



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-Graduação *Stricto sensu***

**ERIC ALBUQUERQUE PENA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DO  
PLASMOCITOMA SOLITÁRIO EM DOIS CENTROS BRASILEIROS**

**Orientador: Dr. Fabio Eudes Leal**

**Rio de Janeiro**

**2020**



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-Graduação *Stricto sensu***

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Pós-Graduação em Oncologia

ERIC ALBUQUERQUE PENA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DO  
PLASMOCITOMA SOLITÁRIO EM DOIS CENTROS BRASILEIROS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Oncologia.

Orientador: Dr. Fabio Eudes Leal

Rio de Janeiro

2020

P397c Pena, Eric Albuquerque.  
Caracterização clínica e terapêutica do plasmocitoma solitário em dois centros brasileiros. / Eric Albuquerque Pena. – Rio de Janeiro, 2020.  
70f.: il. color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Eudes Leal

1. Plasmocitoma. 2. Plasmocitoma/epidemiologia. 3. Mieloma Múltiplo. 4. Estimativa de Kaplan-Meier. I. Leal, Fabio Eudes (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 614.5999418

Catálogo na fonte  
Kátia Simões CRB7/5952



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-Graduação *Stricto sensu***

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Pós-Graduação em Oncologia

**ERIC ALBUQUERQUE PENA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DO  
PLASMOCITOMA SOLITÁRIO EM DOIS CENTROS BRASILEIROS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Oncologia.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

Dr. Andreia Cristina de Melo (INCA)

Dr. Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá (INCA)

Dr. Angelo Maiolino (URFJ)

Dra. Gabriela Nestal de Moraes (INCA) – Suplente interno

Dra. Roberto José Pessoa de Magalhães Filho (UFRJ) – Suplente externo

Rio de Janeiro

2020

## AGRADECIMENTOS

Às pessoas que de alguma forma contribuíram para este trabalho, pois sem eles eu não teria o suporte necessário.

À minha esposa que sempre me deu forças e estímulo para melhorar e seguir em frente.

À família que me encorajou a iniciar este trabalho.

Aos orientadores Fabio e Luciana que estiveram ao meu lado a todo momento.

Aos pesquisadores e médicos do INCA, dispostos a ajudar.

Aos amigos que compreenderam as ausências.

*“Lembrar os fatos passados, tantas mudanças, tantas e tão grandes transformações nos impérios, equivale a prever os acontecimentos futuros. Certamente, estes acontecimentos serão semelhantes àqueles, e não poderão fugir ao ritmo até hoje seguido. É então o mesmo assistir à vida humana durante quarentena ou dez mil anos. Quais novidades poderás ver?”*

Pensamentos – Marco Aurélio



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-Graduação *Stricto sensu***

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DO PLASMOCITOMA  
SOLITÁRIO EM DOIS CENTROS BRASILEIROS**

Eric Albuquerque Pena

**RESUMO**

**Objetivo:** O plasmocitoma solitário (PS) é uma discrasia plasmocitária rara, que apresenta diferentes características quando comparado ao mieloma múltiplo (MM). Neste estudo, caracterizamos o perfil clínico e terapêutico dos pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário tratados em dois centros do sudeste brasileiro.

**Metodologia:** Estudo multicêntrico e retrospectivo de pacientes com PS diagnosticados no INCA (Instituto Nacional de Câncer) e Hospital São Paulo no período de 1997 a 2016. Trinta e um pacientes foram incluídos através da análise de prontuários e de banco de dados. As avaliações de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier, e quando aplicável as curvas foram comparadas pelo teste de Log-rank.

**Resultados:** A idade mediana foi de 54 anos, com 58% de pacientes masculino e o tamanho mediano do tumor foi de 6 cm. O plasmocitoma extramedular foi o subtipo identificado em 23% dos casos. Com relação ao tratamento, a radioterapia foi empregada como primeira linha terapêutica em 74% do casos isoladamente, chegando a 94% de forma associada à quimioterapia ou cirurgia. A sobrevida livre de progressão, primeira progressão para mieloma múltiplo e sobrevida global tiveram taxas em 5 anos de 41%, 66% e 83% respectivamente, sem diferença entre os subgrupos analisados.

