

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Luciana Barreto Herriot

Mieloma Múltiplo no Brasil: cenário atual e fatores associados ao prognóstico em uma
coorte hospitalar de pacientes com doença extramedular

Rio de Janeiro

2021

Luciana Barreto Herriot

Mieloma Múltiplo no Brasil: cenário atual e fatores associados ao prognóstico em uma coorte hospitalar de pacientes com doença extramedular

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Inês Echenique Mattos.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Multiple myeloma in Brazil: current scenario and factors associated with prognosis in a hospital cohort of patients with the extramedullary disease.

H567m Herriot, Luciana Barreto.
Mieloma Múltiplo no Brasil: cenário atual e fatores associados ao prognóstico em uma coorte hospitalar de pacientes com doença extramedular / Luciana Barreto Herriot. -- 2021.
133 f. : il.color.

Orientadora: Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.
Coorientadora: Inês Echenique Mattos.
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.
Bibliografia: f. 102-106.

1. Mieloma Múltiplo. 2. Plasmocitoma. 3. Mortalidade. 4. Prognóstico. 5. Transplante Autólogo. I. Título.

CDD 616.99418

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Luciana Barreto Herriot

Mieloma Múltiplo no Brasil: cenário atual e fatores associados ao prognóstico em uma coorte hospitalar de pacientes com doença extramedular

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia

Aprovada em: 28 de outubro de 2021

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Andreia Cristina de Melo
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Estevão Portela Nunes
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof.^a Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Rio de Janeiro

2021

A minha infância cheia de amor e suportes infindos, Jorge Fernando pelos sonhos e fé; Dalmara pela perseverança e verdade. Ao meu companheiro, meu amor e desafio, Ricardo, por sempre estar ao meu lado e ter as atitudes mais surpreendentes. A ele, que ressignifica todas as definições, que ilumina o meu mundo; onde mora a felicidade, a empatia, o amor e a vida, Rocco. As pessoas com linfoma e mieloma e suas famílias, com os quais compartilho e troco experiências há duas décadas. Vocês trazem a vontade e a certeza do caminho a seguir. Ao INCA, ao HUCFF, à ENSP, à FIOCRUZ, meu agradecimento pela excelência e oportunidades, por serem espaços de crescimento, questionamento e produtividade. Muito orgulho de ser parte do SUS.

AGRADECIMENTOS

Marco o início dessa história em seis de fevereiro de 1920, com Maria Ivette no Rio de Janeiro e Ana Paes em Recife. Por suas linhas passaram um compilado de personagens exóticos e obstinados, cheios de graça e dor, que representam as vivências do povo brasileiro. A eles, agradeço o que sou e o que pude formar.

Aos cinco anos, eu queria ser médica e estudar câncer, o porquê? não recordo, não tive contato com a doença nem havia médicos entre familiares ou amigos, mas com essa decisão em punho, tracei minha reta, como se a vida respeitasse linearidade... A finalização deste doutorado marca a minha resposta a tão grandioso elenco e dá ao meu papel o desenvolvimento que lhe cabia. Sendo assim, não esperem objetividade. Minha gratidão é a de quem anseia há mais de quarenta anos e essa realização não se encerra em mim.

A meus pais, Dalmara de Souza Barreto da Silva e Jorge Fernando Barreto da Silva, pela força e pela paixão, por me fazerem partir de um local tão improvável em busca desse sonho. Por verem além, com a fé inabalável na educação, e por não enxergarem seus esforços extremos como sacrifício. Por estarem sempre a postos, por serem farol e porto. Hoje me sinto mais digna da sorte imensa de ter vocês.

Ao meu marido, Ricardo Henrique Herriot, grande empreendedor e companheiro, por fazer dos meus os nossos sonhos e priorizar o que para nós, como conjunto, seja mais urgente, por vezes renunciando aos seus objetivos individuais. Por dedicar a sua vida à nossa família. Por ser generoso e justo. Dezoito anos depois, nenhuma diferença me fará esquecer de quem somos. Não seria possível sem você. Você abrandou os momentos mais duros da minha vida. Foi amor e ternura sempre que realmente precisei. Eu vejo você e te amo.

Ao meu filho, Rocco Barreto Herriot, emoção, empatia, generosidade e amor. Tudo em você é felicidade. Você é a página seguinte, a eterna noção do que sou e do quanto preciso ser melhor. Motor e aliança, meu maior incentivo e paz. Obrigada por esperar e, se lembrando, me lembrar de mim. Obrigada por se esforçar, se adaptar a uma vida fora do seu país e se readaptar aqui. Você é uma rocha e meu amor por você não se expressa em palavras.

Aos meus irmãos, Daniel Gomes de Souza, por ser alicerce e exemplo, e Jorge Fernando Barreto da Silva Filho pelo apoio imediato, tornando sua a minha casa e assumindo responsabilidades no instante pedido, possibilitando todo o período sanduíche deste doutorado.

A minha tia Dilma pela presença na minha infância, pelas conversas sem fim, pelos abraços, beijos e apertos de carinho.

As mulheres que tanto marcaram a minha vida, minhas tias Ivenis, Dilma, Dalva e Delma, exemplos de força, perseverança, afeto e dedicação. A minha sogra Clarice, que sempre nos incentivou, mesmo que isso se associasse à distância do seu filho e neto. A Jane Dobbin e Kadma Carriço, que representam tudo que reconheço como excelência no serviço público e na vida. As minhas sobrinhas, Raissa e Beatriz, que me enchem de esperança no espaço a ser ocupado pelas mulheres. A presença de todas na minha vida foi fundamental.

Aos meus enteados: Thoren, Raiken e Troy, por entenderem a reorganização da nossa vida durante este período e pelas visitas possíveis no período fora do Brasil. Trouxeram a energia de que precisávamos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Raquel Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira pela organização de todo desenvolvimento desta tese, pela condução exata e por tanto mais, por renovar o que é ser professor, pela extrema empatia, por me guiar na construção do caminho entre o raciocínio médico e estatístico, que de início pareceu tão difícil de transpor, por todo apoio e incentivo. Tenho uma admiração profunda por sua dedicação à pesquisa e pela mulher que você é. Sua forma de trabalho se tornou referência na minha vida.

À minha coorientadora, Prof.^a Dra. Inês Mattos, por dispor de toda sua experiência, pelo aprendizado, ajustes e pela objetividade. Suas revisões e colocações mudaram esta tese. Sou muito grata por sua paciência, generosidade e gentileza sem precedentes. Minha profunda gratidão.

Ao Dr. Luiz Cláudio Thuler, que me orientou ativamente em todas as etapas relativas ao RHC. Que orgulho da sua presença no INCA! Que honra poder partilhar do seu profundo conhecimento. Mais do que o desenvolvido até este momento, me faz sorrir a ideia de que caminharemos juntos em tantos projetos na casa que temos em comum.

A Dra. Luciana Wernesbach Pinto, pelo apoio em todas as participações da patologia. É um prazer trabalhar com alguém de tão vasto conhecimento e dedicação. Sigo com a noção mais profunda de tudo que podemos produzir.

A parceria com a Dra. Andrea Melo na produção de dois artigos, na generosa disposição à orientação de um pós-graduando e de futuros trabalhos.

À banca examinadora, ilustres pesquisadores e professores, a quem muito admiro e respeito, que disponibilizaram parte do seu tempo para tão prestimosa contribuição e por propiciar feixes de luz à trajetória de expansão do conhecimento. Grande privilégio aprender com vocês. Ser avaliada por vocês muito me honrou.

Agradeço também a todos os professores do Programa de Epidemiologia em Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ) por me guiarem na retomada do papel de estudante e pela alegria

de novas informações adquiridas com o cuidado que somente pesquisadores tão brilhantes teriam. Essa formação se tornou muito mais fácil com a orientação de cada um de vocês. Cabe salientar como as aulas do Professor Cleber Nascimento tornaram agradáveis e excitantes os conceitos e a aplicabilidade da modelagem matemática.

A todos com os quais pude exercer a medicina. As pessoas por mim acompanhadas e suas famílias, com as quais compartilho tantas vivências e confiança, em particular aos pacientes que concordaram com a coleta de suas informações médicas referentes a esta tese.

Agradeço a Deus por não exercer a medicina seletivamente. Não seria feliz desta forma, mas bem sei que encontrar a felicidade no trabalho é um luxo. Tenho no nosso país a oportunidade de estabelecer toda a minha vida profissional no serviço público, deixando ao acaso a decisão de quem entra pela porta do meu consultório. A satisfação dessa escolha tem uma sutileza e beleza incomparáveis. Saber que meu conhecimento e capacitação chegariam indiscriminadamente a quem precisasse foi a mola propulsora na busca de uma formação com excelência, permitindo uma trajetória digna para a longa história que mencionei.

A toda equipe multidisciplinar do INCA e da UFRJ, a tudo que aprendi com vocês e ao trabalho que juntos conseguimos realizar. Obrigada pela formação de residentes que serão o futuro nesta área. A equipe administrativa, principalmente ao Jorge Gonzaga, às funcionárias da recepção, a equipe da limpeza. A minha amiga e companheira de ambulatório de Mieloma Múltiplo e Linfomas agressivos: Juliana Gravina, esse doutorado não seria possível sem sua competência, dedicação e cuidado em momentos tão sensíveis.

As equipes da Hematologia do INCA e do HUCFF/UFRJ, pelo apoio durante os anos de doutoramento e pelo esforço individual de ajustes na minha ausência. A direção do HC1, do COAS, geral do INCA e a Divisão de ensino DIDEP, com toda contribuição e organização da Natalia, pelo reconhecimento da minha dedicação à pesquisa e ao SUS e pela valorização deste trabalho e dos vínculos internacionais estabelecidos, valiosos para todos nós. As chefias da hematologia da UFRJ e INCA, por viabilizarem as liberações nos momentos oportunos.

A pesquisa clínica do INCA, que tanto contribuiu para atenção às boas práticas clínicas, a Luana, Cecília e Priscila Valverde e em especial a Giovanna, excelente profissional e amiga, cuja dedicação e organização são uma inspiração.

À direção e vice direção da pós-graduação da ENSP/FIOCRUZ pelo suporte e ajustes tão necessários. A administração e cuidados de Marcella Fagundes e Joyce Torres.

A equipe do programa CAPES Print-FIOCRUZ, em especial ao apoio da Sra. Maria Goretti. As representantes discentes Ana Carolina Castro, Mônica Brochini, Thauanne Gonçalves e Amanda Amorim (mestrado) e Fernanda Garrides e Isabel Santos (doutorado) que

foram essenciais durante toda a pós-graduação e em especial na viabilidade do doutorado sanduíche, conseguimos juntas.

A todos os colegas que fizeram parte deste doutorado, em especial a Beth, Marina, Isa, Ana Carol, Alexandre e Tati, pelas risadas, ansiedade e companheirismo. Nossa convivência foi muito especial.

Aos amigos do Grupo Brasileiro de Mieloma Múltiplo (GBRAM) por serem um estímulo na busca de conhecimento e crescimento conjunto. A projeção e participação internacional iniciadas pela Profa. Dra. Vânia Hungria e Prof. Dr. Ângelo Maiolino, que se propagaram por tantas instituições. Aos meus companheiros cariocas Antônio Júlio, Roberto Magalhães, por tanta energia, apoio e ideias. Ao amigo Fernando Monteiro por ter me exposto à preciosidade que é a Profa. Raquel e a formação na ENSP.

Aos meus incentivadores, externos ao programa de doutorado, na busca de novas terras: do Dr. Fábio Leal, com uma ideia lançada no ar que parecia impossível; da parceria com o AIDS MALIGNANCY CONSORTIUM (AMC), e ao contato com pesquisadores com os quais há mais de 25 anos sonhava em trabalhar. Não posso deixar de destacar a Profa. Dra. Erin Reid por ser uma mentora dentro do AMC e uma amiga que desejo para a vida.

A todos os revisores que contribuíram com sugestões para o aprimoramento dos artigos, principalmente ao Dr. Ailawadhi, por sua disponibilidade, todo seu conhecimento na área de Mieloma Múltiplo, excelência como investigador e na publicação de artigos científicos.

Ao Professor Dr. Juan Carlos Ramos, pelo grande apoio, incentivo, ensinamentos e parceria que vão muito além deste doutorado sanduíche. A equipe do laboratório, principalmente a Lan Toomey, que dividiu seu precioso tempo e sabedoria comigo. A família do Dr. Juan, Sra. Indira Ramos e Juan Carlos. Indira, a vida é mais leve e feliz com você! Sua empatia ficará para sempre marcada na minha memória. Agradeço também as minhas incríveis surpresas, mediadas pelo Dr. Juan, no contato e futuros projetos com o grupo de Mieloma da Universidade de Miami, via pesquisa translacional.

Aos queridos professores e instrutores do *Frost Institute for Data Science and computing* da Universidade de Miami, grupo com organização e engajamento ímpares, me sinto honrada por ter sido aluna de vocês.

A todos os amigos, como tenho sorte! Inacreditável a torcida em cada pequena conquista, não somente nesta tese, mas por toda a vida. Ao grupo do CIEI, ao contato cuidadoso da Mônica Haas e à presença da Sabrina Gama e família. Ao time Txai, por estarem presentes na distância. A direção do Centro Internacional de Educação Integrada, Cláudia

Stadelmann, cujas orientações e preparo permitiram meu conforto em levar meu filho, sem o qual não iria, para este doutorado sanduíche, sua disponibilidade foi fundamental. A equipe da iPrep North e ao *Principal* Garnica que me trouxeram tranquilidade pelo bem-estar, adaptação e crescimento do Rocco neste período nos Estados Unidos. Aos meus amigos de vida, minha família, que esteve sempre presente: Melanie Hurel, Tatiana e Leila Perecmanis, Ana Paula Barbosa, Alexandre Apa e Estevão Portella; à Tati, minha gratidão eterna por ter me representado no momento mais difícil para a nossa família. Amo vocês.

Quantos envolvidos nesses passos. Quantas engrenagens necessárias a esta formação, se perco uma delas, não teríamos este resultado. Que os frutos desse esforço de tantos se prestem à coletividade.

RESUMO

As neoplasias de células plasmáticas tiveram uma ampla mudança diagnóstica e terapêutica nos últimos anos. Apesar disso, poucos dados epidemiológicos ou de análise do impacto da introdução de novas drogas foram gerados até o momento no Brasil. A presente tese teve por objetivo traçar o perfil do Mieloma Múltiplo (MM) e do Plasmocitoma Solitário (PI) no Brasil e caracterizar uma coorte hospitalar de pacientes com uma forma extramedular de MM (EMM) quanto à imunohistoquímica para ciclina D1, além de avaliar o efeito do transplante autólogo de medula óssea (autoTMO) na sobrevida desta coorte. O estudo foi dividido em três artigos. O primeiro artigo foi um estudo ecológico de base secundária hospitalar, no qual se analisou a tendência da letalidade do MM e do PI no Brasil no período de 2000 a 2017. Foi utilizada a regressão segmentada (*joinpoint*) de Poisson e descritas características sociodemográficas, clínicas e de tratamento. O segundo artigo consistiu em um estudo de coorte que analisou a relação causal entre o autoTMO e a sobrevida de pacientes com EMM tratados em um centro de referência nacional. Foi realizado modelo semi-paramétrico de Cox para avaliar o efeito do autoTMO ajustado por fatores demográficos, clínicos e terapêuticos associados à mortalidade global e na mortalidade precoce (6 meses, um ano e dois anos). Com base na mesma coorte foi realizado o terceiro artigo; trata-se de um estudo descritivo da relação da positividade da ciclina D1 por imunohistoquímica em *tissue Microarray* (TMA) e variáveis com valor prognóstico no MM. O primeiro artigo incluiu 22.634 registros de MM e 3.021 de PI e mostra o acesso ainda limitado a diferentes tipos de tratamento como o autoTMO e a tendência à diminuição do óbito precoce nos pacientes com PI. A taxa de óbito precoce, dentro da primeira linha de tratamento, foi maior que a observada em estudos internacionais. No segundo artigo, pode ser confirmado efeito protetor do autoTMO no risco de óbito precoce em coorte de 90 pacientes com EMM. No terceiro artigo, foi descrita a correlação positiva entre a ciclina D1 e desidrogenase lática. Esta tese mostra a importância de monitoramento da letalidade no Mieloma Múltiplo e doenças associadas, assim como sugere a utilidade de exames de caracterização biológica mais simples, como a ciclina D1; no entanto, estudos maiores são necessários para afirmar sua incorporação.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; plasmocitoma; mortalidade; prognóstico; transplante autólogo.

ABSTRACT

Plasma cell neoplasms have undergone a profound diagnostic and therapeutic change in recent years. Despite this, few epidemiological data, or analyses of the impact of introducing new drugs have been generated so far in Brazil. This thesis aimed to outline the profile of Multiple Myeloma (MM) and Solitary Plasmacytoma (Pl) in Brazil and to characterize a hospital cohort of patients with an extramedullary form of MM (EMM) regarding immunohistochemistry for cyclin D1, in addition to evaluating the effect of autologous bone marrow transplantation (autoTMO) on the survival of this cohort. The study was divided into three articles. The first article was an ecological study of a secondary hospital base, in which the trend of the lethality of MM and IP in Brazil in the period from 2000 to 2017 was analyzed. Poisson segmented regression (joinpoint) was used, and sociodemographic, clinical, and treatment characteristics were described. The second article consisted of a cohort study that analyzed the causal relationship between autoBMT, and the survival of EMM patients treated at a national referral center. Based on the same cohort, the third article was conducted; this is a descriptive study of the relationship of cyclin D1 positivity by immunohistochemistry in tissue Microarray (TMA) and variables with prognostic value in MM. The first article included 22,634 MM and 3,021 Pl registries and shows the still limited access to different types of treatment, such as autoBMT, and the tendency to decrease early death in patients with LP. The early death rate (within the first line of treatment) was higher than that observed in international registry studies. In the second article, the protective effect of autoBMT on the risk of early death in a cohort of 90 patients with EMM could be confirmed. In the third article, the positive correlation between cyclin D1 and LDH was described. This thesis shows the importance of monitoring lethality in Multiple Myeloma and associated diseases and suggests the usefulness of more straightforward biological characterization tests, such as cyclin D1; however, more extensive studies are needed to affirm its incorporation.

Keywords: multiple myeloma; plasmacytoma; mortality; prognosis; autologous transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1-	Principais regimes de tratamento para Mieloma Múltiplo elegível ao Transplante de Medula Óssea.....	31
Quadro 2-	Principais regimes de tratamento para Mieloma Múltiplo não elegível ao Transplante de Medula Óssea.....	32
Quadro3-	Principais Regimes de tratamento para o Mieloma Múltiplo recidivado ou refratário.....	34
Figura 1-	Gráfico acíclico direcionada (DAG) do impacto da exposição transplante de medula óssea autólogo na sobrevida global.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AutoBMT	<i>Autologous Bone Marrow Transplantation</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	<i>Annual Percentage Change</i>
ASCT	<i>Autologous Steam Cell Thearapy</i>
BMT	<i>Bone Marrow Transplantation</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CID-10	Classificação Internacional de doenças e problemas relacionados
CID-O	Classificação Internacional de doenças para Oncologia
CT	<i>Tomography</i>
DAG	<i>Directed Acyclic Graph</i>
DRD	daratumumabe, Revlimid (lenalidomida), dexametasona
DVD	daratumumabe, Velcade (bortezomibe), dexametasona
ECOG	<i>European Oncology Group</i>
EDR	<i>Early Death Rate</i>
EMM	Mieloma Múltiplo Extramedular
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
hg	hemoglobina
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICD-O	<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
Ig	Imunoglobulina
IgH	Imunoglobulina de cadeia pesada
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IR	<i>Incidence Ratio</i>
IRD	ixazomibe, Revlimid (lenalidomida), dexametasona
IRR	<i>Incidence Relative Ratio</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
JP	<i>Joinpoint</i>
KD	carfilzomibe, dexametasona

KRD	carfilzomibe, Revlimid (lenalidomida), dexametasona
LCP	Leucemia de células Plasmáticas
LDH	Desidrogenase Láctica
MM	Mieloma Múltiplo
MMDR	Mieloma Múltiplo e doenças relacionadas
MO	Medula óssea
MP	melfalano, prednisona
MPT	melfalano, prednisona, talidomida
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PET-TC	<i>Positron Emission Tomography</i>
Pl	Plasmocitoma Solitário
PO	Plasmocitoma ósseo ou para ósseo
PS	<i>Performance Status</i>
QT	Quimioterapia
Rd	Revlimid (lenalidomida), dexametasona
Rd-Elo	Revlimid (lenalidomida), dexametasona, elotuzumabe
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
RPMB	Resposta Parcial Muito Boa
RT	Radioterapia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SCT	<i>Stem Cell Transplantation</i>
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de progressão
SMM	<i>Smoldering Multiple Mieloma</i>
TMA	<i>Tissue Microarray</i>
TMO	Transplante de Medula Óssea
autoTMO	Transplante de Medula Óssea autólogo
USA	<i>United States of America</i>
VD	Velcade (bortezomibe), dexametasona
VCD	bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona
VMP	bortezomibe, melfalano, dexametasona

VMP-Dara	bortezomibe, melfalano, dexametasona, daratumumabe
VTD	bortezomibe, talidomida, dexametasona
YLL	<i>Years of Life Lost</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1	CARACTERÍSTICAS E PROGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS.....	21
2.2	DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E PROGRESSÃO DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS.....	22
2.2.1	Mieloma Múltiplo	22
2.2.1.1	A ciclina D1 no Mieloma Múltiplo.....	23
2.2.2	Plasmocitoma Solitário	24
2.2.3	Leucemia de células Plasmáticas	24
2.2.4	Mieloma Múltiplo Extramedular	25
2.3	PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DO MM NO MUNDO.....	26
2.4	PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DO MM NA AMÉRICA LATINA E NO BRASIL.....	27
2.5	ANÁLISE POR JOINPOINT E TENDÊNCIAS TEMPORAIS NO MMDR.....	27
2.6	FATORES ASSOCIADOS A SOBREVIDA NO MM	28
2.6.1	O papel do tratamento e novas drogas na sobrevida do MM	29
2.7	TRATAMENTO DO MM.....	30
2.7.1	Tratamento para Mieloma Múltiplo em 1ª linha elegível ao TMO	30
2.7.2	Tratamento para Mieloma Múltiplo em 1ª linha inelegível ao TMO	32
2.7.3	Considerações sobre a realização de TMO	33
2.7.4	Tratamento da doença recaída ou refratária	33
3	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GERAL.....	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
4	MÉTODO	37
4.1	1º SUBPROJETO.....	37
4.1.1	Desenho do estudo	37
4.1.2	Critérios de inclusão	37

4.1.3	Critérios de exclusão	37
4.1.4	Fonte de dados	37
4.1.5	Coleta de dados e variáveis	38
4.1.6	Análise estatística	39
4.2	2º SUBPROJETO	40
4.2.1	Desenho do estudo	40
4.2.2	Critérios de inclusão	40
4.2.3	Critérios de exclusão	40
4.2.4	Coleta de dados	41
4.2.5	Variáveis	41
4.2.6	Desfechos	42
4.2.7	Análise estatística	43
5	RESULTADOS	45
5.1	ARTIGO 1: TRENDS IN EARLY MORTALITY OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND PLASMACYTOMA: A HOSPITAL-BASED STUDY IN BRAZIL.....	46
5.2	ARTIGO 2: PROGNOSTIC VALUE OF AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR MORTALITY IN AN EXTRAMEDULLARY MULTIPLE MYELOMA COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS.....	70
5.3	ARTIGO 3: A CICLINA D1 NO MIELOMA MÚLTIPLO EXTRAMEDULAR.....	95
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
	REFERÊNCIAS	102
	ANEXO A – PS-ECOG	107
	ANEXO B – FICHA DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER	108
	ANEXO C – FICHA CLÍNICA DO ESTUDO DE COORTE	128

1 INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) e o Plasmocitoma solitário (Pl) fazem parte de um grupo de doenças malignas de plasmócitos, sendo o MM a neoplasia hematológica mais frequente no adulto, principalmente idosos. Essas doenças apresentam remissões e recidivas em intervalos progressivamente mais curtos e internações hospitalares frequentes, o que causa incapacidades para atividades habituais (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al., 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016). Os pacientes podem evoluir com fadiga, astenia, insuficiência renal, desorientação por aumento da viscosidade do sangue, infecções, hipercalcemia, dor óssea e fraturas, o que pode agravar a morbidade da doença (MOREAU e TOUZEAU, 2015).

O MM é caracterizado pela infiltração de células neoplásicas em mais de uma área do corpo, principalmente na medula óssea (MO). Existem duas apresentações clínicas mais agressivas do MM: o MM com doença extramedular, *extramedullary Multiple Myeloma* (EMM) e a Leucemia de células plasmáticas (LCP). Há grande controvérsia em relação à definição de EMM, com autores sugerindo desde uma denominação mais ampla, com inclusão de Plasmocitoma paraósseo ou ósseo (PO) e LCP (HUANG et al., 2017) à uma definição mais restrita, associada a lesões distantes em partes moles, sem adjacência à medula óssea (MO) ou ao osso. A definição de LCP está em processo de revisão, atualmente caracterizada pela presença de mais de 2.000 células plasmáticas, o que representa mais de 20% dos leucócitos totais (GRAVIATOPOULOU et al., 2018). Já o Pl é definido por uma única massa de plasmócitos clonais, plasmocitose em MO ausente ou mínima e sem outros sinais e sintomas (CAERS et al., 2018).

Exames como a imunohistoquímica com comprovação de monoclonalidade kappa ou lambda, avaliação citogenética convencional ou por hibridização in situ, imunofixação de proteínas e dosagens de cadeias leves livres possibilitaram tanto o diagnóstico precoce, como mudanças no paradigma da indicação terapêutica, prognóstico e acompanhamento destes indivíduos (PALUMBO et al, 2015). Estudos que correlacionam esta alteração molecular avaliada por FISH e a expressão da proteína ciclina D1 por método imunohistoquímico (TASIDEAU; 2012), (PRUNERI et al; 2018), de custo menos elevado e, portanto, mais factível em regiões onde o custo é uma limitação, exacerbam a necessidade da avaliação da aplicabilidade clínica da técnica. Adicionalmente, a melhor caracterização molecular e citogenética do MM foi essencial para o desenvolvimento das novas drogas (MOREAU et al., 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016), como o uso do Venetoclax, um inibidor de bcl1 que

mostrou resultados promissores e tem se estabelecido como via para o tratamento dos pacientes com MM e t(11;14).

O tratamento preconizado para o PI é a radioterapia fracionada localizada. O papel da quimioterapia associada ou mesmo do transplante de medula óssea (TMO) no tratamento do PI de comportamento clínico mais agressivo não estão estabelecidos (CAERS et al., 2018). Os protocolos de MM são muito mais complexos e definidos pela elegibilidade ou não ao TMO como parte do tratamento inicial, sendo todas as fases intensificadas para aprofundar a resposta ao tratamento (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al., 2015). Para o EMM não há uma abordagem terapêutica específica estabelecida além do padrão do MM. Os pacientes, no entanto, costumam receber protocolos mais intensos de forma a controlar a doença até o auto-TMO, se elegíveis (RAJKUMAR, 2020).

