
***MIELOMA MÚLTIPLO – QUAL A IDADE LIMITE PARA A REALIZAÇÃO DO
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS***

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, Guilherme Tavares e Luca Tristão.

Objetivo

O objetivo desta diretriz é identificar a idade limite para realização do transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, definindo os benefícios e danos para as idades analisadas.

Método

Esta revisão sistemática é baseada na seguinte dúvida clínica: “Qual a idade limite para a realização do transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em pacientes com Mieloma Múltiplo?”

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

- 1- Pacientes adultos com diagnóstico de Mieloma Múltiplo
- 2- Comparação entre grupos: idosos (mínimo de 60 anos) e não idosos (menor que 60 anos)
- 3- Uso monoterápico de Melfalano (100-280 mg/m) como regime de condicionamento
- 4- Sem limite de período
- 5- Sem limite de idioma
- 6- Texto completo disponível para acesso
- 7- Transplante autólogo ou alogênico Tandem foram excluídos

A busca da evidência foi realizada nas bases de informação científica virtual: Medline e EMBASE utilizando as seguintes estratégias de busca:

Medline: ((((((multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND autologous)))) AND (((((((incidence [MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word])))) OR (((prognos*[Title/Abstract] OR (first [Title/Abstract] AND episode [Title/Abstract]) OR cohort [Title/Abstract])))) OR (((age OR aged OR elderly OR older OR "60 years" OR "65 years" OR "70 years" OR "75 years")))))

EMBASE: ((multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND autologous) AND (age OR aged OR elderly OR older OR 60 years OR 65 years OR 70 years OR 75 years)

Dos estudos foram extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto de eventos, tempo de seguimento.

A análise dos vieses foi realizada por meio da ferramenta Robins – I¹ para estudos não randomizados (no caso estudos coorte).

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com os desfechos e quando expressas por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou por variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Em medidas contínuas os resultados serão de diferença de médias e desvio padrão, e em medidas categóricas serão de diferenças de riscos e número necessários para tratar ou para produzir dano, considerando-se o número de pacientes. O nível de confiança utilizado foi de 95%.

Resultados

Nas buscas nas bases consultadas foram recuperados 3.271 e 2.766 trabalhos nas bases Medline e EMBASE respectivamente. Após eliminação das duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 21 para acessar-se os textos completos, dos quais foram incluídos 4 estudos para sustentar as recomendações²⁻⁵. Os principais motivos de exclusão foram: ausência de dados de sobrevida global, livre de progressão, resposta ou toxicidade; ausência de comparação entre idosos e não idosos; séries de casos; revisão sistemática ou não.

Pacientes com Mieloma Múltiplo (n= 13.884) que realizaram transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, foram divididos em 2 grupos (idosos e não idosos) e analisou-se quatro desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, mortalidade sem recidiva e resposta. **Tabela 1**

Sobrevida Global

Em relação à sobrevida global (OS) comparando o grupo de não idosos quando com idosos foi definido que após 5 anos houve maior OS nos pacientes com idade menor de 65 anos (não idosos), de 58.2% [IC95%, 54.2-62.1%], quando comparado com maiores que 65 anos (idosos), de 42.6% [IC95%, 31.6-53.2%] (Baixo risco de vieses)². Também foi demonstrado que após 3 anos houve maior OS no grupo de 18 a 59 anos de idade (não idosos), de 78% [IC95%, 76-79], quando comparado com os pacientes de 70 anos ou mais (idosos), de 72% [IC95%, 67-76] (Baixo risco de vieses)³. **Tabela 2**

Sobrevida Livre de Progressão

Quando se trata de sobrevida livre de progressão não houve diferença significativa entre idosos e não idosos²⁻⁵. **Tabela 3**

Mortalidade (sem recidiva)

Em relação a mortalidade sem recidiva nos 2 primeiros anos houve diferença a favor do grupo de não idosos (após 1 ano: 2% [IC95%, 1-3], após 2 anos: 3% [IC95%, 2-5]) quando comparado com idosos de 70 anos ou mais (após 1 e 2 anos: nenhum paciente morreu sem recidiva) (Baixo risco de vieses)³. **Tabela 4**