**Conclusão:** O presente estudo permitiu caracterização clínica do plasmocitoma solitário em uma casuística brasileira, e expõe um melhor entendimento desta rara entidade clínica nesta população.



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-Graduação *Stricto sensu***

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DO PLASMOCITOMA SOLITÁRIO EM  
DOIS CENTROS BRASILEIROS

Eric Albuquerque Pena

### **ABSTRACT**

**Objective:** Solitary plasmacytoma (SP) is a rare plasmacytic dyscrasia, which presents different features when compared to multiple myeloma (MM). This study describes the clinical and therapeutical profile of patients diagnosed with solitary plasmacytoma that were treated in two centers in southeastern Brazil.

**Methods:** Multicenter and retrospective study of patients with SP diagnosed at INCA (National Cancer Institute) and Hospital São Paulo from 1997 to 2016. Thirty-one patients were included through the analysis of medical records and database. Survival assessments were performed using the Kaplan-Meier method, and when applicable, the curves were compared using the Log-rank test.

**Results:** the median age was 54 years, with 58% male patients and the median tumor size was 6 cm. Extramedullary plasmacytoma was the subtype identified in 23% of cases. Regarding treatment, radiotherapy was the standard treatment in 74% of the cases as a stand-alone treatment, and it reached 94% in association with chemotherapy or surgery. Progression-free survival, first progression to multiple myeloma and overall survival had 5-year rates of 41%, 66% and 83% respectively, with no difference between the analyzed subgroups.

**Conclusion:** this study allowed the clinical profiling of solitary plasmacytoma in a Brazilian population and provides a better understanding of this rare clinical entity in this country.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	2
1.2 CÉLULAS B - LINFÓCITOS B & PLASMÓCITOS .....	3
1.3 DISCRASIAS PLASMOCITÁRIAS .....	9
1.3.1 Mieloma múltiplo (MM).....	11
1.3.2 Plasmocitoma solitário .....	14
2. HIPÓTESE E OBJETIVO .....	26
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. METODOLOGIA .....	28
4.1 Desenho do estudo .....	28
4.2 Contexto.....	28
4.3 Critérios de inclusão.....	28
4.4 Critérios de exclusão.....	28
4.5 ASPECTOS ÉTICOS .....	29
4.6 Procedimentos .....	29
4.7 Coleta de dados clínico-laboratoriais e variáveis estudadas.....	30
4.8 Desfecho .....	34
4.9 Método estatístico .....	34
5. RESULTADOS.....	35
6. DISCUSSÃO .....	41
7. CONCLUSÃO .....	47
8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	48
9. ANEXOS .....	54
9.1 Características clínicas entre as instituições do estudo .....	54
9.2 Ficha clínica .....	55
9.3 TCLE .....	61
9.4 Aprovação do comitê de ética .....	67



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Estrutura da imunoglobulina. ....	04
Figura 1.2 – Funções das imunoglobulinas. ....	07
Figura 1.3 – Taxa estimada de incidência do MM no mundo em 2018. ....	11
Figura 4.1 – Organograma do processo de inclusão de pacientes no INCA. ....	29
Figura 4.2 – Organograma do processo de inclusão de pacientes no HSP. ....	30
Figura 5.1 – Sobrevida livre de progressão em ambos os grupos e em pacientes com PSE e PSO. ....	37
Figura 5.2 – Sobrevida livre de progressão até MM em ambos os grupos e em pacientes com PSE e PSO. ....	38
Figura 5.3 – Sobrevida global. ....	40
Figura 5.4 – Sobrevida global em diferentes grupos de pacientes. ....	40

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1.1 – Critérios diagnósticos das principais doenças plasmocitárias pela IMWG. ....	10
Quadro 1.2 – Critérios diagnósticos revisados de mieloma múltiplo. ....	12
Quadro 1.3 – Estadiamento do mieloma múltiplo. ....	14
Tabela 1.4 – Características clínicas dos tipos de PS. ....	17
Tabela 1.5 – Definição de resposta de tratamento. ....	22
Tabela 1.6 – Desfecho nos pacientes com PS. ....	25
Quadro 4.1 – Escala de performance ECOG. ....	31
Tabela 4.2 – Critérios de resposta após tratamento de PS. ....	33
Tabela 5.1 – Características clínicas dos subtipos de PS. ....	35
Tabela 5.2 – Tratamentos do PS de 1ª linha. ....	36
Tabela 5.3 – Tratamentos do PS de 2ª linha. ....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AL – *Amyloid light-chain*