O diagnóstico precoce, o acesso a novos medicamentos, a disponibilidade de transplante autólogo de medula óssea, a profilaxia de infecções e o uso de bisfosfonatos contribuíram para uma melhor sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) no MM (MAHAJAN et al., 2018; MINISTERIO DA SAUDE, 2015; RAJKUMAR et al., 2014). Em uma grande coorte americana observou-se aumento na sobrevida de 3-4 anos para 7-8 anos nas duas últimas décadas (KUMAR et al., 2008). A resposta aumentou de 15% nos anos 90 para 70% após 2000, com protocolos compostos por três medicamentos, incluindo o bortezomibe, um medicamento com função inibidora do proteassoma (MOREAU et al., 2015; JUNG et al., 2009; CIECHANOVER, 2005). Essa otimização de resposta também foi detectada em estudo retrospectivo brasileiro que comparou protocolo de indução com e sem inibidor de proteassoma (CRUZOE et al., 2019).

O bortezomibe foi aprovado pela agência reguladora brasileira em 2004 e indicado como parte do tratamento inicial pelo Ministério da Saúde em 2015 (Ministério da Saúde, 2015), mas devido ao custo para o sistema público de saúde, a terapia ainda não é efetivamente usada em seus pacientes (CRUZOE et al., 2019). Em dezembro de 2020, a incorporação do fármaco em alguma etapa do tratamento se tornou oficial, porém com obstáculos à ampla utilização.

De acordo com dados norte-americanos, o MM representa 1,5% de todos os cânceres e 13% de todas as neoplasias hematológicas (SIEGEL et al., 2014). A análise do *Global Burden of Disease* (GBD, 2019) estimou uma prevalência de 28,8 casos / 100.000 habitantes e uma incidência crescente ao longo dos anos que atingiu 7,9 novos casos / 100.000 em 2017. As taxas de incidência e prevalência foram menores na Europa e no Brasil, e esta diferença nas taxas se manteve em 2017 (GBD, 2019).

Dados americanos descrevem as taxas de incidência de MM em negros duas vezes maiores que as de brancos e, em homens 1,5 maiores que em mulheres (SIEGEL et al., 2014), o que

difere de dados brasileiros (CRUZOE et al., 2019; HUNGRIA et al., 2008; GBD compare 2019). Em todo o mundo, a incidência aumenta com a idade, sendo maior após 70 anos (SIEGEL et al., 2014; GBD Compare, 2019; FERLAY, 2013).

Estudos para avaliação de tendência de incidência e mortalidade por meio de regressão segmentada *joinpoint* são frequentemente usados na oncologia (KIM et al., 2000). Entretanto, o termo mortalidade é utilizado de forma inconstante na literatura e, quando se fala em mortalidade precoce se avalia o conceito de letalidade.

Foram encontrados dois estudos de registro que empregaram esse tipo de análise temporal com dados secundários de neoplasias de células plasmáticas. No primeiro destes estudos, avaliou-se MM, Pl e LCP ao longo de 50 anos nos EUA. A mortalidade no primeiro ano (taxa de mortalidade precoce, *early death rate*, EDR) diminuiu ao longo dos anos, mas foi maior com o avanço da idade, sem diferença entre os sexos e inferior nos negros (MILANO, 2018). No segundo estudo, com dados pacientes com MM do *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* nos EUA, observou-se uma tendência à menor mortalidade precoce com o passar dos anos (KUMAR et al., 2020). Com a introdução de novos tratamentos, observou-se aumento na sobrevida no mundo, porém dentre os estudos brasileiros encontrados não há descrição de evolução de sobrevida ou mesmo da mortalidade precoce com a incorporação de novos fármacos. Adicionalmente, não foram encontrados estudos brasileiros que avaliem a tendência das taxas de incidência, prevalência e mortalidade ao longo dos anos (CRUZOE et al., 2019; HUNGRIA et al., 2008).

No Brasil, o diagnóstico e tratamento oncológico é realizado em sua maioria pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar dos novos exames de avaliação prognóstica no MM, estes ainda não estão incluídos no SUS.

Dentre os institutos brasileiros, destaca-se o Instituto Nacional do Câncer (INCA) como instituição de referência nacional em assistência e pesquisa em câncer, localizado na cidade do Rio de Janeiro, e atende casos referenciados por diversas unidades, inclusive de fora do estado. Dispõe de um serviço de anatomia patológica de excelência, no qual exames imunohistoquímicos, como anticorpos para a ciclina D1, são realizados na rotina. Com isso estão disponíveis dados de uma grande coorte de pacientes com MM em atendimento no Sistema Único de Saúde e, conseqüentemente, uma maior prevalência de EMM.

Há necessidade de aquisição de novas informações epidemiológicas sobre as neoplasias de células plasmáticas no Brasil, a fim de otimizar a implementação de políticas públicas que culminem na aquisição e alocação adequada de recursos. Para tal, este estudo descreve as características demográficas e clínicas de pacientes com MM e do Pl disponíveis no registro de

base hospitalar do Brasil, assim como avalia a tendência da letalidade em 17 anos. Adicionalmente, pretende tanto identificar os fatores prognósticos de risco à sobrevivência em uma coorte de pacientes com EMM na cidade do Rio de Janeiro quanto explorar áreas específicas para a futura aplicabilidade clínica de exames de menor custo, como a imuno-histoquímica para ciclina D1.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CARACTERÍSTICAS E PROGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

O Mieloma Múltiplo (MM), a Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) e o Plasmocitoma Solitário (PI) fazem parte de um grupo de doenças malignas de plasmócitos clonais.

O MM representa 10% das malignidades hematológicas e afeta principalmente idosos, com idade mediana de 70 anos. É uma doença crônica, incurável e no Brasil a maior parte dos indivíduos se encontra em estágios avançados de doença ao diagnóstico (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al., 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016; HUNGRIA et al., 2008).

O MM pode ser detectado pela evolução de algumas manifestações iniciais. A detecção de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) aumenta a chance de detecção futura não somente de MM, mas de outras malignidades proliferativas (LANDGREN et al., 2009). O PI também pode evoluir para MM a uma taxa de 30-50% em 10 anos (GRAVIATOPOULOU et al, 2018). Outra doença que pode evoluir para um MM sintomático é o MM “indolente” (*smoldering multiple myeloma*- SMM), com características mais frequentes como dor óssea, anemia, insuficiência renal, fadiga, hipercalcemia, hiperviscosidade e infecções de repetição (MOREAU e TOUZEAU, 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016, HUNGRIA et al., 2008).

Apesar do MM ser descrito como uma doença única, é na verdade uma coleção de neoplasias geneticamente heterogêneas (KUMAR et al., 2012), onde as trissomias e translocações envolvendo o locus de imunoglobulina de cadeia pesada (IgH) ocorrem ainda na fase de GMSI, enquanto anomalias como +1q, -1p, -17p, -13, mutações do RAS e as translocações que envolvem o MYC ocorrem no curso do MM e são ditas secundárias. Tanto as alterações primárias, quanto as secundárias influenciam o curso da doença e a resposta ao tratamento e, portanto, o prognóstico (RAJAN e RAJKUMAR, 2015).

O EMM consiste em uma manifestação agressiva do MM com plasmocitoma(s) envolvendo outros locais que não o sítio inicial ou medula óssea, porém não há consenso quanto a sua definição. Pode ocorrer ao diagnóstico ou no curso da doença (WEINSTOCK e GLOBRIAL, 2013)

2.2 DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E PROGRESSÃO DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

2.2.1 Mieloma Múltiplo

Células plasmáticas clonais > 10% ou biópsia com plasmocitose clonal medular ou extramedular mais um dos seguintes eventos, que possam ser atribuídos à proliferação de plasmócitos (RAJKUMAR e KUMAR, 2016):

- Hipercalemia: cálcio sérico > 0.25mmol/L (> 1mg/dl) acima do maior limite normal ou >2.75mmol/L (> 11mg/dl)
- Insuficiência Renal: CrCl < 40mL/min ou Creatinina sérica >177mmol/L (>2mg/dl)
- Anemia: hemoglobina > 2g/dl abaixo do padrão do paciente ou hemoglobina < 10g/dl
- Lesão óssea: Uma lesão osteolítica ou mais no inventário ósseo por radiografia, tomografia computadorizada (TC) ou Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-TC) (RAJKUMAR e KUMAR, 2016; RAJKUMAR et al., 2014)
- Plasmocitose clonal em medula óssea \geq 60%
- Razão de cadeia leve livre \geq 100
- >1 lesão focal à ressonância nuclear magnética, RNM

Em 2014, o Grupo de trabalho internacional em MM, *International Myeloma Working Group* (IMWG) atualizou o critério definidor de MM ativo, ao acrescentar os três últimos biomarcadores (RAJKUMAR et al., 2014).

Hoje, para a estratificação de risco no MM, se recomenda o sistema de estadiamento internacional revisado, *Revised International Staging System* (R-ISS), que varia de I a III com o melhor e pior prognóstico, respectivamente. A estratificação combina tanto elementos representativos da quantidade da doença, com o exame de B2 microglobulina e albumina, quanto elementos da célula tumoral, como aspectos biológicos específicos que incluem a presença de mutações como a presença da del 17p, t(4;14) e t(14;16) (GREIPP et al., 2005; PALUMBO et al., 2015).

Outras variáveis também têm impacto no pior prognóstico no MM, como aumento de idade e redução da capacidade funcional, medida pelo performance status (PS), segundo o Grupo Europeu de Oncologia (*European Oncology Group*) (ECOG- ANEXO A). As outras variáveis que podem ter impacto na SG são: presença de comorbidades, aumento da

desidrogenase láctica (LDH), cálcio elevado, aumento da creatinina e da proteína C reativa, maior plasmocitose (medular e em sangue periférico) (GREIPP et al., 2005; PALUMBO et al., 2015; HANBALI et al., 2014), alterações citogenéticas como deleções, del17p, e translocações (t), t(4;16), t(11;14), t(4;14), t(14;20) (RAJAN et al., 2015; PALUMBO et al., 2015), aumento do número de lesões ósseas à ressonância nuclear magnética (RNM) (PALUMBO et al., 2015) e características imuno-histoquímicas como a positividade para Ki-67, a presença de ciclina D1, e a resistência à múltiplas drogas (MDR) pela análise de P-glicoproteína (Pgp) (DAWSON et al., 2009; MARKOVIC et al., 2004). A resposta ao tratamento é outro fator de impacto no prognóstico e a detecção da profundidade desta resposta depende de exames com maior sensibilidade para sua detecção, como a imunofenotipagem, o sequenciamento gênico e o PET-TC (KUMAR et al., 2016).

2.2.1.1 A ciclina D1 no Mieloma Múltiplo

O gene *bcl-1* é responsável pela codificação da proteína ciclina D1 e ocorre em 50% dos casos de MM. A avaliação de translocações no gene *bcl-1* é realizada pela hibridização *in situ* (*Fluorescence In Situ Hybridization- FISH*) e em estudos moleculares foi demonstrado que os pontos de quebra no gene *bcl-1* na região 11q13 são dispersos. A detecção da expressão da ciclina D1 é realizada por técnica de imunohistoquímica, onde são usados anticorpos direcionados à proteína. A positividade do exame é definida se mais de 20% das células expressarem a proteína. (FONSECA et al; 1998)

Estudo com cento e cinquenta e cinco pacientes sintomáticos com MM mostrou positividade para ciclina D1 pela imunohistoquímica em 30% dos pacientes e um efeito de redução na sobrevida global ajustada para o ISS. Em pacientes com ISS II, observou-se uma sobrevida de 22 meses naqueles com ciclina D1 positiva e, 62 meses quando ciclina D1 negativa, $p=0,010$; no ISS III foi de 13 meses, se ciclina D1 positivos e, de 47 meses, se ciclina-D1 negativos, $p=0,012$ (TASIDEAU; 2012).

Estudo retrospectivo com 48 pacientes (40 com MM recém diagnosticado e 8 com MM recidivado) analisou a expressão da ciclina D1 por imunohistoquímica e utilizou FISH para a detecção de translocação t(11;14). Em 25% dos casos a ciclina D1 foi detectada e, em 39 pacientes também foi possível avaliar a presença de t(11;14). Nos pacientes com a t(11;14) a ciclina D1 foi sempre detectada, além disso houve expressão de ciclina D1 em 2/3 dos casos de trissomia do 11 e em um dos 19 casos sem anormalidades moleculares (PRUNERI et al; 2018).

Esses estudos sugerem que não somente as informações obtidas por FISH, mas também os dados imunohistoquímicos podem ser úteis na aplicação clínica. (TASIDEAU; 2012), (PRUNERI et al; 2018).

Kumasi et al. conduziram estudo fase 1 com 66 pacientes, com diversas linhas de tratamento prévio entre induções e recidivas (mediana de cinco linhas), e detectaram a t(11;14) em 46% desses pacientes. Resposta melhor que *very good partial response (VGPR)* foi detectada em 18% do total de pacientes e em 36% dos indivíduos com a t(11;14) (KUMASI et al: 2019).

2.2.2 Plasmocitoma solitário

O Plasmocitoma solitário, Pl, é definido por uma única massa de plasmócitos clonais que normalmente não mostra plasmocitose em MO à análise morfológica convencional ou à imunohistoquímica. Entretanto, a infiltração mínima de MO por células plasmáticas clonais (PCs <10%) ainda é considerada consistente com o diagnóstico de Pl, desde que nenhuma outra lesão seja observada e não haja outros sintomas além dos derivados dessa lesão única. Para confirmação do diagnóstico de Pl são necessários além do inventário ósseo ou da TC, a RNM ou PET-TC, a fim de excluir a presença de lesões adicionais, fato que definiria o diagnóstico de MM e não Pl (GAVRIATOPOULOU et al., 2018).

A taxa de progressão para MM é maior nos pacientes com Pl ósseo em comparação aos pacientes com Pl extramedular. Ao diagnóstico, a presença de infiltração mínima de MO por células plasmáticas aberrantes e uma taxa anormal de cadeia leve livre fornecem informações prognósticas e devem ser incluídas na avaliação inicial. A persistência de uma proteína monoclonal sérica (determinada por eletroforese sérica e imunofixação) após a terapia de radiação inicial prediz um maior risco de progressão para MM (GAVRIATOPOULOU et al., 2018).

2.2.3 Leucemia de Células Plasmáticas

A leucemia primária de células plasmáticas (LCP) é a doença mais agressiva entre as gamopatias monoclonais, definida pela presença de pelo menos 20% e / ou um número absoluto ≥ 2000 células plasmáticas/dl, embora esse nível de corte arbitrário seja atualmente objeto de debate (LARREA et al., 2013). Já a LCP secundária geralmente constitui a evolução leucêmica

de um MM pré-existente, refratário e em estágio final (RAJKUMAR e KUMAR, 2016; LARREA et al., 2013).

A LCP é caracterizada por uma instabilidade genômica elevada, com um número aumentado de aberrações citogenéticas e outras lesões moleculares no diagnóstico. A sobrevida global (SG) no LCP permanece insatisfatória, embora parcialmente elevada após a introdução de novos agentes na prática clínica, com 1 a 2 anos em pacientes idosos e cerca de 3 anos em pacientes submetidos a autoTMO (RAJKUMAR e KUMAR, 2016; LARREA et al., 2013).

Em um estudo com 482 pacientes recém-diagnosticados com MM ou leucemia de células plasmáticas foi demonstrado que a presença de células plasmáticas circulantes em número $\geq 5\%$ ou $\geq 20\%$ teriam significado prognóstico semelhante, porém a definição diagnóstica não foi alterada até o momento (RAJKUMAR e KUMAR, 2016).

2.2.4 Mieloma Múltiplo Extramedular

Poucos estudos foram totalmente dedicados à análise do EMM, provavelmente devido à raridade da doença e mesmo às controvérsias sobre a definição adequada. Alguns autores incluem outras doenças como EMM: a LCP (HUANG et al., 2007) e MM com plasmocitoma ósseo ou paraósseo (PO) (VARETONNI et al., 2009; BEKSAC et al., 2020; HUANG et al., 2007). Como essas doenças têm biologia, apresentação e prognóstico totalmente distintos, Weinstock et al. propuseram que a EMM se referisse à doença puramente extramedular, relacionada à disseminação hematogênica, excluindo plasmocitomas ósseos oriundos da medula óssea (WEINSTOCK e GLOBRIAL, 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016).

Em um estudo de coorte italiano com 1.003 pacientes diagnosticados de 1971 a 2007, apenas 7% foram definidos como EMM no momento do diagnóstico e, em sua maioria, apresentavam plasmocitomas que envolviam tecidos moles do esqueleto axial, enquanto locais distantes de área óssea foram responsáveis por apenas 15% destes 7%. Durante o curso do MM a doença extramedular (EM) ocorreu em 6% dos casos, novamente com raros casos de sítios distantes de área óssea. Ambos o EMM na sua definição mais restrita como o MM associado ao PO (MM-PO) têm um pior prognóstico (VARETONNI et al., 2009).

Beksac et al. relataram em um estudo multicêntrico envolvendo 11 países, de 2010 a 2017, que o diagnóstico de EMM foi observado em 130 pacientes no início e em 96 na recidiva (BEKSAC et al., 2020). Embora os estudos de Beksac et al. e Varetonni et al. apresentem elevado número de pacientes com EMM, em quase 50% dos casos o diagnóstico foi baseado

exclusivamente em achados radiológicos, sem biópsias, o que pode levar a diagnósticos incorretos (VARETONNI et al., 2009; BEKSAC et al., 2020;).

Os fatores prognósticos abordados para a avaliação da sobrevida global na EMM foram: idade, ISS, tempo de início da doença extramedular, a definição como EMM ou MM-PO, linhas de quimioterapia e tratamento com transplante autólogo de medula óssea (BEKSAC et al., 2020; VARETONNI et al., 2009).

2.3 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DO MM NO MUNDO

Segundo dados americanos, o MM corresponde a 13% de todas as neoplasias hematológicas no adulto (HOWLANDER et al., 2011). O *Global Burden of Disease* (GBD) estimou uma prevalência mundial de 28,8 casos / 100.000 habitantes (hab.) e uma incidência de 7,9 casos novos / 100.000 hab. em 2017, o que mostra um aumento em relação às incidências de 1990 e 2000 (5,1/ 100.000 hab. em 1990 e 6,6 / 100.000 hab. em 2000). Em 2017, a incidência foi duas vezes maior em negros do que em brancos e 1,5 maior em homens do que em mulheres. Quanto à mortalidade, observou-se um discreto aumento ao comparar os anos de 2017 e 2000 (4,6 / 100.000 habitantes e 4,1/100.000 hab., respectivamente), sem diferença entre os sexos. Os anos de vida perdida pela mortalidade (*Years of Life Lost*, YLL) foram 82,2 anos / 100.000 habitantes em 2017, 75,2 anos / 100.000 hab. em 2000 e 70,2 anos/ 100.000 hab. em 1990 (GBD COMPARE, 2019).

Nos Estados Unidos da América, 24.000 novos casos foram estimados em 2014, com taxa de incidência padronizada por idade de 5,9 por 100.000 habitantes (hab.) (SIEGEL et al., 2014). Segundo Howlander e et al. a população estimada de pessoas com a doença nos EUA em 2011 foi de 83.367 (a incidência, comparativamente a 1975, aumentou de 4,9 para 7,4 casos/100.000 habitantes/ano), duas vezes maior em negros do que em brancos, 1,5 vez maior em homens do que em mulheres e correspondeu a uma mortalidade de 3,4/100.000 habitantes/ano (HOWLANDER et al., 2011).

Na Europa, foram estimados 17.935 novos casos em 2012, com uma taxa de incidência padronizada de 5,5 por 100.000 habitantes. A incidência anual da doença em pessoas com menos de 30 e 50 anos foi, respectivamente, de 0,1 e 1,3 casos / 100.000 habitantes e aumentou com a idade, atingindo 36,1 / 100.000 habitantes / ano após os 70 anos. O MM foi descrito como causa de morte em 10.039 indivíduos / ano (FERLAY et al., 2012).

2.4 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DO MM NA AMÉRICA LATINA E NO BRASIL

Em um estudo publicado com dados coletados entre 1990 e 2007 de países da América Latina, os autores descreveram que as taxas de incidência de MM em pacientes acima de 60 anos foram 14,2 em homens e 12,8 em mulheres por 100.000 habitantes. Os autores sugerem a associação entre idade avançada, sexo masculino, raça negra e história familiar positiva de malignidade linfóide e maior incidência de MM (CURADO et al., 2018). A mortalidade foi maior entre os homens em todos os países, inclusive no Brasil, onde foi de 1,4% (IC95%: 1,3-1,5) nos homens e 0,9% (IC95%: 0,8-1,0) nas mulheres.

No Brasil, os dados epidemiológicos disponíveis são escassos, porém crescentes. Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado de 2009 a 2010 com 500 pacientes da região do Vale do Paraíba, a prevalência e a incidência do diagnóstico de MM foram 5,7 e 0,7 para 100.000 habitantes, respectivamente (CALLERA et al., 2011). Hungria et al. realizaram estudo retrospectivo com a participação de 16 instituições brasileiras, incluindo 11.103 pacientes entre 1998 e 2004. Os autores sugerem que a doença ocorre mais cedo do que na América do Norte, com idade média de 60 anos ao diagnóstico, uma proporção de 1:1 entre os sexos e predominância de não afro-americanos (caucasianos e pardos), que corresponderam a 83,3% dos casos (HUNGRIA et al., 2008).

Segundo o GBD, estimava-se uma prevalência de 3,9 casos de MM/ 100.000 habitantes e uma incidência de 1,9 novos casos / 100.000 habitantes no Brasil em 2017, maior que nas décadas anteriores (1,1 / 100.000 em 2000 e de 0,7 / 100.000 habitantes em e 1990), sem diferença na incidência entre homens e mulheres. Estimou-se a mortalidade em 1,6 / 100.000 habitantes em 2017, o que mostra uma tendência de aumento ao longo dos anos (1/100.000 em 2000 e 0,7/100.000 em 1990), sem diferença das taxas entre os sexos. Os anos de vida perdidos pela mortalidade (YLL) foram de 37,1/100.000 em 2017, 24,8 / 100.000 em 2000 e 17,3/ 100.000 habitantes em 1990 (GBD COMPARE, 2019).

2.5 ANÁLISE POR JOINPOINT E TENDÊNCIAS TEMPORAIS NO MMDR

Apenas dois artigos americanos de análise de registro secundário foram realizados com foco na variação de percentual anual (*Annual Percentage Change*, APC) obtida pela regressão segmentada (*joinpoint*) de dados de neoplasias de células plasmáticas. Ambos os estudos analisaram um grande banco de dados americanos (SEER).

Um dos estudos descreveu a evolução de neoplasias de células plasmáticas entre 1973 e 2014. As taxas de incidência e mortalidade foram descritas por idade, sexo, etnicidade, estadiamento, período da entrada na coorte e duração da doença. Os autores relataram que as tendências de incidência ajustadas pela idade foram decrescentes entre 2011-2014, para todas as etnias, com uma variação do APC de 2,5% ao ano neste período. O MM foi acompanhado por uma letalidade muito alta e uma sobrevida em cinco anos relativamente baixa, especialmente em grupos etários mais velhos. Em geral, a mortalidade no primeiro ano de diagnóstico (taxa de mortalidade precoce, EDR) diminuiu ao longo dos anos, mas foi maior com o avanço da idade, e não houve diferença entre os sexos. A taxa de letalidade precoce em negros foi inferior à letalidade em brancos (MILANO et al., 2018).

Kumar et al. analisaram 90.975 casos de MM entre 1975 e 2015 e observaram 21% de mortalidade precoce, com maiores valores em homens, pacientes mais velhos e algumas regiões geográficas, além de tendência de diminuição ao longo dos anos. Os autores também destacaram a variabilidade da definição de EDR e a importância de se estabelecer um único critério (KUMAR et al., 2020).

2.6 FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA NO MM

Kumar et al. descreveram o aumento da sobrevida mediana na coorte hospitalar da clínica Mayo (Rochester, EUA) nas últimas décadas de 3-4 anos para 7-8 anos, o que associam à disponibilidade de novas drogas (KUMAR et al., 2008).

Em estudo brasileiro multicêntrico de 1103 indivíduos com diagnóstico de MM, acompanhados por um tempo mediano de 20,5 meses, observou-se uma sobrevida global estimada de 4 anos e meio. Os pacientes foram incluídos até 2004, época em que novos agentes para o tratamento do MM como os inibidores de proteassoma não estavam disponíveis no serviço público. Os fatores associados à sobrevida foram valores elevados de albumina, beta 2 microglobulina, cálcio e o estadiamento segundo o ISS (HUNGRIA et al., 2008).

Nos últimos anos, tem-se observado uma mudança de paradigma no tratamento do MM, que até 2000 se baseava em alquilantes e corticoterapia, com a associação de transplante autólogo de medula óssea em pacientes selecionados (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al, 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016).

O diagnóstico precoce, o acesso a novas drogas, a disponibilização de transplante autólogo de medula óssea, a profilaxia de infecções, além do uso de bisfosfonatos parecem ter

contribuído para o aumento da sobrevida (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al, 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016; MATEOS et al., 2018).

2.6.1 O papel do tratamento e novas drogas na sobrevida do MM

A abordagem do tratamento no MM é definida pela elegibilidade ou não para o autoTMO e as fases mais importantes são: o tratamento inicial; o transplante autólogo; a consolidação (quando aplicável); a manutenção e os tratamentos das recidivas (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al, 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016; MATEOS et al., 2018).

A tendência atual dos estudos clínicos é de se intensificar a indução ou os protocolos de retratamento para aprofundar a resposta e de se seguir o tratamento com drogas aprovadas para manutenção pelo tempo que o paciente permanecer sem progressão, a fim de assegurar a continuidade da resposta obtida (MATEOS et al., 2018; RAJKUMAR et al., 2020).

Dentre as drogas recomendadas para a manutenção de resposta no MM pelo IMWG, com eficácia adequada e menor toxicidade, nenhuma está disponível no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, no cenário mundial, nas duas últimas décadas ocorreu a incorporação de novos agentes com comprovação de eficácia nas várias fases de tratamento do MM. Três desses novos agentes são inibidores de proteassoma (MOREAU e TOUZEAU, 2015; MOREAU et al, 2015; RAJKUMAR e KUMAR, 2016; MATEOS et al., 2018).

Os proteassomas estão presentes em todas as células. A via proteassoma-ubiquitina se inicia com a ubiquitinação de proteínas altamente reguladas, levando a sua degradação intracelular. Os inibidores de proteassoma inibem essa degradação, acarretando apoptose (CIECHANOVER et al., 2005; JUNG et al., 2009).

O primeiro inibidor de proteassoma disponibilizado em 2003, pelo *Food and Drug Administration* (FDA), para uso comercial no MM nos EUA foi o bortezomibe (STADTMAUER et al., 2004).

Com a introdução desses novos agentes, a taxa de mortalidade global diminuiu e tanto a SG quanto a SLP vêm aumentando ao longo da última década. Houve o mesmo efeito em relação às taxas de resposta. Especificamente em relação ao bortezomibe, a taxa de resposta parcial muito boa (RPMB) aumentou de 15% na década de 90 para 70% no tratamento inicial com três drogas que incluíssem bortezomibe (SAN MIGUEL et al., 2008; MAI et al., 2015; MOREAU et al., 2016;). A maior taxa de resposta na indução incluindo bortezomibe também

se confirmou em recente estudo brasileiro (CRUZOE et al, 2019).