Resposta

Para o desfecho resposta após transplante houve melhor resposta em todos os níveis nos pacientes maiores que 70 anos (idosos) quando comparados com pacientes de 50 anos ou menos (não idosos), exceto na resposta parcial, sendo de resposta completa (CR): 50.4% versus 50%, respectivamente; de resposta parcial muito boa (VGPR): 19% versus 10.4%; de resposta parcial: 9.5% versus 21%; doença estável (SD): 5.7% versus 2.3%; doença progressiva (PD): 9.5% versus 1.1%. (Baixo risco de vieses)⁴. **Tabela 5**

Síntese da Evidência

Quando realizado o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH), há evidências de que a sobrevida global de pacientes idosos (mais de 60 anos) é menor em relação aos não idosos (menos de 60 anos). Entretanto a mortalidade sem recidiva, bem como a resposta (completa ou parcial) parecem ser maiores nos idosos do que nos pacientes não idosos.

Entretanto, há evidência da ausência de diferença entre os dois grupos em relação à sobrevida livre de progressão e à mortalidade sem recidiva.

E em relação à resposta, exceto na resposta parcial, o grupo dos idosos apresentam melhor resposta do que os não idosos.

Referências

1. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj. i4919.
2. Mizuno S, Kawamura K, Hanamura I, Sunami K, Mori T, Nakamura F, et al. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged ≥ 65 years with multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplantation* 2019; 54: 1595-1604.
3. Sharma M, Zhang M, Zhong X, Abidi M, Akpek G, Bacher U, et al. Older Patients with Myeloma Derive Similar Benefit from Autologous Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20: 1796-1803.
4. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy G, Fraser R, Eastwood D, Hamadani M, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Effect of Age. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2017; 17: 165-172.
5. Muchtar E, Dingli D, Kumar S, Buadi F, Dispenzieri A, Hayman S, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51: 1449-55.

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO	TEMPO
Mizuno S 2019 ²	Pacientes com MM (n=2056) após TACTH	Pacientes ≥ 65 anos (n= 287); média de idade: 66 anos (65-76)	Pacientes < 65 anos (n= 1769); média de idade: 57 anos (18-64)	TRM; OS	Seguimento médio: 788 dias (não idosos) e 624 dias (idosos)
Sharma M 2014 ³	Pacientes com MM (n= 11430) após TACTH	Pacientes entre 60-69 anos (n= 4666) e ≥ 70 anos (n= 946)	Pacientes entre 18-59 anos (n= 5818)	Recidiva; MSR; PFS; OS	36 meses
Dhakal B 2017 ⁴	Pacientes com MM (n=191) após TACTH	Pacientes > 70 anos (n= 105), média de idade: 73 anos (71-79)	Pacientes ≤ 50 anos (n= 86), média de idade: 46 anos (32-50)	Resposta; Progressão da doença; Recidiva; PFS; Mortalidade; MSR e OS	Seguimento médio: 33 meses (não idosos) e 22.5 meses (idosos)
Muchtar E 2016 ⁵	Pacientes, ≥ 70 anos, com MM (n= 207) após TACTH	Pacientes ≥ 70 anos (n= 207)	Pacientes < 70 anos (n= 1764), média de idade: 59 anos (53-64)	Complicações; Resposta; OS e PFS	Sem dados
LEGENDA	Transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (TACTH); Mieloma múltiplo (MM); Mortalidade relacionada ao tratamento (TRM); Sobrevida Global (OS); Sobrevida Livre de Progressão (PFS); Mortalidade sem recidiva (MSR)				