BCR – Receptor de célula T

BMO – Biópsia de medula óssea

CID – Classificação Internacional de Doenças

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

EUA – Estados Unidos da América

Fc – Porção constante

Fab – Porção variável

Gy – Gray

Ig – Imunoglobulina

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IO – Inventário ósseo

LDH – Desidrogenase láctica

IMWG – Grupo de trabalho internacional em mieloma

MGUS – Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

MHC – Complexo de histocompatibilidade maior

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NGS – Sequenciamento de nova geração

PET-CT – Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons

PS - Escala de performance

PSE – Plasmocitoma solitário extramedular

PSO – Plasmocitoma solitário ósseo

RECIST – *New response evaluation criteria in solid tumours*

RNM – Ressonância nuclear magnética

SLP – Sobrevida livre de progressão

SUS – Sistema Único de Saúde

TAMO – Transplante autólogo de medula óssea

TC – Tomografia computadorizada

TCR – Receptor de célula T

## 1. INTRODUÇÃO

As discrasias plasmocitárias são um grupo de doenças oriundas de uma proliferação anômala de plasmócitos clonais. Quando há uma concentração macroscópica destes plasmócitos, formando uma tumoração, é denominado de plasmocitoma (Wiltshaw, 1976).

O plasmocitoma – massa repleta de plasmócitos clonais – constitui parte do mieloma múltiplo (MM) quando está associado à infiltração medular óssea de plasmócitos ou com outros eventos definidores de mieloma (Rajkumar *et al.*, 2014). Quando ocorre de maneira isolada denomina-se plasmocitoma solitário (PS) (Dimopoulos *et al.*, 1992).

É estimado pela *American Cancer Society* que nos EUA (Estados Unidos da América), o MM - a principal e mais comum discrasia plasmocitária - corresponderá a 1,8% de toda a incidência de câncer, com 32.110 casos novos no ano de 2020, e 12.830 pessoas morrerão desta patologia neste mesmo período. No Brasil, não há dado publicado de incidência estimada para MM (Inca, 2019), contudo 1917 novos casos foram adicionados no Registro Hospitalar de Câncer brasileiro no ano de 2017 (Inca., 2020). O elevado número de pacientes com MM ilustra a importância do desafio atual de seu tratamento e justifica o volume de estudos com o objetivo de esclarecer sua fisiopatologia e consequentemente desenvolver estratégias terapêuticas curativas mais eficazes (Brody, 2011). Por outro lado, o plasmocitoma solitário possui incidência média de 0.37 para cada 100.000 habitantes nos EUA durante o ano de 2007 (Thumallapally *et al.*, 2017), o que representa uma patologia mais rara, porém progride para MM no mínimo em 10% dos casos (Caers *et al.*, 2018). Curiosamente, apesar de o MM e o PS se originarem da proliferação anômala de plasmócitos clonais, o PS tem um melhor desfecho sobre o tratamento, com sobrevida livre de progressão (SLP) após 5 anos entre 35 a 59% dos casos (Caers *et al.*, 2018). Porém, mais de 50% dos pacientes previamente diagnosticados e tratados para PS se apresentam com MM em até 2 anos (De Waal *et al.*, 2016), sugerindo que aspectos ainda desconhecidos da

fisiopatologia das discrasias plasmocitárias definem os desfechos clínicos heterogêneos em entidades clínicas tão biologicamente semelhantes.

No Brasil, não há, até o momento, dados epidemiológicos ou clínicos robustos de PS; apenas um estudo de 2018 relatou dados clínicos de pacientes com PS de nacionalidade inglesa e brasileira, oriundos da Universidade de São Paulo (USP) (Sharpley *et al.*, 2019). Caracterizar e promover uma melhor compreensão do PS e sua correlação clínica com o MM em âmbito nacional é o primeiro passo na busca por estratégias mais eficazes de diagnóstico e tratamento das discrasias plasmocitárias.

