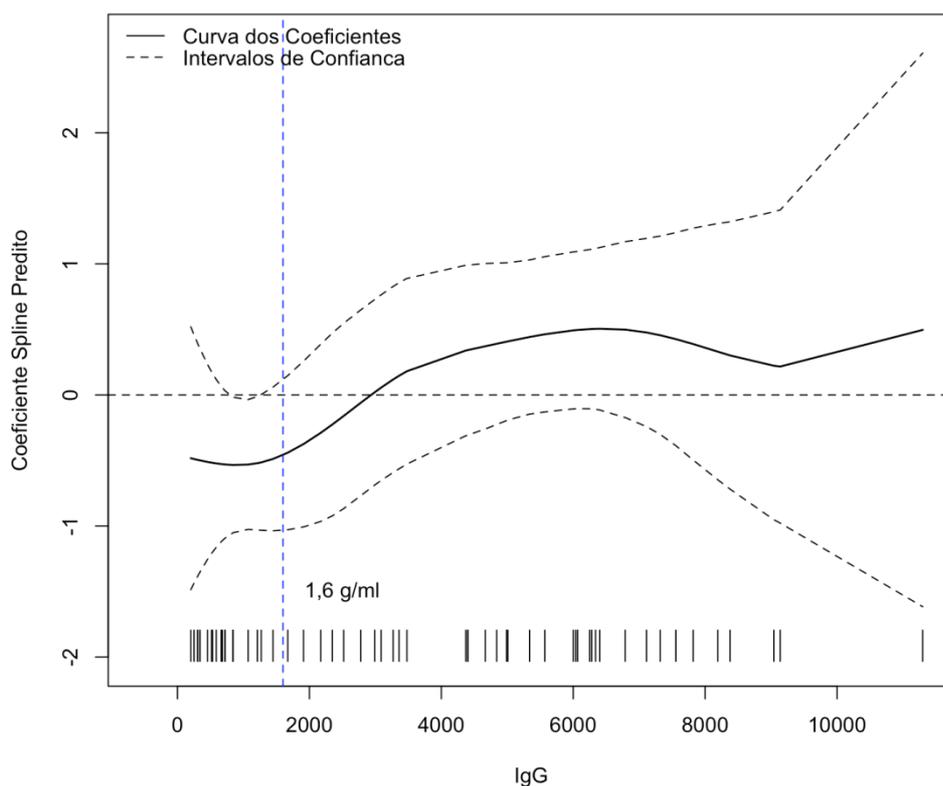


Figura 11 - Curvas de sobrevida por Kaplan-Meier até a resposta não adequada, estratificadas por nível de IgM sérico ao diagnóstico.

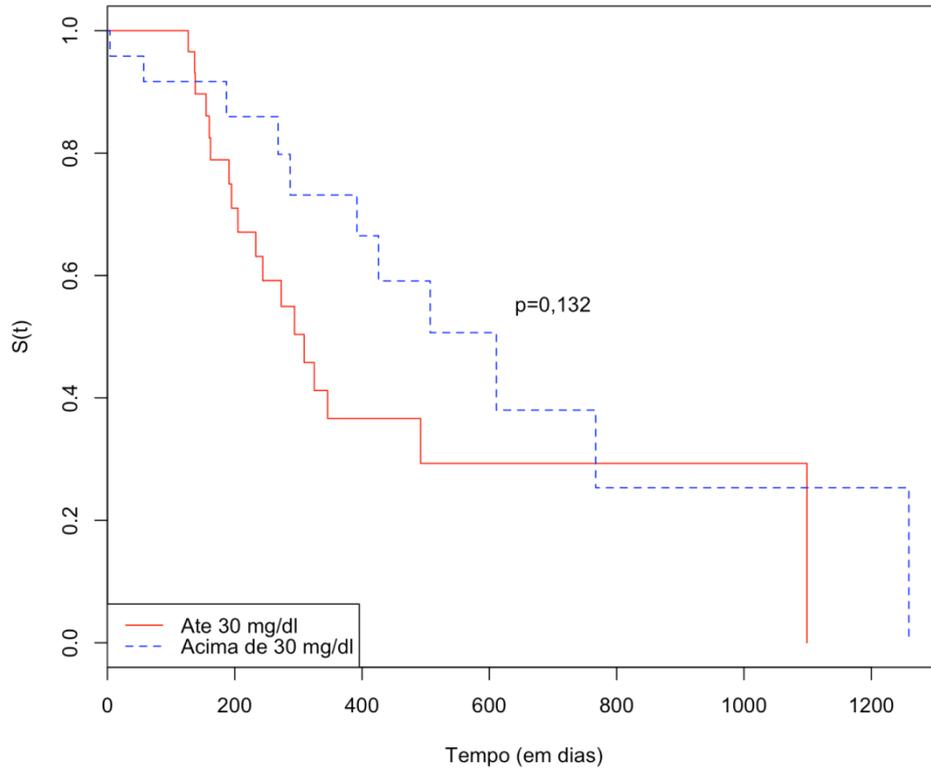


Figura 12 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada segundo o percentual de plasmócitos no mielograma, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo na indução.

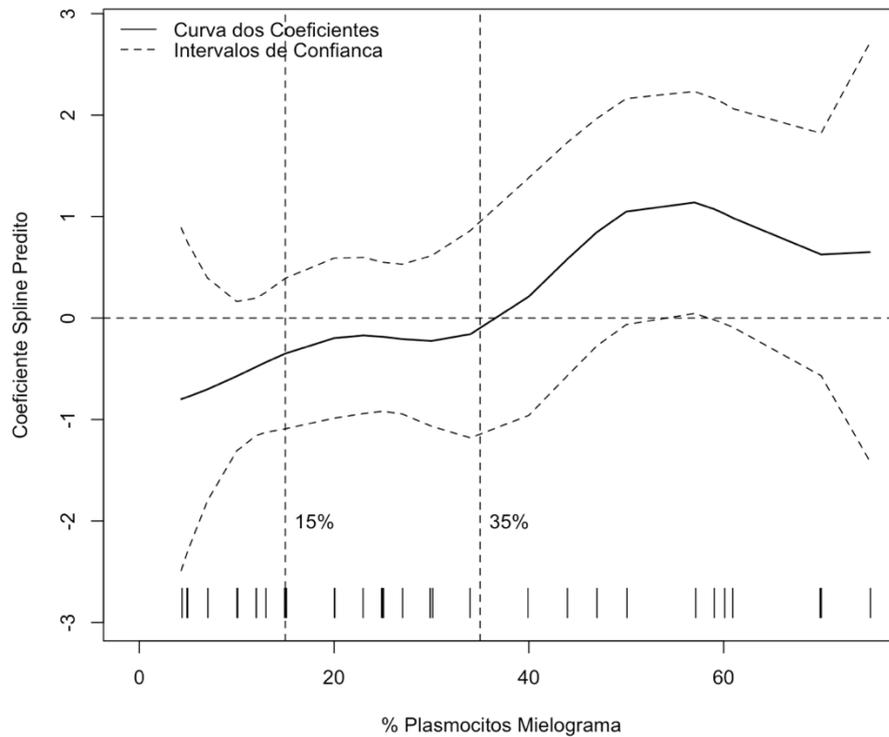
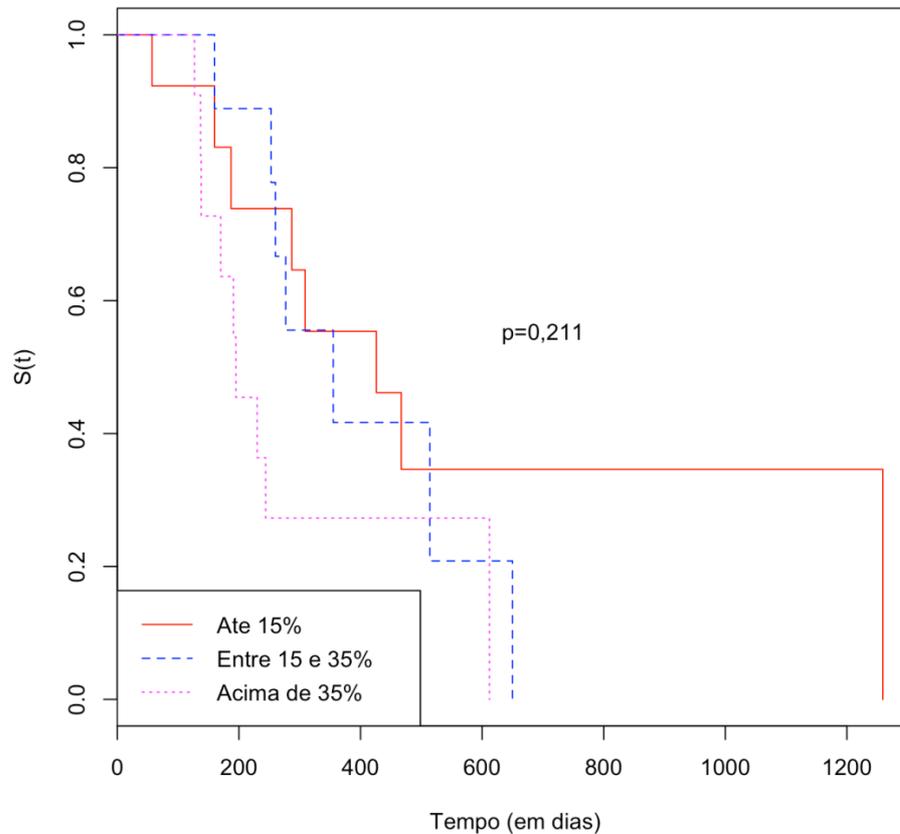


Figura 13 - Curvas de sobrevivência por Kaplan-Meier até a resposta não adequada pós indução, estratificadas por percentual de plasmócitos na medula óssea pelo mielograma.



Devido à demora na realização do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH), 6 pacientes receberam tratamento adicional pré-TACTH; 3 pacientes acompanhados na unidade pública (2 VCD e 1 VD) e 3 pacientes acompanhados na unidade privada (protocolos CED, bortezomibe + talidomida e VCD). Destes 6 pacientes apenas em dois (1 recebeu CED e o outro, bortezomibe + talidomida) foi possível detectar melhora na resposta, de RP para RPMB e de RP para RC, respectivamente. Em dois não houve modificação da RP e nos outros dois não houve avaliação pós-ciclos adicionais.

6.3 RESPOSTA AO TACTH E TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Trinta e cinco pacientes foram submetidos ao TACTH (9 acompanhados na unidade pública e 26 na unidade privada). Para seis pacientes dentre esses 35 não houve registro da melhora ou não da intensidade da resposta. Os dados abaixo referem-se, portanto, aos 29 pacientes restantes.

A mediana do tempo para realização do procedimento, contado a partir do fim do último (ou único) protocolo do tratamento de indução, foi 3,9 vezes maior nos pacientes acompanhados

na unidade pública comparada à mediana dos pacientes da privada (6,7 meses e 1,7 meses, respectivamente). O tempo máximo de espera para o transplante (Tabela 3) também foi cerca de 4 vezes mais longo na unidade pública do que na unidade privada (31,8 meses contra 7,4 meses). Em 17 (48,6%) desses 35 pacientes houve melhora na intensidade da resposta em relação à indução, 5 da unidade pública e 12 da unidade privada (Tabelas 6 e 7).

Foram avaliadas as variáveis potencialmente relacionadas à presença ou não da melhora da resposta pós-TACTH. Os pacientes com tempo maior para o diagnóstico (mediana de 11,9 meses) foram os que mais apresentaram melhora da resposta após o TACTH ($p=0,057$); dentre os que não obtiveram melhora da resposta, a mediana do atraso no diagnóstico foi de 5,5 meses. Comparando o atraso no diagnóstico categorizado pelo modelo de Cox múltiplo construído para a resposta não adequada pós-indução (Tabela 5), observa-se que 58,8% dos pacientes que obtiveram melhora da resposta após TACTH, haviam sido diagnosticados após 9 meses do início dos sintomas (Tabela 6), com uma mediana de atraso no diagnóstico de 11,9 meses (Tabela 7). As tabelas 6 e 7 mostram o comportamento destas e de outras variáveis na resposta pós-TACTH.

Tabela 6 - Comportamento das variáveis categóricas na melhora da resposta ao tratamento de indução, após o transplante autólogo de medula óssea em 29 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (continua).

Variáveis	Categoria	Melhora da Resposta Pós-TACTH*				p-valor†
		Sim (N=17)		Não (N=12)		
		n	(%)	n	(%)	
Origem	Un. Pública	5	29,4	3	25	1,000
	Un. Privada	12	70,6	9	75	
Sexo	Masculino	8	47,1	5	41,7	1,000
	Feminino	9	52,9	7	58,3	
Cor/Raça	Negro	1	14,3	1	25,0	1,000
	Branco	6	85,7	3	75,0	
IMC (Kg/m ²)	Magro ou Normal	6	40,0	1	10,0	0,186
	Sobrepeso	7	46,7	5	50,0	
	Obeso	2	13,3	4	40,0	
Atraso no diagnóstico	≤ 5 meses	4	23,5	6	50	0,090
	Entre 5 e 9 meses	3	17,6	4	33,3	
	> 9 meses	10	58,8	2	16,7	
Performance Status (ECOG)	0 -2	6	85,7	6	75,0	1,000
	3+4	1	14,3	2	25,0	
Creatinina	≤2 mg/dl	13	86,7	8	80,0	1,000
	>2 mg/dl	2	13,3	2	20,0	
DHL	Normal	8	80,0	6	66,7	0,628
	Elevado	2	20,0	3	33,3	
Estadiamento Durie & Salmon	I	3	18,8	2	16,7	1,000
	II/III	13	81,2	10	83,3	
ISS	I	7	46,7	4	33,3	0,545

Tabela 6 - Comportamento das variáveis categóricas na melhora da resposta ao tratamento de indução, após o transplante autólogo de medula óssea em 29 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (conclusão).

	II	4	26,7	6	50,0	
	III	4	26,7	2	16,7	
Complicações pré-tratamento	Até 1	5	33,3	2	22,2	0,669
	Mais de 1	10	66,7	7	77,8	
Nº de protocolos da indução	1	8	47,1	7	58,3	0,892
	2	4	23,5	2	16,7	
	3 ou +	5	29,4	3	25,0	
Protocolo na indução**	Outros	6	37,5	4	33,3	1,000
	Bortezomibe	10	62,5	8	66,7	
Resposta após a indução	Não adequada	11	64,7	6	50,0	0,471
	Adequada	6	35,3	6	50,0	

Abreviações: TACTH, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; IMC, índice de massa corporal; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; DHL, desidrogenase láctica; ISS, International Staging System.

* Resposta avaliada em 29 dos 35 pacientes que foram submetidos ao TACTH; 6 pacientes sem registro da resposta pós-TACTH.

** 2 pacientes da unidade privada que realizaram radioterapia como tratamento principal não foram incluídos na tabela.

† Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher

Tabela 7 - Comportamento das variáveis contínuas na melhora da resposta ao tratamento de indução, após o transplante autólogo de medula óssea em 29 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (continua).

Variáveis (valores de referência)	Melhora da Resposta Pós-TACTH*						p-valort
	n	Sim (N=17)		Não (N=12)		n	
		Media-na	Min - Máx	Media-na	Min - Máx		
Idade (anos completos)	17	54	27 - 69	12	54	33 - 66	0,756
Atraso no diagnóstico (meses)	17	11,9	1,8 - 50,0	12	5,5	1,2 - 12,4	0,057
Tempo para realização do TACTH (meses)	17	1,8	0,0 - 11,9	12	1,90	1,5 - 31,8	0,223
Hemoglobina (M - 13 a 18 g/dl e F - 12 a 16 g/dl)	16	8,95	6,40 - 14,9	12	8,75	6,70 - 15,2	0,659
Creatinina (M - 0,7-1,2 mg/dl e F - 0,6-1,1 mg/dl)	15	1	0,58 - 3,70	10	1,12	0,84 - 3,60	0,202
Albumina (3,4-5,4 g/dl)	15	3,6	2,20 - 5,20	11	3,9	0,84 - 4,50	1,000
Beta-2-Microglobulina (0,4-2,4 mg/L)	13	2,4	2,00 - 11,20	9	3,6	1,60 - 6,10	0,547
Cálcio sérico (9,0-10,5 mg/dl)	14	9,85	8,10 - 18,50	10	9,25	8,20 - 13,00	0,930
VHS (M - até 15 mm/h; F - até 20 mm/h)	9	92	15,0 - 145,0	10	79,5	33,0 - 122,0	0,902
Componente M EF (ausente)	8	4,95	0,00 - 8,10	7	3,70	0,70 - 8,40	0,817
IgG (650-1600 mg/dl)	10	3590	202,0 - 8190,0	11	3480	250,0 - 9140,0	0,778
IgM (60-350 mg/dl)	10	22,5	4,00 - 209,00	10	20,52	15,90 - 50,00	0,880
Proteinúria de 24 h (0,03-0,15 g/24h)	6	0,32	0,09 - 30,88	4	0,92	0,30 - 6,60	0,285
Plasmócitos Mielograma (0-2%)	7	30	4,0 - 70,0	5	23	12,0 - 59,0	0,745
Plasmócitos Biópsia de MO (0-2%)	5	15	7,0 - 90,0	2	20	10,0 - 30,0	0,845

Tabela 7 - Comportamento das variáveis contínuas na melhora da resposta ao tratamento de indução, após o transplante autólogo de medula óssea em 29 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (conclusão).

Plasmócitos Aberrantes							
Imunofeno da MO (0%)	5	7	2,4 - 30,0	6	13,5	6,3 - 31,5	0,273

Abreviações: TACTH, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; VHS, velocidade de hemossedimentação; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; MO, medula óssea.

* Resposta avaliada em 29 dos 35 pacientes que foram submetidos ao TACTH; 6 pacientes sem registro da resposta pós-TACTH.

† Teste de Mann-Whitney

Destaca-se ainda nas tabelas 6 e 7, uma menor proporção de negros (14,3%) e obesos (13,3%) dentre os que obtiveram melhora da resposta pós-TACTH. Dos 17 pacientes que obtiveram melhora na resposta pós-TACTH, 64,7% (n=11) haviam obtido resposta não adequada no tratamento de indução. Os protocolos baseados em bortezomibe estiveram associados à melhora da resposta após o TACTH em 62,5% (n=10) dos pacientes que utilizaram estes esquemas na indução. Dez de 17 pacientes (66,7%) que obtiveram melhora da resposta pós-TACTH haviam apresentado mais de uma complicação ao diagnóstico, enquanto 64,7% dos pacientes que haviam tido resposta não adequada após a indução, obtiveram melhora da resposta pós-TACTH (Tabela 6). Nenhum destes dados obteve significância estatística.

Dez pacientes receberam tratamento de manutenção após o TACTH, quatro com talidomida, três com VTD, dois com lenalidomida e um com VCD. Somente em três destes pacientes houve melhora da intensidade da resposta (um acompanhado na unidade pública e dois na unidade privada). Os pacientes que não foram submetidos ao TACTH não receberam tratamento de manutenção.

6.4 PROGRESSÃO E TRATAMENTO DE RESGATE

Não foram obtidas informações sobre progressão da doença para 15 pacientes do total de 100 pacientes. Cinquenta dos 85 pacientes restantes, 17 (34%) da unidade pública e 33 (66%) da privada apresentaram progressão da doença após a indução ou indução seguida de TACTH (p=0,048, Tabela 8). A mediana de tempo para a ocorrência da progressão foi de 9 meses para os pacientes da unidade privada, e de 11,5 meses nos pacientes acompanhados na unidade pública. O tempo mínimo e máximo para a ocorrência da progressão (Tabela 3) também foi maior nos pacientes da unidade pública (2 e 47 meses e 0 e 43 meses, respectivamente).

O nível de hemoglobina, estratificado segundo a sobrevida até a resposta pós-indução (\leq e $>$ 11 g/dl) mostrou-se fator significativo na progressão. Dentre os que apresentaram progressão da doença, 87,2% (n=41) apresentaram Hb \leq 11 g/dl (p<0,001). Pacientes com

estadiamento de D&S II e III (87,2%) e ISS II e III (71,4%) também apresentaram progressão da doença (p=0,013 e p=0,038, respectivamente). Da mesma forma, apresentaram progressão da doença 57,9% dos pacientes com mais de uma complicação pré-tratamento (p=0,047). A tabela 8 mostra estes dados e outros que não atingiram significância estatística, como progressão em uma maior proporção de pacientes (66,7%) com $\beta 2M > 3,0$ mg/L (p=0,210).

Dentre os pacientes apresentaram progressão da doença destacam-se os que apresentaram medianas menores de albumina ao diagnóstico, p=0,028, assim como os pacientes com medianas maiores de $\beta 2M$, p=0,025 (Tabela 9).

Uma maior proporção de progressão da doença foi observada em pacientes com medianas mais baixas de hemoglobina (Tabela 9) com significância estatística (p=0,001). Os pacientes que apresentaram progressão da doença tiveram níveis mais altos de IgG, menores de IgM, percentuais maiores de plasmócitos na medula óssea ao mielograma, e níveis mais altos da VHS. Nenhum destes dados obteve significância estatística (Tabela 9). O atraso no diagnóstico e o tempo para realização do TACTH não influenciaram a evolução para progressão da doença.

Tabela 8 - Comportamento das variáveis categóricas na progressão da doença em 85 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (continua).

Variável	Categoria	Progressão				p-valor†
		Sim (N=50)		Não (N=35)		
		n	%	n	%	
Origem	Un. Pública	17	34,0	5	14,3	0,048
	Un. Privada	33	66,0	30	85,7	
Sexo	Masculino	23	46,0	15	42,9	0,827
	Feminino	27	54,0	20	57,1	
Raça/Cor	Negro	5	27,8	4	40,0	0,677
	Branco	13	72,2	6	60,0	
IMC	Magro ou Normal	11	25,6	14	43,8	0,246
	Sobrepeso	23	53,5	12	37,5	
	Obeso	9	20,9	6	18,8	
Atraso no diagnóstico	≤ 5 meses	23	46,0	13	37,1	0,505
	> 5 meses	27	54,0	22	62,9	
Hemoglobina	≤ 11 g/dl	41	87,2	15	46,9	<0,001
	> 11 g/dl	6	12,8	17	53,1	
Creatinina	≤ 2 mg/dl	34	81,0	26	86,7	0,750
	> 2 mg/dl	8	19,0	4	13,3	
$\beta 2M$	≤ 3,0 mg/L	12	36,4	16	53,3	0,210
	> 3,0 mg/L	21	63,6	14	46,7	
Componente M	≤ 2,0 g/dl	7	33,3	9	47,4	0,520
	> 2,0 g/dl	14	66,7	10	52,6	

Tabela 8 - Comportamento das variáveis categóricas na progressão da doença em 85 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (conclusão).

Doença óssea	Sim	35	77,8	30	88,2	0,373
	Nao	10	22,2	4	11,8	
% plasmócitos	≤ 40%	16	64,0	9	90,0	0,218
mielograma	> 40%	9	36,0	1	10,0	
Estad. D&S	I	6	12,8	12	38,7	0,013
	II/III	41	87,2	19	61,3	
ISS	I	12	28,6	16	53,3	0,038
	II	14	33,3	10	33,3	
	III	16	38,1	4	13,3	
Complicação pré-tratamento	1	16	42,1	20	69,0	0,047
	Mais de 1	22	57,9	9	31,0	
Resposta pós-indução	Nao adequada	33	68,8	14	53,8	0,218
	Adequada	15	31,2	12	46,2	
TACTH	Sim	18	36,0	15	42,9	0,652
	Nao	32	64,0	20	57,1	

Abreviações: **IMC** - índice de massa corporal; **β2M** - beta-2-microglobulina; **M** - monoclonal; **D&S** - Durie e Salmon; **ISS** - *International Staging System* (Sistema de Estadiamento Internacional); **TACTH** - Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; **Estad**, estadiamento.

† Teste do Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Tabela 9 - Comportamento das variáveis contínuas na progressão da doença em 85 pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Variável	Progressão						p-valor†
	Sim (N=50)			Não (N=35)			
	n	Media-na	Mín-Máx	n	Media-na	Mín-Máx	
Albumina (3,4-5,4 g/dl)	46	3,50	1,50 - 5,20	27	4,10	2,40 - 4,70	0,028
Beta-2-Microglobulina (0,4-2,4 mg/L)	33	3,80	2,10 - 23,70	30	2,85	1,60 - 12,30	0,025
Creatinina (M - 0,7-1,2 mg/dl e F - 0,6-1,1 mg/dl)	42	1,10	0,40 - 9,80	30	0,90	0,50 - 5,49	0,056
Hemoglobina (M - 13 a 18 g/dl e F - 12 a 16 g/dl)	47	9,20	6,40 - 14,80	32	11,65	7,00 - 15,60	0,001
Idade (anos completos)	50	65	33 - 91	35	64	27 - 84	0,535
IgG (650-1600 mg/dl)	33	4370,00	164,00 - 9140,00	27	1670,00	250,00 - 11300,00	0,453
IgM (60-350 mg/dl)	29	20,10	4,00 - 107,00	28	30,30	6,30 - 416,00	0,078
Plasmócitos Biópsia de MO (0-2%)	6	15,00	10,00 - 90,00	11	20,00	0,00 - 50,00	1,000
Plasmócitos Aberrantes Imunofeno da MO (0%)	15	9,00	0,00 - 35,00	12	7,05	1,40 - 31,50	0,864
Plasmócitos Mielograma (0-2%)	25	27,00	0,00 - 75,00	10	13,50	4,30 - 57,00	0,057
VHS (M - até 15 mm/h; F - até 20 mm/h)	30	79,50	17,00 - 145,00	21	39,00	2,00 - 134,00	0,052
Atraso no diagnóstico (meses)	50	6,50	1,00 - 50,00	35	6,00	1,00 - 26,00	0,918
Tempo para realização do TACTH (meses)	18	1,80	0,00 - 31,80	15	2,20	1,30 - 11,90	0,347

Abreviações: **IgG**, imunoglobulina G; **IgM**, imunoglobulina M; **VHS**, velocidade de hemossedimentação; **TACTH**, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

† Método de Mann-Whitney.

Quarenta e nove dos 50 pacientes que progrediram receberam tratamento de resgate, 16 da unidade pública e 33 da privada. Os pacientes receberam de 1 até 9 protocolos diferentes de tratamento, sendo que 15 (30,6%) apenas 1 protocolo e 11 (22,4%) 2 protocolos. Quatro pacientes da unidade pública e 9 da unidade privada receberam 9 protocolos após a progressão. O tratamento mais utilizado na progressão foi o baseado em bortezomibe em 33,3% dos pacientes da unidade pública e em 38,7% na unidade privada. A poliquimioterapia foi utilizada em cinco pacientes e para 10, não havia registro de tratamento após a progressão. Quinze pacientes foram a óbito após a progressão, sete até 6 meses após a progressão. Não houve significância estatística entre as duas unidades para o número e tipo de protocolos utilizados, nem para o tempo do óbito.

6.5 SOBREVIDA ATÉ O ÓBITO

A análise da sobrevida até o óbito foi realizada para os 100 pacientes incluídos no estudo.

Vinte e quatro pacientes foram a óbito durante o período do estudo. As causas do óbito foram informadas em 19 desses pacientes: 9 por progressão da doença, 4 por infecção, 2 por toxicidade do tratamento e 4 por causas não relacionadas ao MM. Para os 5 pacientes restantes que faleceram a causa do óbito não foi relatada. Para outros 24 pacientes não havia informações sobre o óbito.

A mediana de sobrevida dos pacientes foi de 20,8 meses, com valores semelhantes para os pacientes da unidade pública e da unidade privada, $p=0,264$.

A tabela 10 mostra o comportamento dos dados sociodemográficos, o atraso no diagnóstico, dados de laboratório e do tratamento em relação ao óbito. Não houve diferença importante no óbito quanto ao sexo e cor/raça.

A ausência de plasmocitoma extramedular ao diagnóstico esteve associado a aumento da sobrevida ($p=0,020$). Pelo modelo de Cox múltiplo, ajustado pela idade, origem e tipo de protocolo utilizado na indução, os pacientes sem plasmocitoma à apresentação tiveram risco 73% menor de óbito, comparado com os que apresentavam essa lesão.

Tabela 10 - Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo para a sobrevida até o óbito, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (continua).

		Sobrevida até o Óbito									
Variáveis	Categoria	Óbito (N=24) - K-M			Categoria	Óbito Cox Simples			Óbito Cox Múltiplo		
		nº eventos	Mediana (m)	p-valor Log-Rank		HR bruto	IC (95%)	p-valor	HR ajustado*	IC (95%)	p-valor
Sexo	Masc (N=47)	12	NA	0,217							
	Fem (N=53)	12	NA		Fem	0,60	0,27 - 1,35	0,221	0,44	0,18 - 1,07	0,071
Cor/raça	Negro (N=10)	3	NA	0,692							
	Branco (N=22)	7	NA		Branco	0,76	0,20 - 2,95	0,693	0,88	0,21 - 3,73	0,866
IMC (Kg/m ²)	Magro / Normal (N=31)	10	NA	0,268							
	Sobrepeso (N=38)	6	NA		Sobrepeso	0,45	0,16 - 1,23	0,119	0,40	0,13 - 1,21	0,104
	Obeso (N=16)	4	37,8		Obeso	0,86	0,27 - 2,78	0,807	0,76	0,21 - 2,72	0,673
Atraso no diagnóstico (m)	≤ 5 (N=46)	8	NA	0,415							
	> 5 (N=54)	16	NA		> 5	1,42	0,61 - 3,32	0,418	1,65	0,66 - 4,07	0,281
PS (ECOG)	0 a 2 (N=31)	11	41,8	0,442							
	3 a 4 (N=14)	2	NA		3 a 4	0,56	0,12 - 2,53	0,448	0,13	0,02 - 1,17	0,069
Hb (g/dl)	≤ 8,5 (N=27)	9	38,1	0,174							
	> 8,5 (N=66)	14	NA		> 8,5	0,56	0,24 - 1,30	0,180	0,53	0,21 - 1,31	0,166
Creatinina (mg/dl)	≤ 3,5 (N=75)	16	NA	0,025							
	> 3,5 (N=10)	4	35,4		> 3,5	3,39	1,10 - 10,52	0,034	3,10	0,90 - 10,68	0,073
Albumina (g/dl)	≤ 2,5 (N=9)	3	21,6	0,255							
	2,5 a 3,5 (N=30)	5	NA		2,5 a 3,5	0,34	0,08 - 1,41	0,136	0,40	0,09 - 1,80	0,233
	> 3,5 (N=46)	13	NA		> 3,5	0,66	0,19 - 2,33	0,520	0,79	0,21 - 3,04	0,736
β2M (mg/L)	≤ 3,0 (N=32)	4	NA	0,050							
	> 3,0 (N=44)	13	NA		> 3,0	2,86	0,93 - 8,79	0,067	3,13	0,86 - 11,40	0,082
Cálcio mg/dl	≤ 9,0 (N=30)	4	NA	0,266							
	> 9,0 (N=46)	12	NA		> 9,0	1,88	0,61 - 5,84	0,274	1,59	0,50 - 5,09	0,432
DHL	Normal (N=42)	8	NA	0,034							
	Elevado (N=16)	6	35,4		Elevado	3,01	1,04 - 8,75	0,043	2,45	0,64 - 9,39	0,191

Tabela 10 - Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo para a sobrevida até o óbito, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015 (conclusão).