No Brasil a introdução do bortezomibe foi gradual e mais tardia. No instituto de referência nacional, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o bortezomibe começou a ser utilizado em 2009 na recidiva de MM e a partir de 2014 na indução de resposta (1ª linha de tratamento).

2.7 TRATAMENTO DO MM

A estratificação para o tratamento deve ser estabelecida conforme elegibilidade para o transplante de medula óssea. Esta é estabelecida de acordo com a capacidade funcional medida pelo PS, comorbidades e com o limite de idade que foi ampliado ao longo dos anos. Hoje no Brasil é autorizado no SUS o transplante de pacientes até 70 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.7.1 Tratamento para Mieloma Múltiplo em 1ª linha elegível ao TMO

O tratamento padrão inicial inclui abordagem para induzir a resposta mais profunda possível, a consolidação desta resposta e protocolo de manutenção. O primeiro protocolo a ser utilizado deve incluir três drogas, preferencialmente com a associação de inibidor de proteassoma e corticosteroide à imunomodulador ou alquilante, como bortezomibe/talidomida/dexametasona (VTD) ou bortezomibe/ciclofosfamida/ dexametasona (VCD). Caso não haja disponibilidade de bortezomibe deve-se associar ciclofosfamida, talidomida e dexametasona, com o conhecimento que este é um tratamento subótimo (MORGAN et al., 2011). Os principais regimes de tratamento encontram-se descritos no quadro 1 para os pacientes elegíveis ao autoTMO.

Quadro 1- Principais regimes de tratamento para Mieloma Múltiplo elegível ao Transplante de Medula Óssea.

REGIME	DOSES
--------	-------

bortezomibe/talidomida/ dexametasona (VTD)	bortezomibe 1.3mg/m ² sc, dias 1, 8, 15, 22; talidomida 100 vo dias 1–28; dexametasona 40mg dias 1, 8, 15, 22); Intervalo entre os ciclos: 28 dias
bortezomibe/ciclofosfamida/ dexametasona (VCD)	ciclofosfamida 300mg/m ² vo, dias 1, 8, 15 e 22; bortezomibe 1.3mg/m ² iv, dias 1, 8, 15, 22; dexametasona 40mg vo, dias 1, 8, 15, 22; Intervalo entre os ciclos: 28 dias
ciclofosfamida/talidomida/ dexametasona (CTD)	ciclofosfamida 300mg/m ² vo, dias 1, 8, 15 e 22; talidomida 100 vo, dias 1–28 dexametasona 40mg vo, dias 1, 8, 15, 22; Intervalo entre os ciclos: 28 dias

Nota: TMO-transplante de medula óssea; sc- subcutâneo; vo- via oral; iv- intravenoso

Fonte: Próprio autor, 2019

No Protocolo *Cybord* ou VCD, as taxas de resposta após o transplante foram discretamente menores que as obtidas com o protocolo VTD. Não houve avaliação quanto à sobrevida livre de doença (SLD) ou sobrevida global (SG) (MOREAU et al., 2016).

2.7.2 Tratamento para Mieloma Múltiplo em 1ª linha inelegível ao TMO

O tratamento inicial deve ser realizado com ao menos três drogas nos pacientes que tolerem a terapia. Os principais regimes encontram-se detalhados no Quadro 2.

Quadro 2- Principais regimes de tratamento para Mieloma Múltiplo não elegível ao Transplante de Medula Óssea

PROTOCOLO	DOSES
bortezomibe/melfalano/ prednisona (VMP) ⁴⁶	bortezomibe 1.3mg/m ² sc, dias 1, 8, 15, 22; melfalano 9 mg/m ² vo, dias 1-4; prednisona 60mg/m ² vo, dias 1-4; Intervalo entre os ciclos: 35 dias
bortezomibe/ciclofosfamida/ dexametasona (VCD)	ciclofosfamida 300mg/m ² vo dias 1, 8, 15 e 22; bortezomibe 1.3mg/m ² iv dias 1, 8, 15, 22; dexametasona 40mg vo dias 1, 8, 15, 22; Intervalo entre os ciclos: 28 dias
melfalano/prednisona/ talidomida (MPT)	melfalano 0.25mg/kg vo nos dias 1-4 (ou 0.2 mg/kg/dia vo dias 1-4 se > 75 anos); prednisona 2mg/kg vo dias 1-4; talidomida 100-200mg vo dias 1-28 (100mg/dia se paciente > 75anos); Intervalo entre os ciclos: 35 dias
bortezomibe/melfalano/ prednisona/daratumumabe (VMPDara)	bortezomibe 1.3mg/m ² sc dias 1, 8, 15, 22; melfalano 9 mg/m ² vo, dias 1-4; prednisona 60mg/m ² vo, dias 1-4; daratumumabe 16 mg/kg iv, (ciclo 1: Semanal, Ciclos 2-9: 1x a cada 3 semanas, Ciclos 10 ou +: a cada 4 semanas até progressão de doença Intervalo entre os ciclos: 35 dias

lenalidomida/dexametasona- baixa dose(Rd)	lenalidomida 25mg vo, dias 1–21; dexametasona 40mg vo, dias 1, 8, 15, 22; Intervalo entre os ciclos: 28 dias
--	--

Nota: sc- subcutâneo; vo- via oral; iv- intravenoso

Fonte: Próprio autor, 2019

O bortezomibe/melfalano/prednisona (VMP) (SAN MIGUEL et al., 2008) e o bortezomibe/ciclofosfamida/dexametasona (MPT) mostraram aumento de SG quando comparados ao protocolo padrão até a última década, melfalano/prednisona (MP) (FAYERS et al., 2011). O uso de lenalidomida e dexametasona (Rd) com intenção de uso contínuo foi mais eficaz quando comparada a MPT (BAYLIS et al., 2017); com o estudo Alcyone, maiores SLP e taxas de resposta foram detectadas em pacientes com uso de bortezomibe/Melfalano/prednisona/daratumumabe (VMPDara) quando comparados à VMP (MATEOS et al., 2018) (Quadro 2.).

2.7.3 Considerações sobre a realização de TMO

O paciente deve ser submetido ao TMO autólogo entre quatro e seis meses após o início do tratamento, caso estejam mantidos os critérios de elegibilidade. Após o autoTMO, idealmente, deve ser iniciado o protocolo de manutenção com lenalidomida (RAJKUMAR et al., 2020).

2.7.4 Tratamento da doença recaída ou refratária

A decisão do protocolo de tratamento na recidiva depende da idade, PS, comorbidades, eficácia e tolerância a tratamentos prévios, número de linhas prévias de tratamento, intervalo desde o último tratamento e o tipo de recidiva (se progressão bioquímica ou clínica).

Caso o paciente tenha feito inibidor de proteassoma em primeira linha, ainda poderá se beneficiar do retratamento, se a resposta tiver se mantido por mais de um ano. O protocolo bortezomibe e dexametasona (VD) nos pacientes recidivados ou refratários a tratamento prévio

mostrou benefício em SLP se comparado aos protocolos carfilzomibe e dexametasona (KD) (DIMOPOULOUS et al., 2016) e daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVD) (PALUMBO et al., 2016).

O protocolo padrão de resgate para o indivíduo exposto à primeira linha com bortezomibe era o protocolo Rd. Os protocolos comparados a este padrão eram compostos pelo Rd associado a inibidor de proteassoma ou a anticorpo monoclonal. Estes protocolos foram carfilzomibe/lenalidomida/dexametasona (KRD) (STEWART et al., 2015), lenalidomida/dexametasona/elotuzumabe (Rd-Elo) (LONIAL et al., 2015), lenalidomida/dexametasona/ixazomibe (IRd) (RICHARDSON et al., 2016) e lenalidomida/dexametasona/daratumumabe (DRd) (DIMOPOULOS et al., 2016). Todos os braços comparadores se associaram a maiores taxas de resposta e SLP em relação a Rd. Os principais regimes de tratamento em pacientes com recidiva ou refratários estão no Quadro 3.

Quadro 3: Principais regimes de tratamento no Mieloma Múltiplo recidivado ou refratário.

REGIME	DOSES
carfilzomibe/ lenalidomida/ dexametasona (KRD)	carfilzomibe 20mg/m ² iv, (ciclo 1) e 27mg/m ² (ciclos subsequentes) iv, dias 1, 2, 8, 9, 15, 16; lenalidomida 25mg vo, dias 1–21; dexametasona 40mg vo, dias 1, 8, 15, 22; ciclos de 28 dias. Intervalo entre os ciclos: 35 dias
carfilzomibe e dexametasona (Kd)	carfilzomibe 56mg/m ² iv, dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20mg/m ² dias 1, 2, somente ciclo 1); dexametasona 20mg vo, dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23; Intervalo entre os ciclos: 28 dias
lenalidomida/dexametasona/ elotuzumabe (Rd-Elo)	lenalidomida 25mg vo, dias 1–21; dexametasona 40mg vo, por semana; elotuzumabe 10mg/kg iv, por semana ciclos 1 and 2, Em semanas alternadas a partir do ciclo 3; Intervalo entre os ciclos: 28 dias
lenalidomida/dexametasona/ ixazomibe (IRd)	lenalidomida 25mg vo dias 1–21; dexametasona vo 40mg dias 1, 8, 15, 22; ixazomibe 4mg vo dias 1, 8, 15; Intervalo entre os ciclos: 28 dias
bortezomibe/dexametasona/	

daratumumabe (DVd)	bortezomibe 1.3mg/m ² sc, dias 1, 4, 8, 11 (ciclos 1–8); dexametasona 20mg vo, dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (ciclos 1–8); daratumumabe 16mg/kg iv em semanas alternadas (ciclos 1–3), a cada 3 semanas (ciclo 4–8), a cada 4 semanas (após o ciclo 9); ciclos 1–8: repetir a cada 21 dias; ciclos 9 adiante: repetir a cada 28 dias.
lenalidomida/dexametasona / daratumumabe (DRd)	lenalidomida 25mg vo, dias 1–21; dexametasona 40mg vo, semanal; daratumumabe 16 mg/kg iv, semanal (ciclos 1-2), semanas alternadas (ciclos 3-6), a cada 4 semanas (após o ciclo 7)

Nota: sc- subcutâneo; vo- via oral; iv- intravenoso

Fonte: Próprio autor, 2019

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever a tendência do Mieloma Múltiplo (MM) e Plasmocitoma (Pl) no Brasil, bem como avaliar os fatores de risco associados ao prognóstico em uma coorte de pacientes com forma extramedular (EMM).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os dados demográficos, clínicos e de tratamento dos pacientes com MM ou Pl no Brasil por meio de registros de base hospitalar;
- Analisar a tendência temporal de classificação diagnóstica e de letalidade precoce de pacientes com MM ou Pl no Brasil;
- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e terapêuticas de uma coorte de EMM segundo letalidade precoce em 6 meses, 1 ano; 2 anos e ao final do seguimento;
- Estimar o efeito do autoTMO na sobrevida global da coorte de EMM;
- Associar as características demográficas e clínicas dos pacientes com EMM em relação à expressão da proteína ciclina D1.

4 MÉTODOS

O estudo foi dividido em dois subprojetos. O primeiro, um estudo ecológico, com análise de dados secundários de 239 hospitais públicos e privados no Brasil no período de 2000-2017; o segundo, um estudo longitudinal realizado com uma coorte de pacientes de MM com forma extramedular atendidos em um centro de referência nacional no mesmo período. O primeiro subprojeto gerou um artigo e o segundo subprojeto, dois artigos a serem submetidos a periódicos científicos.

4.1 1º SUBPROJETO

4.1.1 Desenho do estudo

Estudo ecológico realizado através de registro secundário com base hospitalar de pacientes com MM e Pl de 2000 a 2017.

4.1.2 Critérios de inclusão

Indivíduos incluídos no registro de base hospitalar (RHC) entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2017 de acordo com a classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O-3), códigos morfológicos: MM9731 / 3 (Plasmocitomas); MM9732 / 3 (MM); e pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID10: 90.2 (Plasmocitomas); CID10: 90.0 (MM).

4.1.3 Critérios de Exclusão

Registros de indivíduos com menos de 18 anos ou sem informação de idade.

4.1.4 Fonte de dados

Foi utilizada a base de dados hospitalares obtidas no Registro Hospitalar de Câncer (RHC), constituída por informações fornecidas por 239 unidades hospitalares que alimentam dados sobre MM e Pl e distribuídas nas 27 unidades de federação. As informações são atualizadas anualmente, com variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas (Instituto Nacional de Câncer, 2019).

Para a construção da base de dados, as informações são incluídas pelo registrador do RHC e revisadas pelo coordenador de cada unidade hospitalar, com base nos dados descritos em prontuário. Algumas informações podem também ser incluídas diretamente com o paciente, após contato telefônico ou telegrama. Esses dados coletados na ficha do RHC são registrados no sistema posteriormente (ANEXO B).

No período entre 2000 e 2017, foram registrados 20.645 casos de MM e 2.570 de Pl.

4.1.5 Coleta de dados e Variáveis

Os dados individualizados foram coletados a partir de um banco de dados de acesso público e gratuito que agrega dados do RHC fornecido pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). O acesso aos dados foi realizado no site do INCA (<https://irhc.inca.gov.br/RHC.net>).

Para fins deste subprojeto foram analisadas as seguintes variáveis:

- Idade (contínua) e grupo etário;
- Raça/cor da pele (branca, negra, amarela, parda, indígena), agrupados em branco e não-branco.
- Nível educacional (agrupado em até 7 anos e a partir de 8 anos).
- Estado marital: foram consideradas com companheiro as pessoas casadas e sem companheiro, os viúvos, divorciados e solteiros;
- Região geográfica de tratamento hospitalar;
- Ano de diagnóstico;
- Primeiro protocolo de tratamento realizado, agrupado como: nenhum; cirurgia isolada; radioterapia isolada ou combinada; quimioterapia isolada ou combinada (a combinação quimioterápica do protocolo quimioterápico empregado não é descrita); transplante de medula óssea; outros (podendo incluir talidomida ou corticoterapia, porém informações especificando a droga não são fornecidas);
- Resposta ao final do primeiro tratamento foi classificada em: sem evidência de doença, remissão parcial e doença estável (agrupados em resposta) ou em progressão, suporte terapêutico e óbito (agrupados em ausência de resposta);

- Tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento: maior que 60 dias (Sim ou Não). Dados com tempos negativos (data de tratamento anterior à data de diagnóstico), foram considerados como sem informação.

O primeiro curso de tratamento foi definido pelo primeiro protocolo direcionado ao câncer ou, se não especificado, o conjunto inicial de terapias. Quando não foi informado a duração do primeiro ciclo de tratamento, foi adotado, como regra geral, os tratamentos realizados dentro de quatro meses da data de início do tratamento. Se no planejamento inicial do primeiro ciclo de tratamento tiver sido definido mais de quatro meses de tratamento, todo o período do protocolo foi considerado.

As variáveis raça/cor da pele e nível educacional foram dicotomizadas para melhor comparação com a literatura internacional e por haver pequena contagem de pacientes em algumas categorias.

4.1.6 Análise estatística

A análise exploratória foi realizada por meio de medidas-resumo (média, mediana, mínimo e máximo) das variáveis quantitativas e frequência das variáveis categóricas. O teste exato de Fisher foi utilizado para analisar a associação entre as variáveis categóricas e o tipo de doença (MM ou Pl), faixa etária, raça/cor, sexo, região de tratamento e escolaridade. A associação entre atraso no início do tratamento, uso concomitante de quimioterapia/BMT e a resposta obtida foram estratificadas de acordo com a faixa etária. Devido as críticas ao uso do p valor, especialmente em grandes amostras, adicionalmente, intervalos de confiança (IC) com 95% foram descritos para proporções. Descreveu-se os pontos percentuais (pp.) nas diferenças entre os grupos, de forma a tornar mais evidente a relevância clínica.

Foram avaliadas as tendências temporais da prevalência dos diagnósticos e da taxa de letalidade precoce pela análise de regressão segmentada (conhecida como *joinpoint*). Para isso, as taxas foram modeladas pela regressão de Poisson com estimação por quasi-verossimilhança, a fim de lidar com a superdispersão. Depois, uma regressão segmentada foi utilizada para determinar os anos nos quais observou-se uma mudança significativa na tendência do diagnóstico ou da taxa de letalidade. A Mudança Percentual Anual, *annual percentage change* (APC) em cada tendência foi obtida com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram fornecidos gráficos com os valores das taxas de diagnóstico e letalidade observadas e das taxas previstas pela regressão segmentada de Poisson no período de 2000-2017.

A análise foi realizada com o pacote *segmented* (VITO, 2008) no *software* livre R 3.6.0 (RCORE TEAM, 2019),

4.2 2º SUBPROJETO

4.2.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo de pacientes com EMM diagnosticados e atendidos entre 2000 e 2017 no INCA, hospital localizado na cidade do Rio de Janeiro.

4.2.2 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico histopatológico de MM ou Pl provenientes de biópsias de órgão não ósseo, não medula óssea registrados no serviço de patologia entre 01/01/2000 e 30/12/2017.

4.2.3 Critérios de exclusão

- Pacientes menores de 18 anos;
- Pacientes com outras neoplasias, além de MM ou plasmocitoma;
- Pacientes que tiveram o diagnóstico de plasmocitoma solitário após a revisão de dados clínico-informatizados;
- Pacientes que não tivessem os critérios necessários a definição de Mieloma Múltiplo pelos critérios do IMWG após a revisão de dados clínico-informatizados (LARREA et al, 2013).
- Paciente com laudo histopatológico de MM ou PL na revisão da patologia do INCA, porém sem matrícula e avaliação inicial no hospital.

4.2.4 Coleta de dados

Os dados clínico-laboratoriais e de tratamento foram obtidos pela revisão de prontuários físicos e dados informatizados disponíveis, onde se localizam os dados de exame da anatomia

patológica, laboratoriais, dias de consulta, algumas prescrições, e da análise de prontuários médicos. Foi preparada uma ficha Clínica (ANEXO C) para preenchimento de dados e inclusão no sistema Openclinica (banco de dados eletrônico criado para este projeto).

Os exames histopatológicos foram revistos a partir da análise laboratorial de blocos de parafina, e dados de tratamento que constam no prontuário médico.

Quanto aos dados da amostra biológica armazenadas na patologia, foram coletadas informações sobre os órgãos em que a biopsia foi realizada e incluídos os casos que não fossem provenientes de material ósseo ou de medula óssea.

4.2.5 Variáveis

As seguintes variáveis foram incluídas (ANEXO C):

- Demográficas: data de nascimento, sexo (feminino ou masculino) e cor/raça (branco ou não branco autorreferida);
- Resultados de exames laboratoriais: LDH, $\beta 2$ microglobulina, albumina, cálcio, creatinina, eletroforese de proteínas e imunofixação de proteínas, hemoglobina, plaquetas, imunoglobulina (Ig) IgG, IgA, IgM, Cálcio.
- Dados específicos do MM:
 - Estadiamento baseado nos critérios do ISS (estágio I- albumina ≥ 3.5 g/dl e $\beta 2$ microglobulina < 3.5 g/dl, II- albumina ou $\beta 2$ microglobulina em valores \neq do estágio I e III, III- $\beta 2$ microglobulina $\geq 5,5$ ou albumina < 3.5 g/dl e Beta 2 microglobulina > 3.5 g/) (GREIPP et al., 2005);
 - *performance status (PS)* de acordo com a escala de ECOG (OKEN et al., 1982)
 - inventário ósseo, resultados de tomografias, ressonância nuclear magnética e PET-TC quando disponíveis, protocolos de quimioterapia utilizados e suas datas de infusão, protocolos de radioterapia e suas datas de administração;
 - se houve realização de transplante de medula óssea e data;
 - protocolo de tratamento;
 - data da última avaliação médica;
 - ocorrência de óbito.

- Histopatológicas: Expressão imunohistoquímica de ciclina D1 em TMA

As amostras de tecido colhidas ao diagnóstico de MM foram revisadas para confirmação histológica pela patologia do INCA. Quando houve material suficiente foram selecionadas áreas das amostras para a construção de bloco contendo microarranjo de tecidos (*tissue microarray-TMA*) dos casos do estudo.

No TMA foram obtidos cortes histológicos para a realização de reações imunohistoquímicas.

As reações imunohistoquímicas para avaliação da proteína ciclina D1 foram realizadas em instrumento automático (XT Benchmark Ventana, Tucson, AZ) usando anticorpo monoclonal anti-ciclina D1 (Clone SP4, Cell Marque Corp. Rocklin, CA), conforme instruções do fabricante. A análise foi realizada em microscopia de campo claro, avaliando o percentual de células plasmáticas positivas para ciclina D1 em relação ao total de células plasmáticas. Foram positivas as amostras de pacientes em que esse percentual foi $\geq 20\%$.

4.2.6 Desfechos

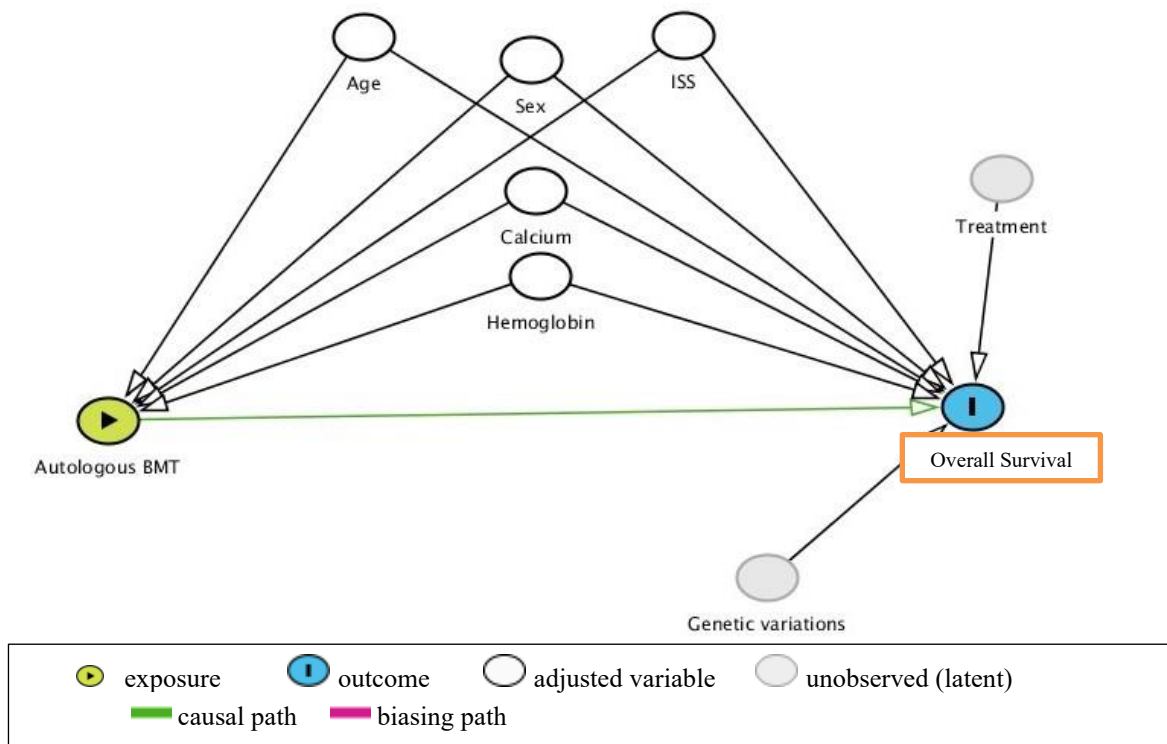
O desfecho principal é o tempo até o óbito e outros desfechos são definidos por óbito precoce (aos seis meses, um ano e dois anos).

O tempo foi calculado pela diferença em dias entre a data do diagnóstico e a data dos eventos (sobrevida global); a data de ocorrência de quaisquer casos de abandono foi considerada como censura.

4.2.7 Análise estatística

A análise exploratória foi realizada pela descrição de médias, medianas, valor mínimo e máximo para as variáveis quantitativas e frequências para as variáveis qualitativas. Para comparar as variáveis qualitativas de acordo com a presença ou ausência de óbito precoce (definida até como seis meses do diagnóstico, um ano e dois anos), foi utilizado o teste exato de Fisher.

Figura 1. Gráfico acíclico direcionada (DAG) do impacto da exposição transplante de medula óssea autólogo na sobrevida global.



Fonte: Próprio autor, 2019

Para a análise exploratória foram utilizadas curvas de Kaplan-Meier de acordo com cada variável explicativa/confundimento e Log-Rank para identificar diferenças significativas. Modelos simples de Cox foram usados para cada variável explicativa para estimar a Razão de Risco Bruta. Os pontos de corte para as variáveis quantitativas foram realizados pela visualização dos efeitos obtidos nos modelos simples por meio de funções de suavização (*splines*). O modelo de Cox múltiplo final foi construído de acordo com o modelo conceitual, construído por *Directed*

Acyclic Graph (DAG) (Figura 1). Foi calculado o efeito da variável explicativa realização de transplante autólogo de medula óssea na sobrevida, ajustado pelas variáveis de confundimento: idade, sexo, estadiamento pelo ISS, cálcio e hemoglobina.

As Razões de Risco ou *Hazard Ratio* (HR) Brutas e Ajustadas foram interpretadas com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. P valores <0.05 indicaram testes estatisticamente significativos. O pressuposto de proporcionalidade foi verificado pela análise do resíduo de Schoenfeld.

A biblioteca *survival* (Therneau, 2015) foi usada no software livre R, versão R 3.6.0 (RCORE TEAM, 2019).

5 RESULTADOS

Para informar os resultados foram estruturados três manuscritos. O primeiro artigo denominado “Trends in Early Mortality of Patients with Multiple Myeloma and Plasmacytoma: A Hospital-based Study in Brazil,” englobou dados do registro secundário de base hospitalar para a avaliação de tendências em neoplasia de células plasmáticas com o auxílio de joinpoint e foco em óbito precoce. O segundo artigo denominado “Prognostic Factors for mortality in an Extramedullary Multiple Myeloma Cohort of Brazilian Patients” teve como objetivo analisar o efeito causal da realização do transplante autólogo de medula óssea na sobrevida de uma coorte de pacientes com EMM, após ajuste com variáveis de valor prognóstico no MM e de fácil acesso, como o cálcio, a hemoglobina, o ISS, a idade e o sexo. O terceiro é uma carta denominada “A ciclina D1 no Mieloma Múltiplo Extramedular”, que avalia a expressão imunohistoquímica da ciclina D1, obtida a partir do uso da construção do TMA das amostras biológicas obtidas em uma coorte de pacientes com EMM.