Sendo assim, realizamos a análise retrospectiva clínico-laboratorial de uma série de 42 casos de PS de dois grandes centros de referência em discrasias plasmocitárias no Rio de Janeiro e em São Paulo com o objetivo de iniciar a caracterização desta rara entidade com potencial de elucidar importantes aspectos ainda desconhecidos das discrasias plasmocitárias na população brasileira.

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

O PS é uma patologia rara. De acordo com a base de dados SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), base de dados dos EUA relacionada ao câncer, a incidência no ano de 2007 foi 0,37/100.000 habitantes, um crescimento neste índice comparado a 2005 que foi de 0,34/1000.000. Apesar do aumento do número de casos, assim como as demais discrasias plasmocitárias, o PS continua sendo uma doença incomum (Thumallapally *et al.*, 2017).

Na análise específica de subtipos de PS, o plasmocitoma solitário extramedular (PSE) representa até 4% de todos os casos de MM (Alexiou *et al.*, 1999), enquanto que o plasmocitoma solitário ósseo (PSO) é um pouco mais frequente mas ainda representa menos de 5% do conjunto de MM (Dimopoulos *et al.*, 2000), com certa variação entre os estudos.

Um estudo sueco registrou incidência de 4% de PS, de 4518 discrasias plasmocitárias entre os anos de 2008 a 2014. Os subtipos

encontrados foram 124 pacientes com PSO (3%) e 67 (1%) com PSE (Nahi *et al.*, 2017), dado que reforça a maior presença de PSO dentre os subtipos.

A razão de casos entre homens e mulheres é de quase 2:1 (Ozsahin *et al.*, 2006; Thumallapally *et al.*, 2017), com uma razão de até 4:1 em estudos mais antigos de PSE (Galieni *et al.*, 2000; Venkatesulu *et al.*, 2018). Na população americana, a incidência entre afro-americanos é 1,25 maior que entre caucasianos (Thumallapally *et al.*, 2017).

A idade mediana varia entre 55-60 anos em diversos estudos, consideravelmente menor que a mediana de idade de 65-70 anos do MM (Ozsahin *et al.*, 2006; Thumallapally *et al.*, 2017; Fotiou *et al.*, 2018; Venkatesulu *et al.*, 2018), porém em ambas as patologias a taxa de incidência eleva-se com o avançar da idade, aumento esse possivelmente associado ao progressivo envelhecimento da população mundial (Dores *et al.*, 2009).

## 1.2 CÉLULAS B - LINFÓCITOS B & PLASMÓCITOS

As células B foram assim denominadas nos anos 1950 após a descoberta que células produtoras de imunoglobulinas em aves se originavam na Bursa de Fabricius (Weaver, 2017). Em seres humanos, processo equivalente de diferenciação e maturação das células B se inicia na medula óssea oriundo de células tronco hematopoiéticas multipotentes, diferentemente das células T que também se originam na medula óssea mas migram para o timo para iniciarem o processo de maturação após a formação dos receptores de células T (Abbas, 2017).

O principal receptor das células B é denominado receptor de células B (em inglês *B cell receptors* - BCR). Esta molécula tem um processo de formação complexo, em diversas etapas, e em seu processo final pode ser também chamada de imunoglobulina associada à membrana. É também responsável pelo reconhecimento antigênico da célula, e após processo de ativação celular poderá ser secretada - já com denominação de imunoglobulina. O BCR é formado por 4 proteínas: duas cadeias pesadas idênticas, com o gene localizado no cromossomo 14, e duas cadeias leves idênticas com genes em