		Sobrevida até o Óbito									
		Óbito (N=24) - K-M			Óbito Cox Simples			Óbito Cox Múltiplo			
Variáveis	Categoria	nº eventos	Mediana (m)	p-valor Log-Rank	Categoria	HR bruto	IC (95%)	p-valor	HR ajustado*	IC (95%)	p-valor
Comp M (g/dl)	≤ 2,0 (N=18)	2	NA	0,249	> 2,0	2,40	0,52 - 11,13	0,264	8,85	0,94 - 83,29	0,057
	> 2,0 (N=27)	9	41.8								
IgG (g/dl)	≤ 1,5 (N=23)	6	NA	0,793	1,5 a 4,0	0,87	0,22 - 3,47	0,839	0,70	0,17 - 2,93	0,628
	1,5 a 4,0 (N=18)	3	NA								
	> 4,0 (N=29)	10	NA								
IgM (mg/dl)	≤ 100 (N=56)	14	NA	0,917	> 100	0,92	0,21 - 4,08	0,917	1,04	0,21 - 5,03	0,962
	> 100 (N=10)	2	NA								
Plasmocitose	≤ 40 (N=26)	2	NA	0,004	> 40	7,93	1,51 - 41,62	0,014	7,72	1,35 - 44,25	0,022
Mielograma (%)	> 40 (N=12)	5	32.8								
Doença Óssea	Sim (N=78)	16	NA	0,227	Não	1,84	0,67 - 5,05	0,234	1,60	0,53 - 4,77	0,403
	Não (N=15)	5	NA								
Plasmocitoma	Sim (N=17)	8	34.5	0,020	Não	0,37	0,16 - 0,89	0,026	0,27	0,10 - 0,75	0,011
Extramedular	Não (N=75)	14	NA								
Estad. D & S	I (N=21)	3	NA	0,260	II/III	1,98	0,59 - 6,68	0,269	3,22	0,73 - 14,22	0,122
ISS	II/III (N=71)	20	NA								
ISS	I (N=30)	3	NA	0,020	II	2,43	0,61 - 9,73	0,210	3,37	0,67 - 16,84	0,139
	II (N=26)	6	NA								
	III (N=28)	10	35.4								
Bisfosfonatos	Ác. Zoled (N=81)	15	NA	0,021	Outro	2,64	0,76 - 9,16	0,127	2,17	0,58 - 8,17	0,252
	Outro (N=4)	3	38.1								
	Não (N=13)	6	24.1								
Nº de prot na indução	1 (N=47)	6	NA	0,157	2	1,72	0,55 - 5,36	0,347	2,20	0,66 - 7,34	0,199
	2 (N=23)	6	NA								
	3 ou + (N=26)	11	41.8								
TACTH	Sim (N=35)	4	NA	0,0008	3 ou +	2,58	0,95 - 7,01	0,063	3,34	0,89 - 12,53	0,073
	Não (N=62)	20	41.8								
Progressão	Sim (N=50)	17	NA	0,404	Não	5,3	1,79 - 15,69	0,002	6,27	1,68 - 23,32	0,006
	Não (N=35)	6	NA								

Abreviações: K-M, Kaplan-Meier; m, meses; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; PS, performance status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Hb, hemoglobina; β2M, beta-2-microglobulina; DHL, desidrogenase láctica; Comp M, componente monoclonal; IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; Esta D & S, estadiamento de Durie & Salmon; ISS, International Staging System; Ác. Zoled, ácido zoledrônico; Prot, protocolo; TACTH, transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas. NA: Não foi possível calcular a mediana, uma vez que mais de 50% estavam vivos ao fim do estudo. * HR ajustado por idade, origem (unidade pública ou privada) e tipo de protocolo utilizado na indução

O estadiamento pelo ISS apresentou associação com o óbito no estudo. Os pacientes no estágio III tiveram risco quase 6 vezes maior de morte comparado com os do estágio I quando ajustado. O uso de bisfosfonatos junto com o tratamento principal, especialmente o ácido zoledrônico, exerceu efeito protetor nos pacientes, com aumento do tempo até o óbito ($p=0,021$); os indivíduos que não utilizaram essa classe de drogas tiveram um risco 1,8 maior de óbito do que os que receberam o ácido zoledrônico. Os pacientes com DHL elevado tiveram 2 vezes mais risco de óbito comparado com os que apresentaram níveis normais no modelo simples, porém não apresentaram diferença quando ajustado por idade, origem e tipo de protocolo. No entanto, os indivíduos com níveis normais de DHL (Figura 14) não atingiram a mediana de sobrevida, comparados aos com níveis elevados ($p=0,034$).

A realização do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) exerceu proteção em relação ao óbito (Tabela 10). Os pacientes que não foram submetidos ao TACTH tiveram um risco de óbito 5,2 vezes maior do que os que passaram pelo procedimento, no modelo ajustado ($p=0,006$). Vinte pacientes que não foram submetidos ao TACTH tiveram uma mediana de sobrevida até o óbito de 41,8 meses, ao passo que apenas quatro pacientes submetidos ao TACTH, faleceram. Nesse grupo a mediana de sobrevida não foi atingida, $p=0,0008$ (Figura 15).

Dentre as variáveis contínuas categorizadas após a análise dos gráficos construídos com as funções suavizadoras (*splines*), com dados ao diagnóstico, destacam-se as duas primeiras com significância estatística (Tabela 10): **i) creatinina** - os pacientes com níveis acima de 3,5 mg/dl tiveram um risco 2,4 vezes maior de falecer; a mediana de sobrevida nestes pacientes foi de 35,4 meses enquanto os pacientes com creatinina $\leq 3,5$ mg/dl não atingiram a mediana de sobrevida, $p=0,025$ (Figura 16); **ii) percentual de plasmócitos na MO ao mielograma** - os pacientes com $\leq 40\%$ ao diagnóstico não atingiram a mediana de sobrevida comparados aos com $> 40\%$, $p=0,004$ (Figura 17). Estes pacientes tiveram risco 6,7 vezes maior de óbito no modelo ajustado por idade, origem e tipo de protocolo na indução, $p=0,022$.

Embora sem significância estatística, as demais variáveis sugerem o comportamento a seguir (Tabela 10): **iii) hemoglobina** (Figura 18) - os indivíduos com níveis acima de 8,5 g/dl tiveram 47% menos risco de óbito (HR ajustado 0,53 IC 95% 0,21-1,31); **iv) albumina** (Figura 19) - níveis acima de 3,5 g/dl exerceram efeito protetor quanto ao óbito (HR ajustado 0,79 IC 95% 0,21-3,04); **v) beta-2-microglobulina** (Figura 20) - risco de óbito 3 vezes maior para os pacientes com níveis acima de 3,0 mg/L (HR ajustado 3,13 IC 95% 0,86-11,40); **vi) cálcio** (Figura 21) - risco aumentado de óbito em 1,5 vez em indivíduos com níveis acima de 9,0 mg/dl (HR ajustado 1,59 IC 95% 0,50-5,09); **vii) componente M** (Figura 22) - risco muito aumentado

de ir a óbito (quase 9 vezes, $p=0,05$) em pacientes com mais de 2,0 g/dl de proteína monoclonal já ao diagnóstico (HR ajustado 8,85 IC 95% 0,94-83,29); **viii) IgG** (Figura 23) - risco aumentado de óbito (50% maior) em pacientes com níveis acima de 4,0 g/dl (HR ajustado 1,50 IC 95% 0,53-4,28); e **ix) atraso no diagnóstico** (Figura 24) - os pacientes diagnosticados após 5 meses do início dos sintomas apresentaram risco de morrer 65% vezes maior do que os diagnosticados até 5 meses.

Figura 14 - Curvas de Kaplan-Meier até o óbito, estratificadas por nível normal ou elevado de DHL.

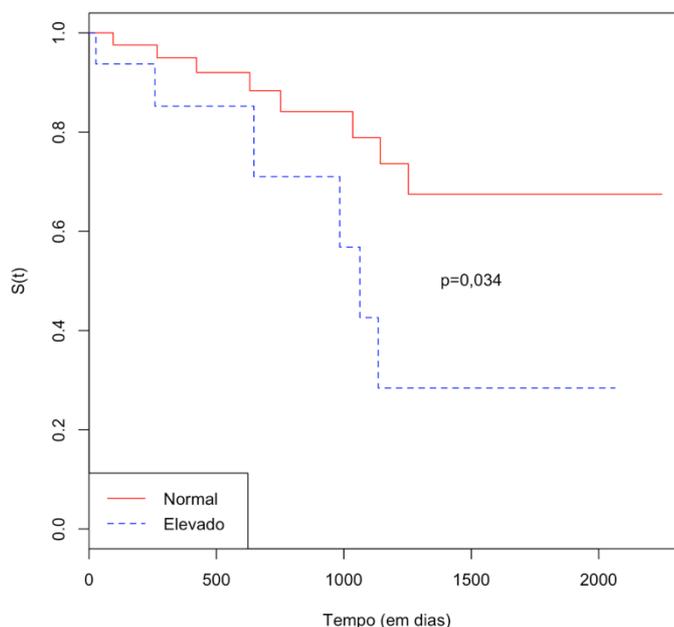


Figura 15 - Curvas de Kaplan-Meier até o óbito, estratificadas por realização ou não do TACTH.

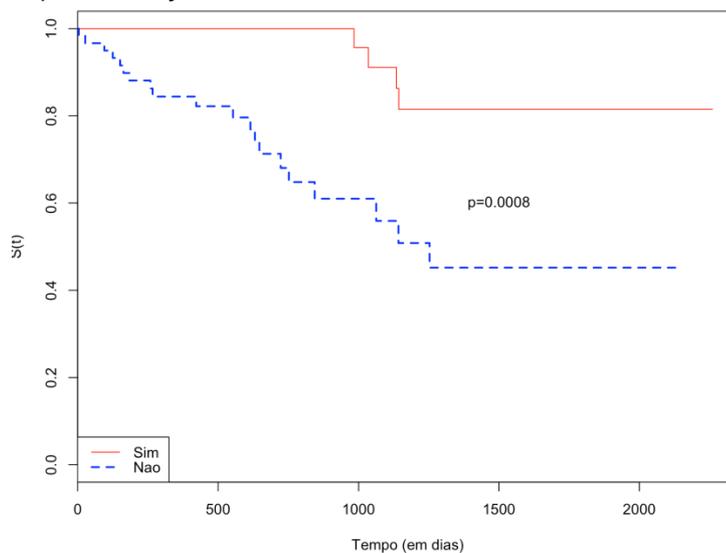


Figura 16 - Curvas de Kaplan-Meier até o óbito estratificadas pelo nível de creatinina sérica ao diagnóstico.

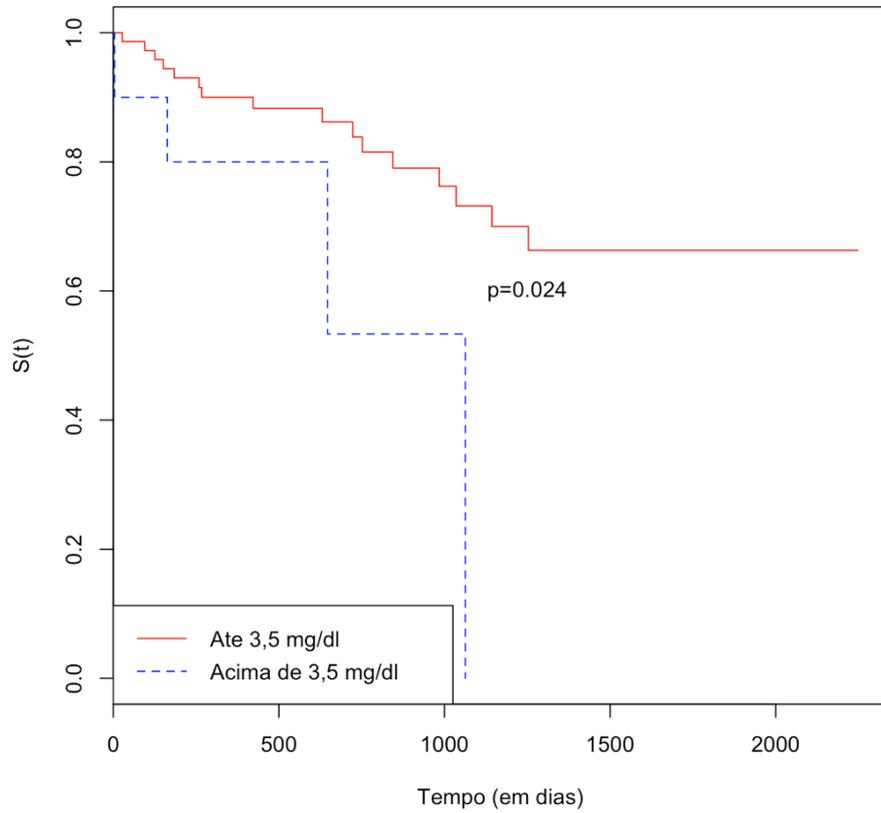


Figura 17 - Curvas de Kaplan-Meier até o óbito estratificadas pelo percentual de plasmócitos na medula óssea ao mielograma.

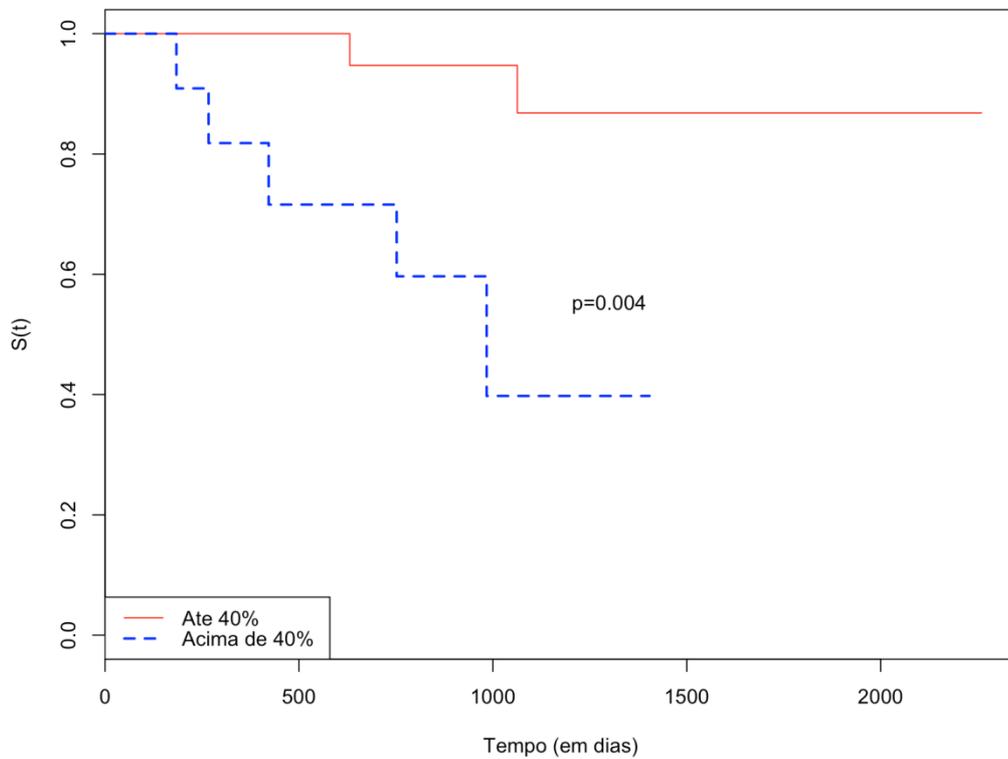


Figura 18 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo a hemoglobina ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

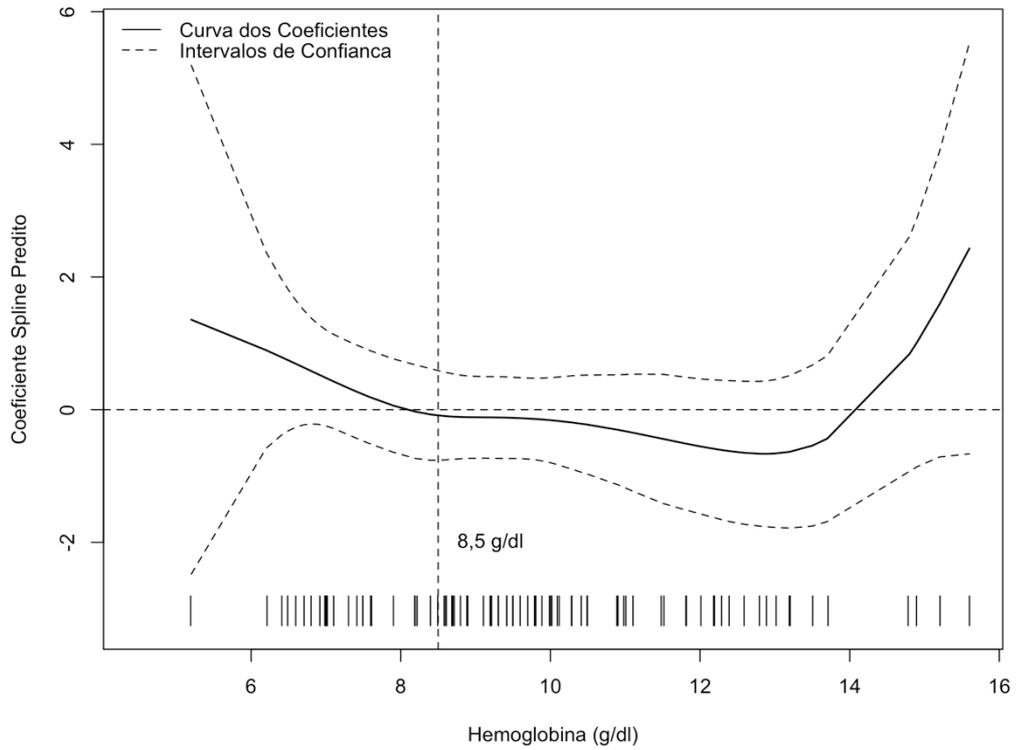


Figura 19 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo a albumina ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

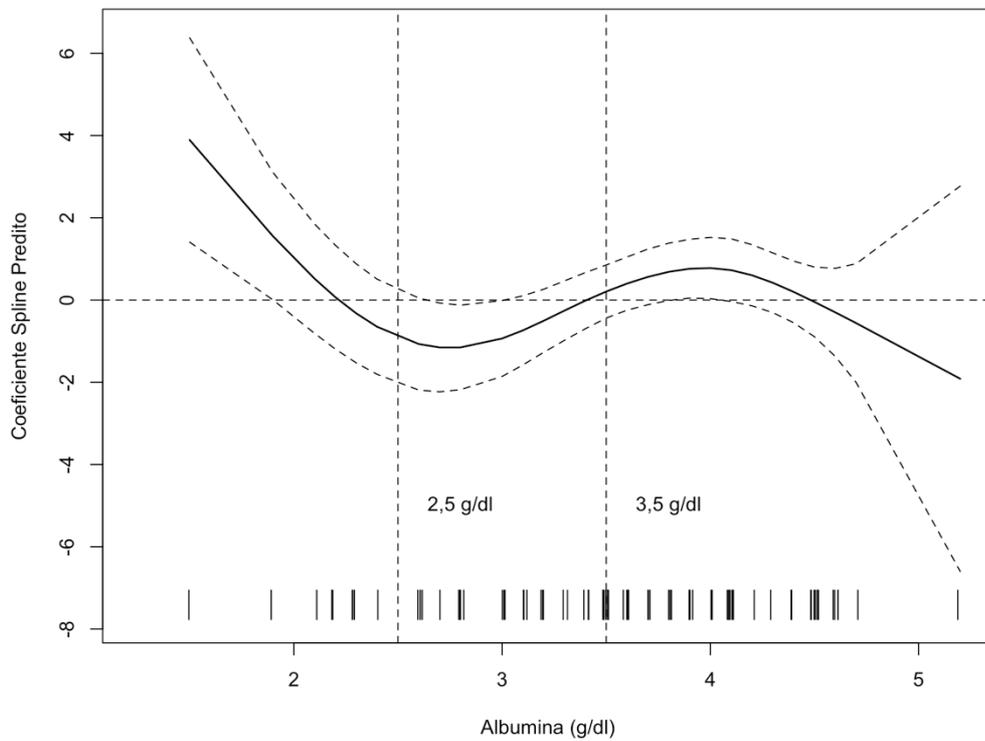


Figura 20 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo a beta-2-microglobulina ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

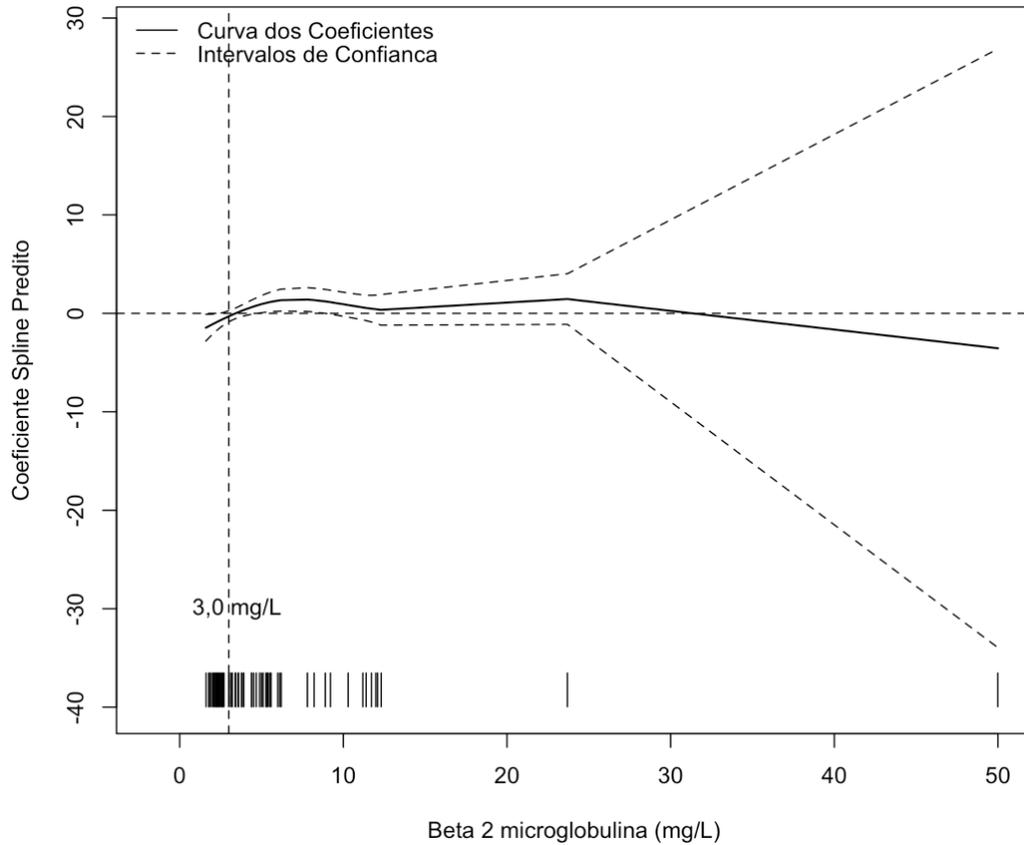


Figura 21 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o cálcio sérico ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

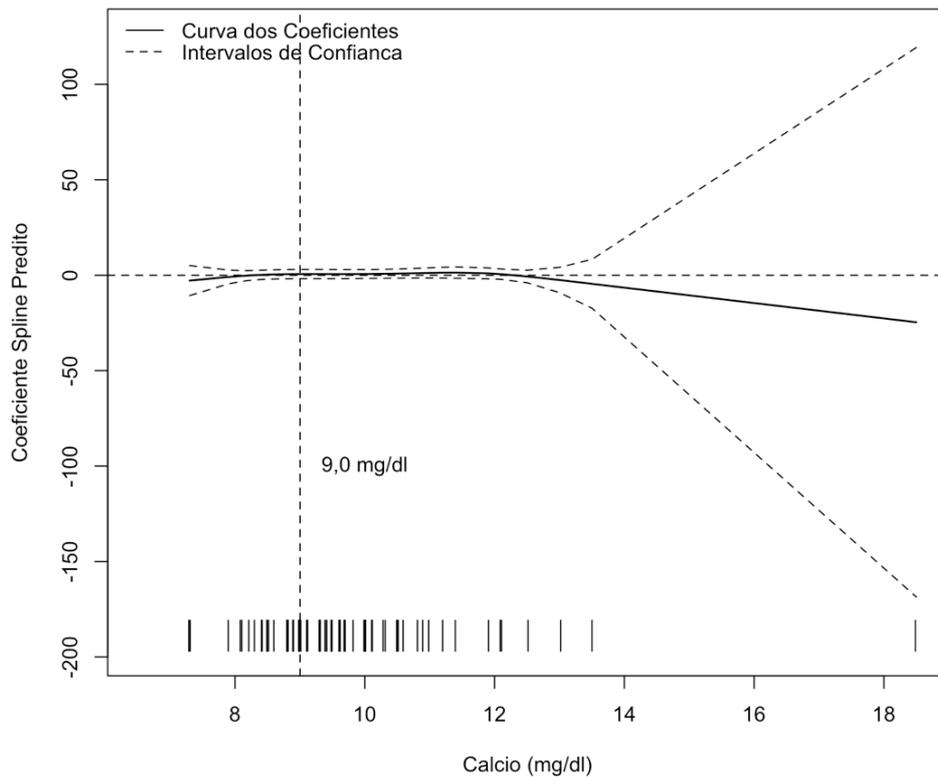


Figura 22 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o componente M ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

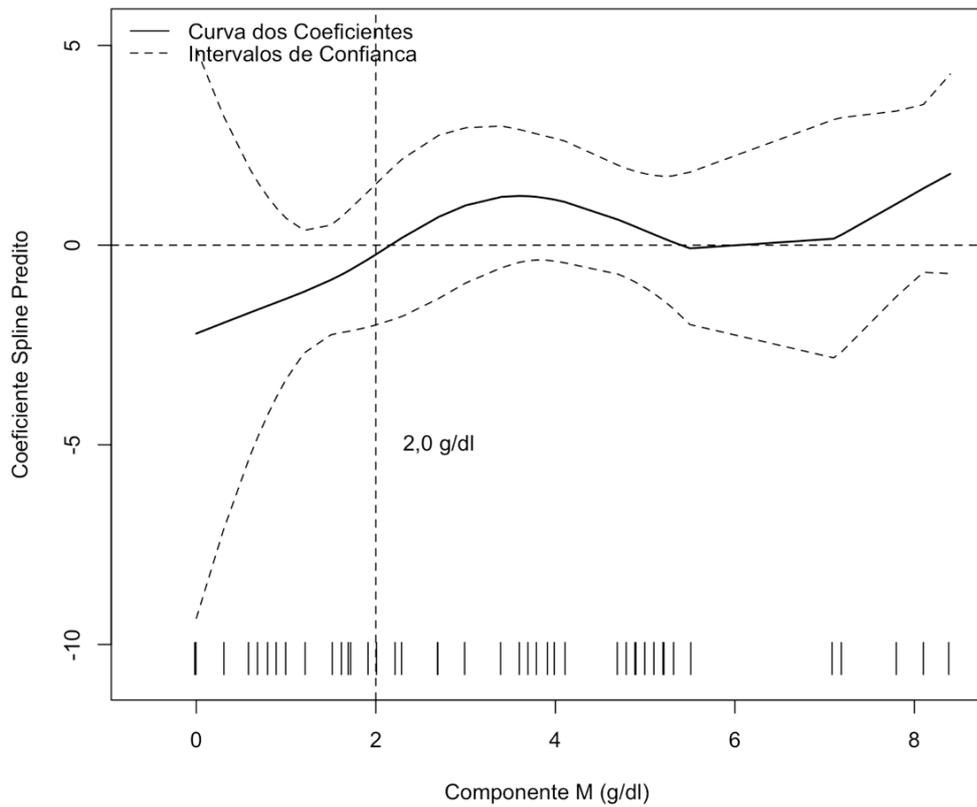


Figura 23 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o nível sérico de IgG ao diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.

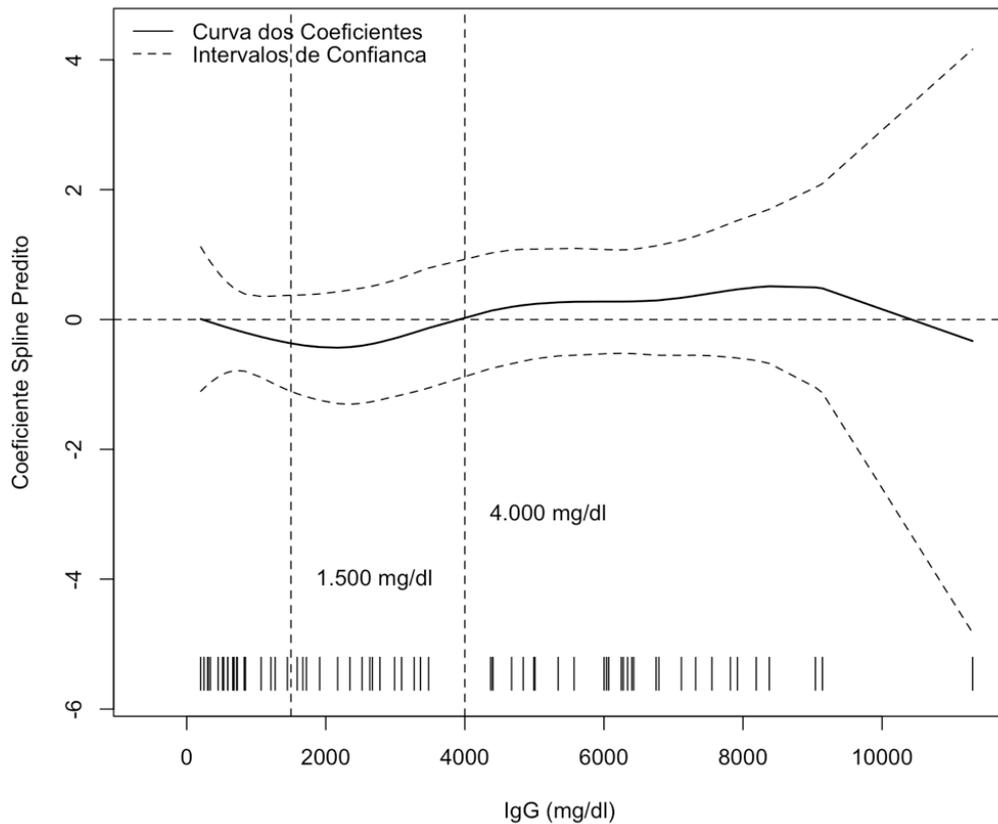
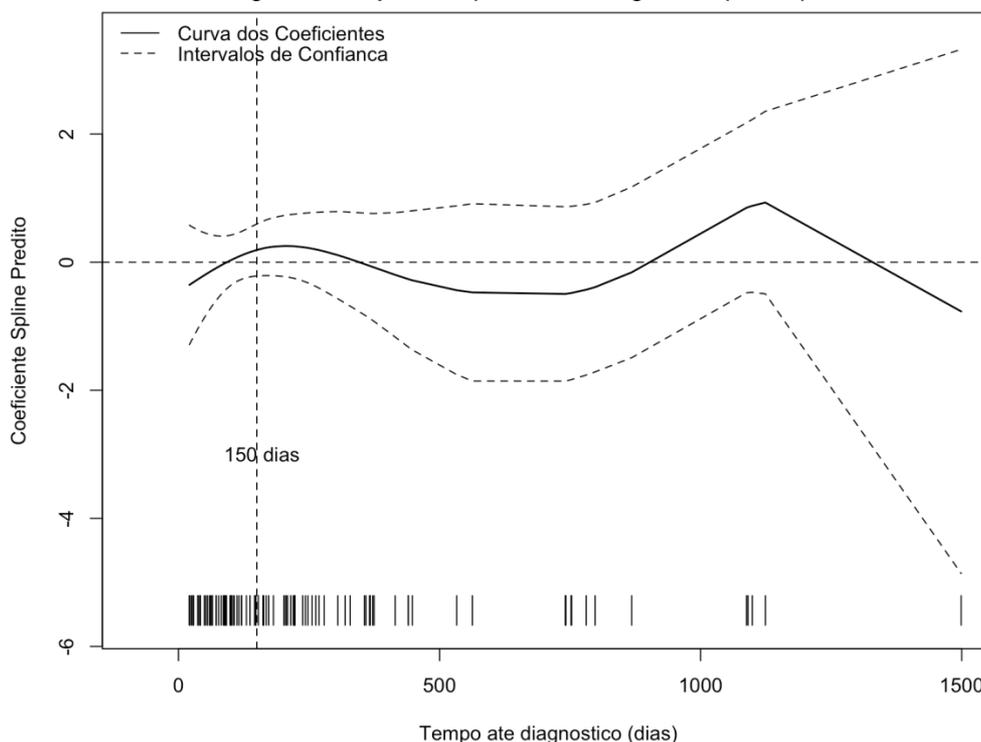


Figura 24 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo atraso no diagnóstico, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo.