5.1 ARTIGO 1: TRENDS IN EARLY MORTALITY OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND PLASMACYTOMA: A HOSPITAL-BASED STUDY IN BRAZIL

Abstract

Cancer epidemiology and change in outcomes over time are relatively unknown in the developing world. We explored these in a large population database in Brazil. Data from 22,634 multiple myeloma (MM) and 3,021 plasmacytoma (Pl) patients from the Brazilian Cancer Hospital Registry was reviewed (200-2017). Mean age was 62 years for MM and 59 years for Pl. Both diagnoses had male predominance and non-white race was more frequent in Pl ($p < 0.001$). Delay in beginning of treatment was frequent (Pl: 34.4%, MM: 21.5%). Among Pl patients, radiotherapy was administered in 51.9% and chemotherapy (QT) in 48.5%, while 82.9% of MM patients received QT (82.9%). Stem cell transplantation was part of the initial management in $< 10\%$ of cases. An early mortality rate (EDR) of 17.8% was noted for Pl and 25% for MM. Age > 65 years was associated with higher EDR in both (MM: 5.8pp, Pl: 8.3pp). A trend toward lower EDR (Jointpoint) over time was statistically significance in Pl only (APC: -7.1%). There is suboptimal access to standard treatments and a higher EDR in Brazil, than has been reported in United States. No EDR improvement has been noted in MM, highlighting the gap in translation of therapeutic advancements to real-world benefit.

Keywords: multiple myeloma; plasmacytoma; diagnosis; mortality; trend.

Introduction

Multiple Myeloma (MM) and solitary Plasmacytoma (PI) are part of a group of malignant diseases of clonal plasma cells. Despite being a relatively rare disease, MM is the most frequent hematological neoplasm in adults, especially in the elderly^{1,2}. In contrast, PI is less frequent, but approximately 30-50% of PI patients can evolve to MM within 10 years after the initial PI diagnosis^{2,3}. Global Burden of Disease (GBD) analysis estimated a prevalence of 28.8 cases/100.000 inhabitants and a growing incidence over the years that reached 7.9 new cases/100.000 in 2017. Brazil's rates for MM include 3.9 cases/100.000 overall and 1.9 new cases/100.000 inhabitants, while the *Years of life loss* (YLL) are 37.1/100.000 inhabitants (2017)⁴.

MM is characterized by the infiltration of neoplastic cells in more than one body area, mostly bone marrow (BM) with remissions and recurrences and a high burden of morbidity^{1,2}. On the other hand, PI is defined as a mass of clonal plasma cells, frequently solitary, with absent or minimal plasmacytosis in BM and without other symptoms besides those derived from this lesion.³

PI treatment is generally localized fractionated RT. The role of associated chemotherapy or even BM transplantation (BMT) for high-grade PI has not been established³. MM protocols are much more complex and are defined by the eligibility or not for BMT as part of the initial treatment, all the phases being intensified nowadays to deepen the response^{1,2,5}.

Early diagnosis, access to new drugs, availability of autologous stem cell transplantation (ASCT), prophylaxis of infections, and better supportive care including the use of bisphosphonates have contributed to better disease-free and overall survival (OS) in MM^{1,2,6-8}. A large American cohort reported an increase in survival from 3-4 years to 7-8 years over the last decade⁹. Similarly, response rates to initial therapy increased from 15% in the 90s to 70% after 2000 with frequent utilization of multi-agent combination therapeutic options^{5,7,10,11}.

Utilization of novel high-cost therapeutic agents such as proteasome inhibitors, considered standard of care in the United States, is limited in a developing nation such as Brazil.^{12,13} As a result, cohort analyses in Brazil have reported a dismal 4.5-year median OS for patients diagnosed between 1998 and 2004¹³.

A population-based registry analysis reported from the United States showed the evolution of MM and PI over the past 50 years and that early mortality (defined as mortality within the first year of diagnosis) decreased significantly over the years, but was higher with advanced age, for blacks as compared to whites, and had no impact from patient gender¹⁴. Kumar et al. analyzed a large database of 90,975 MM between 1975 and 2015 and reported 21% of early mortality with a trend toward a decrease over the years using joinpoint regression analyzes, being higher in males, older patients, and some geographic regions. The authors also highlighted the variability of the EDR definition and the importance of better describing these criteria¹⁵.

Considering the scarcity of MM and PI register analyses in Brazil, we aimed to describe the profile and trends in early mortality obtained from more than a decade of Brazilian hospital-based data.

Methods

A retrospective study was carried out between 2000 and 2017 with information from a free public access database on MM and related diseases (MMRD) that aggregates data from the Brazilian Hospital Registry of Cancer (Registro Hospitalar de Cancer, RHC) provided by National Cancer Institute (INCA). The RHC database consists of information provided by 239 public and private hospital units located in 26 states of the country and the Federal District, updated on an annual basis, and including demographics and clinical variables, type of first-line treatment, and response to therapy.¹⁶

Information on MM and PI was gathered based on diagnosis codes as per the

International Classification of diseases for Oncology (ICD-O-3), morphology codes: MM9731/3 (Plasmacytomas, P1); and MM9732/3 (MM); and by International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD10) codes: 90.2 (P1); 90.0 (MM). We excluded individuals under 18 years of age, and non-analytic cases (not diagnosed and treated at the same institution) (Figure 1).

Case age was grouped as <40 years, 40-65 years, 65-80 years, and >80 years. The cutoff of 65 years was based on the Brazilian Ministry of Health Regulation of the year 2000 which established 65 years as the maximum age for BMT in MM. Another Brazilian Health Regulation of the year 2006 shifted the maximum age for government coverage to 70 years, but we did not consider it in this study since this regulation did not affect the treatment of patients diagnosed from 2000 to 2006 (MINISTERIO DA SAUDE, 2015). The other cutoff of 80 years was established based on the index of the International Myeloma Working Group (IMWG index) to identify frail patients who might have worse overall survival.¹⁷

Other variables collected included sex, race, educational level (studied for a period < 8 years or \geq 8 years), marital status, region of residence, year of diagnosis, the time elapsed between diagnosis and treatment (as the time of first symptoms is not universally known, this variable is described as \leq or >60 days to treatment, based on 60 days designated as the maximum waiting time to start treatment for a cancer patient by Brazilian law; the latter will be reported as delay at the beginning of treatment here onwards), initial treatment type (grouped as none, surgery alone, RT alone or in combination, chemotherapy alone or in combination, stem cell transplant (SCT), and others- others that may include thalidomide, corticosteroid, or specific information not provided) and response at the end of the first treatment regimen (classified into “Response”: no evidence of disease; partial remission or stable disease at the end of treatment, or “No Response”; progressing disease; palliative care only; and death). We included stable disease as a response to the treatment regimen despite it not being included as

an IMWG response criterion, with the dearth of available treatment resources in Brazil, even stabilizing the disease may be considered as a measure of response/clinical benefit. Chemotherapy-containing protocol was defined if chemotherapy or SCT were included in the protocol.

Calculating the mortality rate can be a bit arduous from the RHC, as the date of death may not always be available. Furthermore, treatment data is only available for the initial line of therapy. RHC defines the initial line of therapy as a four-months duration for most cancers, including MM. A different time for the first line of treatment would be considered only if another period was written by the responsible doctor in the patient chart. There is a variable available, response, within the first line of therapy, with mortality being one of the categories. Hence, with the possible variability considered, we used the RHC's mortality within the first line of therapy as the "early death rate" (EDR) for MM or PI¹⁶.

Statistical methods

Descriptive analysis was performed through measurements (mean, median, minimum, and maximum) of the quantitative variables and the frequency of distribution of categorical variables. The exact Fisher test was used to analyze the differences between categorical variables and type of disease (MM or PI), age groups, race, and sex. The associations between delay, response, and use of combination chemotherapy/SCT with the type of disease were stratified according to age groups. Due to the treatment protocol, we classified age into two variables: \leq or $>$ 65 years and \leq 40, 40 to 65, 65-80, and $>$ 80 years. Due to the criticism of the use of p-value, especially in large samples¹⁸, we chose to describe uncertainty measures such as 95% confidence intervals (CI) for proportions and additionally provide the p-value of the tests, with a p-value $<$ 0.05 being considered significant, we also reported the percentage points (pp.) different to deliver a better view of the magnitude of the information described.

We analyzed the time trends of diagnosis and EDR by joinpoint analysis. We modeled the rates by Poisson with quasi-likelihood estimation and an offset term. This was followed by the segmented regression (joinpoint) to determine the breakpoints in which we observed a significant change in the trend of diagnosis or EDR. The Annual Percentage Change (APC) in each trend was obtained, with 95% CI. Line graphs of diagnosis and EDR observed (squared points) and of rates predicted by the Poisson segmented regression (lines) were provided. The analysis was performed in package *segmented*¹⁹ of R software version 3.6.0²⁰.

Results

Descriptive analysis

A total of 20,645 patients diagnosed with MM and 2,570 patients diagnosed with Pl between 2000-2017 were included in the analysis. The average age of the patients was 63 years for MM (range: 18 to 103 years) and 59 years for Pl (range: 18 to 95 years).

Younger patients (<40 years) corresponded to 3.5% of MM and 9.1% of Pl cases. Patients <65 years of age were more frequent in both diagnoses. Most of the patients lived in the southeast area (56.5% for MM and 51.2% for Pl) followed by the northeast (19.9% MM and 29.1% Pl) and by the south region (17.7% MM and 13.0% Pl) of Brazil. Gender distribution showed a similar distribution (1:1 male-to-female ratio) for MM, while Pl had a male-to-female ratio of 3:2. Race distribution showed a similar number of white and non-white patients with MM but Pl being more common among the non-white races. In both diagnoses, most of the patients had a partner and had an education level <8 years. We did not find clinical relevance in the frequency of more than one tumor between the two diseases. A significantly higher number of patients with both diagnoses were noted to have a delay in treatment, with the difference being more pronounced for Pl than for MM (Table 1).

No significant treatment delay was detected between males and females in MM (21.1%, 95% CI: 20.3-21.9% and 22.7%, 95% CI: 21.1-22.8%, respectively) and in Pl (35.1%, 95% CI:

32.6-37.7 and 33.4%, 95% CI: 30.4-36.4, respectively). Significant treatment delay was noted when patients were stratified by age (≤ 65 years vs. >65 years) for MM (22.2% vs. 20.6%, $p=0.006$), in PI there was no difference (35.6% vs. 31.5%, $p=0.5$). On the other hand, a significant treatment delay was noted for non-white race as compared to whites in MM (24.6% vs. 18.7%, $p<0.001$) as well as in PI (36.8% vs. 29.3%, $p=0.002$).

Treatment delivery and responses - Plasmacytomas

RT was received by 1334 (51.9%) patients with PI. Males received more RT than females (54.2% vs. 48.8%, $p=0.006$). In 28.2% of the patients, RT was the only type of treatment received, 7.9% did not receive any therapy, and 11.4% only had surgery. Chemotherapy was received by 48.5% of the patients (alone or as a combined protocol).

Younger patients received RT more often than older patients (Table 2). This difference was detected when using an age cutoff of 65 years. RT was more frequent by 7pp in patients ≤ 65 years than >65 years (54.8 vs 46.9%, $p=0.007$).

Response to RT was noted in 68.2% and an EDR was observed in 17.8% of the PI patients. Patients ≤ 65 years had a higher response rate and a lower EDR than those >65 years, (15% vs. 23.3%, $p<0.001$). There was no significant difference between responders or EDR by gender (male vs. female: 68.4% vs. 67.9%, $p=0.8600$ and 16.9% vs. 19.1%, $p=0.3400$, respectively). Also, there were no significant differences between whites and non-whites for response (69.5% vs. 66.2%, $p=0.27$) or EDR (16.7% vs. 18.9%, $p=0.375$).

Treatment delivery and responses - Multiple Myeloma

Most MM patients ($n=17088$, 82.9%) received some chemotherapy-containing management, while no treatment or isolated surgery was the treatment delivered in 12.4% ($n=5354$) of MM cases. SCT was part of the initial management in $<10\%$ of MM patients.

Individuals ≤ 65 years received SCT as part of initial treatment significantly more frequently than those >65 years (11.2% vs. 1.2%, $p < 0.001$) (Table 3). There were significant statistical differences, but not with a remarkable magnitude for SCT utilization among MM patients by gender (7.6% male vs. 6.6% in females, $p = 0.008$) or race (4.6% white vs. 3.6% non-white, $p = 0.006$).

RT was part of the initial management in 16.9% of MM cases, and it was not consistent across age groups. RT was received by 18.8% of patients ≤ 65 years and 14.1% of those >65 years (Table 3). There was no significant difference in RT utilization by gender (males: 17.9%, 95% CI: 17.2-18.7 and females: 15.8%; 95% CI 15.1-16.5), nor race (16.4% in both groups, $p = 0.982$).

After the first line of treatment, 9061 (43.9%) of MM patients had response data available. Of those 5561 (61.4%) were categorized as responders and 6967 (76.9%) were alive at the end of initial therapy, resulting in an EDR of 33.1%. Responses were more frequent and EDR was lower in patients ≤ 65 years (Table 3). No significant differences were noted by gender in response to the initial treatment (61.1% males vs. 61.6% females, $p = 0.63$) or EDR (23.4% males vs. 22.8% females, $p = 0.56$). Similarly, race did not have any significant impact on response to initial treatment (61.2% whites vs. 61.4% non-whites, $p = 0.87$) or EDR (23% whites vs. 23.4% non-whites, $p = 0.69$).

When responses were analyzed only in patients who received chemotherapy (17088, 82.9% of all MM patients), a higher frequency of responders was found in patients ≤ 65 years as compared to those >65 years (63.9%, 95% CI: 62.6-65.1 vs. 57.2%, 95% CI: 55.5-58.8).

Trends in Incidence and Early Death Rate Over Time

There was an increase in the diagnosis of MM after 2009 as compared to prior years. For PI, there was a decrease in incidence noted during the study period, but a significant decrease was noted only after 2013 (Figure 2). EDR for MM decreased over the years, but there

was no significant decreasing trend during the study period from 2000 to 2017. In PI there were two distinct periods (before and after 2006), and there was a significant decrease in EDR trend noted after 2006 (Figure 3).

Discussion

The opportunity to examine the characteristics between MM and PI within the same population with many patients included, and the extended period covered allowed the report of MM and PI distribution in different strata and their temporal evolution, showing a trend of the higher relative frequency of MM over PI and a lower EDR for the last disease in Brazil. It is essential to highlight that most patients are from southeast and south states, 76.4% of MM and 64.2% of PI, where 56% of the Brazilian population live and has the highest economic and social index.

When plasma cell neoplasia cases were analyzed within the SEER register, only 5% were defined as solitary plasmacytoma and 1.8% as extramedullary plasmacytomas¹⁴, and MM diagnosis was 16 times more frequent than PI²¹. In the present study, MM was 7.5 times more frequent than PI. Although more precise diagnostic criteria for MM and PI are established worldwide. The difference may rely on more specific tests, mainly imaging, which is not fully available in the Brazilian public health system.

MM males outnumbered MM females in the SEER database, and male excess was more significant for PI than MM²³; in MM patients, a prevalence of 53.1% of males was described²². Like our findings, the authors of a Brazilian retrospective cohort study of MM reported a 1:1 male-to-female ratio¹³. Otherwise, in a PI cohort study with Brazilian patients, the male-to-female ratio was higher than ours²³. In the present study, we described a higher male-to-female ratio among plasmacytomas (3:2) than MM (1: 1).

Authors of both international register-based studies and cohort studies reported that the

incidence of MM and PI increased with age, and more markedly in MM^{21,24,25}. Dores et al. compared the incidence rates (IR) in patients under and over 60 years at their diagnosis. The IR was 9-fold higher among the PI older group, while it was almost 19-fold higher in MM older group²¹. Kumar et al. reported a median age of 68 years in SEER-based analyses.¹⁵ Hungria et al. suggested that MM occurs at a less advanced age in Brazil than in North America, with the mean age of the patients at diagnosis being 60 years¹³. Our study validated these data in a large group of patients, showing an average age of 62 years for MM and 59 years for PI. These findings are possibly partially justified by the underdiagnosis of the older population, the younger Brazilian population, compared to the North American one. In the year 2000, the median lifespan in Brazil was 70.96 years, while in the USA, it was 77.18 years²⁶.

The color has different categorizations among the plasma cell neoplasia reports. There is a non-white: white IR of 2.2 in the USA -register studies¹⁴, and the difference was less marked in PI (IR: 1.30) than in MM (IR: 2.23)²¹. When Hispanic origin was the starting point for race-color definition in MM, the authors described non-Hispanic whites as 65.5% of the cases, non-Hispanic blacks as 18.3%, and Hispanics as 9.9%¹⁵. A Brazilian cohort study on MM grouped as African American (Yes/No) and had non-African Americans (Caucasian and mixed) in 83.3% of cases¹³. We found a similar ratio between white and non-white color in MM and a slight non-white predominance in PI (1,15 times). Here we must observe the great miscegenation present in the Brazilian population.

A Latin-American study observed that individuals self-assessed as Blacks had around 40% of European genetic ancestry²⁸; another describes the HLA type as a better ancestry indicator than the self-assessment of color²⁹. In a systematic search of a Brazilian database analyzed, 3.5% of the articles described how individuals were identified (71.4% based on skin color), suggesting that usual descriptors should not be used to compare human groups to ascertain inequities in healthcare²⁷.

We found no Brazilian data describing the frequency of patients with MM or PI, whose initial therapeutic approach was just observation. Our study showed that 14.6% of PI and 12.4% of MM patients received no treatment. Older patients were more likely to receive no treatment, consistent with international data from studies, including patients older than 80 years old¹⁷. Besides the disease indication, the drugs available in the Brazilian public health system are central to the high “no treatment” group percentage. The PS, co-morbidities, and distance home-health institutions make it difficult to start a specific treatment since these drugs carry much toxicity.

The delay of more than 60 days to start treatment is another crucial piece of information. It indicates the need for public policy reformulation when we observe that 34% of the PI and 22% of the MM patients have the treatment started after the period prescribed by Brazilian law, which is 60 days from the date of a cancer diagnosis.

Treatment received by patients with PI was described by Goya et al. using the SEER database; patients who received chemotherapy (17%) were excluded from the rest of the investigation. After exclusions, 77.3% of patients received RT, 49% only RT without concomitant treatment, and 10% didn't receive treatment³⁰. In Brazil, Sharpley et al. reported a cohort including 45 Brazilian PI patients in which 89% received RT as the initial treatment and 11% QT²³. In the present study, 50% of PI patients were initially treated with RT, a number significantly different from the described above. Our results were more like register-based international studies when RT was the only source of therapy (40% of cases). Chemotherapy was received by 40% of PI patients in our study. The differences in our study may be associated with inclusion and exclusion criteria, diagnosis with more advanced plasmacytomas due to the difficulty of access, the misclassification of individuals with MM as PI, and the delay in receiving RT protocols, leading to the eventual need for chemotherapy treatment for temporary control of the disease³⁰.

Ailawadhi et al. used real-world data from the SEER-Medicare database and described that 6.2% of patients received BMT within one year of MM diagnosis³¹. A retrospective cohort reported 25% of BMT in Brazil¹², but our register-based study reported BMT as part of the initial treatment in 7% of the patients, 10% if under 65 years of age. This is probably more compatible with the reality of the whole country since it includes a more significant number of centers with different capabilities.

Some papers have reported that women with MM have more prolonged survival than men. In a large international study, 10-year overall survival of PI did not differ by sex²⁴ nor in the SEER population²². When referring to EDR, no sex differences were found²². Otherwise, Costa et al. described a higher Male likelihood of EDR, defined as one year after MM diagnosis death³²; the same result was maintained when six months EDR was determined, according to another SEER analysis¹⁵. We found no difference in EDR between males and females in the present study.

Ailawadhi et al. reported a similar median overall survival (OS) among African Americans, whites, and Hispanic cohorts in a Medicare-SEER population. After adjustment, the risk for death from MM was lower in African Americans compared to whites³¹. Along with these findings, Milano described EDRs in the first year in blacks as inferior to EDRs in whites in USA²². Kumar et al. reported more recently the lower EDR only in “other races,” but alike for NHB, NHW, and Hispanic¹⁵; we found no difference between white and non-white EDRs, both in MM and in PI.

After a SEER analysis, Dores et al. suggested an improvement in plasmacytomas diagnosis in the USA since the IR of specifically bone and extramedullary PI increased, coinciding with a decline of PI-unspecified²¹. We didn't have the number of patients needed to perform a stratified analysis of PI as from bone or extramedullary. Our study was not population-based, but a trend towards a continuous higher diagnostic frequency of MM reported

over the years was clear by Joinpoint analysis in our hospital-based population and was 6.2 times higher in 2000 and 11 times higher in 2016, also supporting a diagnosis improvement.

Early death rates have different definitions, from four months to one year after diagnosis.^{15,31,32} Our EDR is described in a four-month pattern but could be extended until the end of the first line (when previously defined), which could bring different results, even though it is much higher than expected. To our knowledge, two studies on plasma cell neoplasia used APC as an information tool. A USA registry study reported that EDR had decreased over the years, with an APC of -2.5% per year. EDR was higher with advancing age²². Our study corroborates these findings because we also found a higher EDR in patients older than 65, and EDR intensified as age stratification increased. Still, our joinpoint analysis was not stratified by age. Kumar et al., using joinpoint analysis, found a specific time (2006) was mortality (specific and non-specific) in MM patients decreased. The authors related the finding to the availability of new drugs; for MM-related deaths, the time point was 2003 and justified by BMT inclusion in MM first-line protocols after 1995¹⁵. Despite the drop in EDR from 2000-2017 in our study, our joinpoint analysis didn't find a statistically significant time point for the trend. In PI patients, 2006 was also defined as the time point for a change in lethality, here probably related to better diagnostic tools.

Constraints of our study include the use of hospital-based and not population-based data, making them more susceptible to selection and information bias. However, the RHC coverage in Brazilian Cancer hospitals allows us to make socio-demographic inferences. There was a high amount of missing data regarding responses. Still, we found no difference in socio-demographic data between the group with the availability of response data and the group without. It was impossible to evaluate the specific protocol of these plasma cell neoplasms. It is possible that some cases of MM were mistakenly classified as plasmacytomas, and the incorrect classification of MM may tend to attenuate differences between MM and

plasmacytoma.

Our study suggests that Brazil has very individual factors, such as the similar frequency of diagnoses between the sexes in MM, the diagnosis in a younger population, and the higher frequency in the white population than that described worldwide, possibly related to access associate disparities. There is a clear trend toward a higher diagnosis rate of MM to PI over time; non-access to BMT in eligible age MM population leading to undertreatment; half of PI patients didn't receive RT as first-line treatment; and the early mortality rate, by far exceeds the reports of the literature. Knowledge of this reality is essential for the organization of a public health policy that guarantees inclusive access to a more remarkable survival and quality of life than patients with plasma cell neoplasms have been able to experience in the last two decades in Brazil.

References

1. Moreau P, Attal M, Fancon T. Multiple Myeloma: From the bench to bedside. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015 (125): 20, 3076-3084.
2. Rajkumar SV and Kumar S; Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* January 2016;91(1):101-119
3. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* (2018) 11:1-10
4. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, last visited in April 08,2021.
5. Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *Hemasphere.* 2018 Dec 27;3(1): e163.
6. Tandon N, Kumar S. The Evolution of Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2018 May;9(5):123-133
7. Moreau P, Touzeau C. Multiple Myeloma: From Front-Line to Relapsed Therapies. *ASCO EDUCATIONAL BOOK* 2015; e504-511. asco.org/eBook
8. Ministério da Saúde: Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015; Diretrizes diagnósticas e terapêuticas- Mieloma Múltiplo.

9. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111:2516-2520, 2008
10. Ciechanover A. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(1):79-87.
11. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, 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 the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-4629.
12. Crusoe EQ, Higashi F, Martinez G, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone versus cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma, eligible for transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Aug 12. pii: S2531-1379(19)30118-X.
13. Hungria VT, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93(5):791-792
14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute 2011.
15. Kumar V, Ailawadhi M, Dutta N, et al. Trends in Early Mortality From Multiple Myeloma: A Population-Based Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 May;21(5): e449-e455.
16. Instituto Nacional de Câncer[homepage]. Registros Hospitalares de Câncer [acesso em 26 set 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/registros-hospitalares-de-cancer>.
17. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A; EHA SWG on ‘Aging and Hematology’. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol.* 2017 Sep;29(5):315-321.
18. Wasserstein RL and Lazar NA (2016) The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose, *The American Statistician*, 70:2, 129-133, DOI: 10.1080/00031305.2016.1154108
19. Vito M. R. Muggeo (2008). segmented: an R Package to Fit Regression Models with Broken-Line Relationships. *R News*, 8/1, 20-25.
URL: <https://cran.r-project.org/doc/Rnews/>.
20. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
URL: <https://www.R-project.org/>.

21. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144(1):86-94.
22. Milano AF. Plasma Cell Myeloma - 20-Year Comparative Survival and Mortality of Three Plasma Cell Myeloma ICD-O-3 Oncologic Phenotypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration: A Systematic Review of 111,041 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med.* 2018;47(4):203-211.
23. Sharpley FA, Neffa P, Panitsas F, et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of patients with solitary plasmacytoma treated in the modern era. *PLoS One.* 2019 Jul 23;14(7): e0219857. Erratum in: *PLoS One.* 2019 Nov 7;14(11): e0225184
24. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer.* 2006 May 5;6:118.
25. Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, et al. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMC Cancer.* 2017 Jan 5;17(1):13.
26. Undata [homepage]. Life expectancy at birth for both sexes combined (Years) [acesso em 26 set 2019]. Disponível em: <http://data.un.org/Data.aspx?q=life+expectancy+datamart%5bPopDiv%5d&d=PopDiv&f=variableID%3a68>
27. Ribeiro, TVC, Ferreira LB. Description of color/race in Brazilian biomedical research. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130(2):115-8
28. Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, et al. Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. *PLoS Genet.* 2014; 10: e1004572.
29. Boquett J, Schüler-Faccini L, Jobim LF, et al. Self-Assessment of Color Categories and Its Relationship with HLA Profiling in Brazilian Bone Marrow Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 (21):1127-44
30. Goyal G, Bartley AC, Funni S, et al. Treatment approaches and outcomes in plasmacytomas: a analysis using a national dataset. *Leukemia.* 2018 Jun;32(6):1414-1420.
31. Ailawadhi S, Parikh K, Abouzaid S, et al. Racial disparities in treatment patterns and outcomes among patients with multiple myeloma: a SEER-Medicare analysis. *Blood Adv.* 2019 Oct 22;3(20):2986-2994.
32. Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia* 2015; 29:1616-8. 9.

Table 1. Profile of 20,645 Multiple Myeloma (MM) patients and 2,570 Plasmacytoma (Pl) patients in a Brazilian hospital-based data between 2000 and 2017.

