MIELOMA MÚLTIPLO – DOIS TRANSPLANTES SEGUIDOS SERIA MELHOR DO QUE UM TRANSPLANTE?

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: setembro de 2020.

Autoria: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Participantes: Angelo Maiolino, Vânia Tietsche de Moraes Hungria, Roberto J. P. Magalhaes**,** Gracia Aparecida Martinez, Edvan de Queiroz Crusoé, Walter Moisés Tobias Braga, Danielle Leão Cordeiro de Farias, Rosane Isabel Bittencourt, Jorge Vaz Pinto Neto, Glaciano Nogueira Ribeiro.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo e Gizela Kelmann.

PICO

P: Pacientes com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas submetidos a quimioterapia em altas doses

I: Um transplante seguido

C: Dois transplantes seguidos

O: Sobrevida global / sobrevida livre de progressão / taxa de resposta / toxicidade

Método

Esta diretriz é uma atualização da diretriz respondendo à mesma dúvida elaborada em 2012[1].

Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: elementos do PICO e estudos comparativos. O período consultado foi a partir de 2013 para atualizar a diretriz anterior. Sem limite de idioma, resumos ou textos completos. Os estudos selecionados serão anexados na sequência dos estudos descritos no texto da diretriz de 2012.

A busca da evidência foi realizada nas bases Medline, EMBASE, CENTRAL, utilizando a estratégia: ((multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND (autologous OR tandem)). Também foi executada a busca manual e cinzenta.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram: autor, ano, desenho de estudo, descrição da população, intervenção e comparação, tempo de seguimento, bem como os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, mortalidade e toxicidade (Tabelas 1 e 2).

Os desfechos serão expressos por meio do número de eventos em cada grupo, a diferença de risco entre as modalidades de tratamento comparadas, e números necessários para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH) sempre que a diferença for significativa (nível de confiança de 95%). Os resultados não serão meta-analisados.

O nível da qualidade da evidência será associado ao grau de recomendação de Oxford (Tabela 3), sendo graduado em A (ensaios clínicos randomizados) ou B (coortes observacionais), mas será expresso em forma de adaptação em qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Resultados

Foram utilizados 5 dos estudos descritos na versão 2012 da diretriz[2-6].

Nesta atualização (a partir de 2013) nas bases Medline, EMBASE e CENTRAL foram recuperados um total de 1.819 estudos dos quais foram selecionados pelo título e resumo 16

estudos, que tiveram seus textos completos ou resumos (congressos) acessados, sendo incluídos no final 6 estudos[7-12].

Descrição dos estudos e resultados por desfechos

Existem evidências de dados retrospectivos de que pacientes que atingem resposta parcial (RP) ou resposta completa (RC) com transplantes autólogos simples ou duplos não apresentam diferenças significativas na sobrevida livre de progressão ou na sobrevida global (SG)[2].

Os pacientes com MM tratados com quimioterapia de alta dose não mostram diferenças significativas na RP ou na RC quando comparados os transplantes autólogos único ou duplo após dose pré transplante de melfalano 140 mg. No entanto, a probabilidade de sobrevida livre de progressão e SG é maior em pacientes com transplante duplo com aumentos de 10% (NNT: 10) e 21% (NNT: 5), respectivamente, aos sete anos. A probabilidade de sobrevida é maior (32%; NNT: 3) em pacientes que atingem um RP após o primeiro transplante[3].

Pacientes, após receberem melfalano (200 mg/m^2) ou melfalano (200 mg/m^2) seguido de melfalano (120 mg/m^2) e bussulfano (12 mg/kg) após três a seis meses, foram comparados três anos após tratamento com transplantes único ou duplo. Os transplantes duplos aumentam a CR em 14% (NNT: 7), prolongam a sobrevida livre de progressão em 18 meses e a EFS em 12 meses. A mortalidade foi semelhante nas duas formas de tratamento[4].

A comparação entre transplante duplo (no segundo seis meses após o primeiro) e um único transplante em pacientes com DS estágio II ou III MM sem tratamento prévio, demonstra que há um aumento de 14% na RC aos seis meses (NNT: 7) com o transplante duplo. Após três anos de acompanhamento, o transplante duplo aumenta a resposta global e a sobrevida livre de progressão em 20% (NNT: 5) e 28% (NNT: 4), respectivamente. Em relação à toxicidade, não há diferença entre a ocorrência / duração de neutropenia, trombocitopenia ou transfusões de plaquetas comparando as duas formas de tratamento. Além disso, 20% das mortes ocorridas nos transplantes foram devidas a toxicidade e 80% devido à progressão da doença[5].

A SG e a sobrevida livre de progressão aos 10 anos de seguimento de pacientes com MM submetidos a transplantes autólogos duplos são 16% (NNT: 6) e 18% (NNT: 6) maiores, respectivamente, quando comparados aos transplantes únicos[6].