O estadiamento de Durie & Salmon não demonstrou significância estatística quanto ao óbito, mas houve um risco 2,2 vezes maior do evento nos indivíduos nos estágios II/III (HR ajustado 3,22 IC 95% 0,73-14,22).

O modelo de Cox ajustado por idade, origem e tipo de protocolo na indução sugeriu um risco aumentado de óbito nos pacientes que utilizaram 2 e 3 ou mais protocolos na indução, comparados com os que utilizaram apenas 1, mas não houve significância estatística (Tabela 10).

O teste de proporcionalidade global pelo cálculo de resíduos de Schoenfeld não mostrou rejeição da proporcionalidade para nenhum dos modelos ajustados (Gráficos no Apêndice C).

Mais de 95% dos pacientes que faleceram encontravam-se com resposta não adequada na última consulta, a maioria com progressão da doença. Dentre os que continuavam vivos até o fim do estudo, a maior percentual (31,8%) era de pacientes em RC.

6.6 COMPLICAÇÕES ANTES DO TRATAMENTO

A partir da análise dos gráficos das funções de suavizadoras de cada variável (hemoglobina e creatinina), ajustadas por idade, origem e tipo de protocolo, foram determinados novos pontos de corte, a princípio diferentes dos pontos de corte tradicionais

empregados (abaixo e acima de 10 g/dl para hemoglobina e acima e abaixo de 2 mg/dl do estadiamento de Durie & Salmon).

No modelo construído para a resposta não adequada, com 80 pacientes, foi determinado para a hemoglobina (Figura 25), o ponto de corte 11,0 g/dl. Para a creatinina o ponto de corte permaneceu em 2 mg/dl (Figura 26).

Figura 25 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada, segundo a hemoglobina, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo na indução.

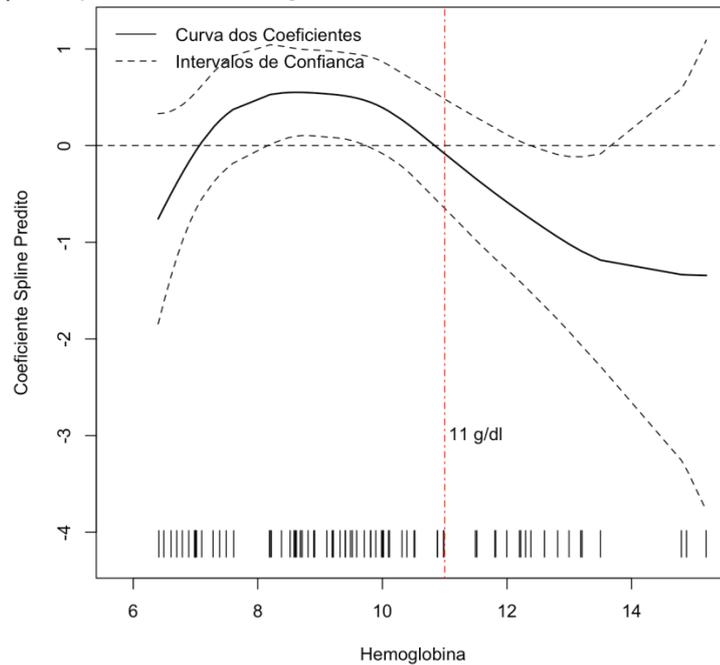
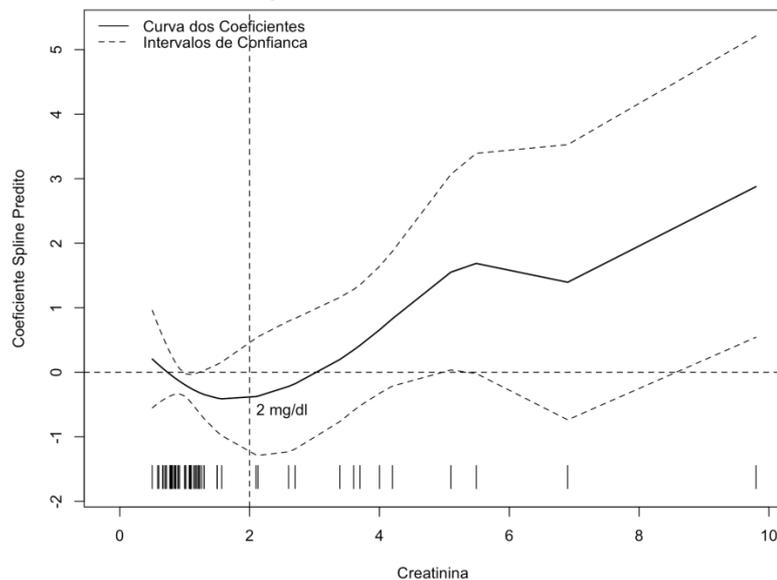


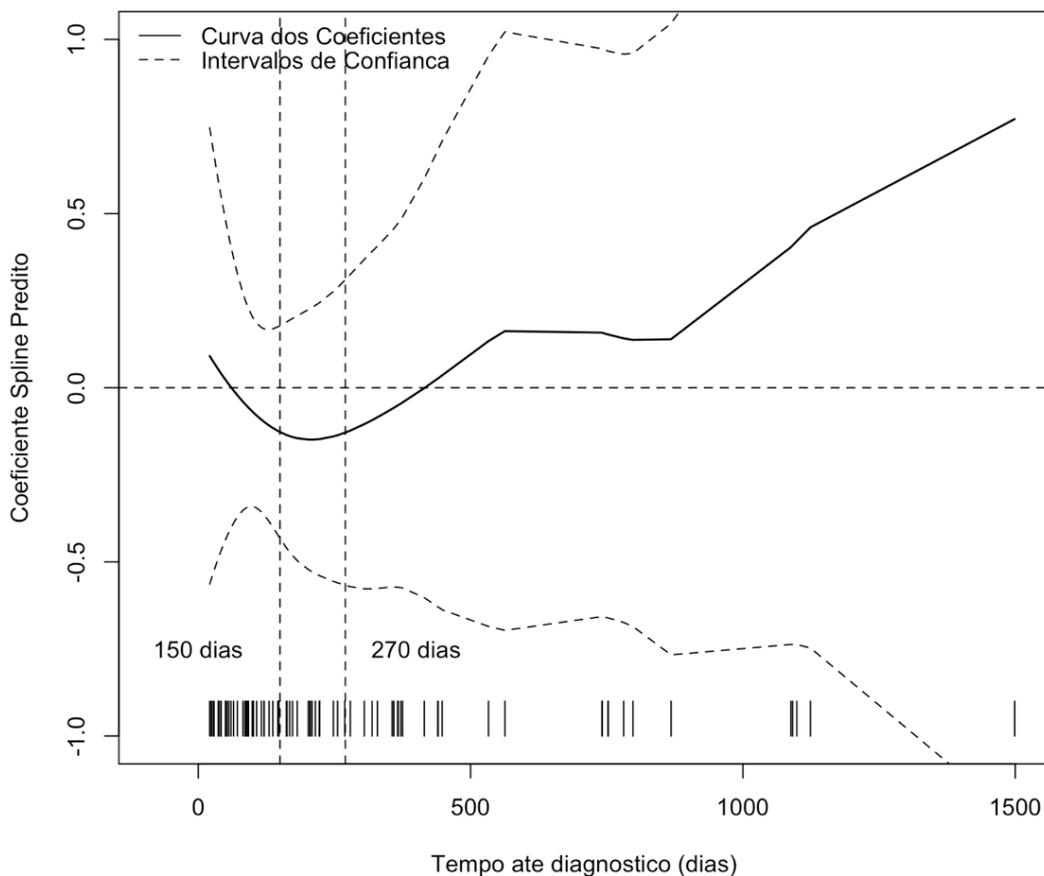
Figura 26 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada, segundo a creatinina, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo na indução.



A tabela 11 mostra a comparação do efeito da variável complicações pré-tratamento construída com os valores tradicionais (Hb menor ou maior que 10 g/dl; creatinina menor ou maior que 2 mg/dl e presença de doença óssea) com o efeito da nova variável com os novos pontos de corte para hemoglobina e creatinina, para os 80 pacientes avaliados para a resposta pós-indução.

Embora sem significância estatística em ambos os modelos, houve um aumento discreto no número de pacientes (30% a mais) com duas ou mais complicações utilizando o corte de 11 g/d para a hemoglobina. Esses pacientes tiveram uma mediana de tempo menor até a resposta não adequada. Da mesma forma, esses pacientes tiveram um risco 50% maior de falha ao tratamento, no modelo de Cox ajustado por idade, origem e tipo de protocolo utilizado na indução (HR 1,52 IC 0,75-2,09) (Figura 27).

Figura 27 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até a resposta não adequada, segundo o atraso no diagnóstico, ajustada por idade, origem e tipo de protocolo na indução.



O efeito das variáveis de número de complicações pré-tratamento com pontos de corte tradicionais e com novos pontos foi avaliado também no tempo até o óbito (n=100, Tabela 12).

Tabela 11 - Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo em função da sobrevida até a resposta não adequada pós-indução, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo, comparando as duas variáveis de complicações pré-tratamento, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Complicações Pré-Tratamento versus Resposta Não Adequada											
Variáveis	Categoria	Resp NA (N=51) - K-M			Categoria	Resp NA Cox Simples			Resp NA Cox Múltiplo		
		nº eventos	Mediana	p-valor		HR bruto	IC (95%)	p-valor	HR ajustado*	IC (95%)	p-valor
			(meses)	Log-Rank							
Complicações pré-tratamento valores tradicionais *	Até 1 (N=33)	20	11,5	0,893							
	2 ou mais (N=31)	18	10,3		2 ou mais	1,05	0,55 - 2,00	0,893	1,32	0,67 - 2,62	0,423
Complicações pré-tratamento valores do estudo**	Até 1 (N=25)	13	14,2	0,362							
	2 ou mais (N=39)	25	9,9		2 ou mais	1,37	0,69 - 2,71	0,364	1,52	0,75 - 3,09	0,244

Abreviações: **Resp**, resposta; **NA**, não adequada; **HR**, Hazard Ratio; **IC**, intervalo de confiança.

* Hemoglobina menor ou maior que 10 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea

** Hemoglobina menor ou maior que 11 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea

Tabela 12 - Método de Kaplan-Meier, Cox simples e múltiplo em função da sobrevida até o óbito, ajustado por idade, origem e tipo de protocolo, comparando as duas variáveis de complicações pré-tratamento, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Complicações Pré-Tratamento versus Sobrevida Até o Óbito											
Variáveis	Categoria	Resp NA (N=24) - K-M			Categoria	Resp NA Cox Simples			Resp NA Cox Múltiplo		
		nº eventos	Mediana	p-valor		HR bruto	IC (95%)	p-valor	HR ajustado*	IC (95%)	p-valor
			(meses)	Log-Rank							
Complicações pré-tratamento valores tradicionais *	Até 1 (N=40)	8	NA	0,756							
	2 ou mais (N=38)	10	NA		2 ou mais	1,16	0,46 - 2,94	0,756	1,61	0,57 - 4,58	0,372
Complicações pré-tratamento valores do estudo**	Até 1 (N=31)	5	NA	0,280							
	2 ou mais (N=47)	13	NA		2 ou mais	1,37	0,47 - 3,86	0,550	1,90	0,60 - 5,97	0,272

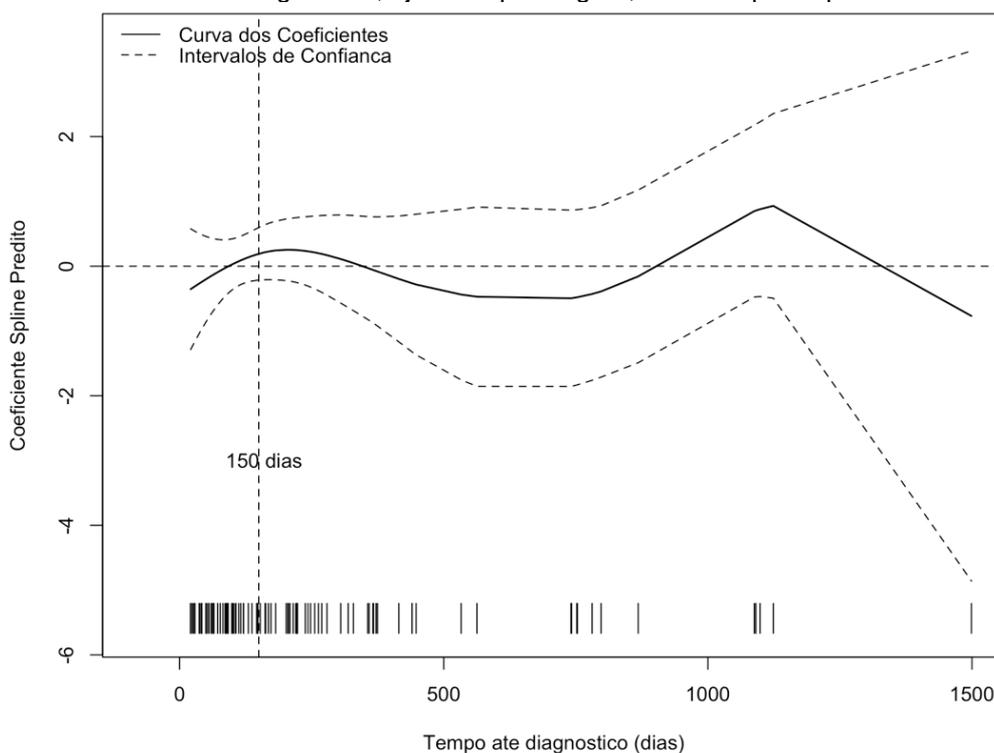
Abreviações: **HR**, Hazard Ratio; **IC**, intervalo de confiança.

* Hemoglobina menor ou maior que 10 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea.

** Hemoglobina menor ou maior que 11 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença ó

A nova variável com o novo ponto de corte mostrou um aumento no número de pacientes com duas ou mais complicações, mas, da mesma forma que a variável com os valores tradicionais, nenhum dos pacientes com uma ou mais de uma complicação atingiu a mediana de sobrevida. No modelo múltiplo ajustado por idade, origem e tipo de protocolo utilizado na indução houve um risco 90% maior de óbito para os indivíduos com duas ou mais complicações (HR 1,90 IC 95% 0,60-5,97), porém sem significância estatística. A Figura 28 mostra o gráfico do modelo de Cox múltiplo para esta variável.

Figura 28 - Modelo semi paramétrico de Cox do tempo até o óbito segundo o atraso no diagnóstico, ajustado por origem, idade e tipo de protocolo.



Finalmente a quantidade de complicações até o diagnóstico, a partir dos valores do estudo, comparada com a mesma variável com os valores tradicionais, foi avaliada em relação ao atraso para o diagnóstico, estratificado para a construção do modelo de resposta não adequada pós indução (Tabela 13). As mesmas variáveis foram comparadas com o atraso para o diagnóstico que foi observado na análise da sobrevida até o óbito (Tabela 14). Nos dois casos não foi encontrada associação das complicações ao atraso no diagnóstico.

Tabela 13 - Variáveis de complicações pré-tratamento, em relação ao atraso no diagnóstico, no modelo de sobrevivida até a resposta não adequada, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Variável	Categoria	Atraso no diagnóstico (meses)						p-valor
		≤ 5 m (N=35)		5 a 9 m (N=16)		> 9 m (N=29)		
		n	%	n	%	n	%	
Complicações ao diagnóstico	Ate 1	12	44,4	7	53,8	14	58,3	0,602
Valores Tradicionais*	Mais de 1	15	55,6	6	46,2	10	41,7	
Complicações ao diagnóstico	Ate 1	9	33,3	7	53,8	9	37,5	0,451
Valores de corte do estudo**	Mais de 1	18	66,7	6	46,2	15	62,5	

* Hemoglobina menor ou maior que 10 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea.

** Hemoglobina menor ou maior que 11 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea.

Tabela 14 - Variáveis de complicações pré-tratamento, em relação ao atraso no diagnóstico, no modelo de sobrevivida até o óbito, em pacientes com Mieloma Múltiplo. Rio de Janeiro, 2010-2015.

Variável	Categoria	Atraso no diagnóstico (meses)				p-valor
		≤ 5 m (N=35)		> 5 m (N=45)		
		n	%	n	%	
Complicações ao diagnóstico	Ate 1	12	44,4	21	56,8	0,448
Valores Tradicionais*	Mais de 1	15	55,6	16	43,2	
Complicações ao diagnóstico	Ate 1	9	33,3	16	43,2	0,450
Valores de corte do estudo**	Mais de 1	18	66,7	21	56,8	

* Hemoglobina menor ou maior que 10 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea.

** Hemoglobina menor ou maior que 11 g/dl; Creatinina menor ou maior que 2 mg/dl; presença de doença óssea.

7 DISCUSSÃO

A presente coorte retrospectiva avaliou a associação entre o tempo para o diagnóstico do MM e o aparecimento de fatores de risco clínicos e laboratoriais. Embora tenha sido detectada significância estatística na diferença do atraso no diagnóstico entre os pacientes da unidade pública e da privada, essa significância não foi detectada para os pacientes que foram diagnosticados em estágios mais avançados da doença. O estudo evidenciou, no entanto, a associação de níveis baixos de Hb, de ambos os sistemas de estadiamento e do percentual de plasmócitos na medula óssea ao diagnóstico, dentre outras variáveis, com a sobrevida até a falha da indução, a progressão da doença e a sobrevida até o óbito.

A partir das evidências do atraso no diagnóstico em outros países e em nosso meio, este estudo com 100 pacientes procurou quantificar este atraso e suas consequências nos vários desfechos da doença, dentre eles a sobrevida até a resposta não adequada ao tratamento de indução, e a sobrevida até o óbito. Foram ainda analisadas as variáveis associadas à melhora (ou não) da intensidade da resposta após o transplante autólogo de medula óssea e as associadas à progressão da doença durante o estudo. Em seguida procurou identificar a associação da quantidade de complicações pré-tratamento com os desfechos acima.

A mediana de idade encontrada na coorte foi de 67 anos para ambos os sexos (62 na unidade pública e 69 na unidade privada), valores similares aos dados do *National Cancer Institute* (EUA) em 2015, com medianas de 62 a 69 anos (NCI, 2017). Um estudo anterior desenvolvido no Brasil, com dados de pacientes de 1998 a 2004, encontrou idade mediana de idade de 60,5 anos, inferior ao presente estudo (HUNGRIA et al, 2008). Dados consolidados do Ministério da Saúde, entre 2000 e 2005, entretanto, mostram uma incidência maior de casos de MM entre 75 e 79 anos (CÂNCER no Brasil, 2010).

A coorte foi constituída mais de brancos do que de negros (68,8% vs 31,2% no grupo total). Estes números contrastam com os dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) do NCI de 2000, publicados por Alexander et al (2007) que, atualizados para o período de 2009 a 2013 (NCI, 2017), mostram o dobro da incidência de MM por 100.000 pessoas para os pacientes de raça/cor negra comparados com os de raça/cor branca (15,7 versus 7,7 para homens, e 11,5 versus 4,5 para mulheres). No estudo com indivíduos brasileiros, conduzido por Hungria et al (2008), houve clara predominância da etnia caucasiana (83,3%) comparada com as etnias africanas (15,8%). Em um outro grande estudo observacional multicêntrico (HUNGRIA et al, 2017) conduzido em 5 países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, México e Peru), apenas 6% da totalidade dos pacientes (n=51) tinham

ancestralidade africana; a maioria tinha ancestralidade mista, incluindo mulatos (41,8%, n=356), mais compatível com a miscigenação encontrada no nosso país.

No presente estudo os pacientes brancos tiveram risco 84% menor do que os pacientes negros de falha ao tratamento. Estudos conduzidos nos EUA mostram pior resposta ao tratamento e maior risco de óbitos na população negra, comparada com a caucasiana (WAXMAN et al, 2010). Não foram encontrados estudos brasileiros investigando o efeito raça/cor nos vários desfechos, em pacientes com MM. No presente estudo, não houve significância estatística da raça/cor na melhora da resposta após o TACTH, na progressão da doença ou no risco de óbito.

Quase dois terços dos pacientes incluídos no estudo tinham sobrepeso ou eram obesos ao diagnóstico (64,3% na unidade pública e 63,4% na unidade privada). Dados semelhantes foram encontrados por Calle et al (2003) em vários tipos de neoplasias (63,4% que faleceram tinham pelo menos sobrepeso), e por Vogl et al (2011) onde 73,1% dos pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade ao diagnóstico. O IMC não apresentou associação com a falha ao tratamento no presente estudo. Uma proporção maior de pacientes com sobrepeso e obesidade não apresentou melhora da resposta ao TACTH, mas, tal como para a sobrevida até o óbito, os dados não foram significativos.

Como visto em seções anteriores, os vários fatores de risco com efeitos na resposta ao tratamento, na progressão e no óbito, têm sido investigados de forma isolada ou agrupados, formando as chamadas complicações do MM antes do tratamento (SAN-MIGUEL; GARCIA-SANZ, 2005). No presente estudo os diferentes dados clínicos e laboratoriais estiveram associados a riscos diferenciados de acordo com o desfecho estudado.

No estudo, mais de 80% de todo o grupo já apresentava doença óssea. Por conta da heterogeneidade dos registros, não foi possível estabelecer uma gradação do número ou gravidade das lesões ósseas. Dessa forma não foi possível estabelecer significância estatística desta variável para nenhum dos desfechos estudados. Esta variável foi posteriormente agregada à anemia e à insuficiência renal compondo as complicações pré-tratamento (ver abaixo).

O plasmocitoma extramedular ao diagnóstico, reconhecidamente um fator de mau prognóstico no MM (BLADÉ et al, 2011), esteve associado ao atraso no diagnóstico, no presente estudo, sendo diagnosticado em maior proporção nos pacientes com doença mais avançada. No presente estudo, a ausência deste tipo de lesão esteve associada a uma diminuição importante do risco de óbito e aumento da sobrevida. A ausência de plasmocitomas extramedulares ao diagnóstico também conferiu risco menor de resposta não adequada, mas

não houve significância estatística. CHEN et al (2012) avaliaram 42 pacientes com plasmocitomas extramedulares, dos quais 26 já apresentavam a lesão ao diagnóstico e apresentaram doença mais agressiva e sobrevida menor. Lee et al (2015) avaliaram 275 pacientes com MM dos quais 54 apresentavam plasmocitoma extramedular ao diagnóstico e diferença significativamente pior da sobrevida livre de doença e da sobrevida global nesses pacientes. Outros autores (VARETONI, et al, 2010; BLADÉ et al, 2011) já haviam demonstrado que os pacientes que se apresentam ou que evoluem com plasmocitomas de partes moles associados a MM têm geralmente uma sobrevida livre de progressão menor, em torno de 18 meses. O TACTH, nos pacientes elegíveis e o tratamento com bortezomibe nos não elegíveis anularam o impacto negativo dessas lesões no prognóstico (LEE et al, 2015). Estes dados demonstram que o plasmocitoma extramedular, além de ser um sinal clínico de falha ao tratamento, encontra-se associado a um mau prognóstico quando detectado no diagnóstico.

Mais da metade dos pacientes da unidade pública tiveram níveis de DHL elevados ao diagnóstico corroborando sua importância como fator de risco, o que o levou recentemente a ser incorporado ao sistema de estadiamento ISS revisado, R-ISS (Palumbo et al (2015), não utilizado no presente estudo. Houve um risco maior de falha ao tratamento para quem apresentou níveis elevados. Mais pacientes com níveis de DHL normais obtiveram melhora da resposta pós-TACTH e risco maior de óbito nos pacientes com DHL elevado. Nenhum destes dados teve, no entanto, significância estatística. Em um estudo que fez a reavaliação de marcadores prognóstico do MM, incluindo o estadiamento, a relação das cadeias leves livres e a DHL, Maltezas et al (2013) verificaram que a DHL anormal foi um dos preditores de sobrevida nesses pacientes. O estudo de Kiba et al (2014) também demonstrou que níveis elevados de DHL tiveram valor prognóstico independente para a sobrevida global, mas não para a sobrevida livre de doença. Os dados do presente estudo sugerem, portanto, que níveis elevados de DHL ao diagnóstico sinalizam a presença de doença mais agressiva e piores desfechos.

A maioria dos pacientes encontrava-se anêmica ao diagnóstico. Pacientes com níveis de hemoglobina (Hb) ≤ 11 g/dl tiveram um risco 56% maior de resposta não adequada e 87,2% destes pacientes apresentaram progressão da doença durante o estudo. Cabe ressaltar que desde a publicação do estadiamento de D&S, o corte em 10 g/dl de Hb (critério para o estágio I) tem sido utilizado na maioria dos estudos. No presente estudo, um nível de Hb discretamente maior (11 g/dl) discriminou grupos de comportamentos diferentes quanto à falha terapêutica e à progressão da doença. Entretanto, o nível de hemoglobina $> 8,5$ g/dl foi suficiente para reduzir

o risco de óbito, embora sem significância estatística. Portanto, a dosagem de Hb, quando verificada separadamente é capaz de discriminar pacientes com maior ou menor risco prognóstico.

Os pacientes com níveis mais elevados de creatinina, > 3,5 mg/dl, tiveram maior risco de óbito de forma significativa no modelo simples de Cox. Acima de 2,0 mg/dl (corte utilizado no estadiamento de D&S, DURIE; SALMON, 1975) os pacientes já apresentaram um risco maior de resposta não adequada embora sem diferença significativa. Os achados deste corte sugerem, portanto, a associação da insuficiência renal com o óbito, embora uma proporção considerável desses pacientes venha apresentando reversão desse quadro com o uso das novas drogas (bortezomibe e lenalidomida) nos protocolos mais recentes de tratamento (DIMOPOULOS et al, 2010; LEUNG; BEHRENS, 2012).

Os níveis de beta-2-microglobulina (β 2M) e de albumina compõem os critérios do ISS (GREIPP et al, 2005) e já foram avaliados de forma isolada como fatores de risco, antes da publicação do ISS (GREIPP et al, 1993).

Uma maior proporção de pacientes com níveis acima de 2,4 mg/L de β 2M apresentaram progressão da doença de forma significativa. No entanto, pacientes com níveis de β 2M acima da normalidade (2,4 mg/L) e de 3,0 mg/L tiveram maior risco de falha ao tratamento e óbito, respectivamente, mas sem significância estatística, no presente estudo.

Embora o ISS determine valores de albumina \geq 3,5 g/dl para o estágio I, valores acima de 2,8 g/dl neste estudo sugerem diminuição do risco de falha ao tratamento, e acima de 2,5 g/dl, diminuição do risco de óbito, ambos sem significância estatística. Da mesma forma que com a β 2M, um maior número de pacientes com medianas mais baixas de albumina apresentaram progressão do MM durante o estudo.

Os resultados encontrados para as duas variáveis acima estão em concordância com os encontrados para o ISS. Na presente coorte, a imensa maioria dos pacientes (78% na unidade pública) já se apresentou nos estágios mais tardios no estadiamento pelo ISS, estando associada à progressão da doença e ao óbito. Os incluídos no estágio II apresentaram risco maior de falha comparados com os do estágio I. A mediana da sobrevida dos pacientes do estágio III do presente estudo foi de 35,4 meses, não tendo sido atingida nos estágios I e II. Dados semelhantes foram encontrados por Hungria et al (2008) que encontraram 79,9% dos pacientes nos estágios II e III do ISS, mediana de sobrevida de 26 meses em pacientes no estágio III, e de 33,9 meses no estudo da América Latina (HUNGRIA et al, 2017). Em um outro estudo multicêntrico, Cohen et al (2016) demonstraram associação da falha primária de resposta ao bortezomibe em

pacientes com ISS III e outros fatores. Este estudo confirma mais uma vez, a utilidade do ISS como sistema de estadiamento do MM que, juntos com a β 2M e albumina isoladas são variáveis preditivas de progressão da doença. Levando-se em conta a diferença média de 11 anos (6 a 17 anos) nas datas de início e fim deste estudo e o de Hungria et al (2008), os dados apontam para a contínua necessidade de aprimoramento do diagnóstico do MM.

Desde a publicação do Sistema Internacional de Estadiamento (ISS) por Greipp et al (2005), o estadiamento de Durie & Salmon (D&S) é cada vez menos utilizado nas diversas publicações internacionais. As diretrizes para o diagnóstico, estadiamento e tratamento do MM publicados pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) por Moreau et al (2013) e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2017), não mais citam o estadiamento de D&S, mas apenas o ISS (e mais recentemente o R-ISS) como sistema a ser empregado. Hungria et al (2017) no estudo observacional de pacientes com MM da América Latina, no entanto, avaliaram os dois sistemas de estadiamento, encontrando 90,5% dos pacientes nos estágios II + III de D&S. No presente estudo 77,1% dos pacientes foram incluídos nesses estágios e apresentaram uma mediana de sobrevida até a falha de tratamento 7,8 meses menor do que os pacientes no estágio I, além de um risco maior de resposta não adequada e de óbito. Mas, tal como o ISS, o estadiamento de D&S foi um forte preditor de progressão da doença para os pacientes nos estágios II e III.

Apesar de ser um dos componentes do acrônimo CRAB, mandatório para o diagnóstico do MM, a maioria dos pacientes do estudo apresentou cálcio sérico em níveis normais ao diagnóstico, não havendo associação desta variável com os desfechos avaliados.

Na coorte estudada, pacientes com níveis de componente M $> 3,5$ g/dl tiveram risco 2 vezes maior de falha ao tratamento do que os que apresentavam níveis $\leq 1,5$ g/dl. Níveis mais baixos (2 g/dl) estiveram associados a um risco quase oito vezes maior de óbito. No artigo original que propõe o ISS como novo sistema de estadiamento, Greipp et al (2005) propuseram uma lista de 15 possíveis fatores prognósticos, baseada no HR e na representatividade da cada variável dentre os 10.750 pacientes incluídos no estudo. O tamanho do componente M aparece na 13ª posição, com uma mediana de 3,9 g/dl, não sendo incluída na proposta final (que incluiu apenas a β 2M e a albumina). Apesar de isoladamente não ser reconhecida com fator importante para o prognóstico (SAN-MIGUEL; GARCIA-SANZ; GUTIÉRREZ, 2013), nesta coorte a quantificação da proteína monoclonal ao diagnóstico, independente da classe da imunoglobulina (IgG ou IgA), esteve fortemente associada a falha do tratamento ($\geq 3,5$ g/dl) e ao óbito (≥ 2 g/dl). Não houve relação com a resposta pós-TACTH ou a progressão.