Variable	Category	MM			Pl			P value
		n	%	95 CI %	n	%	95 CI %	
Age group	≤65 years	12246	59.3	(58.6-60.0)	1766	68.7	(66.9-70.5)	<0.001
	>65 years	8399	40.7	(40.0-41.4)	804	31.3	(29.4-33.1)	
Sex	Male	10714	51.9	(51.2-52.6)	1489	57.9	(56.0-59.9)	<0.001
	Female	9931	48.1	(47.4-48.8)	1081	42.1	(40.1-44.0)	
Race/Color	White	6260	51.1	(50.1-51.9)	703	43.0	(40.5-45.4)	<0.001
	Non-White	5990	48.9	(48.1-49.9)	932	57.0	(55.4-58.6)	
Years of study	< 8 years	11497	77.4	(76.7-78.1)	1442	91.6	(90.9-92.3)	<0.001
	≥8 years	3351	22.6	(21.9-23.3)	132	8.4	(6.0-10.8)	
Marital status	With a partner	7534	63.3	(62.7-64.5)	1030	62.3	(59.9-64.7)	0.312
	Without a partner	4314	36.4	(35.5-37.3)	623	37.3	(35.3-40.1)	
More than one tumor	No	12689	97.2	(96.9-97.5)	1688	96.0	(95.0-96.9)	0.007
	Yes	368	2.8	(2.5-3.1)	70	4.0	(3.1-5.0)	
t >60	No	15150	78.5	(77.9-79.0)	1550	66.5	(63.7-67.5)	<0.001
	Yes	4187	21.5	(20.9-22.1)	812	34.4	(32.5-36.3)	

Note: t >60: more than 60 days between diagnosis and treatment, 95% CI: 95% Confidence Interval

Table 2. Treatment-related variables in 2570 Plasmacytoma-patients in Brazilian hospital-based data between 2000 and 2017.

	<i><40 years</i>		<i>40-65 years</i>		<i>66-80 years</i>		<i>>80 years</i>	
	n (%)	95% CI	N (%)	95% CI	n (%)	95%CI	n (%)	95% CI
<i>RT</i>	235 (9.1)		1531(59.6)		719(28.0)		85(3.3)	
	137(58.3)	51.0-56.1	830(53.6)	51.0-56.1	343(47.7)	44.0-51.4	34(40.0)	29.1-51.2
<i>Response</i>	85(82.5)	74.0-89.3	417(68.8)	65.5-72.5	209(63.0)	57.5-68.1	21(63.6)	45.1-79.6
<i>Early death</i>	11(10.7)	5.5-18.3	95(15.7)	12.9-18.8	75(22.6)	18.2-27.5	10(30.3)	15.6-48.7

Note: Radiotherapy is the treatment of choice for patients and should only be avoided when there is a risk of death or severe organ damage. RT- number (n) and % of patients that received radiotherapy; Response- n and % of responders.

Table 3. Treatment-related variables in 20,645 Multiple Myeloma (MM) patients in Brazilian hospital-based data between 2000 and 2016.

Variables	≤65 years n=12246 n (% , 95%CI)	>65 years n=8399 n (% , 95%CI)	p value
More than 60 days to start therapy			
No	9063 (77.8,77.0-78.6)	6187(79.4, 78.5-80.3)	0.006
Yes	2586(22.2, 21.4-23.0)	1601(20.6, 19.7-21.5)	
INITIAL TREATMENT			
Chemotherapy or BMT* alone or combined	10339 (85.4, 84.8-86.0)	6749 (81.8, 80.9-82.6)	<0.001
Radiotherapy received:			
No	9943 (81.2, 80.5-81.9)	7214 (85.9, 85.1-86.6)	<0.001
Yes	2303 (18.8,18.1-19.6)	1185 (14.1, 13.4-14.9)	
BMT received:			
No	10871 (88.8, 88.2-89.3)	8302 (98.8, 98.6-99.0)	<0.001
Yes	1375 (11.2, 10.7-11.8)	97 (1.2, 0.9-14.1)	
None	512 (4.2, 3.9-4.6)	538 (6.5,6.0-7.1)	
Surgery only	147 (1.2, 1.0-1.4)	109 (1.3,1.1-1.6)	
Radiotherapy only	499 (4.1, 3.8-4.5)	324 (3.9, 3.5-4.4)	
Others	610 (5.0, 4.7-5.4)	531 (6.4, 5.9-7.0)	
Early Death **			
No	4329 (79.2,78.1-80.3)	2638 (73.4, 71.9-74.8)	<0.001
Yes	1138 (20.8, 19.7-21.9)	956 (26.6,25.2-28.1)	
Responders***	3503 (64.1, 62.9-65.4)	2058 (57.3, 55.6-58.9)	<0.001
non-responders****	1964 (35.9,34.7-37.2)	1536 (42.7, 41.1-44.4)	

Note: *BMT: Bone Marrow Transplantation; ** Early Death: Death during the first line of treatment if previously defined or in the first four months; *** Responders: no evidence of disease at the end of treatment; partial remission or stable disease; non-responders: progressing disease; palliative care support and early death.

Figure Legend:

Figure 1. Participant selection: Year of diagnosis defined; age and diagnosis exclusion criteria; exclusion of non-analytic cases.

Figure 2. Frequency of diagnosis (cases/10 patients) of 20,645 Multiple Myeloma and 2,570 Plasmacytomas in a Brazilian hospital-based data in the period 2000-2017.

Figure 3. Early Death Rate of 9061 Multiple Myeloma and 1074 Plasmacytomas patients in a Brazilian hospital-based data in the period 2000-2017.

Figure 1

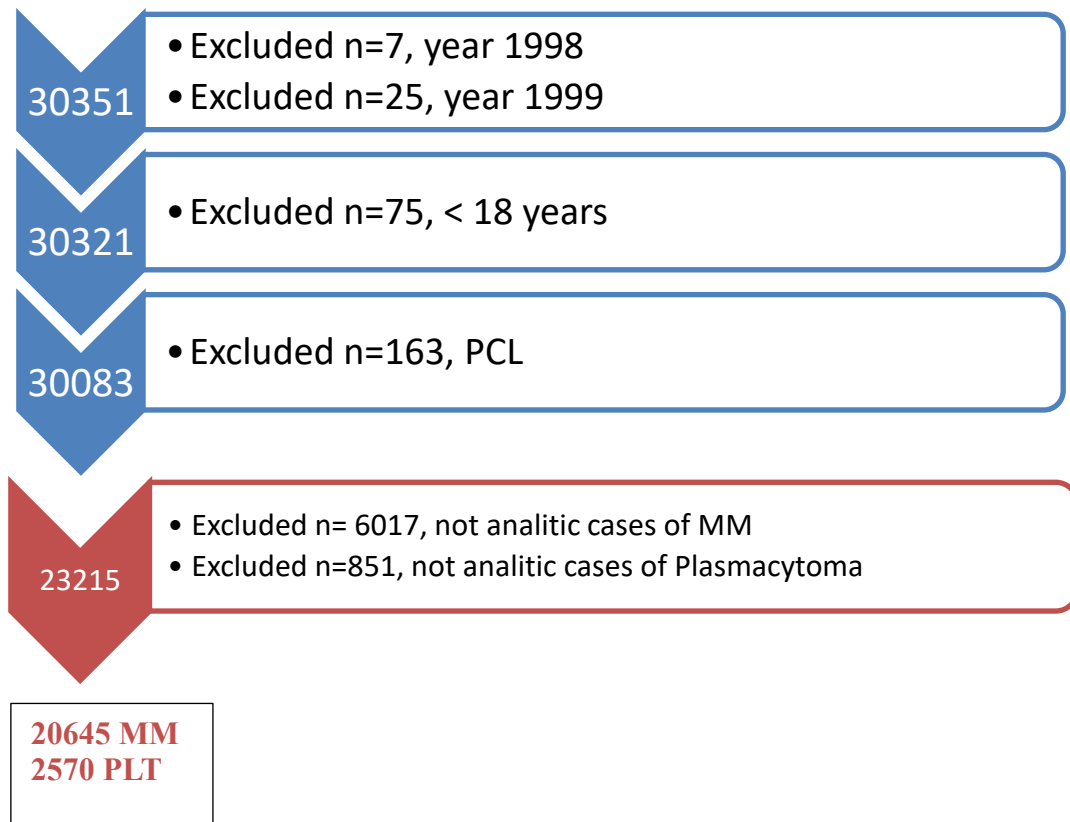
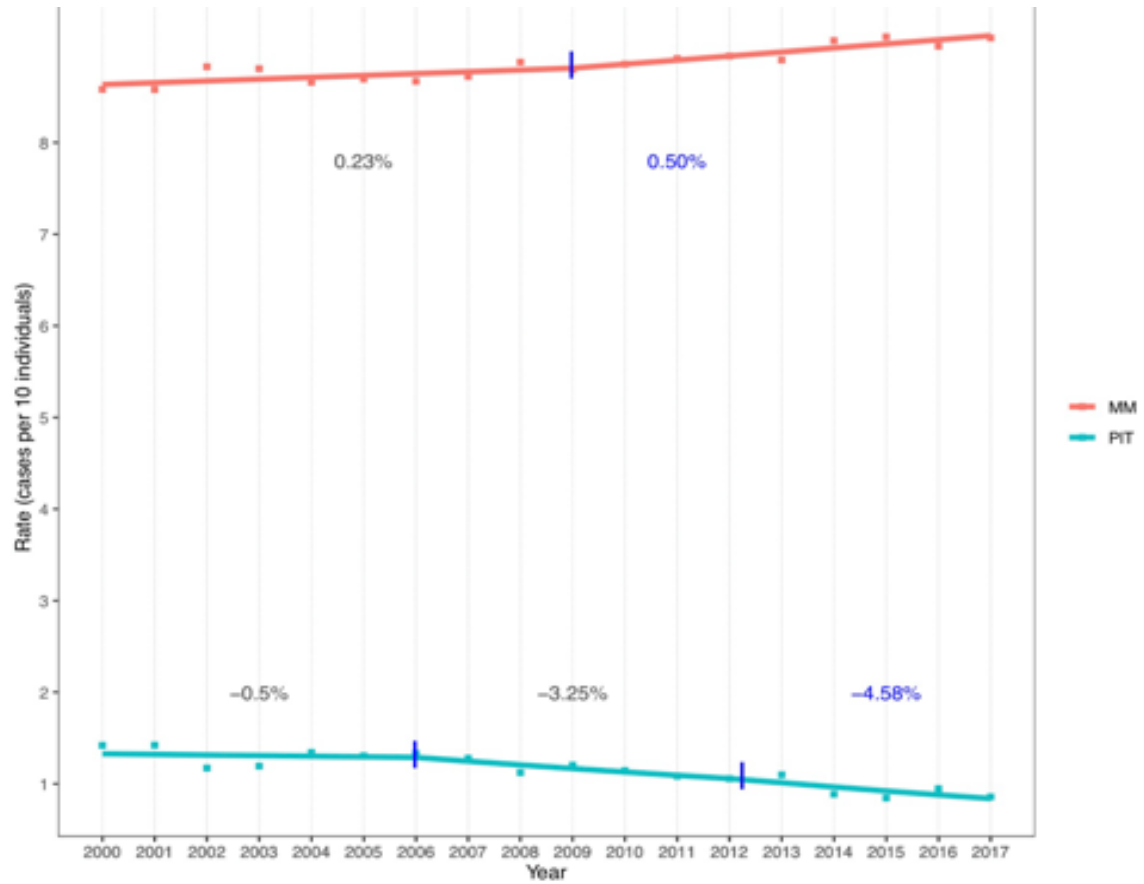


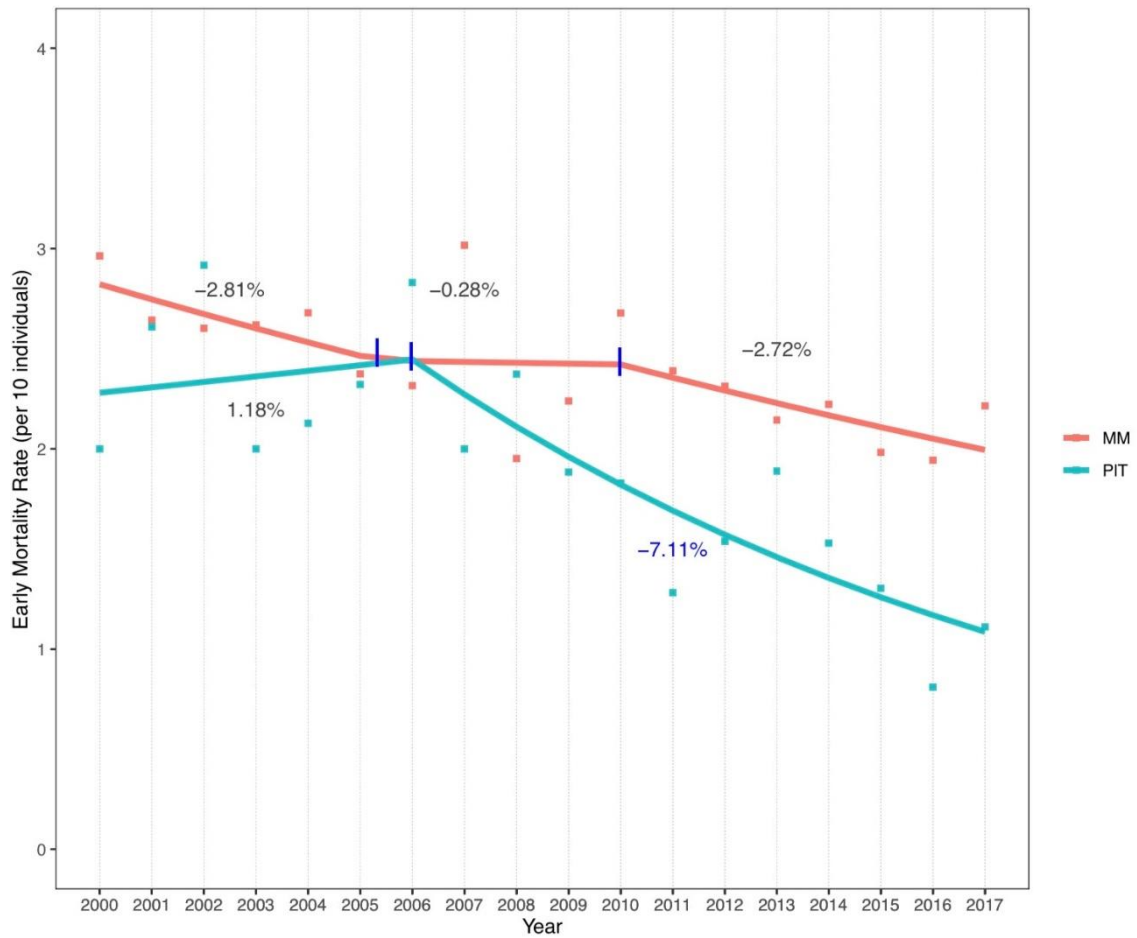
Figure 2



Trend	Diagnosis	APC	Lower CI (95%)	Upper CI (95%)
2000-2008	MM	0.228	-0.076	0.533
2009-2017	MM	0.494	0.281	0.707
2000-2005	PIT	-0.498	-4.077	3.215
2006-2012	PIT	-3.247	-6.525	0.146
2013-2017	PIT	-4.584	-8.935	-0.025

Note: MM- Multiple Myeloma; PIT or Pl -Bone plasmacytoma and extramedullary plasmocytomas; CI-Confidence Interval; APC- Annual Percentage Change.

Figure 3



Trend	Diagnosis	APC	Lower CI (95%)	Upper CI (95%)
2000–2004	MM	-2.672	-10.73	6.112
2005–2009	MM	-0.176	-7.511	7.742
2010–2017	MM	-2.729	-6.738	1.452
2000–2005	PIT	1.18	-6.897	9.956
2006–2017	PIT	-7.111	-10.36	-3.749

Note: MM- Multiple Myeloma; PIT or Pl -Bone plasmacytoma and extra medullary plasmacytoma; CI-Confidence Interval; APC- Annual Percentage Change.

5.2 ARTIGO 2: PROGNOSTIC VALUE OF AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR MORTALITY IN AN EXTRAMEDULLARY MULTIPLE MYELOMA COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS

Abstract

Purpose: Extramedullary myeloma (EMM) accounts for a minority of Multiple Myeloma (MM) cases, where the aggressiveness of the disease leads to lower survival and a higher early death rate (EDR). This study aimed to estimate the causal effects of autologous bone marrow transplantation (auto BMT) in survival, collaborating with the disease characterization and describing differences in the groups according to time points that fit EDR definition.

Method: A retrospective observational study of EMM patients diagnosed between 2000-2017 to assess the effect of autoBMT in survival adjusted for demographic, and clinical prognostic factors in MM. Cox semi-parametric model was used, guided by a Direct Acyclic Graph (DAG), where p values <0.05 indicated statistically significant tests.

Results: There were 90 patients included in our cohort, with a median age of 60.2 years (31.5-83.8 years). Male sex represented 71.1% of the patients; International Staging System (ISS) I was the status of 59.3% patients, ISS II of 23.3%, and ISS III of 17.4%. The median overall survival was 1608 days. Besides the higher prevalence of patients not receiving chemotherapy or radiotherapy in the early death group (at six months and one year), there were no marked distinctions between them and the survival group. The treatment with autoBMT had a causal association with survival, with a Hazard Ratio of 0.44 (0.22-0.92), adjusted for sex, age, ISS, calcium, and hemoglobin (p=0.038).

Conclusion: This cohort study had a more significant number of EMM patients when compared to other studies and validated the prognostic impact of autoBMT in improving survival adjusted to other predictive factors already established in MM. Also, DAG is an established tool to model causality and should guide a focused public health approach to this particularly high-risk MM.

Keywords: Multiple Myeloma. Transplantation, Autologous. Mortality. Causality.

Introduction

MM is the most frequent hematological neoplasm in adults, especially in people of advanced age^{1,2}. Its clinical features result from the infiltration of clonal plasmocytes in more than one body area, mainly bone marrow (BM), with remissions, recurrences, and a high burden of morbidity^{1,2}. However, few studies were devoted to extramedullary MM (EMM) analysis, probably because of the rarity of the disease and even controversies on the appropriate definition for EMM. Some groups include Plasma cell leukemia (PCL) as EMM³, and others include MM with osseous or paraosseous plasmacytoma (PO)^{4,5}. Since these diseases have different biology, presentation, and prognosis, Weinstock et al. have proposed that EMM should refer to purely extramedullary disease, related to hematogenous spread, excluding bone-related plasmacytomas arising from the neighboring bone marrow⁶.

As an example of the disease definition variations, Varettoni et al. published the data of an Italian cohort study on 1003 patients diagnosed from 1971 to 2007. Only 7%, 76 patients, were defined as EMM at diagnosis and mostly had plasmacytomas involving soft tissues of the axial skeleton. Other distant sites were responsible for only 15% of the cases. Also, patients could be defined as extramedullary (EM) disease at diagnosis or during the disease evolution, which accounted for 6% of the cases, again with non-para-axial sites responsible for only 28% of this evolution (1.68% of the patients after first treatment). Both EMM and MM with PO (MM-PO) have a worse prognosis⁴. Beksac et al. reported a multicentric study involving 11 countries, from 2010 to 2017, with 226 EMM and MM-PO patients. The diagnosis at the initial presentation was observed in 130 patients and in 96 at the relapse⁵. Although the two studies mentioned have a high number of EMM patients (76 and 226 respectively), in almost 50% of cases the diagnosis was based on radiologic findings and not on biopsies.^{4,5}

The morphologic findings of this presentation could help to understand physiopathology but are rarely reported. The EMM could present with mature plasmocytes or plasmablastic

transformation at the EM site, with mature plasma cells in bone marrow or with no disease in bone marrow at all⁷.

When extraosseous plasmacytoma is part of a MM diagnosis, there is no consensus about the ideal approach; Fit patients are treated with aggressive protocols, and the local disease usually responds well to RT. MM protocols are complex and defined by the eligibility for autoBMT as part of the initial treatment, all the phases being intensified to reach a deeper response^{1,2,8}. More aggressive initial treatment is the option of some groups to overcome the adverse prognosis⁹. The combination of proteasome inhibitors (PI), considered standard of care worldwide, is pretty limited in developing nations even with the approval of the Regulatory Agency due to the high cost to the public health system^{10,11,12}. The PI and other new drugs are not generally available in Brazil, and while the U.S and Europe had higher overall survival (OS) in the last two decades, authors from a large Brazilian cohort on MM reported 57.7 months as the median OS for patients diagnosed between 1998 and 2004¹².

The studies in EMM consistently report a lower OS, even if including PO for EMM definition. For example, Veronetti et al. reported a median OS of 43 months for the two entities; Beksac et al. stratified the analysis by the time the extramedullary disease was detected, if it was at the diagnosis the OS was 46 months for EMM and not reached for PO-MM, while if it occurred as a progression, OS were 11.4 months and 39.8 months respectively^{4,5}.

Early death still represents a problem to overcome in MM patients. It is associated with age, comorbidities, the tumor burden, disease biology, delay in diagnosis, and the treatment received^{13,14}. Kumar et al. explained the diversity and difficulties associated with the definition of early mortality, reporting a range from two months to one year between diagnosis and death.¹³ Unfortunately, we did not find any paper accessing early death in EMM.

Most EMM studies focused on the prevalence, each with specific inclusion criteria, differences in patients' characteristics at diagnosis or during the evolution^{3,4,5}. Recently, the

genetic profile has been investigated^{7,5,15}. A Register-Cohort study from Taiwan with 3600 MM patients, included as EMM: EMM, PO-MM, and PCL; regarding the patient's characteristics, the authors highlighted a younger age of diagnosis of EMM when compared to MM (55.5 vs. 63.8 years, $P < .001$)³; However at a sizeable Italian sample, the age difference was only two percentage points (pp) (58 vs. 60 years)⁴ and a Spanish EMM cohort did not find the supposed younger age association.⁵

Prognostic factors previously addressed for EMM were age, *international staging system* (ISS), time of EM disease onset, EMM vs. PO-MM features, lines of previous chemotherapy, undergoing autologous bone marrow transplantation^{4,5}, multiple organ involvement¹⁶, CNS involvement¹⁷, response achieved post-SCT^{4,5}, acute GVHD after bone marrow transplantation^{16,17}, and percentage of plasma cell at bone marrow after autoBMT¹⁸. There is no report of assessment of other laboratory variables with prognostic impact in EMM initial diagnosis. Usmani et al. modeled variables to identify risk for EMM, not to establish the prognostic of the disease⁵. Prognostic studies in EMM used Kaplan Meier curves, log Rank comparison, and Cox regression models to report crude and adjusted effects^{3,4,5}.

To our best knowledge, there is no study addressing prognostic factors in EMM in Brazil or Latin America, but a large cohort Brazilian study in MM, not focused on EMM, reported ISS, age, and calcium as significant prognostic factors. Furthermore, the authors correlate these findings with a more advanced presentation at diagnosis and a higher tumor burden with osseous disease established¹².

Considering the scarcity of extensive studies focused on EMM and the high morbidity and mortality related to the disease, we aimed to describe the sociodemographic and clinical characteristics according to early death and investigate the causal relation of autoBMT treatment and survival on EMM.

Methods

A retrospective study was carried out between 2000 and 2017 with clinical and pathological information from medical records of patients with EMM, diagnosed and followed at National Cancer Institute (INCA). The following data were captured from INCA's database and patients' charts. Information on MM and Pl was gathered based on diagnosis codes provided by the pathology department, as per the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3), morphology codes: MM9731/3 (Plasmacytomas, Pl); and MM9732/3 (MM); and by International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD10) codes: 90.2 (Pl); 90.0 (MM) of biopsies from sites other than osseous, paraosseous, or bone marrow. We excluded individuals under 18 years of age, patients treated outside the institution, and patients defined as solitary plasmacytoma.

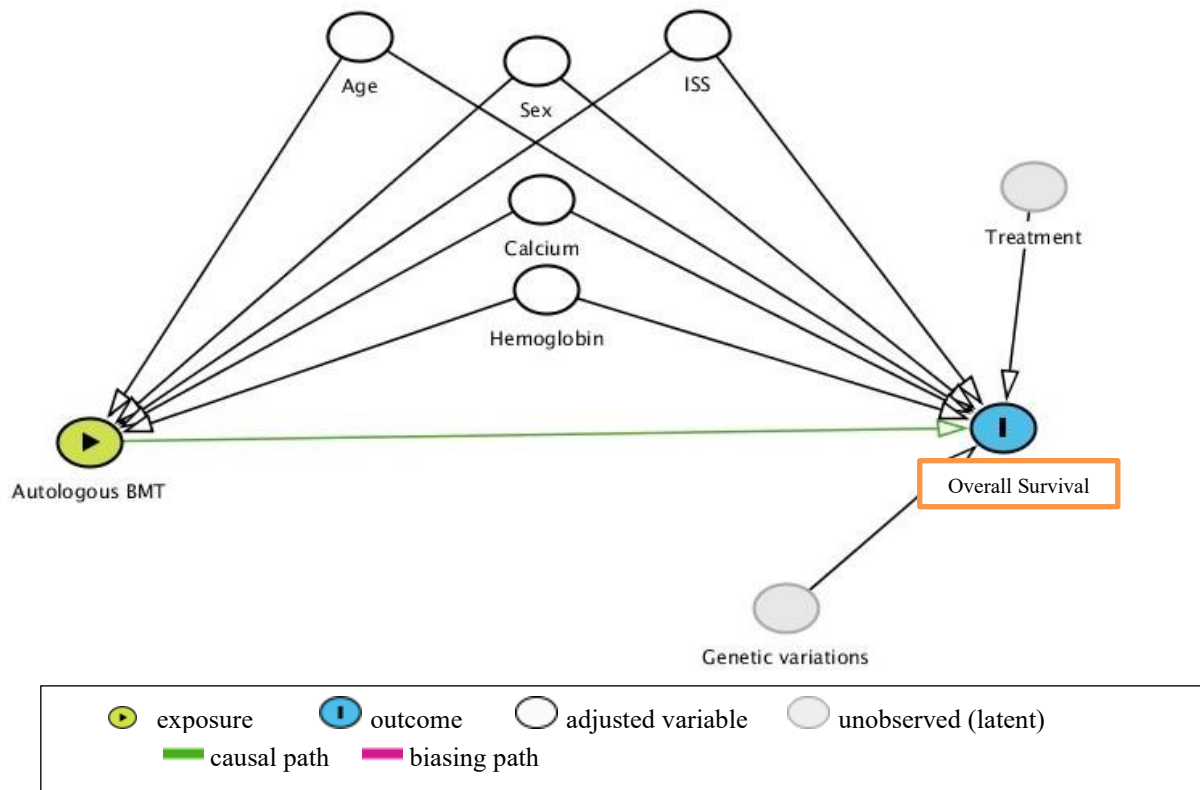
Treatment information of this cohort included the chemotherapy protocols, radiotherapy, and bone marrow transplantation.

The variables were accessed at the diagnosis and included age, sex, LDH numerical and categorical (≤ 480 u/l vs. >480 u/l, calcium numerical and categorical (\leq vs. >10.2 mg/dl), renal insufficiency as defined by Durie-Salmon criteria (creatinine, cr, ≥ 2 mg/dl), and cr numerical, hemoglobin (hg $<$ or ≥ 10 g/dl) and numerical, Platelets numerical or ($<$ or ≥ 150000 u/l); $\beta 2$ microglobulin and albumin to adjust staging based on the ISS criteria (stage I- no decreased albumin or increased $\beta 2$ microglobulin, II- abnormal albumin or $\beta 2$ microglobulin (≥ 3.5 mg/dl, but < 5.5 mg/dl), III- both abnormal variables or significantly increased $\beta 2$ microglobulin, ≥ 5.5 mg/dl¹⁹, IgM ($<$ or ≥ 40 mg/dl), IgA ($<$ or ≥ 70 mg/dl), IgG ($<$ or ≥ 600 mg/dl).

A simple description of the role group categorized as the early death group and the survivals (six months, one year, and two years) was performed¹³.