Pacientes com MM sintomáticos que receberam pelo menos dois ciclos de algum regime como terapia inicial sistêmica sem progressão da doença foram selecionados para receber altas doses de melfalano (200 mg/m^2) seguido de transplante autólogo de células tronco. Pacientes foram randomizados para receber melfalano (200 mg/m^2) seguido do segundo transplante autólogo de células tronco e lenalidomida. Apesar das taxas de toxicidade grau 3 a 5 terem sido

similares entre os grupos, foi observado um maior número de infecções no primeiro ano no grupo que recebeu dois transplantes + lenalidomida. Um segundo transplante como intervenção pós transplante autólogo de células tronco (TACT) para tratamento inicial de pacientes com MM não mostrou melhora de sobrevida global (p = 0.52) e na SLP (p = 0.48), tanto em pacientes com doença de risco padrão como nos de alto risco. Transplante autólogo de células tronco após consolidação com altas doses de melfalano seguido de lenalidomida produziu SG e SLP em 38 meses de seguimento, similares a esquemas mais intensivos com transplante duplo[7].

Pacientes recém diagnosticados com MM foram randomizados em dois grupos para receber terapia com alta dose de melfalano seguido de 1 ou 2 transplantantes autólogo de células tronco. Após uma média de seguimento de 11 anos não foi demonstrada inferioridade para o grupo que recebeu 1 transplante nos desfechos de sobrevida livre de progressão em 2 anos (p = 0.53) e na sobrevida global (p = 0.33) após análise por intenção de tratamento. SG após a primeira recaída foi reduzida significativamente no grupo de transplante duplo (p = 0.04)[8].

Pacientes que receberam um segundo transplante autólogo de células tronco após recaída/ progressão do MM (transplante de resgate) e melfalano em altas doses apresentaram incidência de mortalidade sem recaída (definida como morte relacionada a qualquer causa nos primeiros 28 dias de transplante ou após esse período na ausência de progressão/recaída) de 2% (95% IC, 1%-5%) no primeiro ano e 4% (95% IC, 2%-8%) no terceiro ano. A incidência de recaída/ progressão foi de 51% (95% CI, 43%-58%) no primeiro ano, e 91% (95% CI, 85%-95%) em 5 anos. Nas análises multivariadas um intervalo longo entre o primeiro e o segundo transplante (≥36 meses) foi associado com menor risco de recaída/progressão após o segundo transplante (risco relativo = 0.63; 95% CI, 0.49-0.97). Nos pacientes com intervalo maior que 36 meses entre os transplantes a incidência de recaída/progressão foi de 41% (95% CI, 25%-57%)[9].

Pacientes com doença estável após terapia de indução foram selecionados para receber transplante autólogo de células tronco duplo ou único. A sobrevida livre de progressão foi significativamente melhor no grupo do transplante duplo 33% vs. 18% (p = 0.003) em 60 meses e 22% vs. 12% (P= 0.027) em 96 meses. Esse benefício foi acentuado após 2-3 anos de seguimento e foi associado com redução significativa do risco de recaída (p= 0.0002). SG em 60 meses da progressão foi significativamente maior no transplante duplo (p= 0.003). A taxa de resposta completa foi semelhante entre os grupos em 12 meses, mas houve tendência a ser maior no grupo de transplante duplo quando comparada ao transplante único em 60 meses[10].

Pacientes com MM foram randomizados para receber transplante autólogo de células tronco único ou duplo. Após uma média de seguimento de 61 meses, tanto o tempo de progressão (TTP) como a SLP permaneceram significativamente maiores após o transplante duplo vs. único, enquanto a SG foi semelhante nos dois grupos. A média de SG após recaída ou progressão foi de

35 meses na população total. Após 10 anos do início do tratamento 23% dos pacientes que receberam terapia inicial única ou dupla com transplante autólogo sem novos agentes sobreviveram, com 25% dos pacientes permanecendo livre de recaída[11].

Pacientes com MM receberam um segundo transplante autólogo de células tronco após atingir remissão parcial no primeiro transplante ou a terapia foi mantida nos que apresentaram remissão parcial muito boa. Estes últimos receberam um segundo transplante tardio de resgate após recaída. A média de SLP e SG para os pacientes que receberam o segundo transplante programado não foi diferente quando comparada ao transplante único. Pacientes que alcançaram remissão parcial após o primeiro transplante apresentaram SLP similar e tiveram melhor sobrevida que os pacientes que foram submetidos ao segundo transplante programado. O uso de tal critério de resposta pode identificar um grupo de menor risco de pacientes que terão melhores resultados sem receber um segundo transplante programado[12].

Recomendação

Há controvérsia se o transplante duplo em pacientes com MM aumenta a sobrevida global, sobrevida livre de progressão e a resposta quando comparados a um único transplante autólogo. Além disso pode ocorrer aumento da toxicidade não relacionado ao procedimento, e maior número de infecções no primeiro ano no grupo que recebeu dois transplantes. Qualidade da evidência alta.

Referências

1. Centre for Evidence Based Medicine [Internet]. Oxford: University of Oxford; 2011. [cited 2012 Nov 21]. Available from: http:// www.cebm.net

2. Lahuerta JJ, Grande C, Martínez-Lopez J, De La Serna J, Toscano R, Ortiz MC, et al. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos/Trasplante Autólogo de Médula Osea phase II trial. Br J Haematol 2003; 120: 296-303.

3. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 349: 2495-502.

4. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol 2007; 25: 2434-41.

5. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhal A, Ben Romdhane N, et al. Single autologous stemcell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. Blood 2009; 113: 6265.

6. Regelink JC, van Roessel CH, van Galen KP, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Zweegman S. Long-term follow-up of tandem autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. J Clin Oncol 2010; 28: e7413.

7. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in MultipleMyeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol 2019; 37: 589-597.

8. Mai EK, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hänel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. Br J Haematol 2016; 173: 731-41.

9. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, Le-Rademacher J, Freytes CO, Marks DI, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19: 760-6.

10. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. Blood 2013; 121: 5055-63.

11. Zamagni E, Tosi P, Pezzi A, Cellini C, Tacchetti P, Ronconi S, et al. Long term survival (> 10 years) after up-front single or double autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Results from a prospective clinical trial. Haematologica (2012) 97 SUPPL. 1 (121). Date of Publication: 1 Jun 2012.

12. Moreb JS, Salmasinia D, Leather H, Davis A, Hsu J.W, Wiggins L, et al. Single versus tandem autologous stem cell transplantation (ASCT) for multiple myeloma patients and role of second salvage transplant: A single center prospective phase II study. Biology of Blood and Marrow Transplantation (2012) 18:2 SUPPL. 2 (S299). Date of Publication: February 2012.

Tabelas

Tabela 1 – ESTUDOS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS COM MOTIVO			
Stadtmauer EA 2019	30653422	ECR (FASE III)	INCLUÍDO
Maffini E 2019	30262560	EXCLUÍDO: AUTÓLOGO + ALOGÊNICO	
Htut M 2018	29079457	EXCLUÍDO: AUTO/AUTO VS AUTO/ALO	
Green DJ 2017	29296873	EXCLUÍDO: AUTÓLOGO + ALOGÊNICO	
Mai EK 2016	26990892	ECR (FASE III)	INCLUÍDO
Lokhorst HM 2015	26341740	EXCLUÍDO: NÃO COMPARA 1 VS 2 TMO	
Sahebi F 2015	25798673	EXCLUÍDO: COORTE RETRO AUTO/ALO VS ALO	
Michaelis LC 2013	23298856	COORTE RETRO	INCLUÍDO
Gahrton G 2013	23482933	EC	INCLUÍDO
Stadtmauer EA 2016	EMBASE	ECR (FASE III)	INCLUÍDO
Mai EK 2015	EMBASE	ECR (FASE III)	INCLUÍDO
Sahebi F (2) 2015	EMBASE	EXCLUÍDO: COORTE RETRO AUTO/ALO VS ALO	
Armeson KE 2013	EMBASE	EXCLUÍDO: META-ANÁLISE	
Gahrton G 2013	EMBASE	EXCLUÍDO: PUBLICADO MEDLINE	
Zamagni E 2012	EMBASE	EC	INCLUÍDO
Moreb JS 2012	EMBASE	ECR (FASE II)	INCLUÍDO

Tabela 2 - ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS DE MM - 1 vs 2 Transplamtes							
ESTUDO	IDENTIFICAÇÃO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO	TEMPO SEGUIMENTO	DESENHO ESTUDO
Stadtmauer EA 2019	30653422	MM sintomáticos (n: 758)	Transplante autólogo célula tronco duplo + lenalinomida	Transplante único + len	SLP; SG; RC	38 meses	ECR
Mai EK 2016	26990892	MM sintomáticos (n:385)	Transplante autólogo duplo	Transplante único + len	SLP em 2 anos e SG	134 meses	ECR
Michaelis LC 2013	23298856	MM sintomáticos (n:187)	Segundo Transplante após recaída / progressão	Segundo Transplante após recaída / progressão	Recaída/ Progressão/ mortalidade/ SLP/ SG	47 meses	COORTE
Gahrton G 2013	23482933	MM (n: 357)	Transplante autólogo duplo	Transplante autólogo único	SLP; SG	96 meses	ECR
Zamagni E 2012	EMBASE	MM (n: 321)	transplante autólogo cel. tronco duplo	Transplante autólogo único	SLP/ SG	61 meses	ECR
Moreb JS 2012	EMBASE	MM (n: 76)	Transplante autólogo duplo	Transplante autólogo único	SLP e SG		ECR
LEGENDA	MM= Mieloma Múltiplo	SLP=Sobrevida livre de progressão	SG= Sobrevida Global	Len: lenalinomida	RC: resposta completa		

Tabela 3 - NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA POR TIPO DE ESTUDO – "OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE" – MAIO DE 2001

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes desde o início da doença Critério Prognóstico validado em diversas populações	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda <20% Critério Prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%	Série de Casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível ≥ 2b
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Estudo de coorte histórica Seguimento de pacientes não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado Critério Prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte Exploratória com bom padrão de referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometidos (número grande de perdas)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (*outcomes research*) Estudo Ecológico	Observação de Evoluções Clínicas (*outcomes research*)		Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle		Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível ≥ 3B	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível ≥ 3B
	3B	Estudo Caso-Controle		Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)	Série de Casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de Casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			