Não houve diferença apreciável na dosagem de IgG entre os pacientes das duas unidades. Embora sem significância estatística, níveis acima de 1,6 g/dl aumentaram o risco de falha ao tratamento e, acima de 4 g/dl, o risco de óbito. Acima deste último patamar houve também maior número de pacientes que apresentaram progressão da doença. Portanto, este estudo identificou níveis de IgG, associados a piores desfechos, menores do que os propostos pelos critérios do estadiamento de Durie & Salmon, com níveis < 5 g/dl no estágio I e > 7 g/dl no estágio III (DURIE; SALMON, 1975).

Níveis menores de IgM ao diagnóstico, quadro conhecido como imunoparesia, foram encontrados nos indivíduos da unidade pública. Esta alteração já foi associada à progressão de plasmocitomas solitários, GMSI e MM assintomático para MM sintomático em outros estudos (KATODRITOU et al, 2014; CHERRY et al, 2013; SORRIG et al, 2016). No presente estudo níveis acima já de 30 mg/dl conferiram efeito protetor, com risco 45% menor de falha ao tratamento e menor proporção de progressão da doença, ambos sem significância estatística. Não houve interferência da variável na resposta pós-TACTH ou no risco de óbito.

Os pacientes com percentual de plasmócitos no mielograma > 30% tiveram risco 3 vezes maior de falha ao tratamento, e os com > 40%, 6 vezes mais risco de óbito. Medianas em torno de 27% de plasmocitose medular estiveram associadas a mais casos de progressão da doença. Como já destacado previamente, a proporção de células plasmáticas na MO pode refletir a carga tumoral (SAN-MIGUEL; GARCIA-SANZ; GUTIÉRRE, 2013), e pode estar associada a uma pior sobrevida (PALUMBO, et al, 2007; PAIVA, et al, 2009). Mesmo sendo considerado pouco útil como fator prognóstico por alguns autores (FONSECA et al, 2002; RAJKUMAR et al, 2001), a determinação da plasmocitose medular, neste estudo, sugeriu a presença de doença mais avançada com pior resposta ao tratamento de indução, e maior risco de óbito quando em níveis mais elevados.

O uso de bisfosfonatos como tratamento complementar no MM, tem se mostrado fundamental na diminuição dos eventos ósseos (BERENSON et al, 2011; TERPOS; ROODMAN; DIMOPOULOS, 2013). Estudos anteriores já haviam demonstrado a melhora na sobrevida global em pacientes que receberam drogas desta classe, especialmente o ácido zoledrônico (LIPTON et al, 2007; TERPOS et al, 2009). Neste estudo, a não utilização de bisfosfonatos, especialmente o ácido zoledrônico, esteve associado a um maior risco de óbito (p=0,049), mas não aos outros desfechos, possivelmente associada a maior frequência de insuficiência renal nestes pacientes.

O uso de um número maior de protocolos de indução na unidade pública, encontrado neste estudo, ocorreu possivelmente pela necessidade de continuar tratando os pacientes que permaneciam ainda com sua doença em atividade após o tratamento anterior. No modelo de Cox múltiplo, controlado por idade, origem do paciente e tipo de protocolo utilizado na indução, quem usou 3 ou mais protocolos teve risco 22% menor de resposta não adequada. Este efeito protetor, no entanto, não se refletiu no risco de óbito que foi 2,3 vezes maior neste grupo, embora sem significância estatística. Estes dados sugerem que os pacientes que necessitaram de mais tratamento apresentaram doença mais agressiva, com tendência à refratariedade. Esta variável não foi importante para a resposta pós-TACTH e para a progressão da doença.

Os protocolos mais utilizados em ambas as unidades foram os baseados em bortezomibe com poucos pacientes utilizando tratamentos baseados em melfalano, em imunomoduladores (talidomida e lenalidomida) ou em outras medicações orais (dexametasona e ciclofosfamida). O tipo de protocolo utilizado não era um dos objetivos de análise do estudo. O dado foi utilizado como variável de controle para os modelos de sobrevida.

Na maioria das neoplasias hematológicas, como os linfomas e alguns tipos de leucemias agudas, o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) é utilizado como tratamento de resgate dos pacientes, em caso de recaída. No MM, no entanto, este procedimento faz parte do tratamento de primeira linha da doença (MCELWAIN; POWLES, 1983; ATTAL et al, 1996; CHILD et al, 2003; PALUMBO; ANDERSON, 2011; PALUMBO; CAVALLO, 2012). Pacientes com menos de 70 anos e sem comorbidades graves são elegíveis ao TACTH, preferencialmente após obterem resposta adequada ao tratamento de indução (RPMB ou RC) (PALUMBO; ANDERSON, 2011; PALUMBO et al, 2014; NCCN, 2017).

O tempo para realização do TACTH foi significativamente diferente nas duas unidades ($p=0,014$) com uma mediana de espera quase quatro vezes maior na unidade pública. A escassez de instituições públicas que realizam TACTH no Rio de Janeiro, situação que vem ocorrendo há alguns anos, é o responsável pela diferença acima. Apesar da diferença, não houve associação desta variável com resposta pós-TACTH, progressão ou óbito, neste estudo.

Cerca de um terço dos pacientes de ambas as instituições foram submetidos ao TACTH. Além dos dados já destacados na melhora da resposta pós-TACTH, houve forte correlação deste procedimento com o óbito para os pacientes que não realizaram o procedimento, no presente estudo. Desde a publicação de estudo randomizado por Attal et al (1996) que demonstrou melhor resposta, aumento da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global no grupo de pacientes que recebeu TACTH, outros estudos têm demonstrado resultados semelhantes

(PALUMBO et al 2014). Com o aparecimento das chamadas novas drogas nos últimos 15 anos (talidomida, lenalidomida e o bortezomibe), houve o questionamento se o TACTH ainda seria necessário no tratamento de primeira linha da doença. Nesse sentido, Palumbo e Cavallo (2012) demonstraram que o TACTH permanecia como um componente necessário para a obtenção da RC e uma sobrevida livre de progressão maior. Cabe ressaltar que a lenalidomida continua sem aprovação para uso em nosso país até a presente data (março de 2017), apesar de largamente utilizada em centros da América do Norte e Europa, bem como na maioria dos países da América do Sul, há mais de uma década. Este fato introduz certa dificuldade de comparação entre as séries brasileiras e internacionais de análise de resposta e de sobrevida. De acordo com o NCCN (2017) o TACTH continua indicado após o tratamento de indução (bem como na progressão ou em doença refratária). Na coorte avaliada o TACTH teve papel importante na melhora da resposta e prevenção do óbito nos pacientes com doença mais avançada.

No presente estudo apenas dez pacientes receberam tratamento de manutenção, todos após o TACTH, quatro com talidomida, quatro com bortezomibe e dois com lenalidomida. Esta última droga aguarda ainda liberação para uso em nosso país, até a presente data (março de 2017). Não foi possível avaliar a resposta após a manutenção em função do pequeno número de pacientes que receberam este tratamento.

O desenvolvimento e uso de novos agentes biológicos e quimioterápicos na última década levou a uma melhora importante no prognóstico dos pacientes com Mieloma Múltiplo. No entanto, quase todos os pacientes irão apresentar recaída ao longo do curso da doença. Laubach et al (2016) em nome do IMWG faz recomendações específicas para o tratamento da primeira e segunda recaídas, bem como a indicação de um segundo TACTH ou transplante alogênico para pacientes com doença refratária e agressiva.

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2017) relacionam 25 combinações de 12 diferentes drogas (6 delas ainda não disponíveis no Brasil até março de 2017) como opções de tratamento para os pacientes recaídos, dentre quimioterápicos, agentes biológicos, imunomoduladores, anticorpos monoclonais e corticoides. A poliquimioterapia ainda é utilizada, principalmente nos centros que não dispõem ainda da maior parte das drogas acima.

Na coorte estudada a Hb, a $\beta 2M$, a albumina e os estadiamentos de D&S e ISS estiveram relacionados à ocorrência de progressão durante o estudo. Os protocolos baseados em bortezomibe foram utilizados na recaída em 17 dos 49 pacientes de ambas as instituições, e cinco receberam poliquimioterapia. Pouco mais de 50% dos pacientes receberam até dois

tratamentos diferentes, mas 13 foram tratados com nove protocolos diferentes, sugerindo a presença de doença altamente refratária. Quinze pacientes faleceram durante o estudo após a progressão, com uma mediana de sobrevida de 11 meses. Em um resumo de estudos Laubach et al (2016) mostram medianas de sobrevida pós-recaída variando de 18 a 36 meses ou mais. Estes dados apontam para a contínua defasagem de disponibilidade de novas drogas em nosso meio, em relação a outros centros, com conseqüente limitação do manejo de pacientes com doença refratária.

O atraso para o diagnóstico foi significativamente maior ($p=0,048$) nos pacientes atendidos na unidade pública do que na unidade privada (mediana de 9 e de 5 meses, respectivamente). Como descrito por Lyratzopoulos et al (2015) é possível dividir o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, em duas categorias: i) do primeiro sintoma relacionado à doença até a visita ao primeiro médico, e ii) o tempo decorrido dessa primeira consulta até o diagnóstico com um especialista (geralmente um hematologista). Devido à natureza retrospectiva da coorte não foi possível determinar a primeira parte deste tempo embora sejam comuns os relatos de consultas com médicos generalistas, ortopedistas, reumatologistas ou de outras especialidades até o encaminhamento final ao especialista. Assumindo, portanto, tempos equivalentes na disposição dos pacientes procurarem auxílio médico, tanto para os atendidos na unidade pública, como na unidade privada, é possível que o acesso à primeira consulta seja o responsável por esta diferença, quase duas vezes maior na unidade pública.

Apesar de um risco 33% maior de falha terapêutica para os pacientes diagnosticados com atraso superior a 9 meses, não houve associação clara dessa variável com a resposta não adequada. O estudo mostrou também um risco ainda maior de falha ao tratamento, pelo modelo de Cox múltiplo, para os pacientes diagnosticados entre 5 e 9 meses de atraso, possivelmente relacionado ao número de pacientes nesta categoria ($n=16$), quase a metade do que os diagnosticados após 9 meses ($n=29$).

Os pacientes que apresentaram medianas de tempo mais elevadas de atraso no diagnóstico foram os que mais se beneficiaram da melhora da resposta pós-TACTH. Este dado está em consonância com: **i)** a melhora da resposta em quase dois terços dos pacientes que haviam obtido resposta não adequada à indução; e **ii)** melhora da resposta em 66,7% dos pacientes que apresentaram mais de uma complicação ao diagnóstico. Embora sem significância estatística estes dados corroboram a importância do TACTH no tratamento de primeira linha do MM.

Estes achados são de suma importância quando analisamos os dados referentes aos pacientes atendidos na unidade pública. A mediana do tempo e o tempo máximo para a realização do procedimento foram cerca de quatro vezes maior do que os da unidade privada, mas na comparação entre os que obtiveram, ou não, melhora da resposta, não houve significância estatística quanto a esta variável. Não houve também associação do atraso no diagnóstico com a progressão da doença nem com a sobrevivência até o óbito.

A nova variável complicações pré-tratamento, utilizando os dados retirados do estudo (hemoglobina \leq ou $>$ 11 g/dl, creatinina \leq ou $>$ 2 mg/dl e presença de doença óssea) apresentou melhor sensibilidade do que a construída com os valores tradicionais (Hb \leq ou $>$ 10 g/dl e mesmos valores para creatinina e doença óssea). Tanto na avaliação para a falha do tratamento como para o óbito, mais pacientes tiveram 2 ou mais complicações.

Os pacientes com 2 ou mais complicações apresentaram uma mediana de 9,9 meses enquanto os com 1 complicação, 14,2 meses até a falha do tratamento. Para o óbito as medianas não foram atingidas em nenhuma das duas categorias. Houve, porém, um risco aumentado de falha e de óbito para quem teve 2 ou 3 complicações. Nenhum desses dados obteve significância estatística.

Comparando as variáveis de complicações com o atraso no diagnóstico, tanto na estratificação obtida no modelo de resposta não adequada (\leq 5 meses, entre 5 e 9 meses e $>$ 9 meses), como na obtida no modelo do óbito (\leq ou $>$ 5 meses), mais pacientes tiveram pelo menos uma complicação quando foram diagnosticados acima de 5 meses do início dos sintomas (37 de 64 pacientes, 57,8%).

Embora sem significância estatística, os dados do estudo sugerem que atrasos de 5 meses desde o início do primeiro sintoma, já seriam suficientes para aumentar o risco de falha ao tratamento e de óbito nos pacientes com mieloma múltiplo.

Por terem sido coletados dados de pacientes atendidos em uma unidade de saúde pública e em uma unidade privada por profissionais que atuam em ambos os setores, uma possível limitação seria a ocorrência de diferença entre esses grupos, provavelmente devido à infraestrutura e ao encaminhamento tardio dos pacientes para consultas e consequente diagnóstico, na unidade pública. Embora tenha-se observado diferenças relevantes entre as unidades, o estudo incluiu ajuste pela origem do paciente a fim de contornar esse efeito. Uma outra limitação refere-se à grande heterogeneidade dos registros dos dados clínicos e laboratoriais nos prontuários, em ambas as instituições. O pequeno tamanho amostral em algumas variáveis pode ter prejudicado a realização de alguns testes estatísticos, além de ter

impedido a realização de modelos de Cox com muitas variáveis. Procurou-se contornar essa limitação realizando o ajuste dos modelos por três variáveis principais (idade, origem do paciente e tipo de protocolo utilizado na indução). A interpretação dos achados deve ser feita, portanto, à luz dessas ressalvas.

Este estudo observacional de vida real mostrou, no entanto, dados relevantes da prática clínica de pacientes com MM e procurou identificar fatores de risco de utilidade prática no atendimento desses pacientes.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo procurou-se determinar os fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo, atendidos em duas unidades de saúde na cidade do Rio de Janeiro.

Partindo-se das evidências que é frequente o atraso no diagnóstico do MM na prática clínica, o estudo demonstrou atraso significativamente maior nos pacientes atendidos na unidade pública do que na unidade privada.

Na avaliação da resposta não adequada pós-indução, foram significativos níveis baixos de Hb, percentual elevado de plasmócitos na medula óssea e o estadiamentos de D&S e ISS.

A melhora da resposta pós-TACTH foi mais evidente nos pacientes com mais tempo de atraso no diagnóstico, nos que tiveram resposta não adequada e nos pacientes com IMC abaixo do normal e normal.

No desenvolvimento de progressão da doença foram importantes o nível de hemoglobina, ambos os sistemas de estadiamento, bem como isoladamente a β 2M e a albumina sérica que compõem o ISS.

Houve maior risco de óbito para os pacientes que não se submeteram ao TACTH, e os que tinham, ao diagnóstico: percentuais elevados de plasmócitos na medula óssea, plasmocitoma extramedular e níveis elevados de creatinina. Também os que não fizeram uso de bisfosfonatos durante o tratamento e os que foram incluídos nos estágios mais avançados do ISS tiveram maior risco de óbito.

O estudo também sugeriu associação do maior número de complicações ao diagnóstico (anemia, insuficiência renal e doença óssea) com os desfechos acima, embora sem significância estatística. Na construção desta variável, um nível de hemoglobina pouco abaixo do normal (12 g/dl), foi capaz de detectar um maior número de pacientes em risco. O nível de creatinina foi o mesmo utilizado pelos estudos tradicionais. Mas, em virtude dos dados muito heterogêneos, não foi possível estabelecer graus diferentes de doença óssea o que possivelmente contribuiu para a ausência de associação.

Finalmente, a demonstração que apenas 5 meses de atraso no diagnóstico esteve associado ao aparecimento de sinais clínicos e laboratoriais de doença avançada, aponta para a necessidade de investigação das possíveis causas implicadas nesse atraso. A maior dificuldade de acesso a consultas na rede pública e a ausência da educação continuada, levando a menor suspeita diagnóstica de Mieloma Múltiplo, seriam duas possibilidades sugeridas.

Este estudo observacional analisou dados de uma grande coorte de pacientes com MM atendidos em duas unidades de saúde na cidade do Rio de Janeiro, procurando identificar fatores de risco ao diagnóstico, isolados ou combinados, que possam alertar para a possibilidade de desfechos desfavoráveis.

Evidenciou a existência de diferentes fatores de risco para cada desfecho desfavorável relacionado ao tratamento, progressão ou óbito, além de sugerir um ponto de corte alternativo para a definição de anemia na avaliação das complicações antes do tratamento.

Esse estudo sugere ainda a necessidade de atenção contínua a fim de reduzir o atraso no diagnóstico do MM, principalmente na unidade pública. Estudos futuros com coortes maiores devem ser realizadas para confirmar os achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, D. A. et al. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer*, EUA, v. 120, p. 40-61, 2007.

ALEXANIAN, R. et al. Remission Maintenance Therapy for Multiple Myeloma. *Arch Inter Med*, EUA, v. 135, p. 147-152, 1975.

ALEXANIAN, R. et al. Unmaintained Remissions in Multiple Myeloma. *Blood*, EUA, v. 51, n. 6, p. 1005-1011, 1978.

ANAGNOSTOPOULOS, A. et al. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol*, Grécia, v. 75, p. 370-375, 2005.

ANDERSON, H. et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer*, Reino Unido, v. 71, n. 2, p. 326-330, 1995.

ATLAS ONLINE DE MORTALIDADE. Inca. Disponível em <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml>> Acesso em 08 de janeiro de 2017.

ATTAL, M. et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, EUA, v. 335, p. 91-7, 1996.

ATTAL, M. et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*, EUA, v. 108, n. 10, p. 3289-3294, 2006.

AUGUSTSON, Bradley et al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*, EUA, v. 23, p. 9219-9226, 2005.

BADROS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*, EUA, v. 24, p. 945-952, 2006.

BAKER, A. et al. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. *Blood*, EUA, v. 121, n. 6, p. 3147-3152, 2013.

BARLOGIE, B. et al. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med*, EUA, v. 110, n. 7, p. 521-5, 1 abr 1989.

BARTEL, T. B. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 114, p. 2068-2076, 2009.

BASHIR, Q. et al. Predictors of Prolonged Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Am J Hematol*, EUA, v. 87, n. 3, p. 272-276, 2012.

BATAILLE, R.; GRENIER, J.; SANY, J. Unexpected normal serum beta-microglobulin (B2M) levels in multiple myeloma. *Anticancer Res, EUA*, v. 7, n. 3, Pt B, p. 513-515, Maio-Jun, 1987.

BAZ, R. et al. Recombinant Human Erythropoietin Is Associated with Increased Overall Survival in Patients with Multiple Myeloma. *Acta Haematol, Suíça*, v. 117, p. 162-167, 2007.

BENCE JONES, H. Papers on chemical pathology; Prefaced by the Gulstonian Lectures at the Royal College of Physicians, 1846. Lecture III. *Lancet, EUA*, v. 2, p. 88-92, 1847.

BELCH, A. et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer, Reino Unido*, v. 57, p. 94-99, 1988.

BENSINGER, W. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Hemat Oncol Clin N Am, EUA*, v. 28, p. 891-902, 2014.

BLADÉ, J. et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol, EUA*, v. 29, n. 28, p. 3805-12, 2011.

BLIMARK, C. et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica, Itália*, v. 100, n. 1, p. 107-113, 2015.

BOCCADORO, M. et al. Multiple myeloma: beta-2-microglobulin is not a useful follow-up parameter. *Acta Haematol, Suíça*, v. 82, n. 3, p. 122-5, 1989.

BRENNER, H.; GONDOS, A.; PULTE, D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood, EUA*, v. 111, n. 5, p. 2521-6, 2008.

BRINGHEN, S. et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood, EUA*, v. 116, n. 23, p. 4745-4753, 2010.

BROWN, L.M. et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes & Control, EUA*, v. 12, n. 2, p. 117-25, 2001.

CAERS, J. et al. The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica, Italy*, v. 99, p. 629-637, 2014.

CALLE, E. E. et al. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med, EUA*, v. 348, p. 1625-38, 2003.

CANCER DETECTION AND PRIMARY CARE... REVISITED. Editorial. Disponível em <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(12\)70247-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(12)70247-4.pdf)> Acesso em 16 de agosto de 2015.

CÂNCER NO BRASIL - Registros de Base Populacional. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/>> Acesso em 21 de fevereiro de 2016.

CARBONE, P.P.; KELLERHOUSE, L.E.; GEHAN, E.A. Plasmacytic myeloma. A study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients. *Am J Med*, EUA, v. 42, p. 937-48, 1967.

CAVÉ, H. et al. Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, EUA, v. 339, n. 9, p. 591-8, 1998.

CAVO, M. et al. A Phase III study of Double Autotransplantation Incorporating Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) or Thalidomide-Dexamethasone (TD) for multiple myeloma: superior clinical outcomes with VTD compared to TD. *ASH Annual Meeting Abstracts*, v. 114, p. 351, 2009.

CAVO, M. et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 120, n. 1, p. 9-19, 2012.

CHEN, HF. et al. Extramedullary plasmacytoma in the presence of multiple myeloma: clinical correlates and prognostic relevance. *Onco Targets Ther*, China, v. 5, p. 329-34, 2012.

CHERRY, B. M. et al. Immunoparesis and monoclonal gammopathy of undetermined significance are disassociated in advanced age. *Am J Hematol*, EUA, v. 88, p. 89-92, 2013.

CHILD, J.A. et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, EUA, v. 348, p. 1875-83, 2003.

CHOON-KEE, L. et al. DTPACE: An Effective, Novel Combination Chemotherapy With Thalidomide for Previously Treated Patients With Myeloma. *J Clin Oncol*, EUA, v. 21, p. 2732-2739, 2003.

CID RUZAFÁ, J. et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, EUA, v. 25, p. 871-9, 2016.

COHEN, Y. C. et al. Primary failure of bortezomib in newly diagnosed multiple myeloma – understanding the magnitude, predictors, and significance. *Leukemia & Lymphoma*, Reino Unido, v. 57, n. 6, p. 1382-8, 2016.

COLEMAN, R. et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: Clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev*, EUA, v. 34, n. 7, p. 629-639, 2008.

CORRADINI, P. et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 102, p. 1927-1929, 2003.

COSTA, G. et al. Melphalan and prednisone: An effective combination for the treatment of multiple myeloma. *Am J Med*, EUA, v. 54, p. 589-99, 1973.

COSTELLO, C. An update on the role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*, EUA, v. 8, n. 1, p. 28-37, 2017.

COXON, F.; THOMPSON, K.; ROGERS, M. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol*, England, v. 6, p. 307-312, 2006.

CREACH, K.M. et al. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, EUA, v. 73, p. 789-794, 2009.

CUZICK, J. et al. Long-term prognostic value of serum p2 microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol*, Reino Unido, v. 75, p. 506-510, 1990.

DATASUS. Disponível em
<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em 12 de dezembro de 2015.

DIMOPOULOS, M. A. et al. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med*, EUA, v. 115, n. 12, p. 931-5, 15 dez 1991.

DIMOPOULOS, M.A. et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol*, EUA, v. 10, p. 587-590, 1992.

DIMOPOULOS, M. A. et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) Is Active and Well Tolerated in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma With Moderately Impaired Renal Function, and Results in Reversal of Renal Impairment: Cohort Analysis of the Phase III VISTA Study. *J Clin Oncol*, EUA, v. 27, p. 6086-6093, 2009.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Reversibility of Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma Treated With Bortezomib-Based Regimens: Identification of Predictive Factors. *Clin Lymph Myeloma*, v. 9, p. 302-6, 2009.

DIMOPOULOS, M.A. et al. Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma. A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, EUA, v. 28, n. 33, p. 4976-4984, 20 nov 2010.

DIMOPOULOS, M.A. et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, EUA, v. 117, n. 18, p. 4701-5, maio, 2011.

DIMOPOULOS, M.A. et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*, EUA, v. 33, n. 6, p. 657, 2015.

DISPENZIERI, A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 111, p. 785-89, 2008.

DISPENZIERI, A.; LACY, M.; GREIPP, P. Multiple Myeloma. In: GREER, J. et al (Org). *Wintrobe's Clinical Hematology*, Volume 2, 12^a. ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 2372-2438.

DORES, G.M. et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*, Reino Unido, v. 144, p. 86-94, 2009.

DRAYSON, M. et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*, EUA, v. 108, n. 6, p. 2013-2019, set 2006.

DURIE, B.G.M.; 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*, EUA, v. 36, p. 842-54, 1975.

DURIE, B. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer*, EUA, v. 42, p. 1539-1543, 2006.

ENGELHARDT, M. et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*, Itália, v. 99, n. 2, p. 232-242, 2014.

FACON T. et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, EUA, v. 370, p. 1209-18, 2007.

FONSECA, R. et al. Biological and Prognostic Significance of Interphase Fluorescence in Situ Hybridization Detection of Chromosome 13 Abnormalities ($\Delta 13$) in Multiple Myeloma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer Research*, EUA, v. 62, p. 715-720, 1 fev 2002.

FRASSICA, D.A. et al. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, EUA, v. 16, p. 43-48, 1989.

FRIESE, C. et al. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, EUA, v. 50, n. 3, p. 392-400, mar 2009.

GARCIA-SANZ, R. et al. Proliferative activity of plasma cells is the most relevant prognostic factor in elderly multiple myeloma patients. *Int J Cancer*, v. 112, p. 884-889, 2004.

GAREWAL, H. et al. Serum Beta 2-Microglobulin in the Initial Staging and Subsequent Monitoring of Monoclonal Plasma Cell Disorders. *J Clin Oncol*, EUA, v. 2, n. 1, p. 51-57, 1984.

GARG, A. et al. Management of Multiple Myeloma and Usage of Bortezomib: Perspective from India and Ukraine. *Front Oncol*, Itália, v. 6, n. 243, p. 1-8, 21 nov 2016.

GAVROATOPOULOU, M. et al. Efficacy and safety of elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf*, EUA, DOI: 10.1080/14740338.2017.1279603, 2017. Disponível em <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2017.1279603>> Acesso em 09 jan 2017, 15:02.

GAY, F. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*, EUA, v. 117, p. 3025-31, 2011.

GERRY, D.; LENTSCH, E.J. Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*, EUA, v. 148, p. 974-981, 2013.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CENTER COLLABORATION; FITZMAURICE, C. et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*, EUA, v. 1, n. 4. p. 505-527, 2015.

GREIPP, P. R. Monoclonal gammopathies: new approaches to clinical problems in diagnosis and prognosis. *Blood Rev*, Holanda, v. 3, n. 4, p. 222-36, 3, dez, 1989.

GREIPP, P. R. et al. Plasma Cell Labeling Index and β -2-Microglobulin Predict Survival Independent of Thymidine Kinase and C-Reactive Protein in Multiple Myeloma. *Blood*, EUA, v. 81, n. 12, p. 3382-3387, 15, jun, 1993.

GREIPP, P. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, EUA, v. 23, p. 3412-3420, 2005.

HARI P.N. et al. Is the international staging system superior to the Durie–Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*, EUA, v. 23, p. 1528-1534, 2009.

HAROUSSEAU, J. L. et al. Relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with lenalidomide/dexamethasone who achieve a complete or near complete response have longer overall survival and time to progression compared with patients achieving a partial response. *ASH Annual Meeting Abstracts*, EUA, v. 110, p. 3598, 2007.

HAROUSSEAU, J. L. et al. Superior Outcomes Associated with Complete Response: Analysis of the Phase III Vista Study of Bortezomib Plus Melphalan-Prednisone Versus Melphalan-Prednisone. *ASH Annual Meeting Abstracts*, EUA, v. 112, p. 2778, 2008.

HAROUSSEAU, J. L. 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*, EUA, v. 27, n. 34, p. 5720-6, 2009.

HAROUSSEAU, J. L. et al. High Complete and Very Good Partial Response Rates with Bortezomib-Dexamethasone as Induction Prior to ASCT in Newly Diagnosed Patients with High-Risk Myeloma: Results of the IFM2005-01 Phase 3 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, EUA, v. 114, p. 353, 2009.

HAROUSSEAU, J.L. et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*, EUA, v. 28, n. 30, p. 4621-4629, 2010.

HERNANDEZ, J. M. et al. Bone remodeling markers are useful in the management of monoclonal gammopathies. *Hematol J, Reino Unido*, v. 5, p. 480-488, 2004.

HILLEGASS, J. et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol, EUA*, v. 28, p. 1606-10, 2010.

HILLEGASS, J.; LANDGREN, O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging “early myeloma”. *Leuk Lymphoma, EUA*, v. 54, p. 1355-63, 2013.

HILLMAN, R.S. et al. Plasma Cell Disorders. In: *Hematology in Clinical Practice*, 5^a. ed. EUA: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2011. p. 319-333.

HU, K.; YAHALOM, J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology, EUA*, v. 14, p. 101-108, 2000.

HUNGRIA, V. et al. International Myeloma Working Group Latin America. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica, Italy*, v. 93, n.5, p. 791-792, 2008.

HUNGRIA, V.T.M. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira-2012. *Rev Bras Hematol Hemoter, Brasil*, v. 35. n. 3. p. 201-217, 2013.

HUNGRIA, V. T. M. et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol, EUA*, v. 96, n. 1, p. 65-72, jan 2017.

HUSSEIN, M. A. et al. Phase II Study of Thalidomide Plus Dexamethasone Induction Followed by Tandem Melphalan-Based Autotransplantation and Thalidomide-Plus-Prednisone Maintenance for Untreated Multiple Myeloma: A Southwest Oncology Group Trial (S0204). *J Clin Oncol, EUA*, v. 27, p. 3510-3517, 2009.

HUTCHISON, C. A. et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol, EUA*, v. 4, p. 745-754, 2009.

IBGE. Disponível em <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49230.pdf>>. Acesso em 28 fev 2016, 15:30.

IKHLAQUE, N. et al. Efficacy of Prophylactic Warfarin for Prevention of Thalidomide-Related Deep Venous Thrombosis. *Am J Hematol, EUA*, v. 81, p. 420-422, 2006.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). Global Burden of Disease Study. Disponível em < <http://www.healthdata.org/research-article/global-burden-of-disease-cancer-2015>> Acesso em 08 jan 2017, 21:32

KARIYAWASAN, C.C. et al. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *Q J Med, UK*, v. 100, p. 635-640, 2007.

KARNOFSKY, D. A.; BURCHENAL, J. H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, USA, 1949, p. 196

KASTRITIS, E. et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia*, EUA, v. 27, p. 947-53, 2013.

KASTRITIS, E. et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*, EUA, v. 28, n. 12, p. 2402, 2014.

KATODRITOU, E. et al. Erythropoiesis stimulating agents are associated with reduced survival in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol*, EUA, v. 83, n. 9, p. 697-701, set, 2008.

KATODRITOU, E. et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: A report of the Greek myeloma study group in 97 patients. *Am J Hematol*, EUA, v. 89, p. 803-808, 2014.

KEENEY, M. et al. Marked Variability in Reported Minimal Residual Disease Lower Level of Detection of 4 Hematolymphoid Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. EUA, v. 139, p. 1276-1280, 2015.

KIBA, T. et al. Bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma: higher AST and LDH levels associated with a worse prognosis on overall survival. *BMC Cancer*, EUA, v. 14, p. 462-471, 2014.

KNOBEL, D. et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*, Reino Unido, v. 6, p. 118-118, 2006.