Subsequently, the effect of the treatment with autoBMT (the exposure variable) was adjusted for other MM predictive factors that could be confounder variables, such as hemoglobin, calcium, ISS, sex, and age. (Figure 1.).

Figure 1. Direct acyclic Graph (DAG)²⁰ of the causal association between autologous bone marrow transplantation and survival in Extramedullary Multiple Myeloma



Statistical methods

Exploratory analysis was performed by describing means, medians, the minimum and maximum values for quantitative variables, and frequency distributions for qualitative variables. Fisher's exact test was used to compare categorical variables according to the occurrence of death at six months, one year, and two years from the diagnostic date. Survival assessed the time until the occurrence of death. Time was calculated by the difference in days between the diagnostic date and the date of the event "death" (overall survival); the date of occurrence of any abandonment cases or the date of the last visit of patients alive was considered censorship. Kaplan-Meier curves were used for the exploratory analysis.

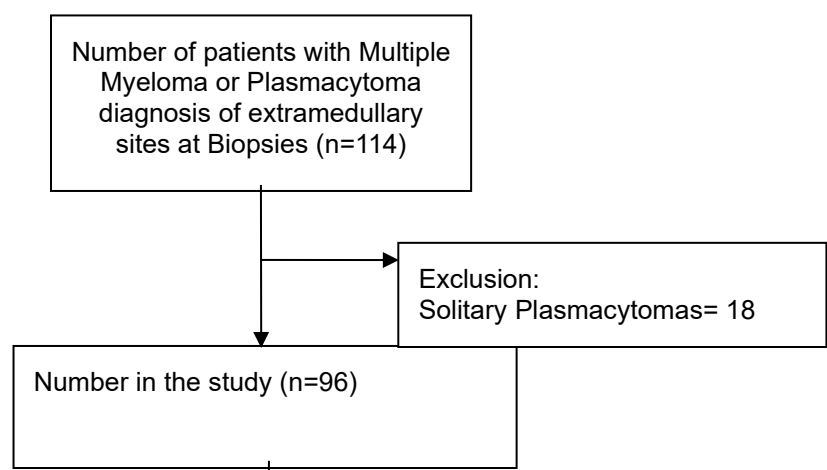
Single and multivariate Cox semi-parametric models were used to estimate the effects. The cutoff points for detecting the non-linearity effects of quantitative covariates were obtained by visualizing the effects in single covariate models using smoothing functions (p-splines). The final multivariate Cox model was built according to the conceptual model, constructed by Directed Acyclic Graph (DAG) (Figure 1). The Crude and Adjusted Hazard Ratios (HR) were interpreted with their respective 95% confidence intervals (CI). P-values <0.05 indicated statistically significant tests. The Schoenfeld residual analysis was performed to test the proportionality assumption of the global model. The concordance index above 0.7 was used to define a good adjustment for the model. The survival library²¹ was used in the R software 3.6.0²².

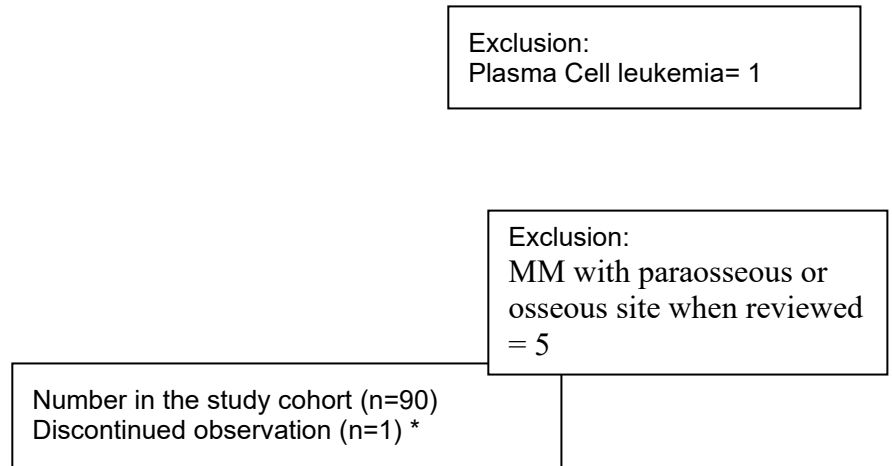
Results

Descriptive analysis

The pathology department detected 114 patients with biopsies defined as MM or PI from sites non-osseous nor paraosseous between 2000-2017. After exclusion, 90 patients were included for analysis (Figure 2)²³. However, one of them, treated in part outside the institution, was excluded from most of the analysis.

Figure 2. Flow Diagram showing selection of final study cohort for analysis.





Note: *one patient had dismal information's caused by treatment in another institution in the beginning of follow up.

The average age of the patients was 59 years, median 60.2 years (Range: 31.5-83.8 years). Older adults (> 65 years) account for 36.7% (n=33). Younger patients (<45 years) corresponded to 13.3% of the cases. There was a high male predominance, comprising 71.1% of the patients. According to the MM staging system, fifty-one patients (59.3%) were classified as ISS I, 20 (23.3%) as ISS II, fifteen (17.4%) as ISS III.

A creatinine level >2 mg/dl was found at diagnosis in only four patients out of 88 results available, the median creatinine was 0.92 mg/dl (range: 0.4-6.3); the median calcium was 9.4 mg/dl (range:2.2-15.1), 10% of patients with results above the normality; median LDH was 312.5 (range: 153-1017), 10 of 86 patients with LDH above normality levels; when cytopenia was accessed, there were no patients with platelets results below 100000 u/l at diagnosis; median hemoglobin (hg) level was 11g/dl (range: 5.6g/dl to 15g/dl,, 40.0% of the patients had hg <10g/dl; median of Immunoglobulins (Ig) and their range were: 160mg/dl (12-6872mg/dl) for IgA, 45mg/dl (8-347mg/dl) for IgM and 1457mg/dl (304-9094mg/dl) for IgG, immunoparesis was present at diagnosis in 34 patients, there was a lower IgM in 33 of them, IgA in 18 and IgG in 10 patients.

Treatment delivery

Most patients received radiotherapy (RT) as part of their treatment, 58 of 88 (65.9%). One line or more of chemotherapy (QT) was the approach for 69 patients (78.4%); sixteen patients had autoBMT included in their treatment. There was no association between access to QT protocols and age, sex, or ISS. Patients who were submitted to QT had a slightly lower median level of LDH and IgM than those who were not submitted to chemotherapy. No variable was associated with RT or autoBMT (Appendix 1).

The defined variables were accessed at the diagnosis and analyzed according to the survival status at six months (13.5% of EDR, 12 patients), one year (21.3% of EDR, 19 patients), and two years (38.2% of EDR, 34 patients) in 89 patients. There were no statistical differences between clinical or laboratory variables in patients that had an evolution to early death (six months or one year from diagnosis), even so when hg, ISS, or Igs were evaluated the groups presented differences of more than 20 percentage points - pp. Among patients deceased within two years, higher ISS, higher calcium values, hg < 10g/dl, and low IgM were more prevalent than in those alive (Table 1).

Table 1. Characteristics of 89 Extramedullary Myeloma patients according to Early death (six months and one year), and two years.

Variables	Early Death- Six months		Early Death- One year		Death until two years		P value
	No n (%)	Yes n(%)	No n(%)	Yes n (%)	No n(%)	Yes n(%)	
Total	77	12	70	19	55	34	
Age							0.412
mean(SD)	59 (12.9)	62.1 (10.1)	59 (13.1)	60.8 (10.5)	58.5 (12.8)	60.8 (12.2)	
sex							0.846
Male	55 (71.4)	9 (75)	50 (71.4)	14 (73.7)	41 (74.5)	23 (67.6)	
Female	22 (28.6)	3 (25)	20 (28.6)	5 (26.3)	14 (25.5)	11 (32.4)	
Age Group							1
<45	11 (14.3)	1 (8.3)	11 (15.7)	1 (5.3)	8 (14.5)	4 (11.8)	
>45	66 (85.7)	11 (91.7)	59 (84.3)	18 (94.7)	47 (85.5)	30 (88.2)	
ISS							0.174
Low (I)	46 (60.5)	4 (44.4)	43 (62.3)	7 (43.8)	37 (68.5)	13 (41.9)	
High (II +III)	30 (39.5)	5 (55.6)	26 (37.7)	9 (56.2)	17 (31.5)	18 (58.1)	
Hemoglobin							0.051
<10g/dl	29 (37.7)	7 (63.6)	25 (35.7)	11 (61.1)	18 (32.7)	18 (54.5)	
>10g/dl	48 (62.3)	4 (36.4)	45 (64.3)	7 (38.9)	37 (67.3)	15 (45.5)	

Calcium			1		0.356		0.003
normal	68 (90.7)	10 (90.9)	63 (92.6)	15 (83.3)	54 (98.2)	24 (77.4)	
High	7 (9.3)	1 (9.1)	5 (7.4)	3 (16.7)	1 (1.8)	7 (22.6)	
LDH							1
		0.146			0.686		
Normal	66 (90.4)	9 (75)	59 (89.4)	16 (84.2)	47 (88.7)	28 (87.5)	
High	7 (9.6)	3 (25)	7 (10.6)	3 (15.8)	6 (11.3)	4 (12.5)	
Creatinine		0.108			0.17		0.623
<2g/dl	74 (96.1)	9 (90)	68 (97.1)	15 (88.2)	53 (96.4)	30 (93.8)	
>2g/dl	3 (3.9)	1 (10)	2 (2.9)	2 (11.8)	2 (3.6)	2 (6.2)	
IgA		0.276			0.122		0.116
Low	14 (20.9)	4 (57.1)	13 (20.6)	5 (45.5)	10 (19.2)	8 (36.4)	
Normal or							
High	53 (79.1)	3 (42.9)	50 (79.4)	6 (54.5)	42 (80.8)	14 (63.6)	
IgM		0.055			0.207		0.038
Low	28 (42.4)	5 (71.4)	26 (41.9)	7 (63.6)	19 (37.3)	14 (63.6)	
Normal or							
High	38 (57.6)	2 (28.6)	36 (58.1)	4 (36.4)	32 (62.7)	8 (36.4)	
IgG		0.2			1		1
Low	10 (14.9)	0 (0)	9 (14.3)	1 (9.1)	7 (13.5)	3 (13.6)	
Normal or							
High	57 (85.1)	7 (100)	54 (85.7)	10 (90.9)	45 (86.5)	19 (86.4)	

There was also a higher prevalence of patients that received protocols with QT or RT among the patients alive at six months, one and two years. (Table 2).

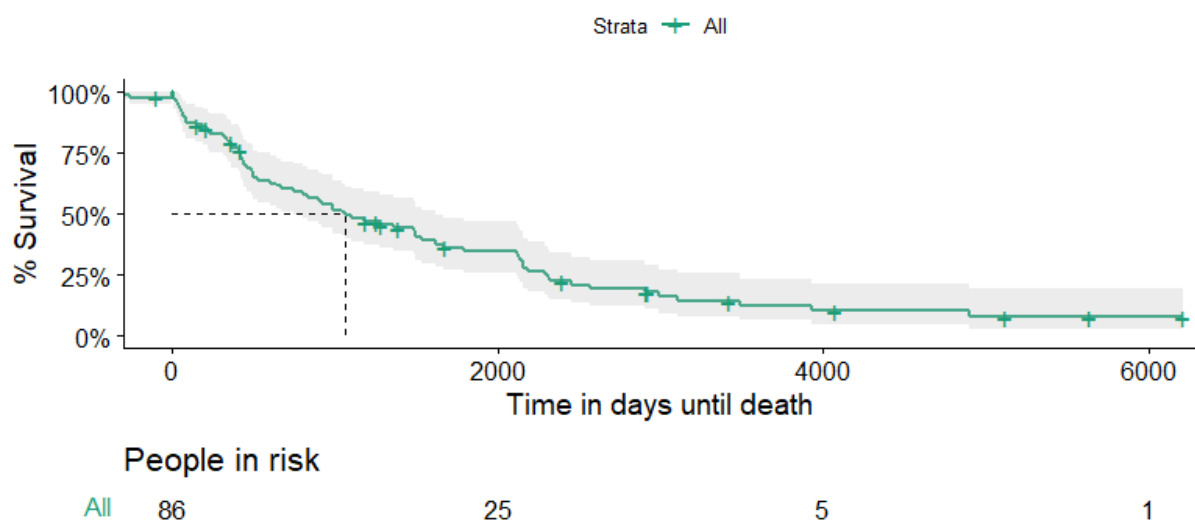
Table 2. Difference in treatment access of EMM patients diagnosed at Instituto Nacional de Câncer between 2000 and 2017 according to early death status (six months and one year), and two years.

Treatment	Early Death- Six months			p value	Early Death- One year			P value	Death Until 2 years		
	No n (%)	Yes n (%)			No- n(%)	Yes- n(%)			No- n (%)	Yes n (%)2	p value
Chemotherapy				< 0.001				0.003			0.038
0	11 (14.5)	8 (66.7)			10 (14.3)	9 (50)			8 (14.5)	11 (33.3)	
1	65 (85.5)	4 (33.3)			60 (85.7)	9 (50)			47 (85.5)	22 (66.7)	
Radiotherapy				0.002				0.007			0.027
0	21 (27.6)	9 (75)			19 (27.1)	11 (61.1)			14 (25.5)	16 (48.5)	
1	55 (72.4)	3 (25)			51 (72.9)	7 (38.9)			41 (74.5)	17 (51.5)	

Note: Chemotherapy: 0 = no, 1= Yes; Radiotherapy: 0 = no, 1= Yes.

The median overall survival of the group was 1608 days by Kaplan-Meier method (Figure 3).

Figure 3. Kaplan Meier curve to overall survival of the cohort of Extramedullary Multiple Myeloma patients diagnosed at Instituto Nacional de Câncer between 2000 and 2017

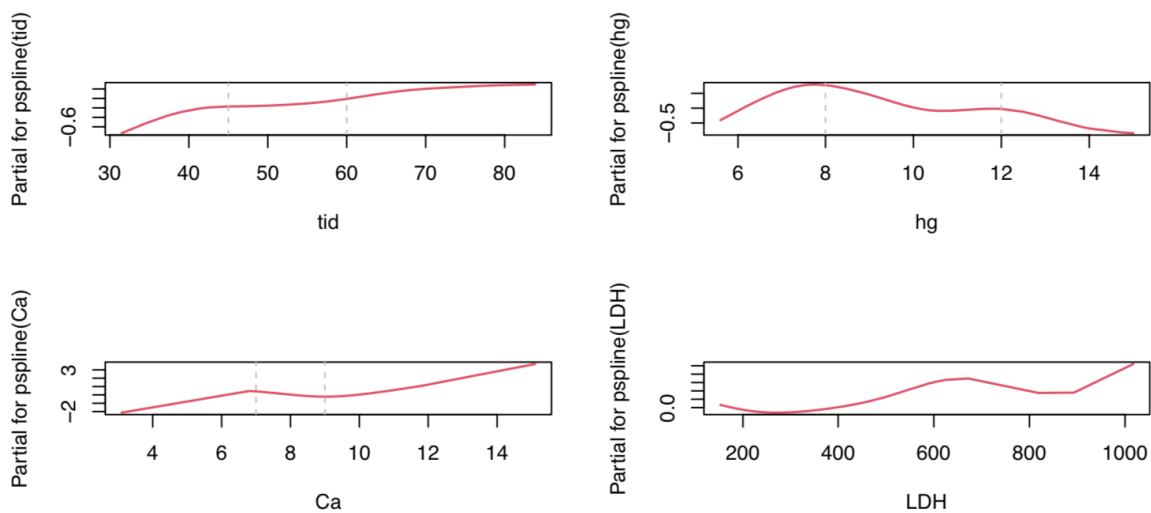


In the single-covariate Cox models, higher ISS at the MM diagnosis, hemoglobin lower level, and IgM below normality were associated with a worse OS. Despite the regular use of hg <10 or 11g/dl to define prognosis in MM, and calcium above the limit, we tested the best cutoff

points for survival prognosis by visualizing the effects on the overall survival, obtained in simple models using smoothing functions (splines). The hg cutoff point for prognosis was reviewed and defined as 8g/dl; calcium was maintained as a continuous variable after spline analysis (Figure 4).

In the multivariate Cox model, the variables analyzed were as described in Figure 1: the exposure in DAG cause-effect relationship, autoBMO adjusted by five confounder variables: ISS dichotomized for two categories (I vs. II or III), Hemoglobin level < 8 or ≥ 8 g/dl, calcium as a numerical variable, age groups, and sex. After adjusting for all five variables, the treatment with autologous bone marrow transplantation provided a 56% lower risk of death, 95% CI (8%-58%) (Figure 5).

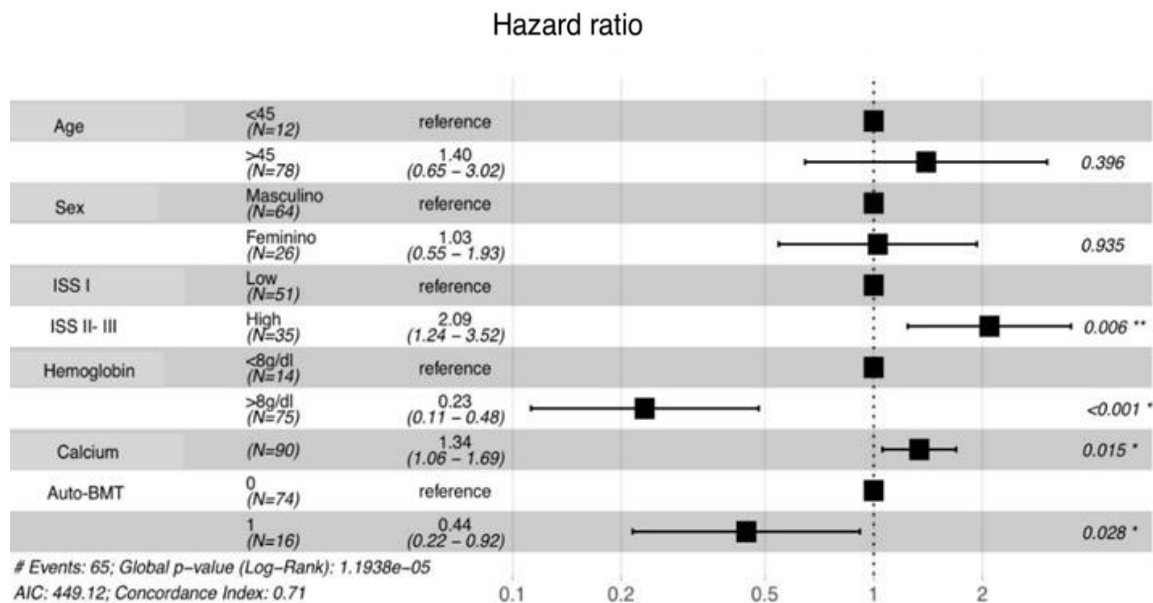
Figure 4. Spline curves of age, hemoglobin, calcium, and LDH for overall survival of a cohort of Extramedullary Multiple Myeloma patients diagnosed at Instituto Nacional de Câncer between 2000 and 2017.



Note: tid= age; hg= hemoglobin; Ca= Calcium

The adjusted Hazard Ratio (HR) obtained by the final multivariate Cox model is shown in Figure 5. The global model fitted the proportionality assumption when Schoenfeld residual analysis was performed ($p=0.46$) and there was no loss of proportionality assumption (Appendix 2). The concordance index of the final model was 0.71.

Figure 5. Forest plot of Adjusted Hazard Ratio of variables (Autologous Bone Marrow Transplantation, calcium, hemoglobin, ISS, sex, and age) in the overall survival in 89 Extramedullary Multiple Myeloma patients of a Brazilian Cohort from INCA.



Note: Autologous bone marrow transplantation (Auto-BMT): 0= not performed, 1= performed; AIC: Akaike information criterion

Discussion:

The present study presented a single institution cohort with a large number of EMM patients, with histopathologic confirmation, evaluating the impact of auto BMT as a prognostic marker.

Between the patients' characteristics reported on EMM, there was a younger age at diagnosis when compared to the expected for MM. The cutoff of 45 years was suggested to define the younger patients^{4,5}, and previous studies with a small number of patients helped to maintain the concept^{24,25}. However, no cohort study could corroborate this age as the one to be used. Veronetti et al. reported a younger age for EMM in a cohort of 1003 patients with MM, but the difference, despite statistically significant, was only two years (58 and 60 years). At the Taiwan National Cancer Registry and cohort study, the prevalence of EMM was significantly higher in

patients aged < 55 years. The mean age was higher in those without EMM at diagnosis (63.8 vs. 55.5, $p < 0.001$), but the authors used a broad definition of EMM where 117 (22%) of the patients, including had plasmacytomas, malignant effusions, and PCL³. In a French cohort, 19 EMM patients had a median age of 61 years²⁵. A more recent study reported the lack of association between EMM and a younger age at diagnosis than the reported for MM⁵. The authors of a Brazilian Multiple Myeloma cohort study reported a median age of 60.5 years for MM with no EMM frequency described¹². In our study, the median age was similar, but when the age was evaluated at spline curves, we also found the cutoff of 45 years as the best to categorize age.

Male sex was slightly more frequent than female in MM's U.S registers analysis¹³. In EMM, the higher male prevalence was also described as a 1.5- 1.9 male: female ratio.^{4,16} A sizeable Brazilian cohort on MM (EMM not characterized) reported a sex ratio of 1:1¹². However, our EMM cohort had an uncommon male: female ratio of 2.4:1, possibly related to the sample size. No author previously reported a prognostic significance of sex for OS in EMM. The present study also did not find any relationship between sex and survival.

Other variables included in our DAG as confounders were all defined at the diagnosis: ISS, calcium, and hg. Varenotti et al. reported a higher EMM and LDH association only if EM disease emerges during the patient's follow-up, but not at the diagnosis⁴. The French group reported no association between LDH and EMM²⁶. Beksac et al. did not report the LDH in their cohort nor included the variable in their prognostic analysis⁵. In the present cohort, only 11% of the patients presented with high LDH at diagnosis. The frequency of abnormal levels of LDH was higher in patients in the six months early mortality group, but the number of patients was too low and did not reach statistical significance.

Beksac et al. did not find a prognostic impact of their genetic data (conventional and FISH) in OS. The authors reported a lower frequency of 13q deletion in EMM than in MM⁵;

Usmani et al. correlate EMM at diagnosis with molecular features associated with poor prognosis in MM. However, no predictive analysis of the genetic factor in OS was reported in their paper¹⁵. We did not have access to genetic data since it is not available in the public system, so we analyzed the ISS instead of R-ISS as a prognostic index. The ISS has an impact on EMM overall survival, as reported by Varettoni et al. and Beksac et al.^{4,5}. In our paper, the ISS was significant in single and multivariate analysis. We report the ISS II and III results together, as suggested by Beksac et al., since their ISS II and III Kaplan Meier survival curves were very similar.

Calcium level was part of the variables in the present analysis, not only because it's prognosis in MM has been proven¹⁹, but also because the largest Brazilian cohort in MM described hypercalcemia as a strong prognostic factor besides a high ISS and age¹². The option to include calcium as a continuous variable came as it impacted survival more clearly than as a categorical one.

The impact of autoBMT on OS was described by Besak et al. and Varettoni et al. These cohorts had a lower number of patients when restricted definition of EMM was applied^{4,5}. In addition, Beksac et al. reported an HR for auto BMT in multivariate analyzes adjusted to age and ISS of 0.585. The present study also described autoBMT as a protector factor from the death even adjusted for five confounders, with an HR in multivariate analyzes of 0.44.

The OS of MM is improving through time, with new drugs, early diagnostics, and better support. The same can happen with the EMM subset, but no cohort or Register study supports it. For example, in an Italian cohort that included patients from 1971-2007, the median survival reported for EMM (PO included in their criteria) was 36 months⁴; In a Spanish cohort from 2000-2007, the OS was 46 months if EMM was present at the diagnosis, but if survival was measured after EM spread during the treatment, the OS was 11.4 months⁵. Our cohort had a

median OS of 52.8 months; the more prolonged survival can be related to a more recent cohort since we included patients from 2000 to 2017.

Authors have been using statistical tools to identify prognostic factors in this more aggressive MM presentation, however, we could not find studies in which the modeling considers DAG or even a theoretical relevance. The statistical analysis performed in previous studies counted on the results obtained in a particular sample and had a different proposal method. Nevertheless, our study design attests that autoBMT prolongs survival when adjusted to ISS, calcium level, hg < or ≥ 8 g/dl, age groups, and sex.

Calcium and hg level as predictive survival factors in EMM was not described. Therefore, the best cutoff for survival analysis was accessed in numerical variables, which was not done in previous studies. Based on that, we used the cutoff for hg different than is usually proposed and found an impact of calcium in multivariate analyses of 34% per unit. Although not the goal of our study, it is relevant to inform the findings related to the association of these variables and survival for a subsequent study design.

Constraints of our study include the use of retrospective data that made it more susceptible to selection and information bias. Also, diagnostic investigation through PET-CT or RNM is more easily performed nowadays than at the beginning of the cohort and might have led to underdiagnosis. Furthermore, some critical prognostic factors that could adjust a better model, such as genetic prognostic information could not be accessed.

However, the number of patients with this rare form of MM and the quality of collected information with the pathology department and an electronic laboratory database made the informed data more reliable. Therefore, we expect to include immunohistochemistry results and *Fluorescence in situ hybridization* (FISH) in the following studies, which can be performed in extraosseous tissue with a *tissue microarray* (TMA) technique.

Conclusion

As more elaborate techniques emerge to understand and conduct EMM, detection of this form of MM must become more prevalent and disparities in diagnosis and prognosis between different countries and populations more evident. We described the characteristics of an EMM cohort, specifying characteristics of patients subject to early death. Using variables accessible to low- and middle-income countries, the central message of our paper is the need for a public health policy that guarantees a better organization regarding autoBMT access to EMM patients, proving the change in survival time this approach brought.

References

1. Moreau P, Attal M, Fancon T. Multiple Myeloma: From the bench to bedside. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015 (125): 20, 3076-3084.
2. Rajkumar SV, Kumar S; Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* January 2016;91(1):101-119
3. Huang S, Yao M, Tang J-L et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan. *Cancer* 2007; 110(4): 896–905.
4. Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010 Feb;21(2):325-330.
5. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica.* 2020 Jan;105(1):201-208.
6. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2013 Jun;54(6):1135-41.
7. Liu Y, Jelloul F, Zhang Y, Bhavsar T, Ho C, et al. Genetic Basis of Extramedullary Plasmablastic Transformation of Multiple Myeloma. *Am J Surg Pathol.* 2020 Jun;44(6):838-848.
8. Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *Hemasphere.* 2018 Dec; 27,3(1): e163.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020 May;95(5):548-567.