Tabela 2 – Sobrevida global

ESTUDOS	COMPARAÇÕES	Intervenção		Comparação
Mizuno S 2019 ²	≥65 vs < 65 anos	42.6% (IC95%, 31.6-53.2%)		58.2% (IC95%, 54.2-62.1%)
	≥65 vs < 65 anos	63.5% (IC95%, 52.2-72.7%)		62.5% (IC95%, 58,6-66,1%)
Dhakal B 2017 ⁴	>70 vs ≤50 anos	1º ano: 85% (76-91)		1º ano: 92% (84-96)
		2º ano: 72% (61-81)		2º ano: 83% (73-90)
		3º ano: 64% (51-74)		3º ano: 66% (53-76)
Muchtar E 2016 ⁵	≥ 70 vs < 70 anos	6.1 anos		7.8 anos
Sharma M 2014 ³	18-59 anos (coorte 1) vs	60-69 anos: 1º ano: 94% (93-94)	≥70 anos: 1º ano: 93% (91-94)	18-59 anos: 1º ano: 94% (93-94)
	60-69 anos (coorte 2) vs	2º ano: 85% (83-86)	2º ano: 83% (80-85)	2º ano: 86% (84-87)
	≥ 70 anos (coorte 3)	3º ano: 75% (73-77)	3º ano: 72% (67-76)	3º ano: 78% (76-79)

Tabela 3 – Sobrevida livre de progressão

ESTUDO	COMPARAÇÃO	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (PFS)		
Dhakal B 2017 ⁴	> 70 vs ≤ 50 anos	1º ano: 58% (45-59)	1º ano: 60% (46-72)	
		1º ano: 61 (47-62)	1º ano: 52 (40-62)	
		2º ano: 30% (19-41)	2º ano: 37% (24-50)	
		2º ano: 31 (20-43)	2º ano: 32 (21-43)	
		3º ano: 16% (8-27)	3º ano: 25% (14-37)	
		3º ano: 17 (8-28)	3º ano: 21 (12-32)	
Muchtar E 2016 ⁵	≥ 70 vs < 70 anos	33.5 meses		33.8 meses
Sharma M 2014 ³	18-59 anos (coorte 1) vs	60-69 anos: 1º ano: 77% (73-81) 3593 (3406-3779)	≥ 70 anos: 1º ano: 80% (69-88) 757 (653-832)	18-59 anos: 1º ano: 77% (74-80) 4480 (4305-4654)
	60-69 anos (coorte 2) vs	2º ano: 57% (52-62) 2660 (2426-2893)	2º ano: 50% (37-62) 473 (350-587)	2º ano: 56% (52-60) 3258 (3025-3491)
	≥ 70 anos (coorte 3)	3º ano: 38% (33-43) 1773 (1540-2006)	3º ano: 33 (21-46) 312 (199-435)	3º ano: 42% (37-46) 2444 (2153-2676)

Tabela 4 – Mortalidade sem recidiva

ESTUDO	COMPARAÇÃO	MORTALIDADE SEM RECIDIVA (NRM)		
Sharma M 2014 ³	18-59 anos (coorte1) vs	60-69 anos: 1º ano: 2% (1-3)	≥ 70 anos: 1º ano: 0	18-59 anos: 1º ano: 2% (1-3)
	60-69 anos (coorte2) vs	2º ano: 2% (1-3)	2º ano: 0	2º ano: 3% (2-5)
	≥ 70 anos (coorte 3)	3º ano: 2% (1-4)	3º ano: 6% (1-16)	3º ano: 3% (2-5)

Tabela 5 – Resposta

ESTUDO	COMPARAÇÃO	PROFUNDIDADE DA RESPOSTA	
		CR/sCR: 50.4% (53)	CR/sCR: 50% (43)
Dhakal B 2017 ⁴	>70 vs ≤ 50 anos	VGPR: 19% (20)	VGPR: 10.4% (9)
		PR: 9.5% (10)	PR: 21% (18)
		SD: 5.7% (6)	SD: 2.3% (2)
		PD: 9.5% (10)	PD: 1.1% (1)
LEGENDA	Resposta Completa (CR); Resposta Completa Rigorosa (sCR); Resposta Parcial Muito Boa (VGPR); Resposta Parcial (PR); Doença Progressiva (PD)		