KOSKELA, K.; PELLINIEMI, T-T.; REMES, K. VAD Regimen in the Treatment of Resistant Multiple Myelom: Slow or Fast Infusion? *Leuk Lymphoma*. v. 10. n. 4-5, p. 347-51, jul 1993.

KREJCIK, J. et al. Daratumumab deplets CD38⁺ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 128, n. 3, p. 384-394, 2016.

KRISTINSSON, S. J. et al. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management. *Expert Rev Mol Diagn*, EUA, v. 11, n. 6, p. 593-603, 2011.

KUMAR, S.K. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, EUA, v. 111, n. 5, p. 2516-20, 2008.

KUMAR, S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, EUA, v. 17, e328-46, 2016. Disponível em < [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30206-6.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30206-6.pdf)> Acesso em 13 jan 2017, 13:10.

KYLE, R.A. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, EUA, v. 78, n. 1, p. 21, 2003.

KYLE, R. A. et al. Complete Response in Multiple Myeloma. Clinical Trial E9486, an Eastern Cooperative Oncology Group Study Not Involving Stem Cell Transplantation. *Cancer*, EUA, v. 106, p. 1958-66, 2006.

KYLE, R.A. et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, v. 356, n. 25, p. 2582-90, 2007.

KWON, J. et al. Efficacy and toxicity of the combination chemotherapy of thalidomide, alkylating agent, and steroid for relapsed/ refractory myeloma patients: a report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) retrospective study. *Cancer Med*, Reino Unido, DOI: 10.1002/cam4.970, 2016. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.970/abstract>> Acesso em 09 jan 2017, 15:50.

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. *J Clin Oncol*, EUA, v. 26, p. 5775-82, 2008.

LANDGREN O.; WAXMAN A. J. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA*, EUA, v. 304, p. 2397-2404, 2010.

LARSEN, J.T. et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, EUA, v. 27, p. 941-946, 2013.

LAUBACH, J. et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group. *Leukemia*, v. 30, n. 5, p. 1005-17, maio, 2016.

LEUNG, N.; BEHRENS, J. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Adv Chronic Kidney Dis*, EUA, v. 19, n. 5, p. 297-302, set 2012.

LI, J. et al. Bortezomib and Dexamethasone Therapy for Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma Complicated by Renal Impairment. *Clin Lymph Myeloma*, EUA, v. 9, p. 394-8, 2009.

LIMVORAPITAK, W. et al. Accuracy of Bone Marrow Flow Cytometry Analysis in Patients With Plasma Cell Neoplasm in Thailand: A Single Institutional Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, EUA, v. 16, n. 3, p. e27-35, mar, 2016.

LIN, C. et al. Multiple Myeloma Treatment Response Assessment with Whole-Body Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*, EUA, v. 254, n. 2, p. 521-31, fev, 2010.

LIPTON, A. et al. Clinical Utility of Biochemical Markers of Bone Metabolism for Improving the Management of Patients with Advanced Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*, EUA, v. 7, n. 5, p. 346-353, 2007.

LONIAL, S. et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Eng J Med*, EUA, v. 373, p. 621-31, 2015.

LUDWIG, H.; POHL, G.; OSTERBORG, A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*, v. 2, n. 4, p. 233-241, abr, 2004.

LUDWIG, H. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*, Holanda, v. 40, n. 15, p. 2293-2306, out, 2004.

LUDWIG, H. et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood*, EUA, v. 111, n.8, p. 4039-4047, 2008.

LUDWIG, H. et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 119, n. 13, p. 3003-3015, 2012.

LYRATZOPOULOS, G. et al. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey. *Lancet Oncol*, UK, v. 13, p. 353-65, 2012.

LYRATZOPOULOS, G. et al. The relative length of the patient and the primary care interval in patients with 28 common and rarer cancers. *Br J Cancer*, UK, v. 31, n. 112, Suppl 1: S35-40, mar 2015.

MALTEZAS, D. et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol Oncol*, EUA, v. 31, n. 2, p. 96-102, jun, 2013.

MATEOS, M-V. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, EUA, vol. 369, p. 438-447, 2013.

MATSUE, K. et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in patients with advanced multiple myeloma: single institutional experiences over 8 years. *Ann Hematol*, EUA, v. 89, n. 3, p. 291-7, mar, 2010.

MCELWAIN, T.J., POWLES, R.L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. *The Lancet*, EUA, v. 322, n. 8354, p. 822-24, 1983.

MERZ, M. et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, EUA, v. 28, n. 9, p. 1902-1908, setembro 2014.

METTE, S. et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clinical Epidemiology*, EUA, v. 5, supl 1, p. 3-29, 2013.

MONTOTO, S.; LISTER, A. Presenting features of lymphoid neoplasms. In: *The Lymphoid Neoplasms*, 3rd. ed. Great Britain: Hodder Education, an Hachett UK company; 2010. p. 707-719.

MOREAU, P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, EUA, v. 24, supl. 6, p. vi133-vi137, 2013.

MORGAN, G. J. et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*, EUA, v. 119, n. 23, p. 5374-5383.

MOULOPOULOS, L. A. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Annals of Oncology*, v. 16, p. 1824-1828, 2005.

MUNSHI, N.C.; LONGO, D.L.; ANDERSON, K.C. Plasma Cell Disorders. In: *Harrison's Principals of Internal Medicine*, 18th. ed. US: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012. p.936-942.

MURPHY, M.J. et al. Ultrastructural Analysis of Antibody Synthesis in Cells from Lymph and Lymph Nodes. *Am J Pathol*, EUA, v. 66, p. 25-42, 1972.

MUSTO, P.; MONTEFUSCO, V. Are Maintenance and Continuous Therapies Indicated for Every Patient with Multiple Myeloma? *Expert Rev Hematol*, Itália, v. 9, n. 8, p. 743-751, 2016.

NADAV, L. et al. Diverse niches within multiple myeloma bone marrow aspirates affect plasma cell enumeration. *Br J Hematol*, Reino Unido, v. 133, p. 530-532, 2006.

NAIR, B. et al. Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. *Br J Haematol*, Reino Unido, v. 145, n. 1, p. 134-137, 2009.

NAIR, B. et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) maintenance. *Blood*, EUA, v. 115, p. 4168-73, 2010.

NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde). Tema: Bortezomibe e melfalano no tratamento do mieloma múltiplo estadiamento em grau III. In: *Nota Técnica 05/2012 de 17/10/2012*. Disponível em <<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/69bcc2bb90fb36bc1e73555f63a044e1.pdf>>. Acesso em: 08 janeiro 2017.

NCCN Guidelines Version 3.2016 Multiple Myeloma. Disponível em <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf> Acesso em 10 fev. 2017, 13:00.

NUCCI, M.; ANAISSIE, E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*, EUA, v. 49, p. 1211-1225, 2009.

National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (including Multiple Myeloma) Treatment for Health professionals (PDQ®). Disponível em <www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#link/_4_toc>. Acessado em 18 de agosto de 2015

National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (including Multiple Myeloma) Treatment for Health professionals (PDQ®). Disponível em

<www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#link/_4_toc>. Acessado em 14 de fevereiro de 2016.

National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (including Multiple Myeloma) Treatment for Health professionals (PDQ®). Disponível em <www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#link/_4_toc>. Acessado em 08 de janeiro de 2017.

National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponível em < <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>>. Acessado em 10 fev. 2017.

OCIO, E. M. et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*, EUA, v. 28, p. 525-542, 2014.

OLTANU, H. Role of Flow Cytometry in the Diagnosis and Prognosis of Plasma Cell Myeloma. *Surgical Pathology*, EUA, v. 9, p. 101-116, 2016.

OZSAHIN, M. et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, EUA, v. 64, p. 210-217, 2006.

PAGANO, L. et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol*, EUA, v. 22, n. 7, p. 1628-35, 2011.

PAIVA, B. et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*, EUA, v. 112, p. 4017-23, 2008.

PAIVA, B. et al. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica*, Itália, v. 94, p. 1599-1602, nov 2009.

PALUMBO, A. et al. Time to First Disease Progression, but not β 2-Microglobulin, Predicts Outcome in Myeloma Patients Who Receive Thalidomide as Salvage Therapy. *Cancer*, EUA, v. 110, n. 4. p. 824-9, 15 ago 2007

PALUMBO, A. et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, EUA, v. 28, p. 5101-9, 2010.

PALUMBO, A. et al. A multicenter, open label study of oral lenalidomide and prednisone (RP) followed by oral lenalidomide melphalan and prednisone (MPR) and oral lenalidomide maintenance in newly diagnosed elderly multiple myeloma patients. *Blood*, EUA, v. 116, p. 1940, abstract, 2010.

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, EUA, v. 364, n. 11, p. 1046-60, 2011.

PALUMBO, A.; CAVALLO, F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma? *Blood*, EUA, v. 124, n. 24, p. 4692-4698, 2012.

PALUMBO, A.S. et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients with Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*, EUA, v. 32, p. 587-600, 2014.

PALUMBO, A. et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, EUA, v. 371, p. 895-905, 2014.

PALUMBO A. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, EUA. Publicação Eletrônica, August 3, 2015.

PARIKH, C. G. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, EUA, v. 15, n. 7, p. 812-816, jul, 2009.

PÉREZ-PERSONA, E. et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*, EUA, v. 110, n. 7, p. 2586-2592, 2007.

PORTO, G.; SOUSA, M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol*, Portugal, v. 13, p. 4707-4715, 2007.

PRATT, G.; GOODYEAR, O.; MOSS, P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple Myeloma. *Br J Haematol*, UK, v. 138, n. 5, p. 563-579, aug 2007.

QAYUM, A. et al. Rapid Improvement in Renal Function in Patients with Multiple Myeloma and Renal Failure Treated with Bortezomib. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, Arábia Saudita, v. 21, n. 1, p. 63-68, 2010.

RAJKUMAR, S.V. et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*, EUA, v. 68 n. 4, p. 269-75, 2001.

RAJKUMAR, S.V. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, EUA, v. 11, n. 1, p. 29-37, 2010.

RAJKUMAR, S.V.; LARSON, D.; KYLE, R. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, EUA, vol. 365, p. 474-475, 2011.

RAJKUMAR, S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, EUA, v. 15, n. 12, nov 2014, Epub 2014 Oct 26.

RAJKUMAR, S.V. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. In: *Hematology 2015*. American Society of Hematology. Education Program. The American Society of Hematology Publishing, Washington, DC. 2015.p.272-278.

RAJKUMAR, S.V.; KUMAR, S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc, EUA, v. 91. n. 1, p. 101-119, 2016.

RAWSTRON, A. C. et al. Measuring Disease Levels in Myeloma Using Flow Cytometry in Combination with Other Laboratory Techniques: Lessons from the Past 20 Years at the Leeds Haematological Malignancy Diagnostic Service. Cytometry B Clin Cytom, EUA, v. 90, n. 1, p. 54-60, jan, 2016.

R CORE TEAM (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

REED, V. et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. Cancer, EUA, v. 117, p. 4468-4474, 2011.

RECINE, M. S.; TOMBLER, E. R. How Long Should I Continue Maintenance Therapy? Managing Myeloma. Accredited E-Newsletter Series, April 16, 2014. Disponível em <http://www.managingmyeloma.com/index.php?option=com_continued&view=material&Itemid=210&course=162&token=03109ff0853dc0e18d37fe27a366113e>. Acessado em 04 de fevereiro de 2017, 15:30 h.

REED, V. et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. Cancer, EUA, v. 117, p. 4468-4474, 2011.

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, EUA, v. 23, n. 7, p. 1337-41, 2009.

RICHARDSON, P.G. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood, EUA, v. 116, p. 679-86, 2010.

RICHARDSON, P.G. et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood, EUA, v. 123, n. 12, p. 1826-1832, 2014.

SAAD, F. et al. Pathologic Fractures Correlate With Reduced Survival in Patients With Malignant Bone Disease. Cancer, EUA, v. 110, n. 8, p. 1860-7, 15, out, 2007.

SAN-MIGUEL, J.F.; SANCHEZ, J.; GONZALES, M. Prognostic factors and classification in multiple myeloma. Br J Cancer, Reino Unido, v. 59, p. 113-8, 1989.

SAN-MIGUEL, J. F. et al. A New Staging System for Multiple Myeloma Based on the Number of S-Phase Plasma Cells. Blood, EUA, v. 85, n. 2, p. 448-455, 5, jan 1995.

SAN-MIGUEL, J. F.; GARCIA-SANZ, R. Prognostic features of multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol, Holanda, v. 18, n. 4, p. 569-83, 2005.

SAN-MIGUEL, J. F. et al. Conventional diagnostics in multiple myeloma. Eur J Cancer, Espanha, v. 42, n. 11, p. 1510-19, 2006.

SAN-MIGUEL, J.; BLADÉ, J. Multiple Myeloma. In: Postgraduate Haematology, 6th ed. UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 577-598.

SAN-MIGUEL, J.F.; GARCIA-SANZ, R.; GUTIÉRREZ, N.C. Prognosis and Staging of Multiple Myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 5th ed. NY: Springer; 2013. E-book. Position 44036-45983.

SAN MIGUEL, J., et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, EUA, v. 14, n. 11, p. 1055-1066, 2013.

SARASQUETE, M. E. et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica*, Itália, v. 90, p. 1365-1372, 2005.

SASAKI, R. et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, EUA, v. 82, p. 626-634, 2012.

SCHEID, C. et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*, Italia, v. 99, n. 1, p. 148-54, jan, 2014.

SEGI, M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.

SENIOR, K. Helping GPs do diagnose cancer earlier. Disponível em <[www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(12\)70180-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(12)70180-8.pdf)> Acesso em: 16 ago. 2015.

SIEGEL, D.S. et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 120, n. 14, p. 2817-2825, 2012.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, EUA, v. 65, n. 1, p. 5-29, jan-fev, 2015.

SILVA, R.O.P. et al. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, Brasil, v. 30, n. 6, p. 437-444, 2008.

SONMEZ, M. et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res*, Reino Unido, v. 27, p. 11-14, 2008.

SORRIG, R. et al. Smoldering multiple myeloma risk factors for progression: a Danish population-based cohort study. *Eur J Haematol*, Reino Unido, v. 97, n. 3, p. 303-9, 2016.

SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP. Treatment of myeloma. Comparison of melphalan, chlorambucil, and azathioprine. *Arch Intern Med*, EUA, v. 135, 1975, 157-62.

SPENCER, A. et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*, EUA, v. 27, n. 11, p. 1788-1793, 2009.

STEWART, A.K. et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, EUA, v. 372, n. 2, p. 142-52, jan, 2015.

SUGURO, M. et al. High serum lactate dehydrogenase level predicts short survival after vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) salvage for refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*, EUA, v 65, n. 2, p. 132-5, out, 2000.

SUNG-HOON, J. et al. Efficacy of stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after a CTD (cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone) regimen. *Int J Hematol*, Japão, v. 97, p. 92-97, 2013.

TERPOS, E. et al. Soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand–osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood*, EUA, v. 102, p. 1064-1069, 2003.

TERPOS, E. et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology*, EUA, v. 20, p. 1303-1317, 2009.

TERPOS, E. et al. Management of Complications in Multiple Myeloma. *Semin Hematol*, EUA, v. 6, n. 2, p. 176-89, abr, 2009.

TERPOS, E. et al. The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, Reino Unido, v. 24, p. 1700-1712, 2010.

TERPOS, E.; ROODMAN, G.D.; DIMOPOULOS, M.A. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*, EUA, v. 121, n. 17, p. 3325-3328, 2013.

THERNEAU, T. A Package for Survival Analysis in S. version 2.38. Disponível em <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>>. 2015

TOURNIER-RANGEARD, L. et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, EUA, v. 64, p. 1013-1017, 2006.

TURESSON, I. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*, 2014, EUA, v. 123, n. 3, p. 338-45, 2014.

VAN DE VELDE, H. et al. Complete response correlates with long-term survival and prognosis-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*, Itália, v. 92, p. 1399-1406, 2007.

VARETTONI, M. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol, EUA*, v. 21, n. 2, p. 325-330, 2010.

VASSILOPOULOU-SELLIN, R. et al. Incidence of Hypercalcemia in Patients with Malignancy Referred to a Comprehensive Cancer Center. *Cancer, EUA*, v. 71, p. 1309-12, 1993.

VICKREY, E. et al. Acyclovir to Prevent Reactivation of Varicella Zoster Virus (Herpes Zoster) in Multiple Myeloma Patients Receiving Bortezomib Therapy. *Cancer, EUA*, v. 115, p. 229-232, 2009.

VOGL D. T. et al. Effect of Obesity on Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant, EUA*, v. 17, n. 12, p. 1765-1774, 2011.

WALKER, R. et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Myeloma: Diagnostic and Clinical Implications. *J Clin Oncol*, v. 25, p. 1121-1128, 2007.

WAXMAN, A.J. et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood, EUA*, v. 116, p. 5501-5506, 2010.

WAXMAN, A.J. et al. Modeling the risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Proc Am Soc Clin Oncol, EUA*, v. 32, A8607 (abstr), 2014.

ZACCHINO, M. et al. Inter-observer agreement for the evaluation of bone involvement on Whole Body Low Dose Computed Tomography (WBLDCT) in Multiple Myeloma (MM). *Eur Radiol, Italia*, v. 25, p. 3382-3389, 2015.

ZAMAGNI, E. et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood, EUA*, v. 118, n. 23, p. 5989-5995, 2011.

APÊNDICE A: FICHA DE COLETA DE DADOS



Fernando Monteiro Correia Pinto
Mestrado em Epidemiologia Geral
Questionário para coleta de dados para Dissertação Final

PROJETO MIELOMA MULTIPLO

DATA COLETA

IDENTIFICACAO DO PACIENTE dproutrinst DIAGN PRÉVIO OUTRA INSTIT 1- Sim 2 - Não

ident IDENTIFICACAO ENTRADA origem ORIGEM 1 - HFL 2 - COI

setor SETOR TTO 1 Publico 2 Complementar 3 Publ > Compl 4 Compl -> Publ

inicpac INICIAIS DO PAC pront PRONTUARIO

peso PESODIAGN KG (999,99) alt ALTDIAGN M (9,99)

dprimcons DATA 1A CONS dnasc DATA NASCIMENTO

sexo SEXO 1 - Masc 2 - Fem | raca RAÇA 1 - Branca 2 - Preta

3 - Parda 4 - Amarela 5 - Indígena 9 - Não registrada

DADOS DO DIAGNOSTICO

dinisint DATA INICIO SINTOMAS ddiagn DATA DIAGNOSTICO

diaimput DIA IMPUTADO 1 - Sim 2 - Não

tempodiagn TEMP DIAGN MESES (automático) tempodiagd TEMP DIAGN DIAS (automático)

iddiag IDADE AO DIAGNOSTICO (automático) dinictto DATA INCIO TTO

ecog ECOG 1 - 0 2 - 1 3 - 2 4 - 3 5 - 4
 6 - 5
 9 - não avaliado

COMORBIDADES

card CARDIOPATIA 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
pneum PNEUMOPATIA 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
renal INS RENAL 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
dm DIABETES MELLITUS 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
dvasc IAM AVC DAC 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
hipert HIPERTENSAO 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
fumo TABAGISMO 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado
alcool ETILISMO 1 Sim 2 Não 9 Não avaliado

LABORATORIO AO DIAGNOSTICO

hb HB DIAGN (99,9) ldh LDH 1 normal 2 elevado 9 não registrado

b2mBETA2MICROGLOBULNA (99,99) alb ALBUMINA (9,9)

creat CREATININA (9,99) catot CA TOTAL (99,9)

caion CA IONICO (9,9) vhs VHS (999)

pcr PCR DIAGN (99,99) qcompmeff QCOMP M EF G/DL (9,99)

qreggamaef Q RGAMA EF G/DL (9,99)

qregbetasef Q RB1B2 EF G/DL (9,99)

ptnuria24h PROTEINURIA 24 H g/24h
(99999,9)

(99,99)

iggdiagn DOS IGG DIAGN

igadiagn DOS IGA DIAGN
(999,9)

(9999,9)

igmdiagn DOS IGM DIAGN

kappadiagn DOS KAPPA DIAGN

(9999,9)

kappalivre DOS KAPPA LIVRE

lambdadiagn DOS LAMBDA DIAGN

(9999,9)

lambdalivre DOS LAMBDA LIVRE

ifixsangue IMUNOFIXACAO SANGUE
Kappa

1- IgG Kappa

2 - IgG Lambda

3 - IgA

4 - IgA Lambda

5 - IgM Kappa

6 - IgM Lambda

7 - CL Kappa

8 - CL Lambda

9 - IgD Kappa

10 - IgD Lambda

11 - IgE Kappa

12 - IgE lambda

13 - Biclonal

14 - Não detectado

99 - Não avaliado

ifixurina IMUNOFIXACAO URINA
Kappa

1 - IgG Kappa

2 - IgG Lambda

3 - IgA

4 - IgA Lambda

5 - IgM Kappa

6 - IgM Lambda

7 - CL Kappa

8 - CL Lambda

9 - IgD Kappa

10 - IgD Lambda

11 - IgE Kappa

12 - IgE lambda

13 - Biclonal

14 - Não detectado

99 - Não avaliado

relclliv REL CADEIA LEVE LIVRE

(99,9)

MEDULA ÓSSEA E ESTADIAMENTO

plasmielo PLASM MIELO % (999)

plasmbxmo PLASM BX MO %

plasmimunof PLASM IMUNOFENO MO % (999)

fish FISH 1 - del13 2 - del17p13 3 - t(4;14) 4 - t(11;14) 5 - (14;16)

6 - t1q21amp 7 - outro 9 - não avaliado

dossea D OSSEA 1 - Sim 2 - Não 9 - Não avaliado

plasmexm PLASM EXTRAMO 1 - Sim 2 - Não 9 - Não avaliado

estds DURIE E SALMON 1 - IAIB 2 - IIA 3 - IIB 4 - IIIA 5 - IIIB

9 - Não analisado

iss ISS 1 - I 2 - II 3 - III 9 - Não analisado

diagn DIAGNÓSTICO 1 - MM Assint 2 - MM Sint 3 - 1 -> 2

PROFILAXIAS E TRATAMENTO

proftvp PROFILAXIA TVP 1 - AAS 2 - Cumarínico 3 - HBPM 4 - Hep ñ fracion

5 - Não 9 - Não informado

profinf PROFILAXIA INFEC 1 - Bactrim 2 - Aciclovir 3 - Bact + Acicl

4 - Não 9 - Não informado

protind PROTOCOLO INDUCAO 1 - CTD 2 - VCD 3 - VAD 4 - VAD-tal

5 - MP 6 - MP-Tal 7 - M+cort 8 - M+cort-tal 9 - Dexa-tal

10 - Bortez 11 - Bort-dexa 12 - VMP 13 - Dexa pulso/cont 14 - VTD

15 - Tal 16 - Não realizado 99 - Não informado

cprogr CICLOS PROGR (99) crealiz CICLOS REALIZ (99)

dtiniciotto DATA INÍCIO TTO

dtfimtto DATA FIM TTO

1)

2)

3)

4)

viabz VIA BORTEZ 1 - IV 2 - SC 3 - Não recebeu 9 - Não registrado

freqbz FREQ BORTEZ 1 - bissemanal 2 - semanal 3 - bi ->semanal

4 - outro 5 - não recebeu 9 - não informado

dosebz DOSE BORTEZ 1 - 1,5 2 - 1,3 3 - 1,0 4 - 0,7

5 - Outra 6 - Não recebeu 9 - não informado

reddosebz RED DOSE BORTEX 1 - Sim 2 - Não 9 - Não registrado

dosetal DOSETAL (mg) 1 - 100 2 - 200 3 - 300 4 - 400 5 - 100 em dias altern

6 - 50 7 - Não recebeu 9 - Não informado

reddosetal RED DOSE TAL 1 - Sim 2 - Não 9 - Não informado

dosedexa DOSEDEXA/CICLO 1 - 40/sem 2 - 20/sem 3 - 40 D1aD4

4 - 20 D1aD4 5 - Outra 6 - Não recebeu 9 - Não informado

reddosedex RED DOSE DEXA 1 - Sim 2 - Não 9 - Não registrado

ciclosmelf NUMCICLOSMELF (99)

reddoseciclof RED DOSE CICLOF 1 - Sim 2 - Não 9 - Não registrado

bisfosf BISFOSFONATOS 1 - Ác. Zoledrônico 2 - Pamidronato 3 - Outro 4 - Não
 9 - Não registrado

cicladic CICLOS ADICIONAIS 1 - Sim 2 - Não 9 - Não registrado

numcicadic (99)

rxt RXT (indução) 1 - Sim 2 - Não

dinirxt DATA INÍCIO RXT / / dfimrxt DATA FIM RXT / /

quantprotindQUANTPROTIND 1 - 1 2 - 2 3 - 3+ 9 - não realizado

RESPOSTA AO TRATAMENTO

resp612cicmel RESP 6-12 CIC MELF, MP, MP-Tal 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

resp4cicdextal RESP 4 CIC DEXA, DEXA-TAL 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

resp4cicvadtal RESP 4M VADTAL 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

resp4vcd RESP 4M VCD, VD, VMP, Bort 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

resp4ctd RESP 4M CTD 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

resprxt RESP PÓSRXT 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

ttopretmo TTO PRE TMO 1 - Não realizado 2 - TD 3 - VD 4 - CTD 5 - VCD
 6 - Tal 7 - Dexa 8 - V-TAL 9 - Outros 99 - Não informado

npsens NEUROP SENSIT 1 - G1 2 - G2 3 - G3 4 - G4 5 - Não
 9 - Não informado

tvtp TVP 1 - Sim 2 - Não 9 - Não avaliado

respnetmo RESP PRE TMO 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

TMO

realtmo REALIZOU TMO 1 - Sim 2 - Não 9 - Não Informado

datatmo DATA TMO

resptmo RESP POS TMO 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

manutmo MANUT POS TMO 1 - Tal 2 - Bortez 3 - Lenalidomida 4 - VCD
 5 - VTD 6 - Outro 7 - Sem manutenção 9 - Não informado

manstmo MANUT SEM TMO 1 - Tal 2 - Bortez 3 - Lenalidomida 4 - VCD
 5 - VTD 6 - Outro 7 - Sem manutenção 9 - Não informado

respmanut RESP POS MANUT 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

temmanut TEMPO MANUTENCAO MESES (99)

PROGRESSAO E OBITO

prog PROGRESSAO 1 - Sim 2 - Não 9 - Não informado

dtprogr DATAPROG

protprogr PROTOCOLO PROGR 1 - CTD 2 - VCD 3 - VAD 4 - VAD-tal

5 - MP 6 - MP-Tal 7 - M+cort 8 - M+cort-tal 9 - Dexa-tal

10 - Bortez 11 - Bort-dexa 12 - VMP 13 - Dexa pulso/cont 14 - VTD

15 - Tal 16 - Lenalidomida 17 - Não realizado 99 - Não informado

dtiniciotoprogr DATA INÍCIO TTO PROGR

dtfimttoprogr DATA FIM TTO PROGR

1)

2)

3)

4)

obito OBITO 1 - Sim 2 - Não 9 - Não informado

dtobito DATA OBITO <dd/mm/aaaa>

causaob CAUSA OBITO 1 - Progressão 2 - Infecção 3 - Toxicidade tto

4 - Outras 9 - Não informado

dtultcons DATA ULT CONS

<dd/mm/aaaa>

statusuc STATUS ULT CONS

- 1 - PD 2 - DE 3 - RM 4 - RP
 5 - RPMB 6 - RC 7 - RCs 8 - RCimunof 9 - Não avaliado

dtultavallab DATA ULTIMA AVALIACAO LAB

<dd/mm/aaaa>

APÊNDICE B: VARIÁVEIS RELACIONADAS À DOENÇA

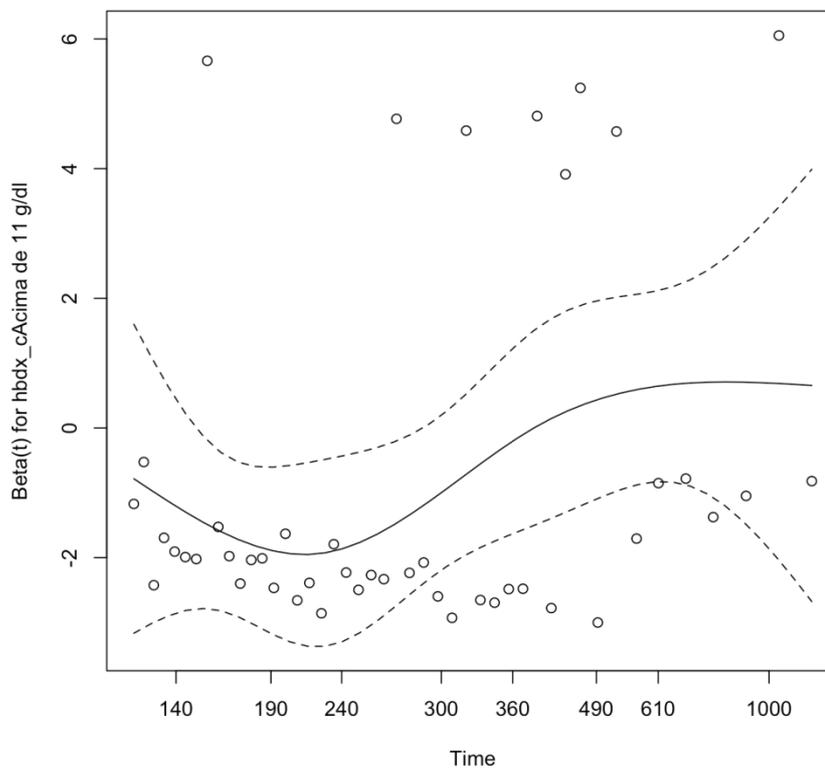
Quadro 11 - Variáveis relativas à doença. Exames de sangue, urina e de medula óssea ao diagnóstico.