10. Ministério da Saúde: Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015; Diretrizes diagnósticas e terapêuticas- Mieloma Múltiplo.
11. Crusoe EQ, Higashi F, Martinez G, Bittencourt R, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone versus cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma, eligible for transplantation. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Apr-Jun;42(2):118-124.
12. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2008 May;93(5):791-2.
13. Kumar V, Ailawadhi M, Dutta N, et al. Trends in Early Mortality From Multiple Myeloma: A Population-Based Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 May;21(5): e449-e455.
14. Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia.* 2015 Jul;29(7):1616-8.
15. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica.* 2012; 97:1761–7.
16. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021 Sep 29;11(9):161.
17. Kumar L, Gogi R, Patel AK, et al. Multiple myeloma with extramedullary disease: impact of autologous stem cell transplantation on outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52:1473–5.
18. Shin HJ, Kim K, Lee JW, et al. Comparison of outcomes after autologous stem cell transplantation between myeloma patients with skeletal and soft tissue plasmacytoma. *Eur J Haematol.* 2014; 93:414–21.
19. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. international staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20.
20. <http://www.dagitty.net/> (last visited September 29th, 2021)
21. Vito M. R. Muggeo (2008). *Segmented: An R Package to Fit Regression Models with Broken-Line Relationships.* *R News*, 8/1, 20-25.
22. R Core Team (2019). *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
23. URL: <https://cran.r-project.org/doc/Rnews/>(last visited September 29th, 2021).

24. <http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>(last visited September 29th, 2021)
25. Blade' J, Kyle RA, Greipp P. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996; 93: 345–351.
26. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1991; 115(12): 931–935.
27. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99:360–4.

Appendix 1

Table 1. Characteristics of 88 Extramedullary Myeloma patients according to chemotherapy use.

Variable	Chemotherapy (No)	Chemotherapy (Yes)	P value
Total	19	69	
Age			0.541
mean(SD)	57.6 (13.9)	59.6 (12.2)	
Sex			0.357
Male	12 (63.2)	51 (73.9)	
Female	7 (36.8)	18 (26.1)	
Age categorical			0.961
>65 years	12 (63.2)	44 (63.8)	
≤ 65 years	7 (36.8)	25 (36.)	
Age categorical			0.717
≤45	3 (15.8)	9 (13)	
>45	16 (84.2)	60 (87)	
ISS			0.408
I	12 (75)	37 (54.4)	
II	2 (12.5)	18 (26.5)	
III	2 (12.5)	13 (19.1)	
ISS			0.133
low (I)	12 (75)	37 (54.4)	
high (II-III)	4 (25)	31 (45.6)	

hemoglobin			0.203
mean(SD)	11.4 (2.2)	10.6 (2.4)	
hemoglobin			0.188
<10g/dl	5 (27.8)	31 (44.9)	
>10g/dl	13 (72.2)	38 (55.1)	
platelets			0.337
Low	0 (0)	7 (10.3)	
Normal	18 (100)	61 (89.7)	
calcium			0.771
median(IQR)	9.3 (8.8,9.9)	9.4 (8.9,9.9)	
calcium			1.000
normal	16 (94.1)	61 (89.7)	
High	1 (5.9)	7 (10.3)	
LDH			0.013
median(IQR)	391 (289.8,498.2)	302.5 (261.5,358.8)	
LDH			0.033
normal	13 (72.2)	61 (92.4)	
high	5 (27.8)	5 (7.6)	
albumin			0.376
mean(SD)	4 (0.6)	3.7 (0.9)	
globulin			0.832
median(IQR)	3.5 (3.5,3.8)	4 (3,6.7)	
creatinine			0.300
median(IQR)	0.9 (0.7,1.1)	0.9 (0.8,1.2)	
creatinine			0.581
<2g/dl	17 (100)	65 (94.2)	
>2g/dl	0 (0)	4 (5.8)	
IgA			1.000
low	2 (18.2)	16 (25.4)	
normal or high	9 (81.8)	47 (74.6)	
IgM			0.041

low	2 (18.2)	32 (51.6)	
normal or high	9 (81.8)	30 (48.4)	
IgG			0.341
low	0 (0)	10 (15.9)	
normal or high	11 (100)	53 (84.1)	
autoBMT			0.405
No	8 (42.1)	22 (31.9)	
Yes	11 (57.9)	47 (68.1)	

Note: SD- Standard deviation; IQR- Interquartile range

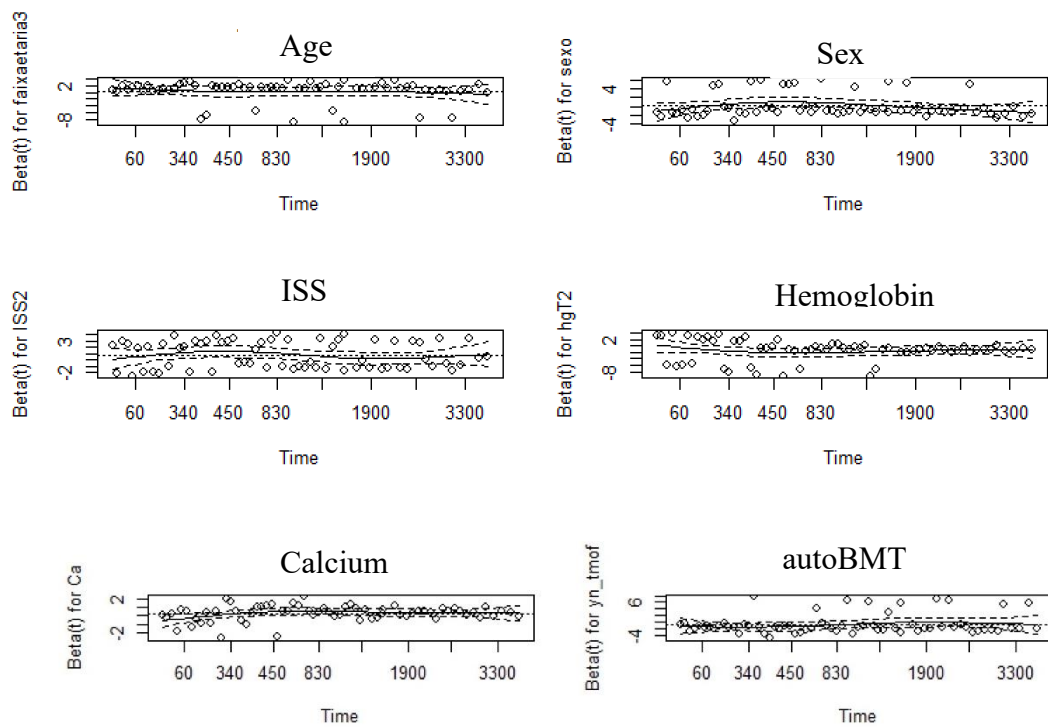
Table 2. Characteristics of 90 patients according to submission to autologous Bone Marrow transplantation

Variables	autoBMT		P value
	No	Yes	
Total	74	16	
Age			0.022
mean(SD)	60.8 (12.2)	52.9 (12.1)	
Sex			0.543
Male	54 (73)	10 (62.5)	
Female	20 (27)	6 (37.5)	
ISS			0.783
I	42 (60)	9 (56.2)	
II ou III	28 (40)	7 (43.8)	
hemoglobin			0.427
mean(SD)	10.9 (2.3)	10.4 (2.7)	
calcium			0.5
median(IQR)	9.4 (8.9,10)	9.1 (8.9,9.6)	
LDH			0.386
normal	63 (90)	13 (81.2)	
high	7 (10)	3 (18.8)	
creatinine			0.778
median(IQR)	0.9 (0.8,1.2)	0.9 (0.7,1.2)	
IgA			1
Low	14 (23.7)	4 (25)	
normal or high	45 (76.3)	12 (75)	
IgM			0.35
Low	25 (43.1)	9 (56.2)	

normal or high	33 (56.9)	7 (43.8)	
IgG			1
low	8 (13.6)	2 (12.5)	
normal or high	51 (86.4)	14 (87.5)	

Note: SD- Standard deviation; IQR- Interquartile range

Appendix 2. Schoenfeld residuals of the multivariate Cox model to overall survival of a cohort of EMM patients



Note: ISS: Divided in I and II-III, hemoglobin: categorical: <8g/dl or ≥8g/dl

5.3 ARTIGO 3. A CICLINA D1 NO MIELOMA MÚLTIPLO EXTRAMEDULAR

Apesar da evolução diagnóstica e terapêutica estabelecida para o acompanhamento dos pacientes com Mieloma Múltiplo (MM), a definição de MM extramedular (EMM) é motivo de discussão, havendo margem para variações na abordagem terapêutica específica¹. O custo da realização de hibridização in situ por imunofluorescência (*Fluorescence In Situ Hybridization-FISH*) torna a avaliação prognóstica pelo sistema recomendado atualmente, o sistema de estadiamento internacional revisado (*Revised International Staging System- R-ISS*) pouco factível em regiões com maiores restrições de orçamento para saúde.

A técnica de microarranjo de tecidos (*tissue Microarray- TMA*) viabiliza a inclusão de um número maior de amostras em uma única grade, com consequente diminuição no custo de reagentes (anticorpos ou sondas). Esta técnica é geralmente realizada em biópsias de áreas não ósseas e limitada à finalidade de pesquisa, mas a revisão do seu uso na prática clínica poderá ser necessária à realidade brasileira.

A expressão do gene *bcl-1* é responsável pela codificação da proteína ciclina D1. Em estudos moleculares foi demonstrado que geralmente deriva de pontos de quebra dispersos na região 11q13². Na coorte de Pruneri et al., 25% dos pacientes (40 com MM recém diagnosticado e 8 com MM recidivado) expressavam ciclina D1 à imunohistoquímica. A proteína estava presente em todos os casos com a t(11:14), em 2/3 dos pacientes com trissomia do 11 e em um caso sem anormalidade citogenética; os dados deste estudo sugeriram que a imunohistoquímica para ciclina D1 seria uma forma factível de se estimar essa alteração molecular no MM³.

Tasideau et al. detectaram a positividade para ciclina D1 em 30% de coorte com 155 pacientes com MM. Na avaliação estratificada pelo ISS, a positividade para ciclina D1 se associou a diminuição em mais de 30 meses no tempo de sobrevivência⁴.

A importância deste exame não se restringe a seu valor prognóstico, visto que pacientes

com MM com a t(11:14) tem respondido de forma diferenciada às novas drogas⁵.

Nesta carta descrevemos a positividade em imunohistoquímica para ciclina D1 em TMA de pacientes com EMM e sua associação com outros fatores prognósticos. Foram incluídos pacientes diagnosticados entre 2000 e 2017 no Instituto Nacional de Câncer (INCA) para a obtenção dos dados clínicos e de sobrevivência, sendo o foco de análise neste relato os que tinham amostras viáveis a construção do TMA (Apêndice 1).

As amostras de tecido colhidas ao diagnóstico foram usadas para confirmação diagnóstica e, quando houve tecido viável, se seguiu à seleção de áreas para construção de bloco contendo TMA. Neste TMA foram feitos cortes histológicos para a realização de imunohistoquímica para ciclina D1 em instrumento automático (XT Benchmark Ventana, Tucson, AZ) usando anticorpo monoclonal anti-ciclina D1 (clone SP4, cell Marque Corp. Rocklin, CA), conforme instruções do fabricante.

A avaliação imunohistoquímica foi realizada com microscopia em campo claro, observando o percentual de positividade para ciclina D1 nas células com morfologia de células plasmáticas. Foram positivas as amostras em que este percentual foi maior que 20%.

A análise exploratória dos dados foi realizada com a descrição de médias para as variáveis quantitativas e a frequência de distribuição das variáveis qualitativas (idade, sexo, hemoglobina, cálcio, LDH, creatinina, ISS). Com o teste exato de Fisher comparamos as variáveis nos grupos com ou sem a expressão da ciclina D1. Em relação à sobrevivência, a curva de Kaplan-Meier foi realizada para análise exploratória e o teste de log-rank para a diferença entre as curvas. Modelos semi-paramétricos de Cox simples e múltiplos foram usados para estimar os efeitos das variáveis na sobrevivência. As razões de risco, *Hazard Ratios* (HR) brutos e ajustados foram interpretados com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram testes estatisticamente significativos. A biblioteca survival⁶ foi utilizada no software R 3.6.0⁷.

Resultados

O departamento de patologia detectou 114 pacientes com biópsias definidas como MM ou plasmocitoma (PI) de locais não ósseos nem paraósseos entre 2000-2017. Após a exclusão de pacientes que não preenchiam critérios para MM, 90 pacientes tiveram seus dados capturados para análise. O Material disponível para a construção do TMA e realização de imunohistoquímica para ciclina D1 foi possível em somente 25 casos (Apêndice 1).

A mediana de idade dos 25 casos foi de 59.9 anos, predominando o sexo masculino em 72% dos casos (18/25) e o ISS I.

As diferenças entre as variáveis demográficas e laboratoriais avaliadas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Associação entre variáveis clínico-demográficas e a positividade imunohistoquímica em *tissue Microarray* (TMA) para a ciclina D1 em coorte de pacientes com Mieloma Múltiplo extramedular diagnosticados no Instituto Nacional de Câncer entre 2000 e 2017

Variáveis	Ciclina D1 negativa (n=18)	Ciclina D1 positiva (n=7)	P valor
Idade em anos (média)	61,7	55,3	0,260
Sexo, n (%)			
Masculino	13 (72,2)	5 (71,4)	1,000
Feminino	5 (27,8)	2 (28,6)	
Faixa etária, n(%)			
<65 anos	10 (55,6)	6 (85,7)	0,350
>=65 anos	8 (44,4)	1 (14,3)	
ISS, n(%)			0,807
Baixo	13 (72,2)	4 (57,1)	
Alto	5 (27,8)	3 (42,9)	
hg, n(%)			0,637
>10g/dl	5 (27,8)	1 (14,3)	
<10g/dl	13 (72,2)	6 (85,7)	
Cálcio			0,020
Média (SD)	9,2 (0,5)	9,9 (0,8)	
LDH			0,017
Média (SD)	341,9 (96,3)	532,2 (174,1)	

Note: SD- Standard Deviation; ISS- International Standard System; hg- hemoglobin; LDH- Desidrogenase láctica.

Houve diferença significativa na média de LDH e cálcio entre os dois grupos, sendo mais

elevados nos pacientes que expressavam ciclina D1. O grupo positivo para ciclina D1 teve média de idade seis anos menor que o negativo ($p=0.26$). A diferença nos valores de hemoglobina e a frequência de ISS intermediário e alto também não tiveram significado estatístico.

A sobrevida mediana dos pacientes com resultado de imunohistoquímica negativo foi de 5,5 anos e de 4,3 anos naqueles com resultado positivo ($p=0.54$).

Discussão

A associação entre a expressão de ciclina D1 e LDH e cálcio no EMM foi detectada em nossa coorte, mesmo com a pequena amostra atribuída tanto a raridade do diagnóstico quanto a perda de viabilidade de material inerente ao tempo. Até onde pudemos observar esta associação não está descrita em outros estudos e sua importância se intensifica, visto os níveis elevados de LDH e de cálcio serem fatores prognósticos desfavoráveis no MM⁵.

A expressão da ciclina D1 não se associou estatisticamente a sobrevivência na nossa coorte, porém a diferença maior que um ano entre os dois grupos estaria em concordância com os achados anteriormente descritos no MM³; o número final de pacientes pode ser o fator que inviabilizou a documentação efetiva desta associação.

Esta carta tem o intuito de ressaltar a necessidade de abordagens ajustadas para melhor caracterização do EMM em regiões com menor acesso à exames de alto custo, tanto substituindo exame mais oneroso, como servindo para triagem à realização destes exames. Além disto, a construção de TMA, habitualmente usada somente para fins de pesquisa poderia ser estruturada na prática clínica. Estudos com o objetivo de fornecer evidências para sua incorporação como tecnologia em saúde são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica*. 2020 Jan;105(1):201-208.
2. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015;5:e365.
3. Tasidou A et al. Increased expression of cyclin-D1 on trephine bone marrow biopsies independently predicts shorter overall survival in patients with multiple myeloma treated with novel agents. *American Journal of Hematology* 2012: 734-736.
4. Pruneri G, Fabris S, Bardini L et al. Immunohistochemical analysis of cyclin D1 shows deregulated expression in Multiple Myeloma with the t(11;14)
5. Kumar S, Vij R, Kaufman JL, et al. Venetoclax monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: safety and efficacy results from a phase I study. Presented at: 58th ASH annual meeting and exposition; December 3-6, 2016; San Diego, CA. Abstract 488.
6. Vito M. R. Muggeo (2008). segmented: an R Package to Fit Regression Models with Broken-Line Relationships. *R News*, 8/1, 20-25.
URL: <https://cran.r-project.org/doc/Rnews/>.
7. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
URL: <https://www.R-project.org/>.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese tem o intuito de contribuir com a base de conhecimento necessária a otimização da política pública de saúde no contexto do Mieloma Múltiplo e doenças associadas.

Para o artigo 1, foram investigados dados demográficos, o padrão de diagnóstico, tratamento e de letalidade precoce dentro de unidades hospitalares pertencentes ao RHC. Trata-se de ação inovadora, visto não haver publicação brasileira baseada em registros com número de pacientes suficientes para melhor caracterizar essa população. Um perfil demográfico diferente do descrito em literatura internacional pode ser observado, com diagnóstico em pacientes mais jovens e prevalência semelhante entre sexos, o que auxilia a revisar a atenção à busca diagnóstica em grupos que habitualmente não detém o foco da investigação no Brasil.

A taxa de óbito precoce nessa população também é maior que a da literatura mundial. Quando se observa o acesso a tratamentos de uma forma abrangente, o percentual de pacientes submetidos a transplante autólogo é extremamente baixo. Este é um fator que evidencia a precariedade do acesso ao tratamento amplo para uma doença tão complexa. Cabe salientar que nenhuma das novas drogas aprovadas pela ANVISA nos últimos dez anos está disponível no SUS, tornando árdua a tarefa de se modificar a sobrevida desses pacientes, como observamos nas publicações internacionais das últimas duas décadas.

Os centros de transplante que são habitualmente responsáveis pela realização de transplantes autólogos e alogênicos concentram-se em grandes instituições, com limitação de número de leitos, o que dificulta que todos os pacientes do SUS com indicação de autoTMO tenham o acesso a esta abordagem terapêutica no tempo adequado.

Um caminho para expandir a realização deste procedimento seria incentivar o ajuste de centros hematológicos com leitos não reservados exclusivamente para o autoTMO, sem prejuízo a sua condução segura e eficaz.

A necessidade de ajustes para realização de transplante é corroborada no segundo artigo, onde se observou uma baixa frequência de pacientes transplantados e a importância do autoTMO na sobrevivência de pacientes com EMM mesmo quando ajustado por fatores demográficos e clínicos.

No segundo artigo, também está a descrição de coorte com número maior que a maioria das coortes internacionais referentes ao “subtipo” extramedular de MM que não foi descrito separadamente em coortes brasileiras.

A carta relativa à expressão de ciclina D1 no EMM alerta sobre a associação entre esta característica imunohistoquímica e fatores prognósticos laboratoriais, sugerindo a realização de estudos mais amplos que auxiliariam na construção de formas factíveis para caracterização biológica e prognóstica no MM, visto a restrição de acesso a exames mais onerosos no SUS.

Cabe ressaltar as limitações, que se encontram principalmente na ausência de dados específicos de tratamento no estudo de registro base hospitalar (RHC), o que inviabilizou a obtenção de dados sobre os protocolos de quimioterapia utilizados de forma consistente. Outra limitação refere-se à indisponibilidade de dados genéticos ou imunohistoquímicos no estudo de coorte, o que poderia auxiliar na compreensão da evolução de cada caso.

A partir da presente tese, iniciaram-se estudos sobre análise genética da coorte de EMM e um manuscrito relativo a dados de incidência e de mortalidade, a nível populacional.

REFERÊNCIAS

- BAYLIS, N.J. *et al.* Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. **Leukemia** 2017. doi: 101038/leu.2017.111.
- BEKSAC, M. *et al.* A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. **Haematologica**. 2020 Jan;105(1):201-208.
- BHUTANI, M. *et al.* Extramedullary multiple myeloma. **Leukemia**. 2020 Jan;34(1):1-20.
- CAERS, J. *et al.* Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. **J Hematol Oncol** (2018) 11:1-10.
- CALLERA, F. *et al.* Oncohematological diseases in the Vale do Paraiba, State of Sao Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 2011; 33(2):120-5.
- CIECHANOVER, A. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. **Nat Rev. Mol Cell Biol**. 2005;6(1):79-87.
- CURADO, M. P. *et al.* Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. **Cancer Med**. 2018 May;7(5):2101-2108.
- CRUSOE, E. Q. *et al.* Superiority of the triple combination of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone versus cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma, eligible for transplantation. **Hematol Transfus Cell Ther**. 2020 Apr-Jun;42(2):118-124.
- DAWSON, M. A. *et al.* Clinical and immunohistochemical features associated with a response to bortezomib in patients with multiple myeloma. **Clin Cancer Res**. 2009 Jan 15;15(2):714-22.
- DE MELO, A. C. *et al.* Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. **Melanoma Res**. 2018 Dec;28(6):629-636.
- DIMOPOULOS, M. A. *et al.* Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicenter study. **Lancet Oncol** 2016; 17(1):27-38.
- DIMOPOULOS, M. A. *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for Multiple Myeloma. **N Engl J Med** 2016; 375(14):1319-1331.
- FAYERS, P. M. *et al.* Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. **Blood** 2011; 118: 1239–1247.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe estimates for 40 countries in 2012. **Eur J Cancer** 2013; 49:1374-1403.

GAVRIATOPOULOU, M. *et al.* European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. **Leukemia** 2018; 32:1883–1898.

GBD [homepage da internet]. **GDB Compare**. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Acesso em: 26 set. 2019.

GREIPP, P. R. *et al.* International staging system for multiple myeloma. **J Clin Oncol**. 2005 May 20;23(15):3412-20.

HANBALI, A. *et al.* The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. **Adv Hematol**. 2017; 2017:4812637.

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 the IFM 2005-01 phase III trial. **J Clin Oncol**. 2010;28(30):4621-4629.

HOWLADER, N. *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011**.

HUANG, S. *et al.* Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan. **Cancer** 2007; 110(4): 896–905.

HUNGRIA, V. T. *et al.* Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. **Haematologica**. 2008 May;93(5):791-2.

Instituto Nacional de Câncer[homepage]. **Registros Hospitalares de Câncer**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/registros-hospitalares-de-cancer>. Acesso em: 26 set. 2019.

JUNG, T.; CATALGOL, B; GRUNE, T; The proteasomal system. **Mol Aspects Med**. 2009;30(4):191-296.

KIM, H. J.; FAY, M. P.; FEUER, E. J.; MIDTHUNE, D. N.; Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Cancer**. 2000 May 15;88(10):2398-424.

KUMAR, S. K. *et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. **Blood** 111:2516-2520, 2008

KUMAR, S. *et al.* Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. **Blood**. 2012;119(9):2100-2105.

KUMAR, S. *et al.* Venetoclax monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: safety and efficacy results from a phase I study. Presented at: **58th ASH annual meeting and exposition**; December 3-6, 2016; San Diego, CA. Abstract 488.

KUMAR, S. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. **Lancet Oncol.** 2016 Aug;17(8): e328-e346.

LANDGREN, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. **Blood.** 2009; 113(22):5412-5417.

LARREA, C. F. *et al.* PLASMA CELL LEUKEMIA: Consensus Statement on Diagnostic Requirements, Response Criteria, and Treatment Recommendations by the International Myeloma Working Group (IMWG). **Leukemia.** 2013 April; 27(4): 780–791.

LONIAL, S. *et al.* Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. **N Engl J Med** 2015; 373: 621–631.

MAHAJAN, S.; TANDON, N.; KUMAR, S. The Evolution of Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma. **Ther Adv Hematol.** 2018 May;9(5):123-133

MAI, E. K. *et al.* Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. **Leukemia** 2015; 29: 1721–1729.

MARKOVIC, O. *et al.* Immunohistochemical analysis of cyclin D1 and p53 in multiple myeloma: relationship to proliferative activity and prognostic significance. **Med Oncol** 2004; 21(1):73-80.

MATEOS, M. V. *et al.* Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. **N Engl J Med.** 2018;378(6):518-528

MATEOS, M. V. *et al.* Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. **Hemasphere.** 2018 Dec 27;3(1): e163.

MILANO, A. F. Plasma Cell Myeloma - 20-Year Comparative Survival and Mortality of Three Plasma Cell Myeloma ICD-O-3 Oncologic Phenotypes by Age, Sex, Race, Stage, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration: A Systematic Review of 111,041 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4). **J Insur Med.** 2018;47(4):203-211.

BRASIL. Ministério da Saúde: **Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015**; Diretrizes diagnósticas e terapêuticas- Mieloma Múltiplo.

MOREAU, P.; TOUZEAU, C. Multiple Myeloma: From Front-Line to Relapsed Therapies. **ASCO EDUCATIONAL BOOK** 2015; e504-511. asco.org/eBook

MOREAU, P.; ATTAL, M.; FANCON, T. Multiple Myeloma: From the bench to bedside. Frontline therapy of multiple myeloma. **Blood** 2015 (125): 20, 3076-3084.

MOREAU, P. *et al.* VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. **Blood** 2016; 127: 2569–2574.

MORGAN, G. J. *et al.* Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. **Blood** 2011; 118: 1231–1238.

OKEN, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5: 649-655.

OLIVEIRA, M. M.; NOMEILLINI, P. F.; CURADO, M. P. Cancer Mortality Among Adolescents and Young Adults (15-29 Years Old) According to the Population Size of Brazilian Municipalities. **J Adolesc Young Adult Oncol**. 2019 Jun;8(3):262-271.

PALUMBO, A. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. **J Clin Oncol**. 2015; 33 (26); 2863-2869

PALUMBO; A. *et al.* Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for Multiple Myeloma. **N Engl J Med** 2016; 375(8):754-66.

RAJAN, A. M.; RAJKUMAR, S. V. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. **Blood Cancer J**. 2015;5:e365.

RAJKUMAR, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **Lancet Oncol**. 2014;15(12): e538-e548.

RAJKUMAR, S. V.; KUMAR, S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clin Proc**. January 2016;91(1):101-119

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hematol**. 2020 May;95(5):548-567.

RICHARDSON, P. G. *et al.* Efficacy and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) by cytogenetic risk status in the global phase III Tourmaline-MM1 study. **J Clin Oncol** 2016; 34 (15_suppl): 8018

SAN MIGUEL, J. F. *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. **N Engl J Med** 2008; 359: 906–917.

STEWART, A. K. *et al.* Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. **N Engl J Med** 2015; 372(2):142-52.

STADTMAUER, E. A. Proteasome inhibition for treatment of multiple myeloma: clinical update. **J Natl Compr Canc Netw**. 2004 Nov;2 Suppl 4:S10-5.

SIEGEL, R. *et al.* Cancer Statistics, 2014. **CA Cancer J Clin**. 2014; 64:9-29.

REIS, R. *et al.* Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. **Pediatr Hematol Oncol**. 2016 Mar;33(2):83-93.

THERNEAU T. A Package for Survival Analysis in R. version 2.38. 2015. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. Acesso em: 2 jul. 2021.

WEINSTOCK, M.; GHOBRIAL, I. M. Extramedullary multiple myeloma. **Leuk Lymphoma**. 2013 Jun;54(6):1135-41.

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

VITO, M. R. segmented: an R Package to Fit Regression Models with Broken-Line Relationships. **R News**, 8/1, 20-25. 2008. Disponível em <https://CRAN.R-project.org/doc/Rnews/>. Acesso em: 2 jul. 2021.