	Exames (sigla) - unidade	Valores de Referência
Sangue e Urina	Hemoglobina (Hb) - g/dl	M - 13-18 g/dl; F - 12-16 g/dl (Shapiro, et al, 1987)
	Desidrogenase Láctica (LDH) - U/L	Vários métodos. Registrado como normal ou elevado (Sandlund, et al, 1996)
	Beta 2 microglobulina (b2M) - mg/L	0,4-2,4 mg/L (Painter, et al, 1999)
	Albumina (Alb) - g/dl	3,4-5,4 g/dl (Busher, 1990)
	Creatinina (Cr) - mg/dl	M - 0,7-1,2 mg/dl; F - 0,6-1,1 (Culleton, 1999)
	Cálcio (Ca) - mg/dl	9,0-10,5 mg/dl (Klee, et al, 1988)
	Cálcio Iônico (Ca I)	4,6-5,3 mg/dl (Forman e Lorenzo, 1991)
	Veloc. de Hemossedimentação (VHS) - mm/h	M - até 15 mm/h; F - até 20 mm/h (Dacie e Lewis, 1995)
	Proteína C Reativa (PCR) - mg/L	D. inflamatória - < 5 mg/L; D. CV - < 3 mg/L (Pearson, et al, 2003)
	Pico monoclonal eletroforese proteínas séricas (PM - EF) - g/dl	Ausente; > 3,0 g/dl indicativo MM (Keren, 1999)
	Proteínas na região gama eletroforese proteínas séricas (g EF) - g/dl	0,60-1,30 g/dl (Keren, 1999)
	Proteínas na região beta eletroforese proteínas séricas (b EF) - g/dl	0,50-1,00 g/dl (Keren, 1999)
	Proteinúria de 24 h - g/24h	0,03-0,15 g/24h (Larson, 1994)
	Dosagem de IgG (IgG) - mg/dl	650-1600 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dosagem de IgA (IgA) - mg/dl	70-400 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dosagem de IgM (IgM) - mg/dl	60-350 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dosagem de IgD (IgD) - mg/dl	≤ 12 mg/dl (McPherson, 2011)
	Dos. de Cadeia Leve Kappa (Kappa) - mg/dl	170-370 mg/dl (Katzmann, 2009)
	Dos. de Cadeia Leve Lambda (Lambda) - mg/dl	90-210 mg/dl (Katzmann, 2009)
	Dos. de CL Livre Kappa (CLL Kappa) - mg/dl	3,3-19,4 mg/dl (Dispenzieri, et al, 2009)
Dos. de CL Livre Lambda (CLL Lambda) - mg/dl	5,71-26,3 mg/dl (Dispenzieri, et al, 2009)	
Relação Cadeias Livres Livres (Rel CLL)	0,26-1,65 (Dispenziere, et al, 2009)	
Imunofixação proteínas séricas (IFX S)	Ausência de proteínas monoclonais (Keren, 1999)	
Imunofixação proteínas urinarias (IFX U)	Ausência de proteínas monoclonais (Levinson, 2000)	
Medula Óssea	FISH para del13, del17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(1q21amp)	Número e estrutura cromossomiais normais (Mikhael, et al, 2013)
	Proporção de Plasmócitos no Mielograma - %	0-2% (Bain, 2001)
	Proporção de Plasmócitos na Biópsia - %	0-2% (Bain, 2001)
	Proporção de Plasmócitos na Imunofenotipagem - %	0% (de plasmócitos aberrantes) (Limvorapitak, 2016)

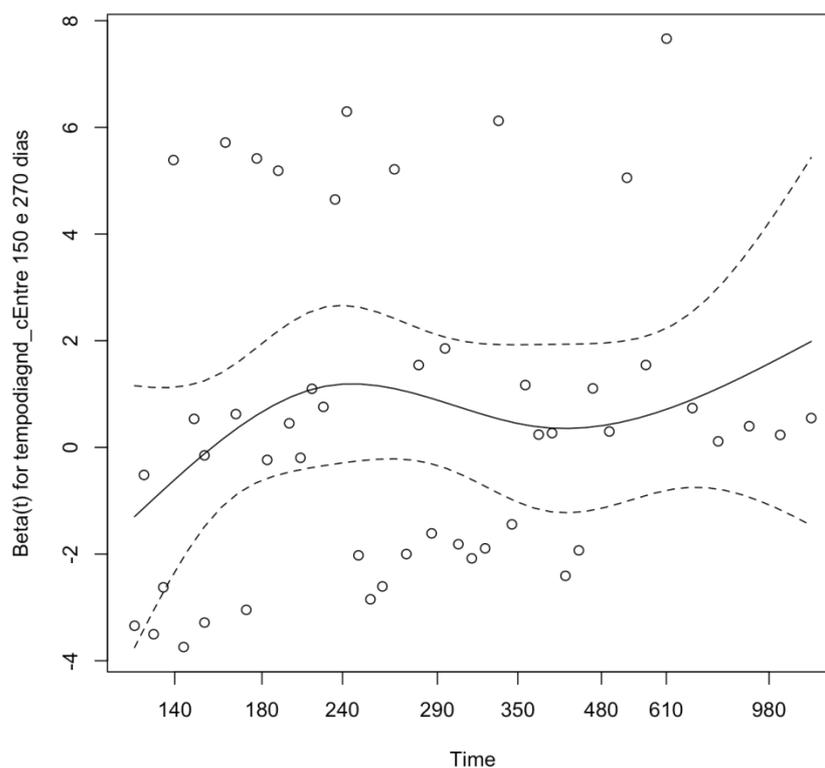
APÊNDICE C: RESÍDUOS DE SCHOENFELD - GRÁFICOS E VALORES DE P

A - Resíduos de Schoenfeld - Modelos semi paramétricos de Cox do tempo até a resposta não adequada. Variáveis ajustadas por origem, idade e tipo de protocolo.

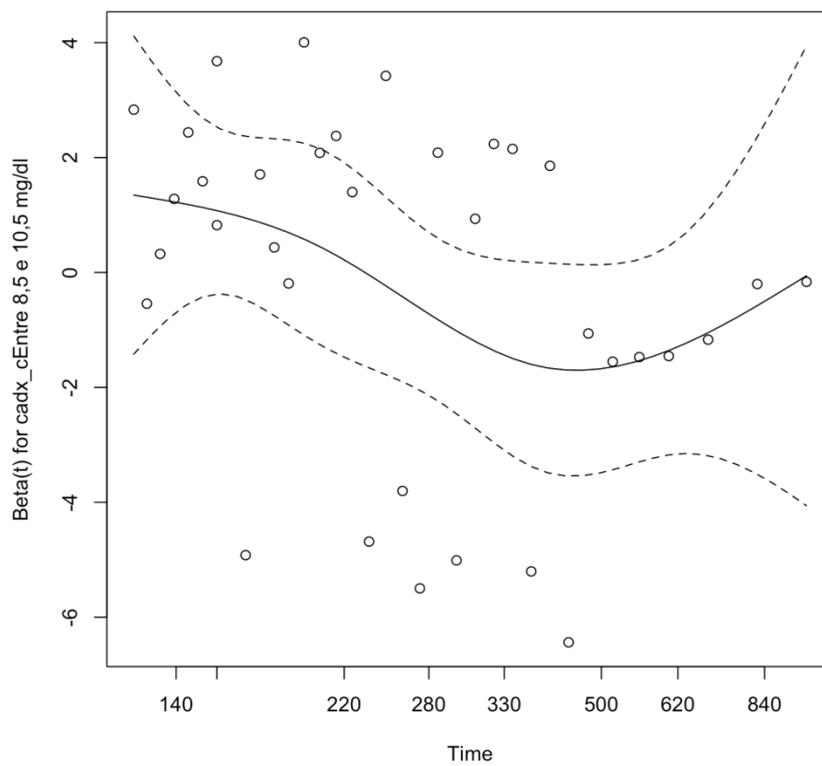
I) Hemoglobina \leq ou $>$ 11 g/dl ($p=0,048$, Global $p=0,142$)



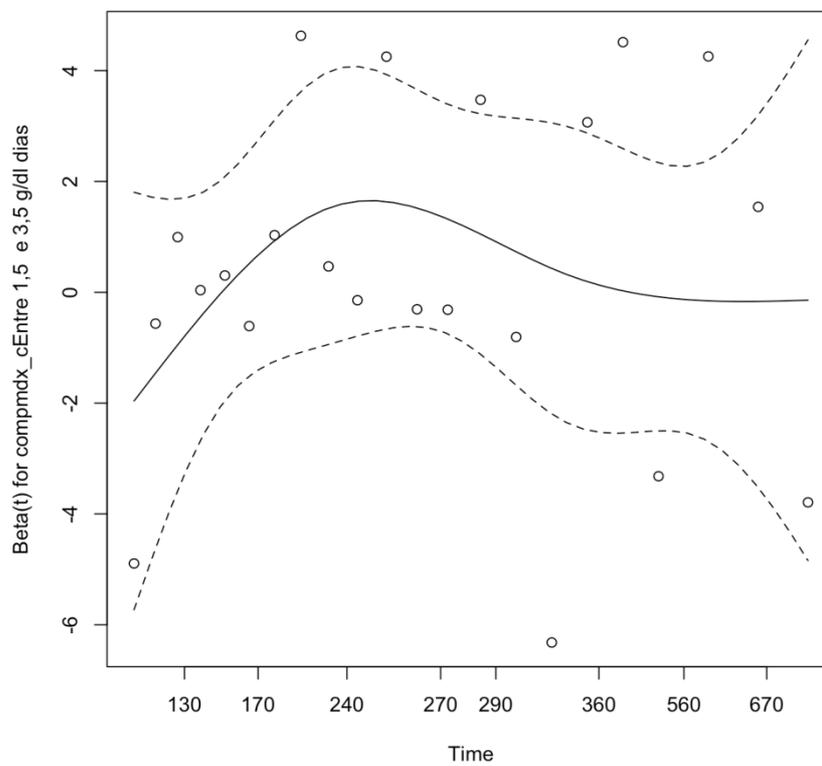
II) Atraso no diagnóstico \leq 5 meses; entre 5 e 9 meses e $>$ 9 meses ($p=0,314$)



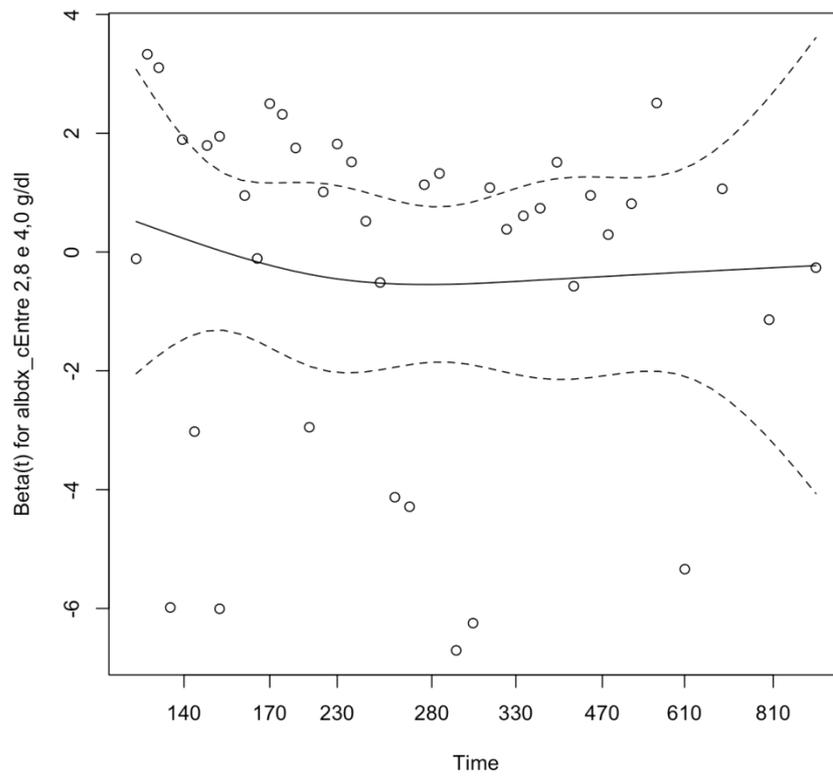
III) Cálcio entre 8,5 e 10 mg/dl ($p=0,055$)



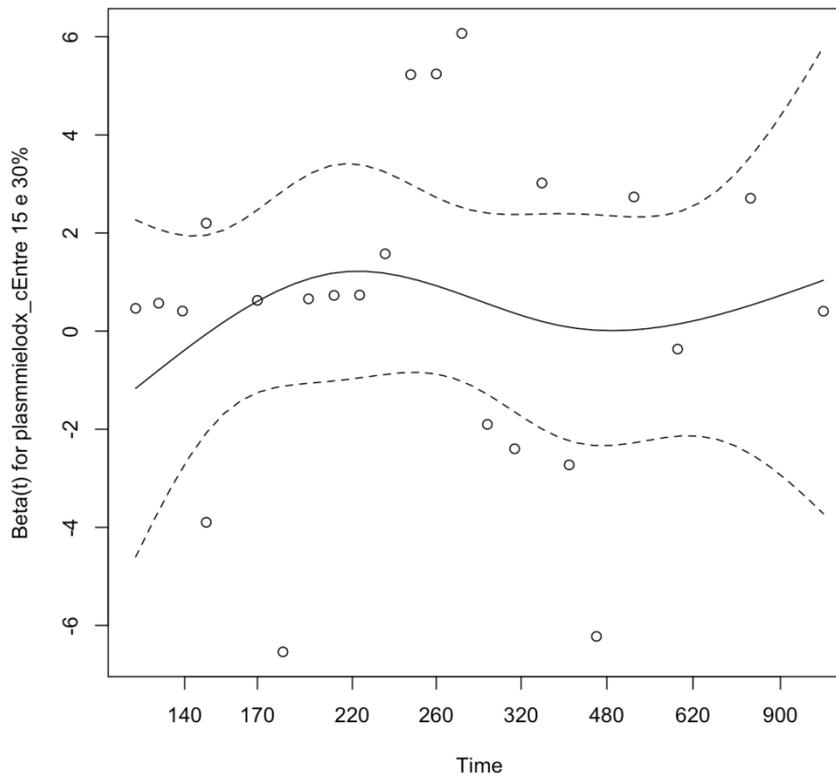
IV) Componente M entre 1,5 e 3,5 g/dl ($p=0,828$)



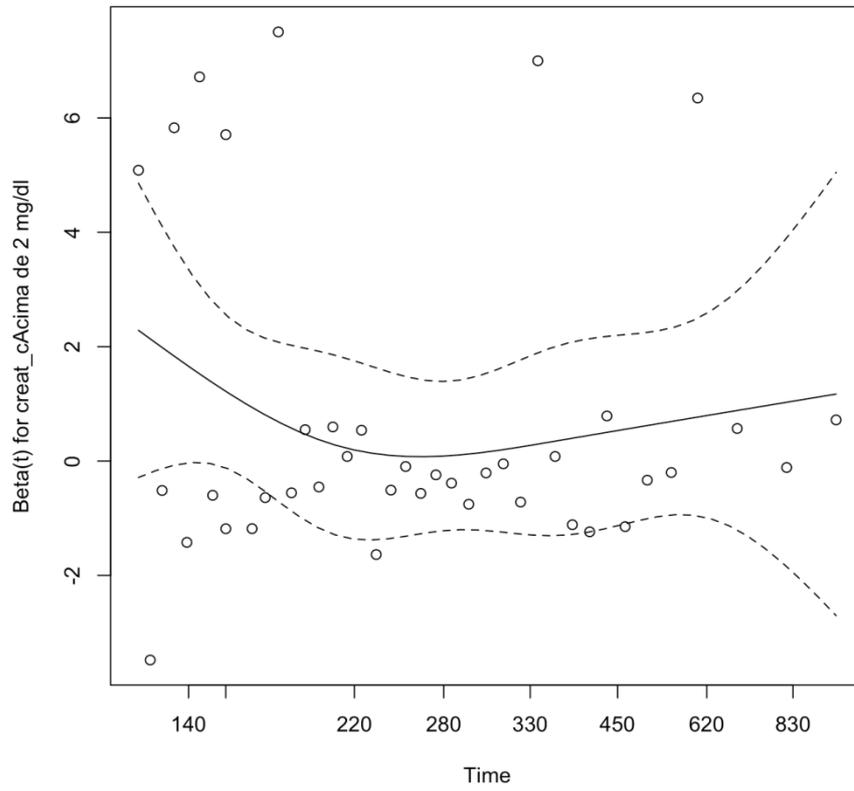
V) Albumina entre 2,8 e 4,0 g/dl (p=0,670)



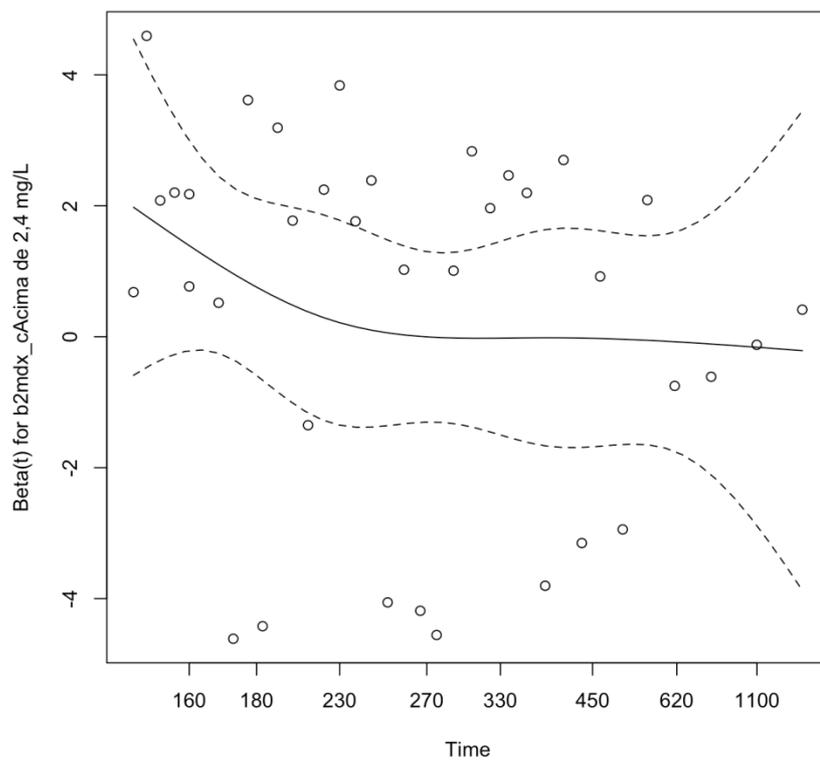
VI) Plasmocitose medular entre 15 e 30 % (p=0,744)



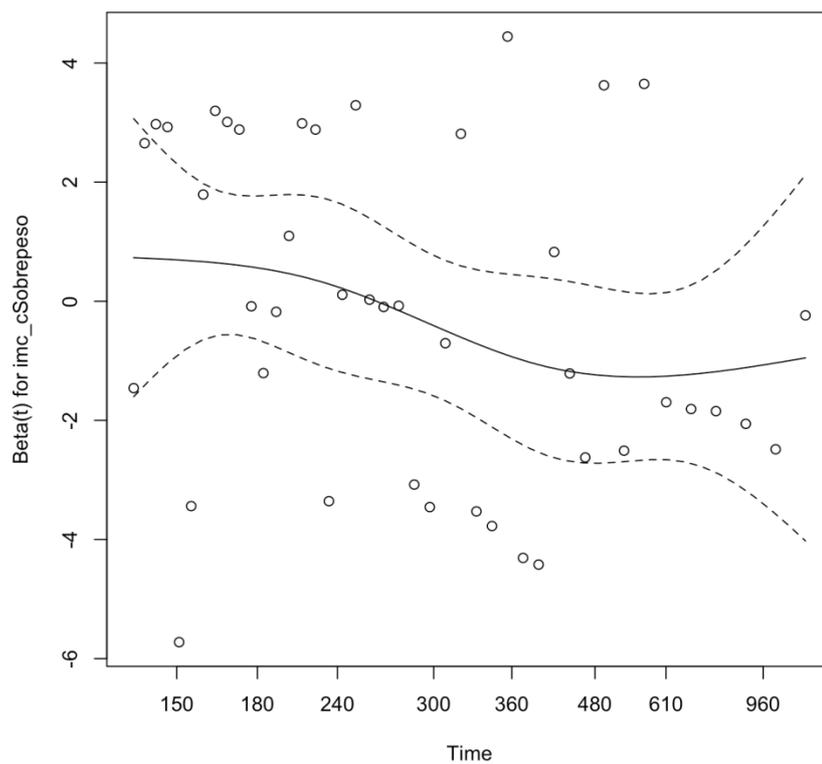
VII) Creatinina > 2 mg/dl (p=0,529)



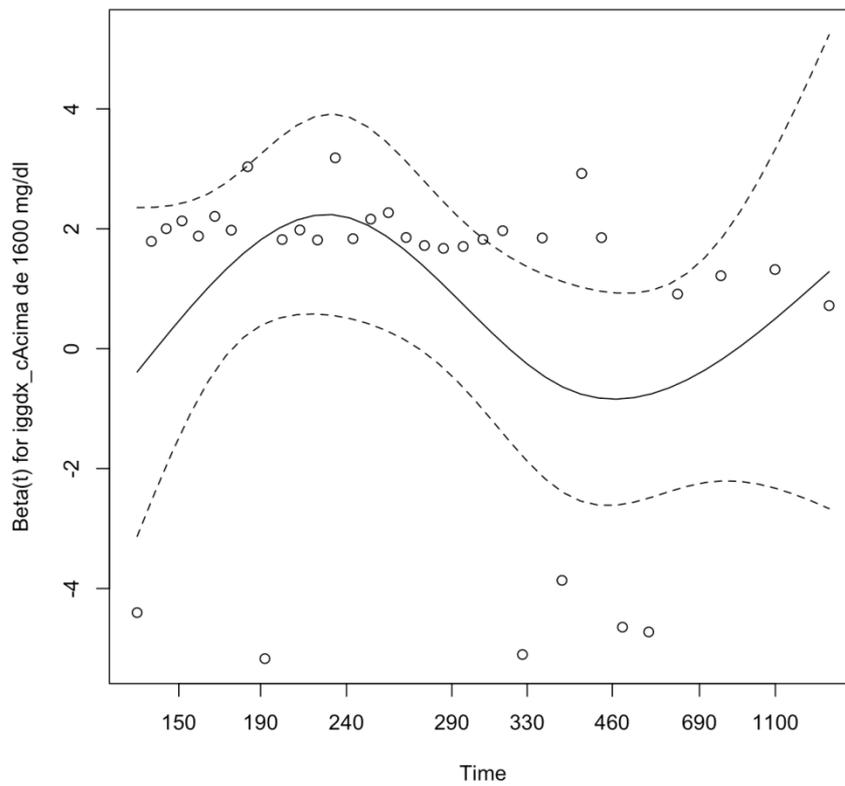
VIII) Beta-2-microglobulina > 2,4 mg/L (p=0,219)



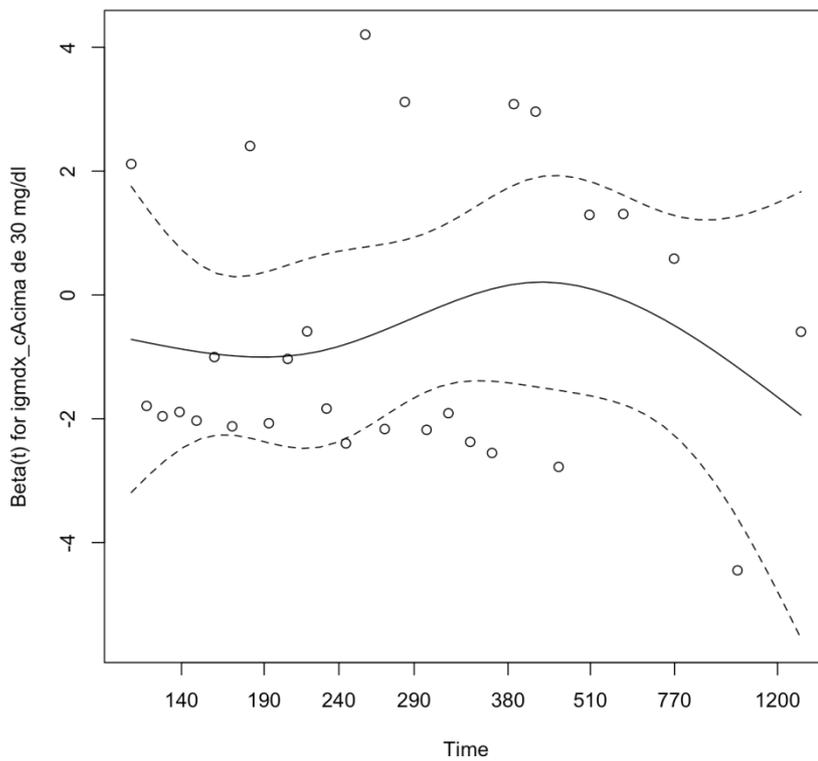
IX) IMC - sobrepeso (p=0,061)



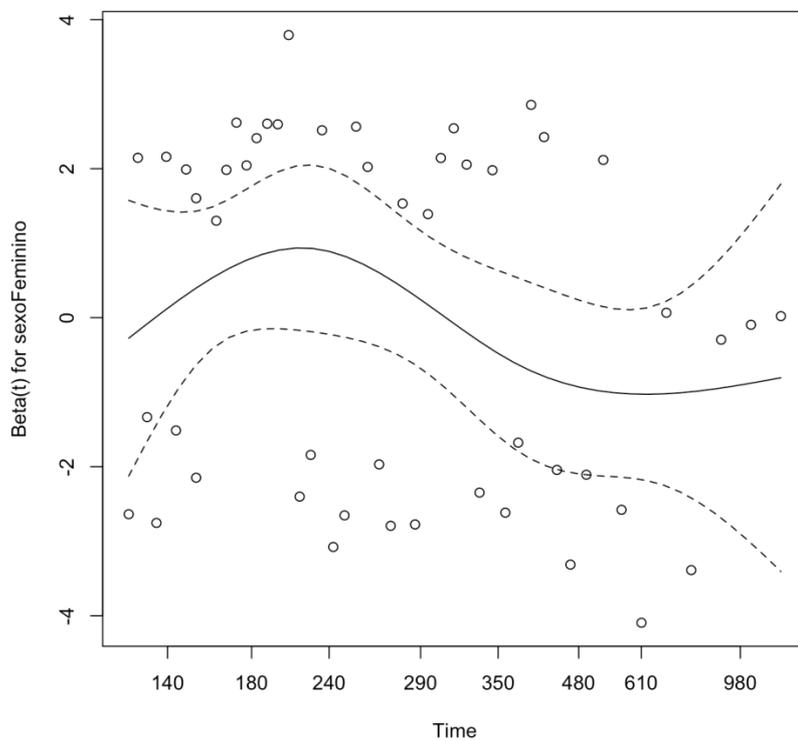
X) IgG > 1600 mg/dl (p=0,328)



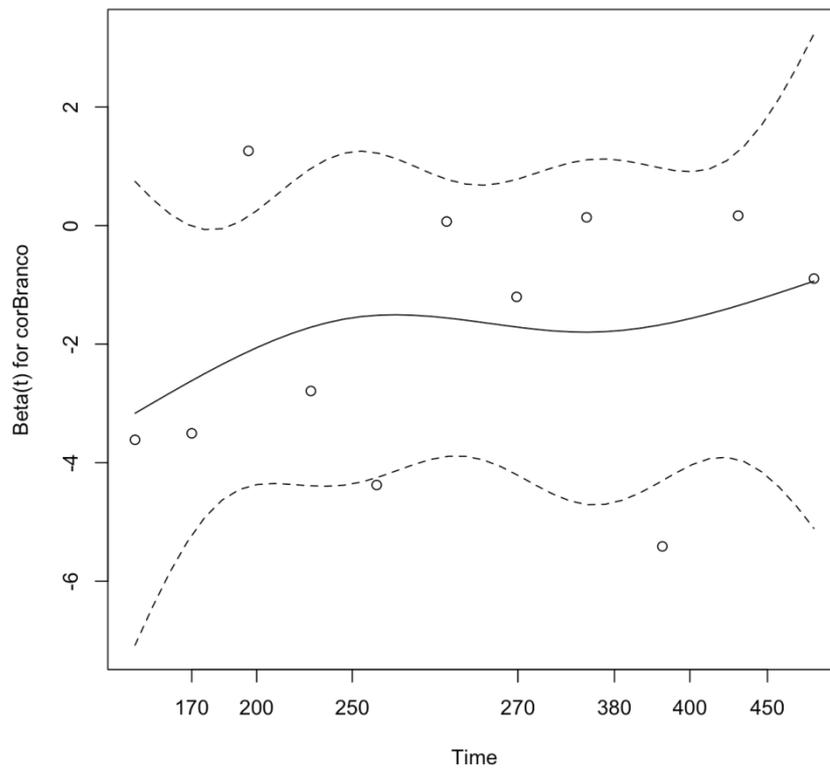
XI) IgM > 30 mg/dl (p=0,781)



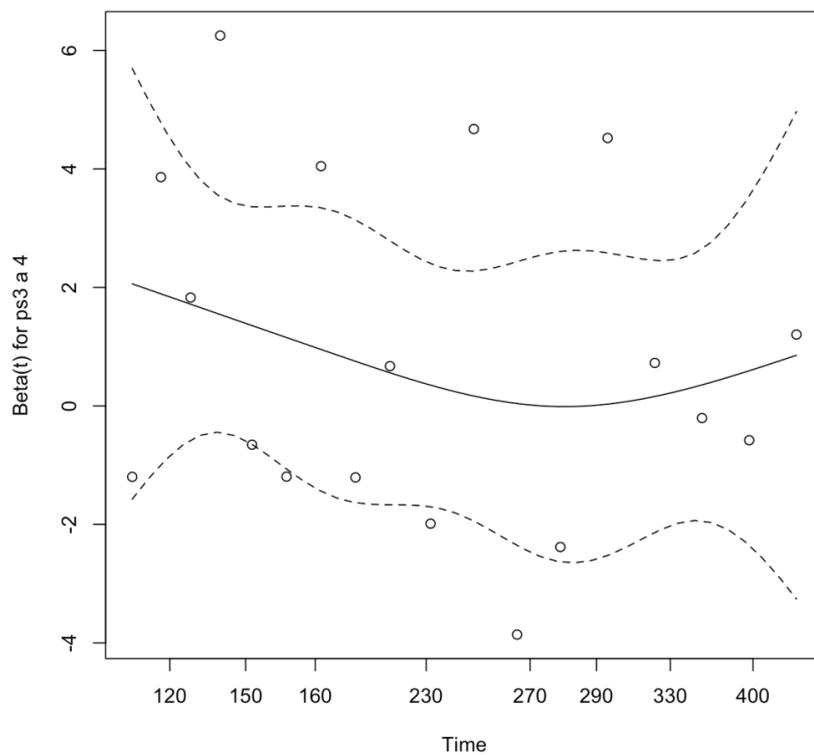
XII) Sexo - feminino (p=0,095)



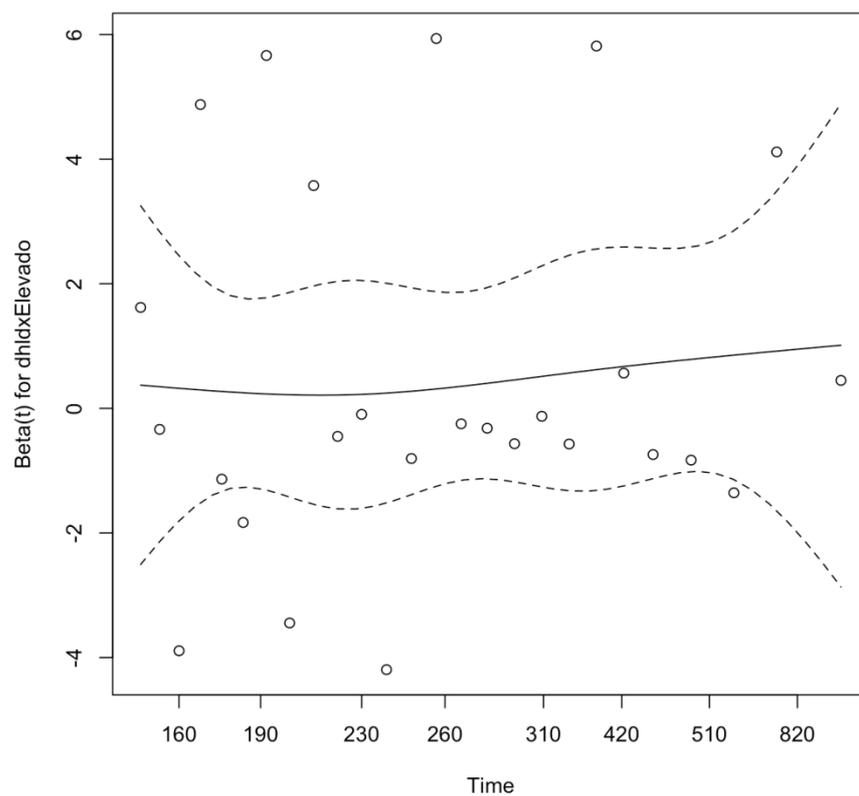
XIII) Raça/Cor - branca (p=0,506)



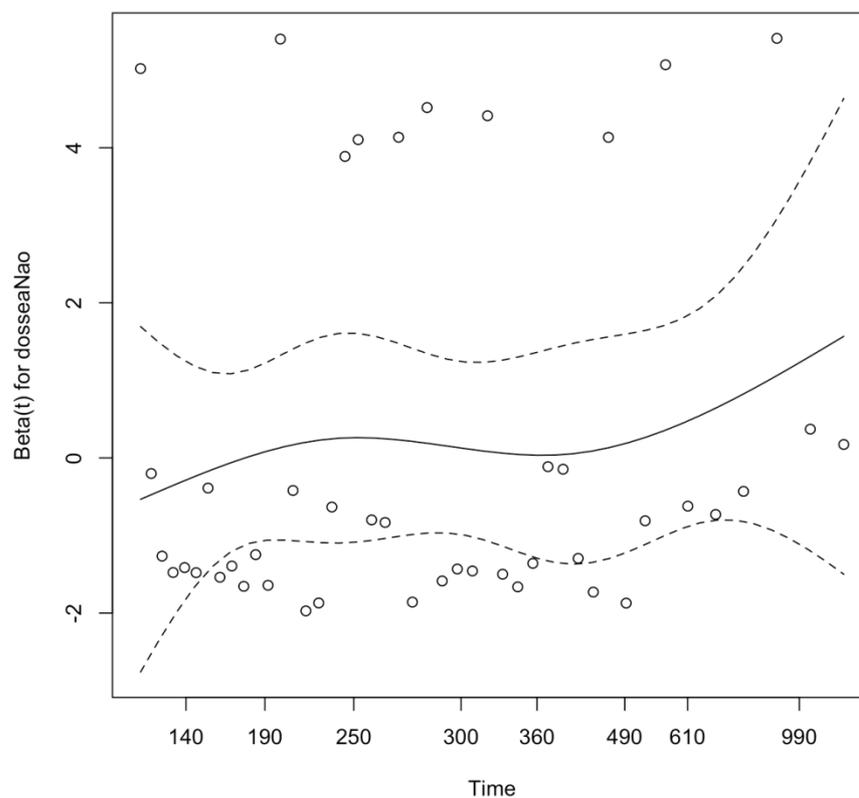
XIV) PS - 3 a 4 (p=0,437)



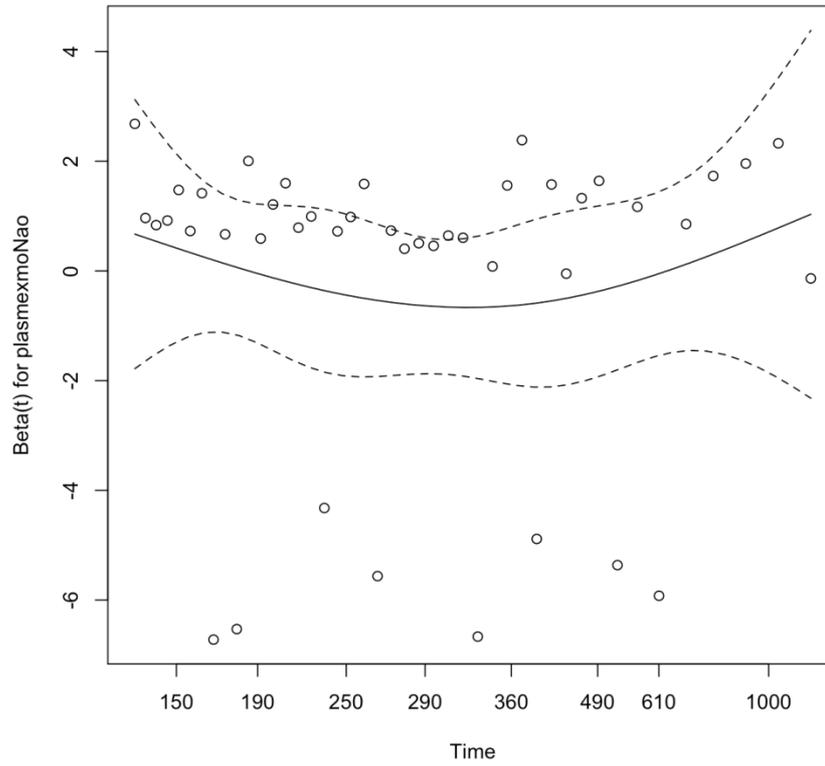
XV) LDH - elevado (p=0,672)



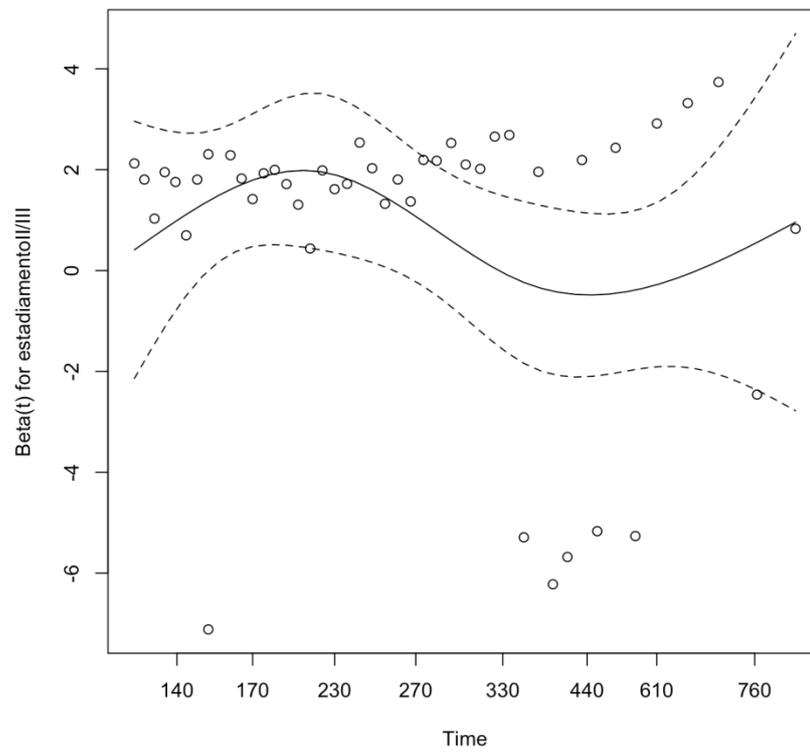
XVI) Doença óssea - ausente (p=0,391)



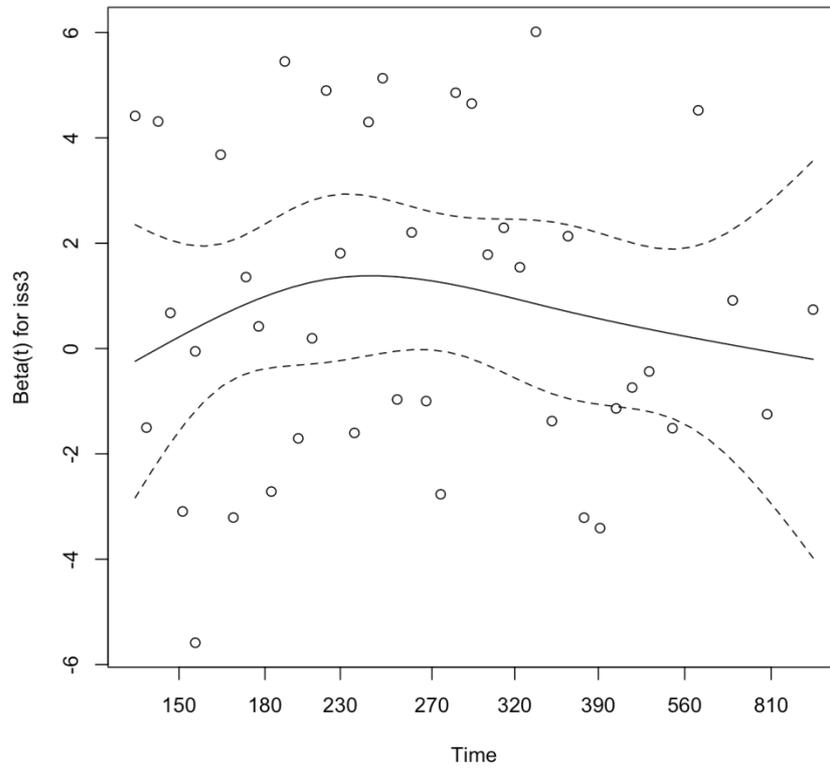
XVII) Plasmocitoma Extramedular - ausente (p=0,907)



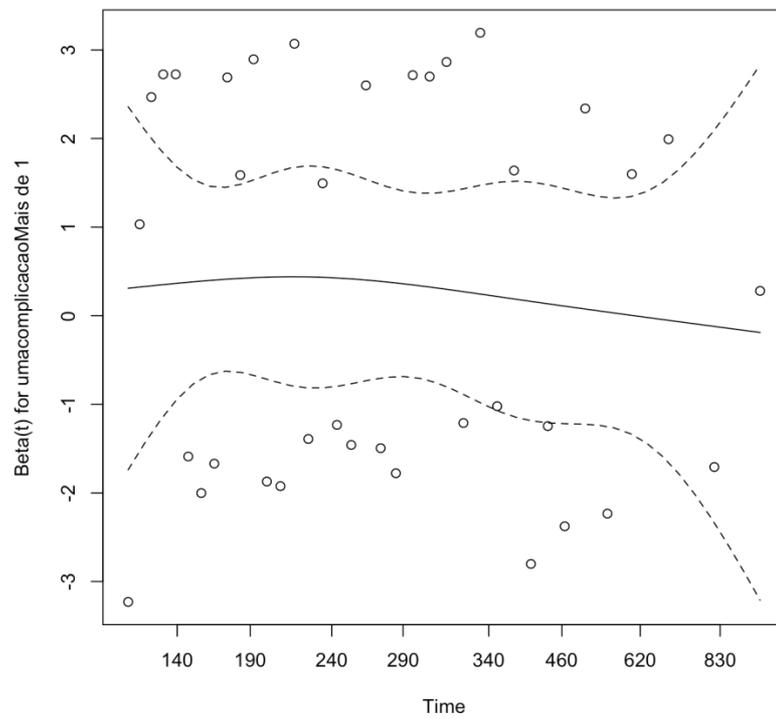
XVIII) Estadiamento de Durie & Salmon - II/III (p=0,214)



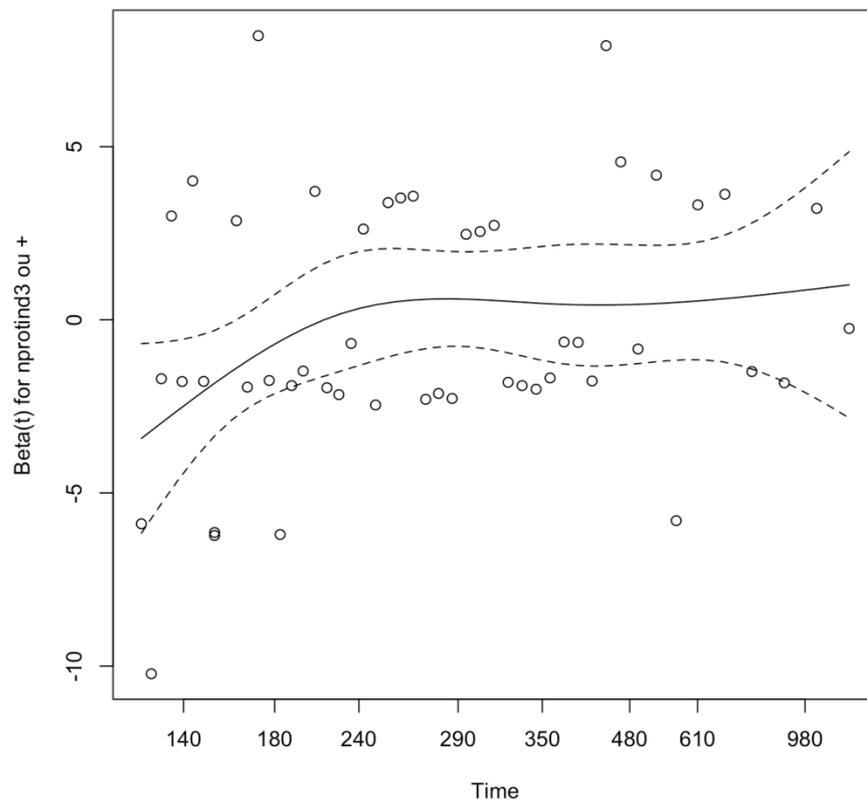
XIX) Estadiamento ISS - III ($p=0,866$)



XX) Complicações pré-tratamento - mais de uma complicação ($p=0,678$)

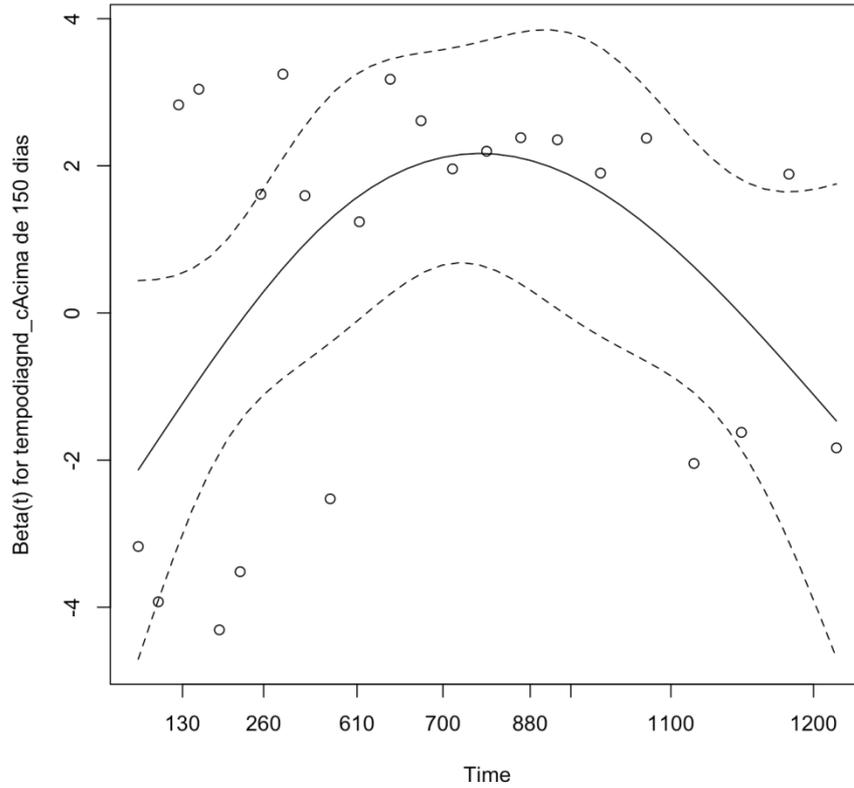


XXI) Número de protocolos na indução - 3 ou mais ($p=0,032$, Global, $p=0,213$)

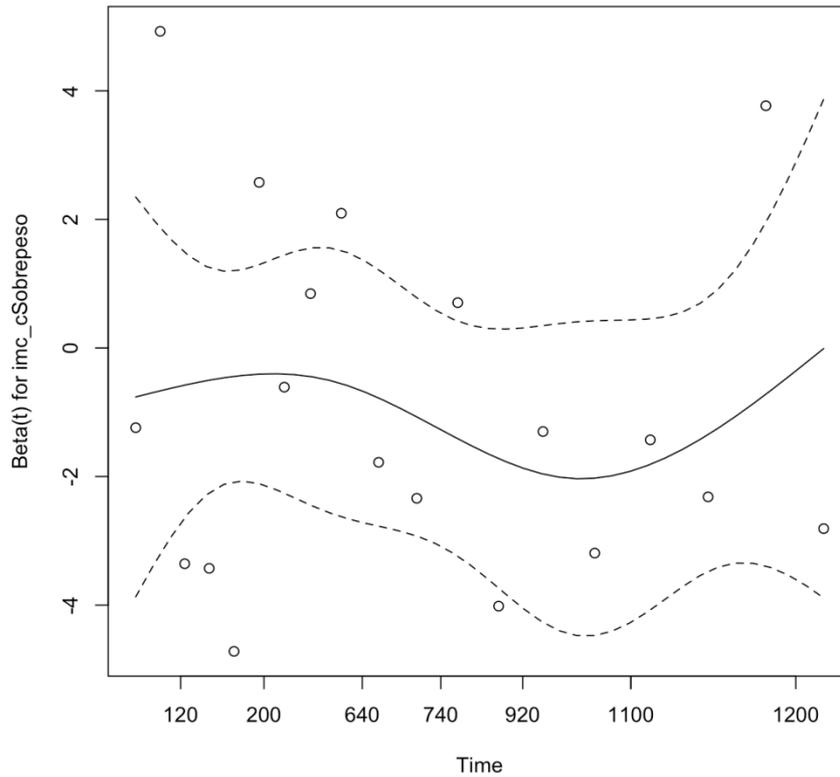


B - Resíduos de Schoenfeld - Modelos semi paramétricos de Cox do tempo até o óbito. Variáveis ajustadas por origem, idade e tipo de protocolo.

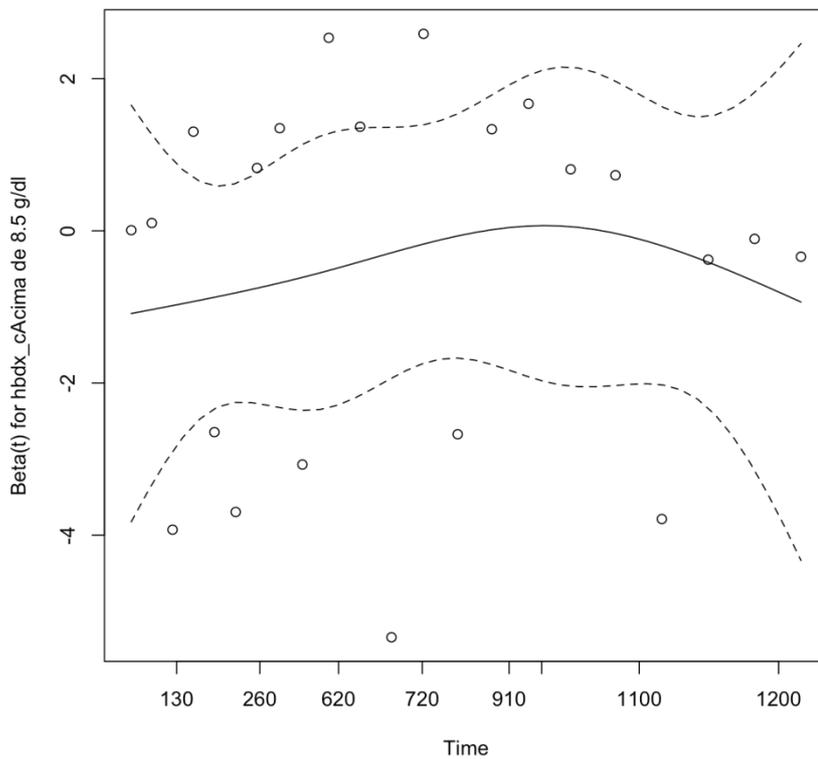
I) Atraso no diagnóstico - > 5 meses (p=0,452)



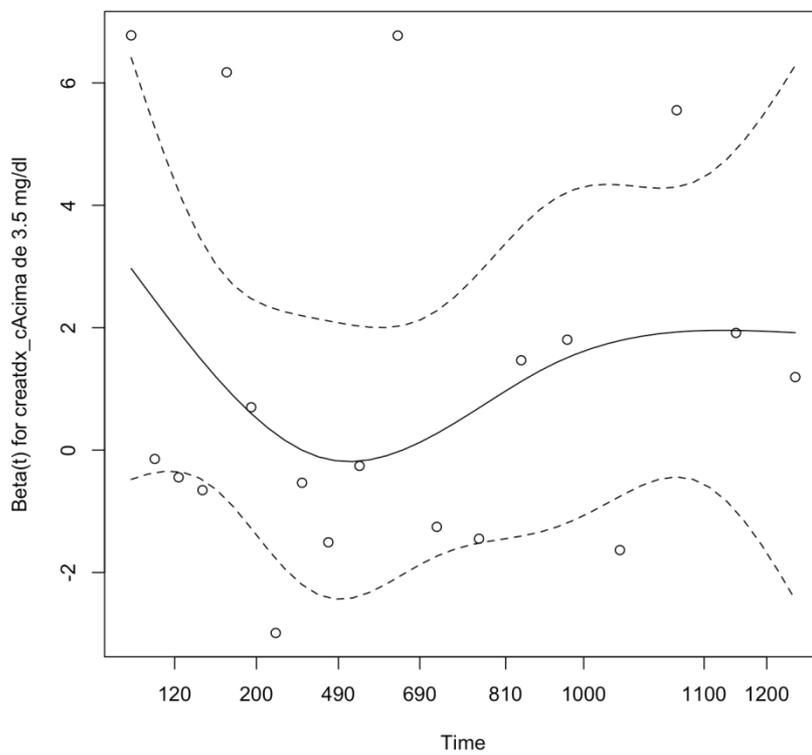
II) IMC - sobrepeso (p=0,689)



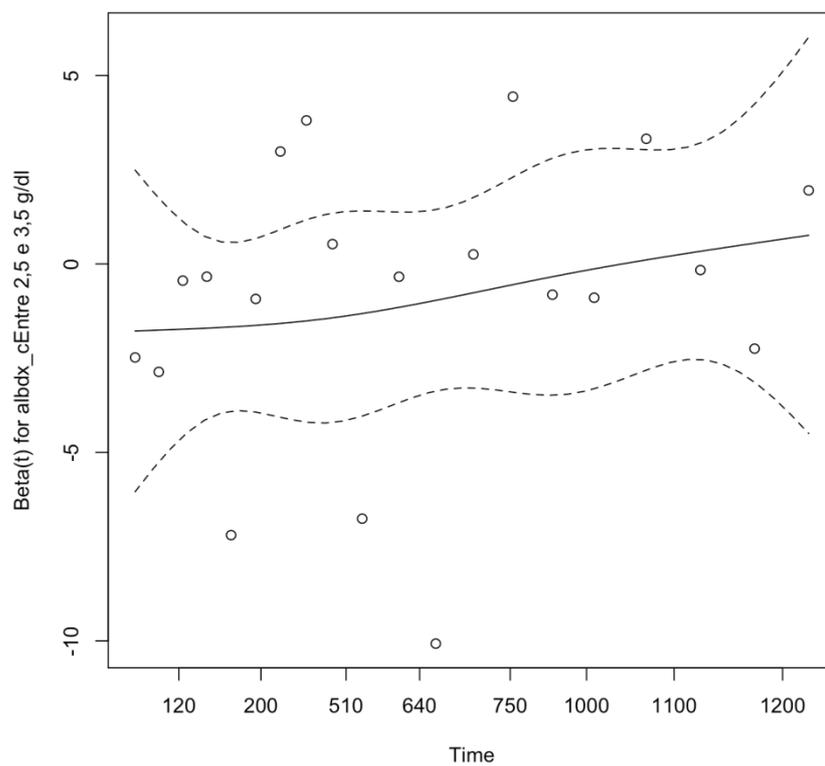
III) Hemoglobina - > 8,5 g/dl (p=0,680)



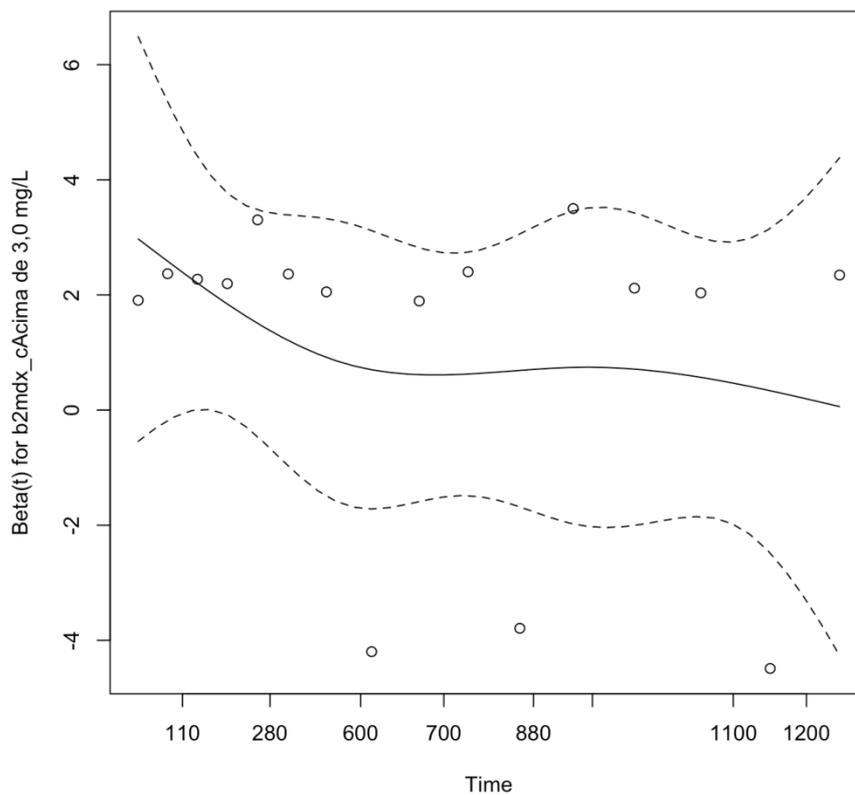
IV) Creatinina - > 3,5 mg/dl (p=0,880)



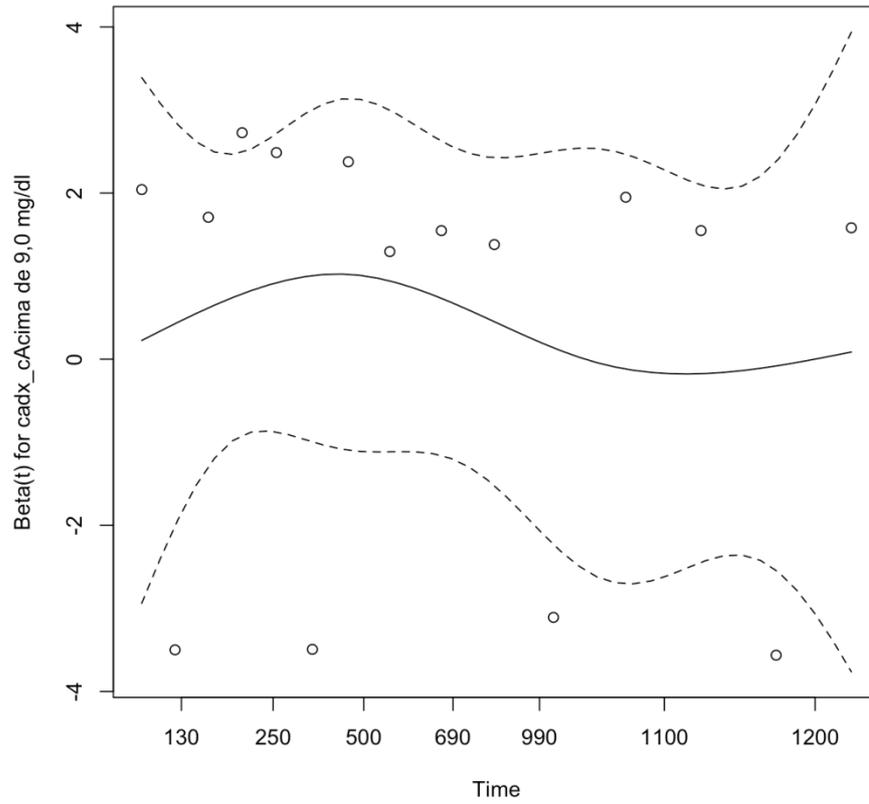
V) Albumina sérica - $\geq 2,5$ e $< 3,5$ g/dl ($p=0,285$)



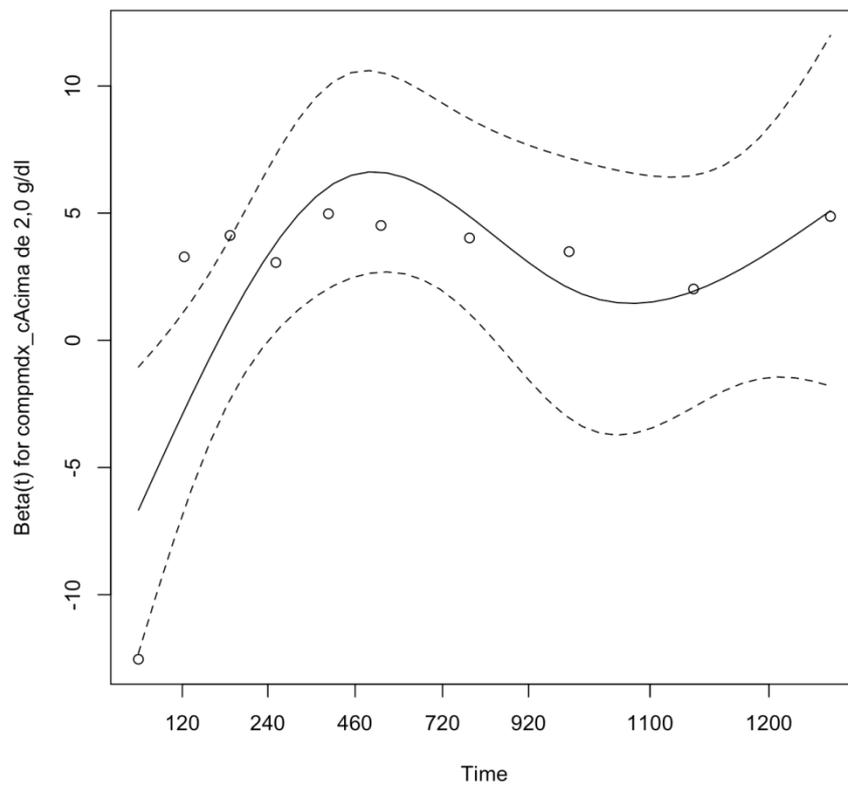
VI) Beta-2-microglobulina - $> 3,5$ g/dl ($p=0,291$)



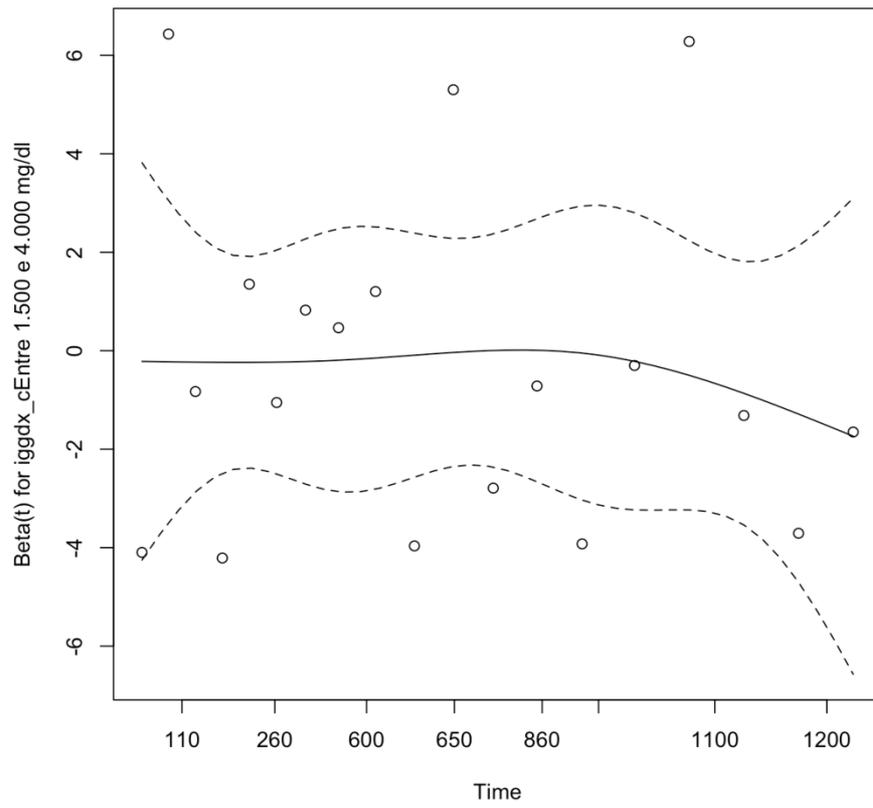
VII) Cálcio sérico - > 9,0 mg/dl (p=0,645)