ANEXO A - ECOG, PS

Escore	PS-ECOG
0	Completamente ativo, sem restrição
1	restrição a atividades físicas rigorosas
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho e mantendo-se em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

ANEXO B – FICHA DO REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER

COMPATIBILIZAÇÃO DAS FICHAS DE REGISTRO DE TUMOR (VERSÕES ATUAL E ANTERIOR)

Este capítulo tem por objetivo apresentar as correlações entre as informações das fichas de registro de tumor que vinham sendo utilizadas pelo RHC e a nova ficha que está sendo apresentada e para a qual este manual foi elaborado.

Com base na nova ficha, foi elaborada a nova versão do SisRHC que será usada para a inclusão de todos os casos de câncer cadastrados pelo RHC, sejam eles classificados como analíticos ou como não analíticos.

Informações sobre o conteúdo e a especificação de cada item das fichas devem ser consultadas no capítulo preenchimento da ficha de registro de tumor.

O objetivo deste capítulo é apresentar as correlações entre os itens das fichas, o que é muito importante quando se for trabalhar com bancos de dados referentes a diferentes fichas e, portanto, em diferentes períodos de tempo.

As correlações das fichas de seguimento estão no capítulo seguinte.

Cada item é identificado pelo seu número atual e dentro de cada item, as correspondentes opções de preenchimento.

Alguns itens anteriormente constavam da ficha de seguimento, motivo pelo qual as fichas de cadastro de tumor deverão ser associadas com as fichas de seguimento correspondentes, assim como as várias fichas dos casos de tumores múltiplos.

A ficha proposta apresenta itens que não existiam na anterior, itens que foram modificados e também houve o reposicionamento de ficha em relação à ficha anterior. Na ficha anterior existia o item 31 referente à causa imediata da morte, que foi excluído na nova ficha.

A maioria dos itens da ficha é de preenchimento obrigatório, mas no item idade (08), o preenchido será feito pelo automaticamente sistema, a partir do cálculo da diferença entre a data da primeira consulta (item 21) e a data de nascimento do paciente (item 07). Também serão de preenchimento automático o número de identificação do paciente no RHC do hospital (item 02 da

ficha antiga de registro do tumor) que será atribuído de forma automática e sequencial para cada paciente, assim como a data de inclusão do caso na base de dados do SisRHC.

ITENS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO

ITENS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

ITEM 01 • NÚMERO DO PRONTUÁRIO HOSPITALAR

Nº DO PRONTUÁRIO HOSPITALAR

Ficha nova – item 01	Ficha antiga – item 01
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 02 • NÚMERO DO DOCUMENTO DE IDENTIDADE CIVIL

NÚMERO DO DOCUMENTO

Ficha nova – item 02	Ficha antigo – item 14 – Cartão SUS
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 03 • TIPO DE DOCUMENTO

TIPO DE DOCUMENTO

Ficha nova – item 03	Ficha antiga - inexistente
<input type="checkbox"/> 1. Cartão SUS	
<input type="checkbox"/> 2. CPF	
<input type="checkbox"/> 3. Identidade (RG)	
<input type="checkbox"/> 4. Título de eleitor	
<input type="checkbox"/> 5. PIS/PASEP	
<input type="checkbox"/> 6. Certidão de nascimento	
<input type="checkbox"/> 7. Outro	
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	

ITEM 04 • NOME COMPLETO DO PACIENTE

NOME

Ficha nova - 04	Ficha antiga – item 03
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 05 • NOME COMPLETO DA MÃE DO PACIENTE

NOME DA MÃE

Ficha nova – item 05	Ficha antiga - inexistente
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	

ITENS DEMOGRÁFICOS E CULTURAIS

ITEM 06 • SEXO DO PACIENTE

SEXO

Ficha nova – item 06	Ficha antiga – item 04
<input type="checkbox"/> 1. MASCULINO	<input type="checkbox"/> 1. MASCULINO
<input type="checkbox"/> 2. FEMININO	<input type="checkbox"/> 2. FEMININO
	<input type="checkbox"/> 3. IGNORADO

ITEM 07 • DATA DO NASCIMENTO DO PACIENTE

DATA DO NASCIMENTO

Ficha nova – item 07	Ficha antiga – item 06
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

368

ITEM 08 • IDADE DO PACIENTE NA DATA DA PRIMEIRA CONSULTA

IDADE

Ficha nova – item 08	Ficha antiga – item 05
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 09 • LOCAL DE NASCIMENTO DO PACIENTE

LOCAL DE NASCIMENTO

Ficha nova – item 09	Ficha antiga – item 07
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 10 • RAÇA / COR DA PELE DO PACIENTE

RAÇA / COR

Ficha nova – item 10	Ficha antiga – item 08
<input type="checkbox"/> 1. Branca	<input type="checkbox"/> 1. Branca
<input type="checkbox"/> 2. Preta	<input type="checkbox"/> 2. Preta
<input type="checkbox"/> 3. Amarela	<input type="checkbox"/> 3. Amarela
<input type="checkbox"/> 4. Parda	<input type="checkbox"/> 4. Parda
<input type="checkbox"/> 5. Indígena	<input type="checkbox"/> 5. Indígena
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 11 • ESCOLARIDADE DO PACIENTE NA ÉPOCA DA MATRÍCULA

ESCOLARIDADE

Ficha nova – item 11	Ficha antiga – 09 grau de instrução
<input type="checkbox"/> 1. Nenhuma	<input type="checkbox"/> 1. Analfabeto
<input type="checkbox"/> 2. Fundamental incompleto	<input type="checkbox"/> 2. 1º grau incompleto
<input type="checkbox"/> 3. Fundamental completo	<input type="checkbox"/> 3. 1º grau completo
<input type="checkbox"/> 4. Nível médio	<input type="checkbox"/> 4. 2º grau completo
<input type="checkbox"/> 5. Nível superior incompleto	Inexistente
<input type="checkbox"/> 6. Nível superior completo	<input type="checkbox"/> 5. Nível superior
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 12 • OCUPAÇÃO PRINCIPAL DO PACIENTE

OCUPAÇÃO

Ficha nova – item 12	Ficha antiga – item 10
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 13 • PROCEDÊNCIA DO PACIENTE (CÓDIGO DO IBGE)

PROCEDÊNCIA DO PACIENTE

Ficha nova – item 13	Ficha antiga – item 11
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITENS DE LOCALIZAÇÃO DO PACIENTE

ITEM 14 • ENDEREÇO PERMANENTE DO PACIENTE

ENDEREÇO

Ficha nova – item 14	Ficha antiga - Seguimento
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 15 • BAIRRO DE RESIDÊNCIA DO PACIENTE

BAIRRO

Ficha nova – item 15	Ficha antiga - Seguimento
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 16 • CIDADE DE RESIDÊNCIA PERMANENTE

CIDADE

Ficha nova – item 16	Ficha antiga - Seguimento
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 17 • UNIDADE DA FEDERAÇÃO DA RESIDÊNCIA DO PACIENTE

UF

Ficha nova – item 17	Ficha antiga - Seguimento
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 18 • TELEFONE DE REFERÊNCIA DO PACIENTE

TELEFONE

Ficha nova – item 18	Ficha antiga – Seguimento
<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 19 • CÓDIGO DE ENDEREÇAMENTO POSTAL (CEP) DA RESIDÊNCIA DO PACIENTE

CEP

Ficha nova – item 19	Ficha antiga – Seguimento
<input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/> - <input type="text"/>

ITEM 20 • CORREIO ELETRÔNICO PARA CONTATO COM O PACIENTE

e-mail

Ficha nova – item 20	Ficha antiga – inexistente
<input type="text"/> @ <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/>	inexistente

ITEM 17 • UNIDADE DA FEDERAÇÃO DA RESIDÊNCIA DO PACIENTE

UF

Ficha nova – item 17	Ficha antiga - Seguimento
<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITEM 18 • TELEFONE DE REFERÊNCIA DO PACIENTE

TELEFONE

Ficha nova – item 18	Ficha antiga – Seguimento
<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 19 • CÓDIGO DE ENDEREÇAMENTO POSTAL (CEP) DA RESIDÊNCIA DO PACIENTE

CEP

Ficha nova – item 19	Ficha antiga – Seguimento
<input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/> - <input type="text"/>

ITEM 20 • CORREIO ELETRÔNICO PARA CONTATO COM O PACIENTE

e-mail

Ficha nova – item 20	Ficha antiga – inexistente
<input type="text"/> @ <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/>	inexistente

ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

ITEM 21 • DATA DA 1ª CONSULTA NO HOSPITAL

DATA DA 1ª CONSULTA

Ficha nova – item 21	Ficha antiga – item 15
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 22 • DATA DO PRIMEIRO DIAGNÓSTICO DO TUMOR

DATA DO DIAGNÓSTICO

Ficha nova – item 22	Ficha antiga – item 16
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 23 • DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTERIORES

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTERIORES

Ficha nova - item 23	Ficha antiga – item 17
<input type="checkbox"/> 1. Sem diag./sem trat.	<input type="checkbox"/> 1. Sem diag./sem trat.
<input type="checkbox"/> 2. Com diag./sem trat.	<input type="checkbox"/> 2. Com diag./sem trat.
<input type="checkbox"/> 3. Com diag./com trat.	<input type="checkbox"/> 3. Com diag./com trat.
<input type="checkbox"/> 4. Outros	<input type="checkbox"/> 4. Outros
	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 24 • BASE MAIS IMPORTANTE PARA O DIAGNÓSTICO DO TUMOR

BASE MAIS IMPORTANTE DO DIAGNÓSTICO

Ficha nova – item 24	Ficha antiga – item 18
<input type="checkbox"/> 1. Clínica	<input type="checkbox"/> 1. Exame clínico e/ou patologia clínica
<input type="checkbox"/> 2. Pesquisa clínica	<input type="checkbox"/> 3. Endoscopia <input type="checkbox"/> 4. Cirurgia exploradora / necrópsia
<input type="checkbox"/> 3. Exame por imagem	<input type="checkbox"/> 2. Exame por imagem
<input type="checkbox"/> 4. Marcadores tumorais	Inexistente (estava incluído em patologia clínica)
<input type="checkbox"/> 5. Citologia	<input type="checkbox"/> 5. Citologia ou hematologia
<input type="checkbox"/> 6. Histologia da metástase	<input type="checkbox"/> 6. Histologia da metástase
<input type="checkbox"/> 7. Histologia do tumor primário	<input type="checkbox"/> 7. Histologia do tumor primário
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO TUMOR

ITEM 25 • LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO (TOPOGRAFIA PELA CID-0/3)

LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

Ficha nova – item 25	Ficha antiga – item 19
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>

ITEM 26 • TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR PRIMÁRIO

TIPO HISTOLÓGICO

Ficha nova – item 26	Ficha antiga – item 20
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/>

ITEM 27 • CLASSIFICAÇÃO DO TUMOR MALIGNO ANTES DO TRATAMENTO

TNM CLÍNICO INICIAL (TNM)

Ficha nova – item 27	Ficha antiga – item 23
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 28.a • ESTADIAMENTO CLÍNICO DO TUMOR

ESTADIAMENTO INICIAL (com base no TNM)

Ficha nova – item 28.a	Ficha antiga – item 22 (a)
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 28.b • OUTRO ESTADIAMENTO CLÍNICO DO TUMOR ANTES DO TRATAMENTO (para sistemas de estadiamento diferentes do TNM)

OUTRO ESTADIAMENTO (diferente do TNM)

Ficha nova – item 28.b	Ficha antiga – item 22 (b)
<input type="text"/> <input type="text"/>	

ITEM 35 • ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO PRIMEIRO TRATAMENTO NO HOSPITAL

ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO 1º- TRATAMENTO NO HOSPITAL

Ficha nova – item 35	Ficha antiga – item 29
<input type="checkbox"/> 1. Sem evidência da doença (remissão completa)	<input type="checkbox"/> 1. Sem evidência da doença (remissão completa)
<input type="checkbox"/> 2. Remissão parcial	<input type="checkbox"/> 2. Remissão parcial
<input type="checkbox"/> 3. Doença estável	<input type="checkbox"/> 3. Doença estável
<input type="checkbox"/> 4. Doença em progressão	<input type="checkbox"/> 4. Doença em progressão
<input type="checkbox"/> 5. Suporte terapêutico oncológico / término do tratamento oncológico	<input type="checkbox"/> 5. Fora de possibilidade terapêutica
<input type="checkbox"/> 6. Óbito	<input type="checkbox"/> 6. Óbito
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 36 • DATA DO ÓBITO DO PACIENTE

DATA DO ÓBITO

Ficha nova – item 36	Ficha antiga – item 30
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 37 • RELAÇÃO DO ÓBITO DO PACIENTE COM O CÂNCER

ÓBITO EM VIRTUDE DO CÂNCER

Ficha nova – item 37	Ficha antiga – inexistente
<input type="checkbox"/> 1. Sim	
<input type="checkbox"/> 2. Não	
<input type="checkbox"/> 9. Ignorado	

ITENS DE SELEÇÃO DO PACIENTE PARA SEGUIMENTO

ITEM 38 - CASO ANALÍTICO

CASO ANALÍTICO

Ficha nova - 38	Ficha antiga
<input type="checkbox"/> 1. Sim	<input type="checkbox"/> 1. Sim
<input type="checkbox"/> 2. Não	<input type="checkbox"/> 2. Não

ITEM 39 • INDICAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE SEGUIMENTO

SEGUIMENTO

Ficha nova – item 39	Ficha antiga – item 33
<input type="checkbox"/> 1. Sim	<input type="checkbox"/> 1. Sim
<input type="checkbox"/> 2. Não	<input type="checkbox"/> 2. Não

ITEM DE IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRADOR

ITEM 40 • CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRADOR

CÓDIGO DOS REGISTRADORES

Ficha nova – item 40	Ficha antiga – item 34
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ITENS OPCIONAIS

ITEM 41 • ESTADO CONJUGAL ATUAL

ESTADO CONJUGAL ATUAL

Ficha nova – item 41	Ficha antiga – item 36
<input type="checkbox"/> 1. Solteiro	<input type="checkbox"/> 2. Solteiro
<input type="checkbox"/> 2. Casado	<input type="checkbox"/> 1. Casado
<input type="checkbox"/> 3. Viúvo	<input type="checkbox"/> 4. Viúvo
<input type="checkbox"/> 4. Separado judicialmente	<input type="checkbox"/> 3. Desquitado/ separado/ divorciado
<input type="checkbox"/> 5. União consensual	<input type="checkbox"/> inexistente
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 42 • DATA DA TRIAGEM

DATA DA TRIAGEM

Ficha nova – item 42	Ficha antiga – item 37
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ITEM 43 • HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER

HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER

Ficha nova – item 43	Ficha antiga – item 38
<input type="checkbox"/> 1. Sim	<input type="checkbox"/> 1. Sim
<input type="checkbox"/> 2. Não	<input type="checkbox"/> 2. Não
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 44 • HISTÓRICO DE CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

CONSUMO DE ÁLCOOL

Ficha nova – item 44	Ficha antiga – item 39 alcoholismo
<input type="checkbox"/> 1. Nunca	<input type="checkbox"/> 2. Não
<input type="checkbox"/> 2. Ex-consumidor	inexistente
<input type="checkbox"/> 3. Sim	<input type="checkbox"/> 1. Sim
<input type="checkbox"/> 4. Não avaliado	inexistente
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 45 • HISTÓRICO DE CONSUMO DE TABACO

TABAGISMO

Ficha nova – item 45	Ficha antiga – item 40
<input type="checkbox"/> 1. Nunca	<input type="checkbox"/> 2. Não
<input type="checkbox"/> 2. Ex-fumante	inexistente
<input type="checkbox"/> 3. Sim	<input type="checkbox"/> 1. Sim
<input type="checkbox"/> 4. Não avaliado	inexistente
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 46 • ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO

ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO

Ficha nova – item 46	Ficha antiga – item 41
<input type="checkbox"/> 1. SUS	<input type="checkbox"/> 1. SUS
<input type="checkbox"/> 2. Não SUS	<input type="checkbox"/> 2. Não SUS
<input type="checkbox"/> 3. Veio por conta própria	<input type="checkbox"/> 3. Veio por conta própria
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	inexistente
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 47 • CLÍNICA DE ENTRADA DO PACIENTE NO HOSPITAL

CLÍNICA DE ENTRADA

Ficha nova – item 47	Ficha antiga – item 12 (obrigatório)
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

ITEM 48 • EXAMES RELEVANTES PARA O DIAGNÓSTICO E PLANEJAMENTO DA TERAPÊUTICA DO TUMOR

EXAMES RELEVANTES

Ficha nova – item 48	Ficha antiga – item 42
<input type="checkbox"/> 1. Exame clínico e patologia Clínica	<input type="checkbox"/> 1. Exame clínico e patologia Clínica
<input type="checkbox"/> 2. Exames por imagem	<input type="checkbox"/> 2. Exames por imagem
<input type="checkbox"/> 3. Endoscopia e cirurgia exploradora	<input type="checkbox"/> 3. Endoscopia e cirurgia exploradora
<input type="checkbox"/> 4. Anatomia patológica	<input type="checkbox"/> 4. Anatomia patológica
<input type="checkbox"/> 5. Marcadores tumorais	inexistente
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 49 • LOCALIZAÇÃO PROVÁVEL DO TUMOR PRIMÁRIO

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA PROVÁVEL

Ficha nova – item 49	Ficha antiga – item 43
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>

ITEM 50 • LATERALIDADE DO TUMOR

LATERALIDADE

Ficha nova – item 50	Ficha antiga – item 44
<input type="checkbox"/> 1. Direita	<input type="checkbox"/> 1. Direita
<input type="checkbox"/> 2. Esquerda	<input type="checkbox"/> 2. Esquerda
<input type="checkbox"/> 3. Bilateral	<input type="checkbox"/> 3. Bilateral
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	<input type="checkbox"/> 9. Sem informação

ITEM 51 • OCORRÊNCIA DE MAIS DE UM TUMOR PRIMÁRIO

MAIS DE UM TUMOR PRIMÁRIO

Ficha nova – item 51	Ficha antiga – item 21 (obrigatório)
<input type="checkbox"/> 1. Não	<input type="checkbox"/> 1. Não
<input type="checkbox"/> 2. Sim	<input type="checkbox"/> 2. Sim
<input type="checkbox"/> 3. Duvidoso	<input type="checkbox"/> 3. Duvidoso

ITEM 52 • CUSTEIO DO DIAGNÓSTICO DO TUMOR NO HOSPITAL

CUSTEIO DO DIAGNÓSTICO

Ficha nova – item 52	Ficha antiga – inexistente
<input type="checkbox"/> 1. Público (SUS)	
<input type="checkbox"/> 2. Plano de saúde	
<input type="checkbox"/> 3. Particular	
<input type="checkbox"/> 4. Outros	
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	

ITEM 53 • CUSTEIO DO TRATAMENTO DO TUMOR NO HOSPITAL

CUSTEIO DO TRATAMENTO

Ficha nova – item 53	Ficha antiga – inexistente
<input type="checkbox"/> 1. Público (SUS)	
<input type="checkbox"/> 2. Plano de saúde	
<input type="checkbox"/> 3. Particular	
<input type="checkbox"/> 4. Outros	
<input type="checkbox"/> 8. Não se aplica	
<input type="checkbox"/> 9. Sem informação	

ITEM 54 • CAUSA BÁSICA DA MORTE DO PACIENTE

CAUSA BÁSICA DA MORTE

Ficha nova – item 54	Ficha antiga – item 32
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/>

ITENS COMPLEMENTARES

A partir do modelo de ficha adotado em 2000, foi criada a possibilidade do hospital incluir itens para atender a necessidades específicas de informação da instituição.

Para facilitar seu armazenamento e posteriores tabulações, foram criados no programa informatizado de apoio aos RHC – o SISRHC, sete itens denominados complementares, que possibilitam a configuração do tipo múltipla escolha, com até 10 opções (de 0 a 9). Os itens 8 e 9 são pré-determinados, respectivamente, para as opções Não se Aplica e Sem Informação e mais três itens do tipo data (DD/MM/AAAA).

ANEXO C – FICHA CLÍNICA DO ESTUDO DE COORTE

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
SERVIÇO DE HEMATOLOGIA
PROGRAMA DE MIELOMA MÚLTIPLO**

Iniciais:

Matrícula:

Sexo: () Masculino () Feminino

Data do diagnóstico:/...../.....

Idade ao diagnóstico: anos **DN:**/...../..... **PS:**

Escala de comorbidades Charlson:

Diagnóstico:

() MGUS () sMM () MM () Leucemia de células plasmáticas () Plasmocitoma solitário

Tempo de início de sintomas atribuíveis a doença: meses

Internação ao diagnóstico: () sim () não. **Elegível a TMO:** () sim () não

Achados laboratoriais ao diagnóstico:

Hb:.....(g/dl) Creatinina:.....mg//dL HD () Sim () Não

Cálcio (não iônico/iônico):/.....(g/dl) β2 microglobulina:.....mg/L

Albumina..... mg/dL LDH:

Doença óssea

() 0- ausência de lesões Plasmocitoma () sim () não

() 1- Osteopenia difusa Plasmocitoma extramedular () sim () não

() 2- lesões osteolíticas em até 2 sítios

() 3- lesões osteolíticas em 3 sítios / fratura patológica.

Método de imagem:

() Inventário ósseo. () TC () RNM de CORPO INTEIRO

RNM coluna e pelve/Bacia. PET-TC

Proteinograma ao Diagnóstico

Proteína total:g/dL Albumina:.....g/dL Globulina:.....g/dL

Componente monoclonal(soro):.....(g/dl)

Dosagem IgG:.....(g/dl), Dosagem IgA:.....(g/dl), Dosagem IgM:.....(g/dl)

Proteína Urina de 24h:.....(mg/24h), Componente monoclonal urina:..... (mg/dl)

Imunofixação ou imunoeletrofose em sangue. Realizados sim não ;

positiva negativa

Imunofixação ou imunoeletrofose em urina. Realizados sim não ;

positiva negativa

Estudo medular:

Percentual de plasmócitos no aspirado de MO:.....%

Realizou biópsia de medula: não, sim, se sim, % de plasmócitos em MO:.....%

Tipo de mieloma:

IgG- λ IgG- κ IgA- λ IgA- κ

IgD IgE Cadeia leve Kappa

Cadeia leve Lambda. não-secretor

Imunohistoquímica em MO (0= não); (1=sim)

Realizadas: Kappa lambda CD138:() CD56:() ciclina-D1() ki-67 ()

Citogenética (0= não); (1=sim)

Realizada ()

Mitose (), se sim, Deleção do 13q: ()

FISH: (0= não); (1=sim); Realizado: ()

del 17p () t(4;14)() t(14;16)() t(11;14)()

Avaliação prognóstica:

ISS:....., R-ISS:.....

Tratamento Inicial:

QT indicada: () sim () não

Δt do início dos sintomas: meses

Δt do diagnóstico dias

RT indicada: () sim () não – se sim, dose utilizadaGy

Δt do início dos sintomas: meses

Δt do diagnóstico dias

Quimioterapia:

1ª Linha de tratamento:

() VCD () VTD () CTD () VD () VMPT () VMP () MPTal () MP () Dexa
Tal () VAD () CED () TD () VTDPACE

Número de ciclos:....., data de início:/...../.....data de término:/...../.....

Houve redução de doses? () sim () não , se sim, em que ciclos:

Houve toxicidade? () sim () não

Se sim, () Mielotoxicidade () Gastrointestinal () Neuropatia periférica () Outra:

.....

Resposta obtida após 3º ou 4º ciclo: () PR () VGPR () CR () sCR

() Progressão () Doença estável

Método de avaliação de resposta:

Intenção de TMO:() sim () não

No de ciclos até autoTMO:.....

Mobilização: () GCSF () Plerixafor () Outros.....

Melhor resposta ao 1º tratamento

Melhor resposta pós TMO:

Número de dias de internação:.....

Recebeu 2ª linha de tratamento:() sim () não

Δt da melhor resposta até a progressão para a 2a linha:

VCD VTD CTD VD VMPT VMP MPTal MP Dexa
Tal VAD CED TD VTDPACE

Número de ciclos:....., data de início:/...../..... data de término:/...../.....

Houve redução de doses? sim não , se sim, em que ciclos:

Houve toxicidade? sim não

Se sim, Mielotoxicidade Gastrointestinal Neuropatia periférica Outra:
.....

Melhor resposta obtida: PR VGPR CR sCR

Progressão Doença estável

Método de avaliação de resposta:

Número de dias de internação:

Recebeu 3ª linha de tratamento: sim não

Δt da melhor resposta até a progressão:

VCD VTD CTD VD VMPT VMP MPTal MP Dexa
Tal VAD CED TD VTDPACE

Número de ciclos:....., data de início:/...../..... data de término:/...../.....

Houve redução de doses? sim não , se sim, em que ciclos:

Houve toxicidade? sim não

Se sim, Mielotoxicidade Gastrointestinal Neuropatia periférica Outra:
.....

Melhor resposta obtida: PR VGPR CR sCR

Progressão Doença estável

Método de avaliação de resposta:

Inclusão em Clinical trials: sim não

Protocolo.....

Número de dias de internação:.....

Recebeu 4ª linha de tratamento: sim não

Δt da melhor resposta até a progressão:

VCD VTD CTD VD VMPT VMP MPTal MP Dexa

Tal VAD CED TD VTDPACE

Número de ciclos:....., data de início:/...../..... data de término:/...../.....

Houve redução de doses? sim não , se sim, em que ciclos:

Houve toxicidade? sim não

Se sim, Mielotoxicidade Gastrointestinal Neuropatia periférica Outra:

.....

Melhor resposta obtida:(PR VGPR CR sCR

Progressão Doença estável

Método de avaliação de resposta:

Inclusão em Clinical trials: sim não

Protocolo.....

Número de dias de internação:.....

Recebeu 5ª linha de tratamento: sim não

Δt da melhor resposta até a progressão:

VCD VTD CTD VD VMPT VMP MPTal MP Dexa

Tal VAD CED TD VTDPACE

Número de ciclos:....., data de início:/...../..... data de término:/...../.....

Houve redução de doses? sim não , se sim, em que ciclos:

Houve toxicidade? sim não

Se sim, Mielotoxicidade Gastrointestinal Neuropatia periférica Outra:

.....

Melhor resposta obtida:(PR VGPR CR sCR

Progressão Doença estável

Método de avaliação de resposta:

Inclusão em Clinical trials: sim não

Protocolo.....

Número de dias de internação:.....

Recebeu 6ª linha de tratamento: sim não

Δt da melhor resposta até a progressão:

VCD VTD CTD VD VMPT VMP MPTal MP Dexa

Tal VAD CED TD VTDPACE

Número de ciclos:....., data de início:/...../..... data de término:/...../.....

Houve redução de doses? () sim () não , se sim, em que ciclos:

Houve toxicidade? () sim () não

Se sim, () Mielotoxicidade () Gastrointestinal () Neuropatia periférica () Outra:

.....

Melhor resposta obtida:() PR () VGPR () CR () sCR

()Progressão ()Doença estável

Método de avaliação de resposta:

Inclusão em Clinical trials: () sim () não

Protocolo.....

Número de dias de internação:.....

Desfecho:

Óbito relacionado à doença: () sim () não

Δt do diagnóstico:

Data da última visita:/...../.....

Data do óbito:/...../.....