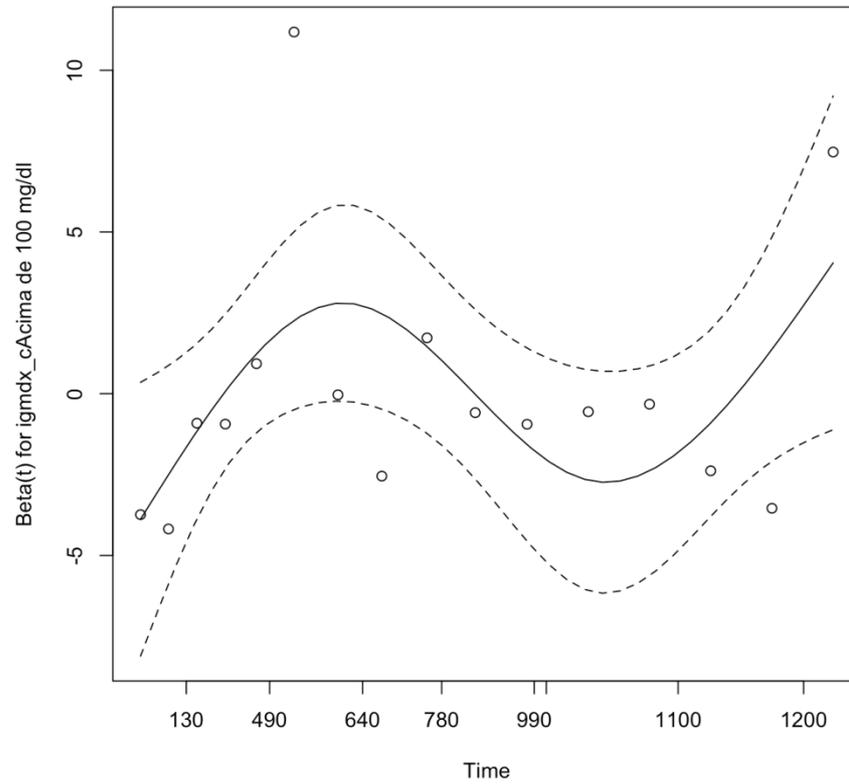
VIII) Componente M - > 2,0 g/dl (p=0,076)



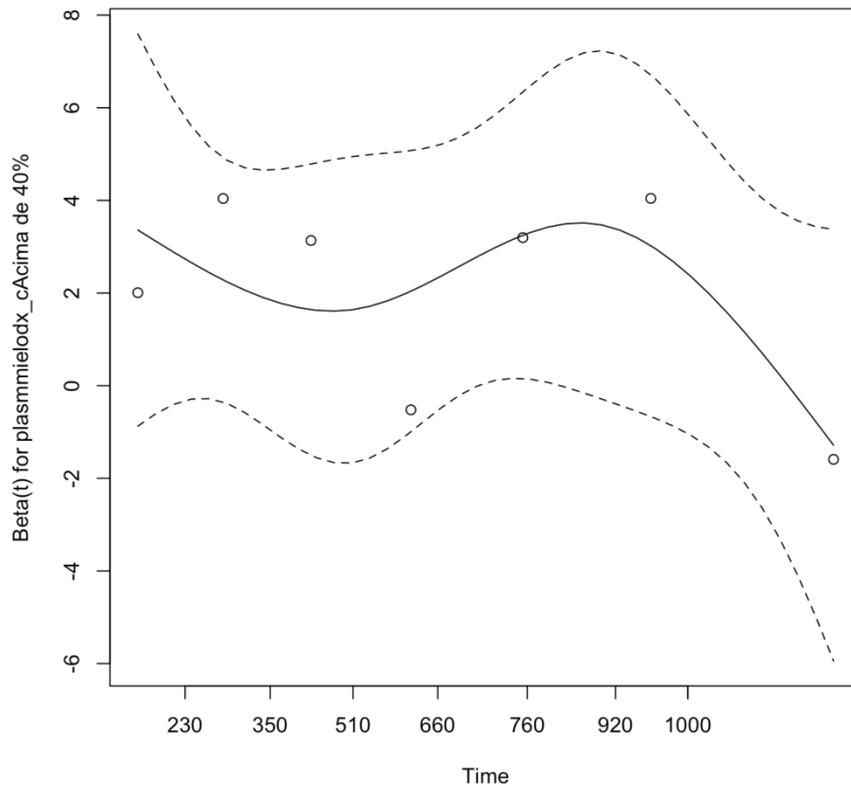
IX) IgG - > 1,5 e ≤ 4 g/dl (p=0,689)



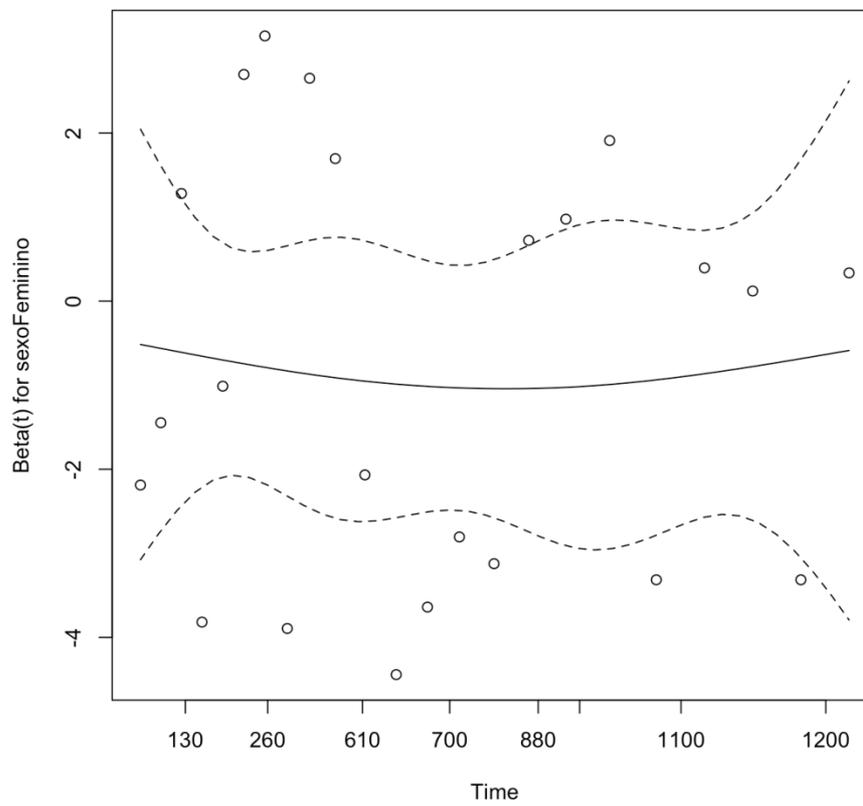
X) IgM - > 1,5 e ≤ 4 g/dl (p=0,689)



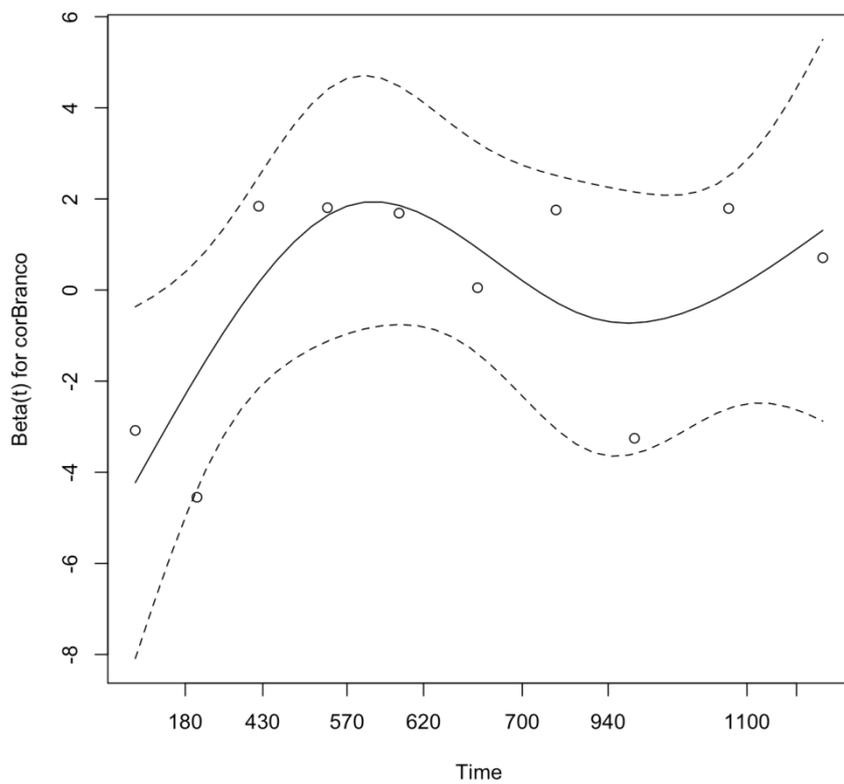
XI) Plasmocitose medular (mielograma) > 40% (p=0,322)



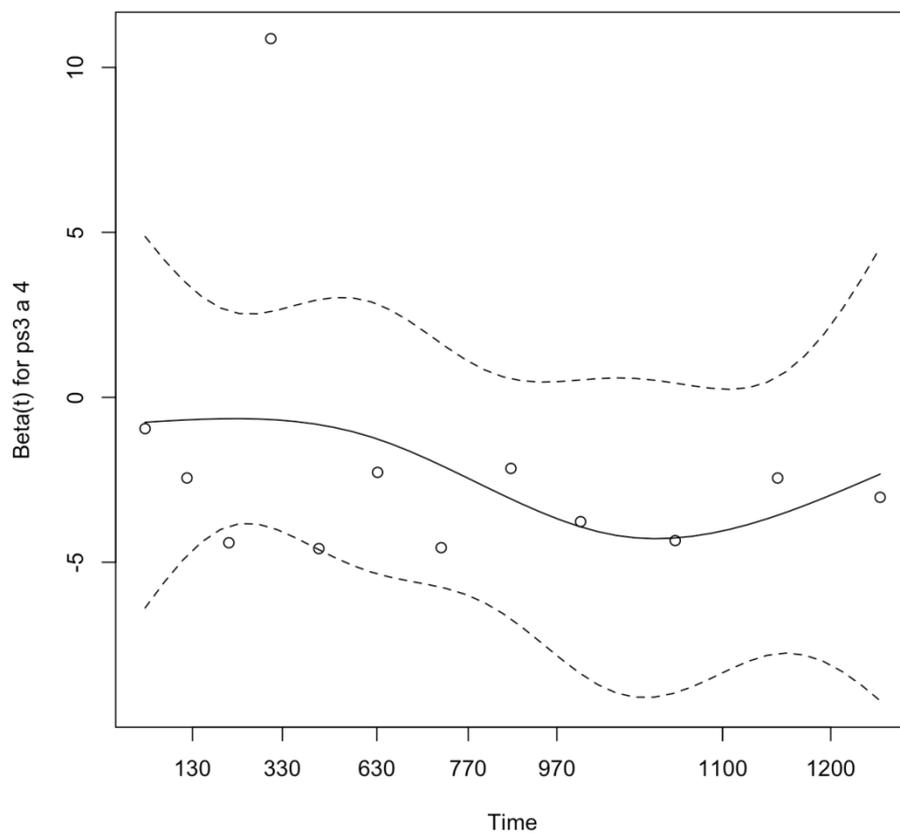
XII) Sexo - feminino (p=0,915)



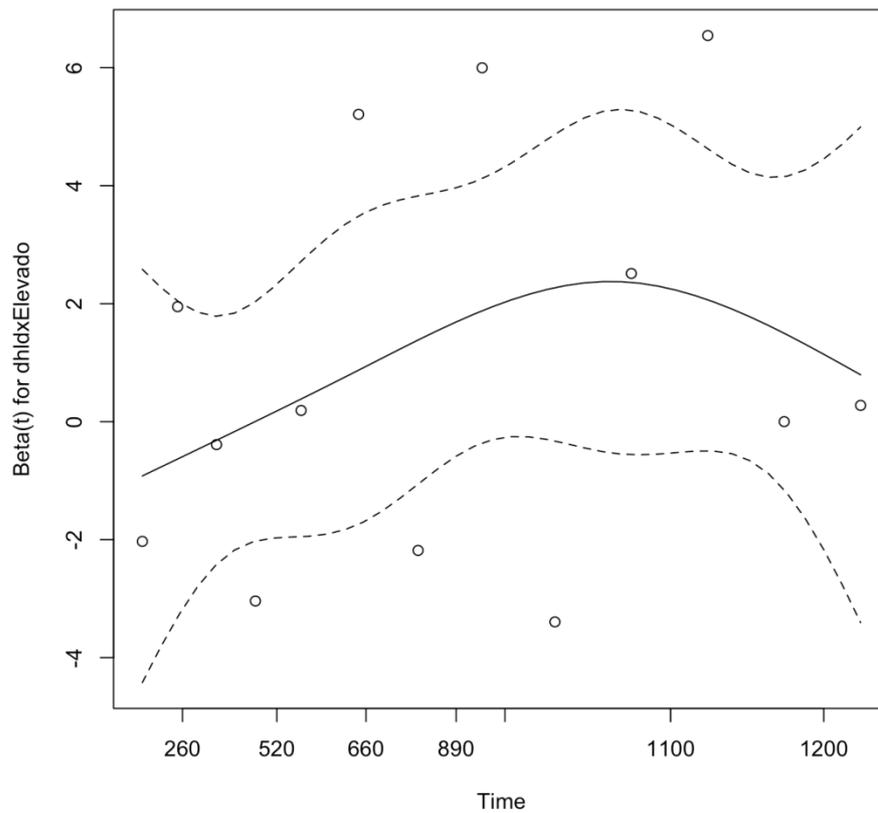
XIII) Raça/cor - branca (p=0,259)



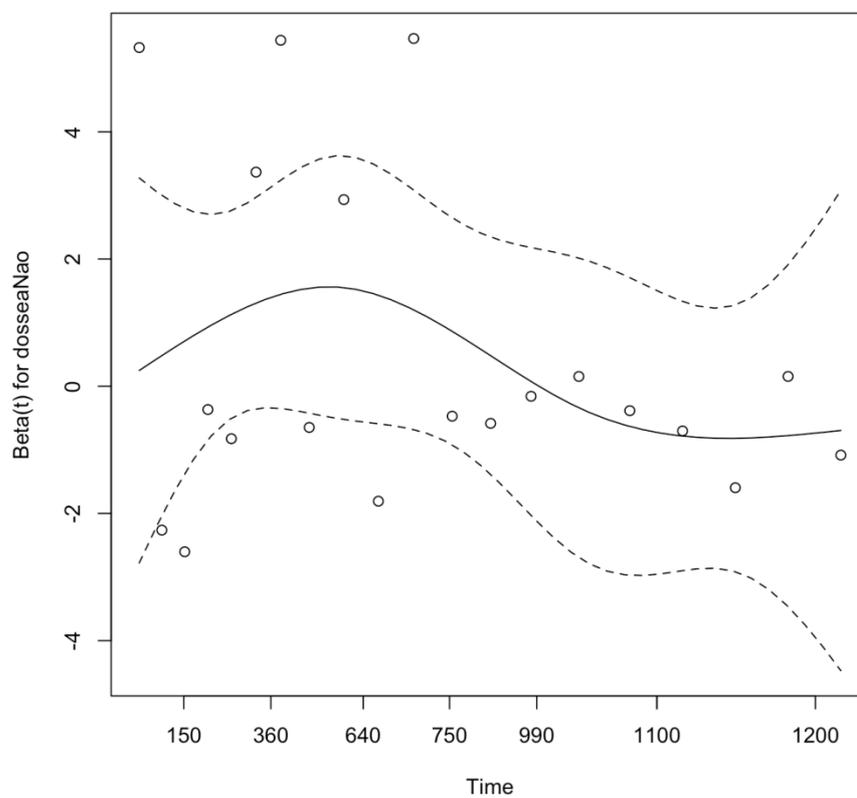
XIV) PS - 3 a 4 (p=0,331)



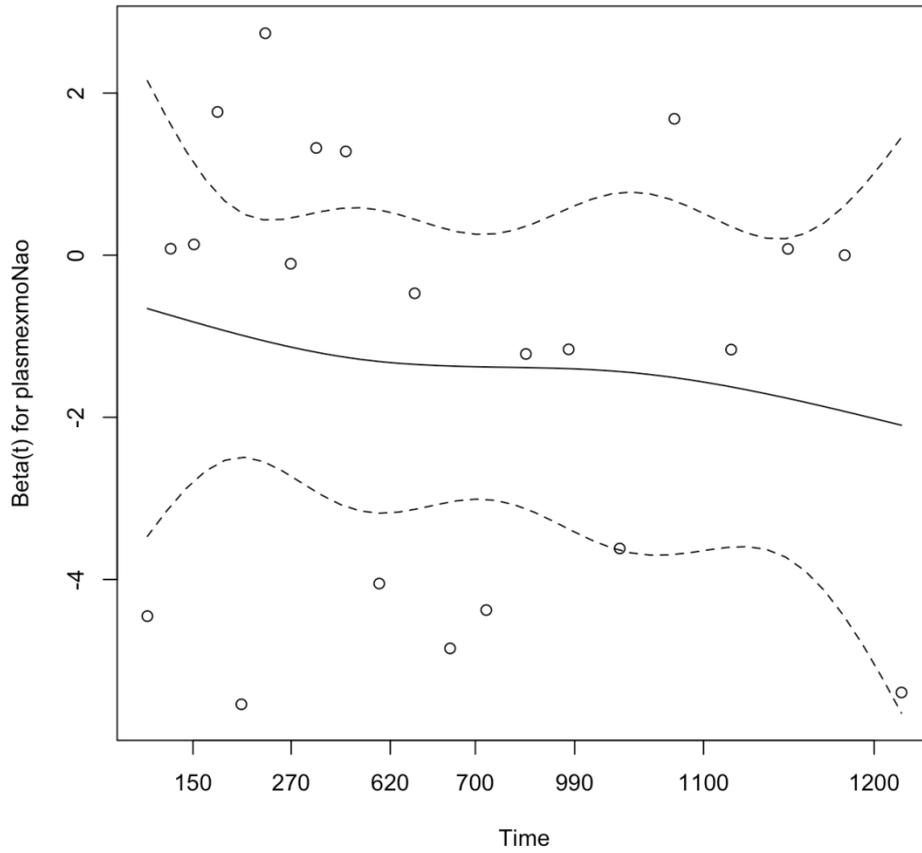
XV) DHL - elevado (p=0,241)



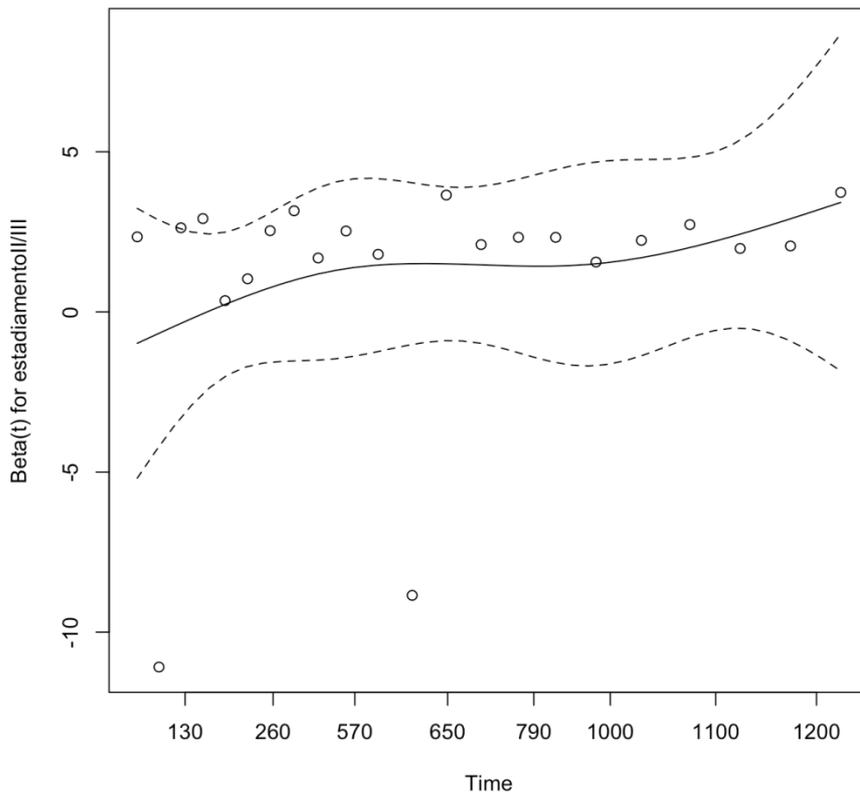
XVI) Doença Óssea - ausente (p=0,239)



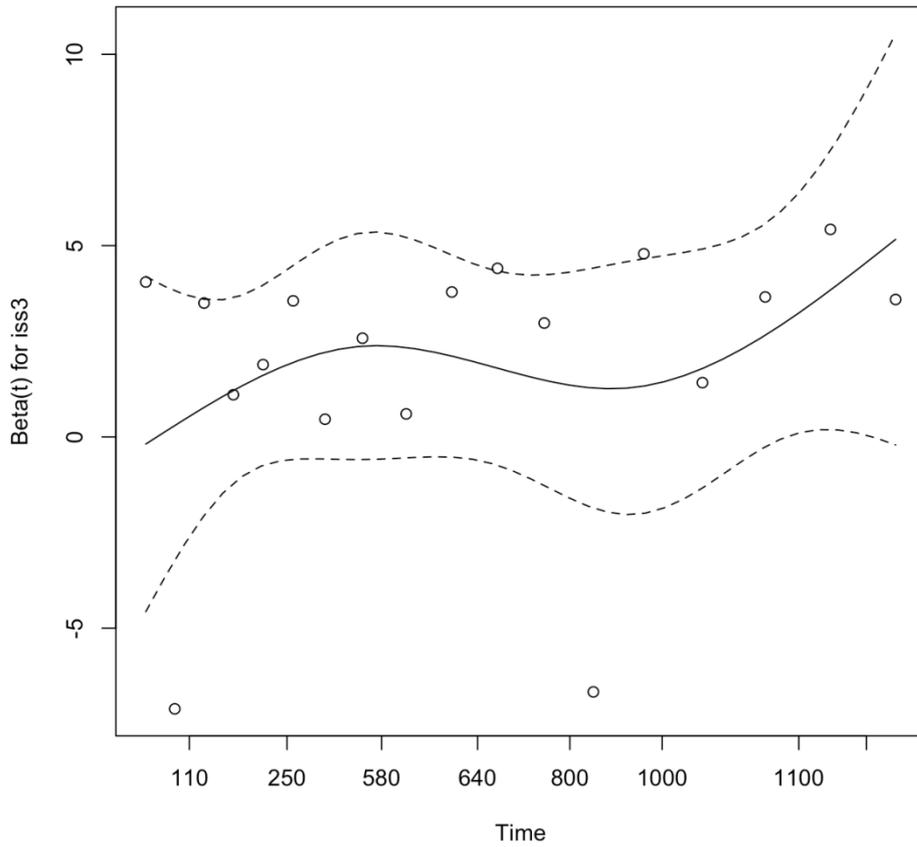
XVII) Plasmocitoma Extramedular - ausente ($p=0,498$)



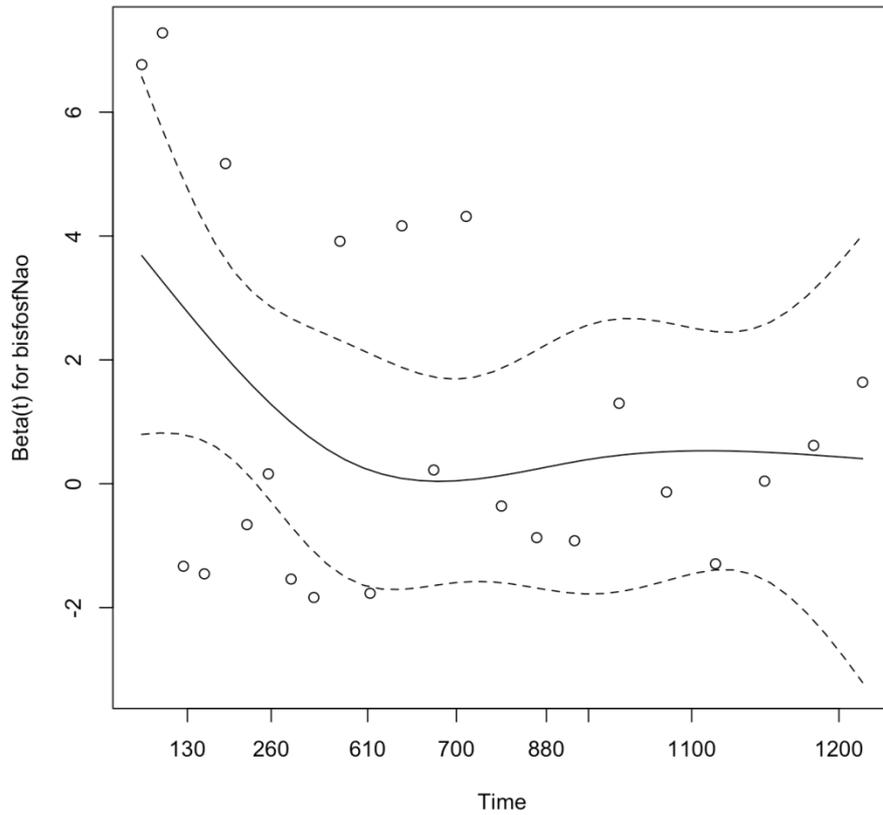
XVIII) Estadiamento de Durie & Salmon - II/III ($p=0,195$)



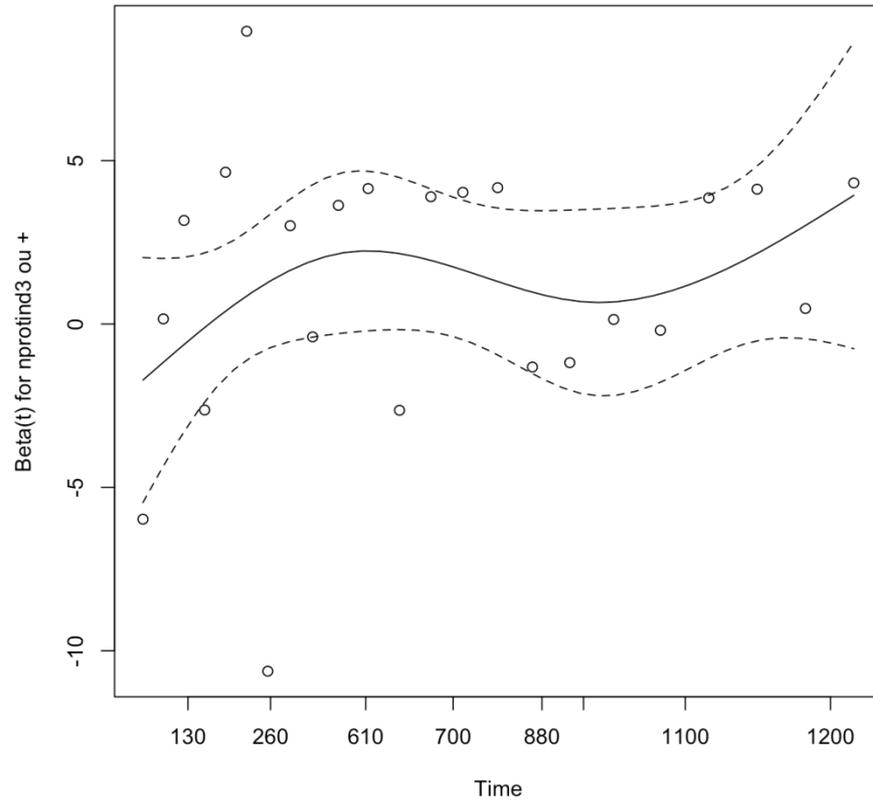
XIX) Estadiamento ISS - III (p=0,271)



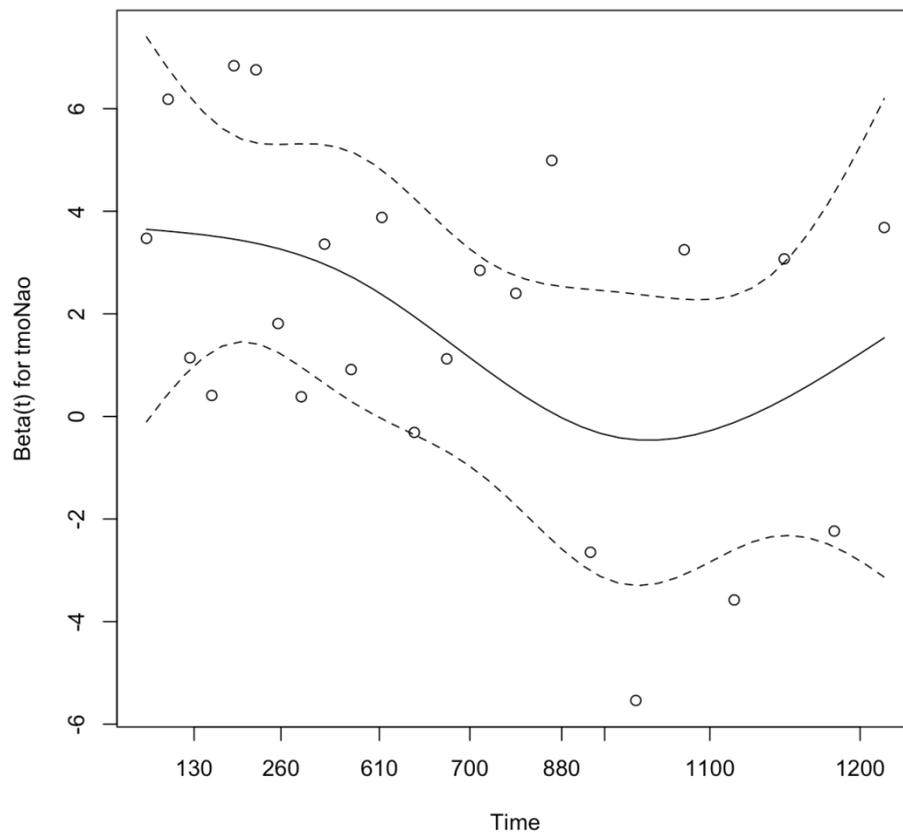
XX) Bisfosfonatos - não (p=0,157)



XXI) Número de protocolos na indução - 3 ou mais ($p=0,214$)



XXII) TACTH - não ($p=0,061$)



XXIII) Progressão da doença - não ($p=0,903$)