dois loci (Figura 1). O isotipo de cadeia leve formada pelo cromossomo 2 denomina-se kappa, enquanto o isotipo formado pelo cromossomo 22 denomina-se lambda. O componente proteico das imunoglobulinas consiste em duas cadeias leves e duas cadeias pesadas idênticas ligadas por interações não covalentes e por pontes dissulfeto intercadeia, conferindo-lhes o formato em Y. Há uma porção denominada constante - ou fragmento cristalizável (Fc) - da imunoglobulina que é oriunda da ligação de partes das duas cadeias pesadas e responsável pela interação com outras imunoglobulinas, moléculas e células. As porções variáveis ou fragmentos de união ao antígeno (*fragment antigen-binding* - Fab) são formadas por dois domínios constantes e dois domínios variáveis, partes da cadeia pesada e toda a molécula de cadeia leve e são responsáveis pela interação com o antígeno. O formato em Y da associação destas quatro cadeias de proteína caracterizam a forma monomérica das imunoglobulinas (Ig), ou anticorpos. Sendo assim, os BCRs imaturos são monômeros de Igs dos tipos M (IgM) ou D (IgD) ligados à membrana de células B (Weaver, 2017).



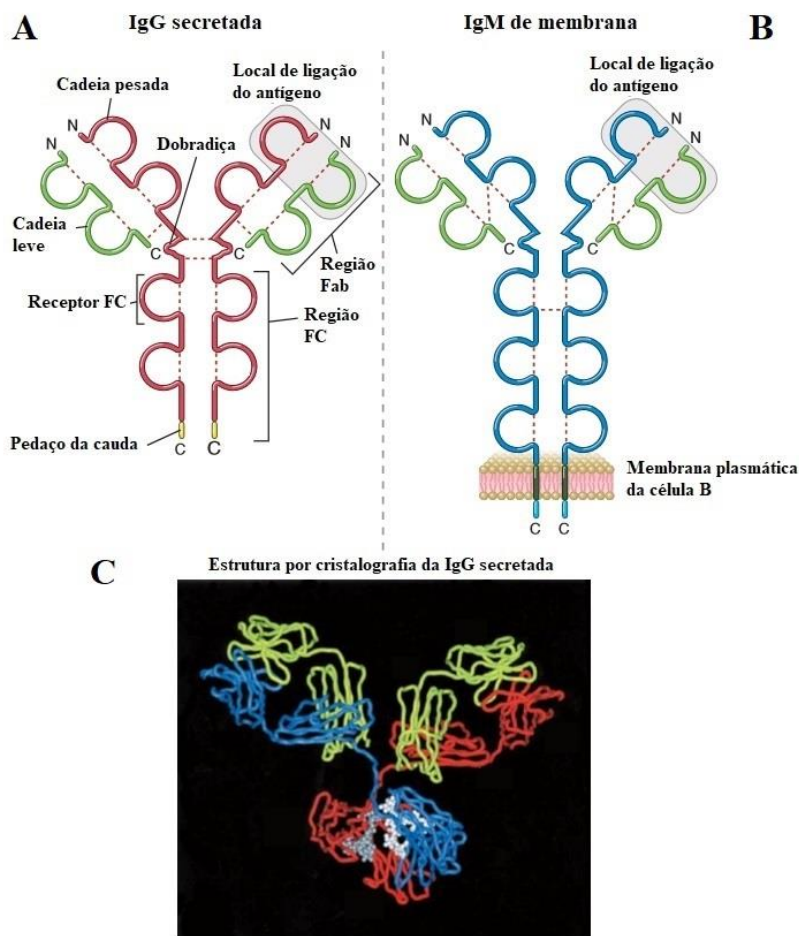


Figura 1.1: Estrutura da molécula de Ig. A figura A representa a Imunoglobulina G (IgG) secretada enquanto a figura B evidencia Imunoglobulina M (IgM) ligada à membrana da célula B. A figura C mostra uma IgG humana revelada por cristalografia por Raio X. As cadeias pesadas estão coloridas de azul e vermelho e as cadeias leves de verde. Figura adaptada de Abbas, A.K. et al, Cellular and Molecular Immunology. Nona edição. Editora Saunders, 2017

Os linfócitos necessitam ter diferentes BCRs com o objetivo de reconhecer uma ampla variedade de antígenos microbianos. E para isto as porções Fab das Igs necessitam ter diferentes estruturas proteicas para obter um amplo repertório de reconhecimento antigênico. Assim, a formação da Ig sofre um fenômeno descrito como recombinação somática. Centenas de segmentos dos genes que formam as Igs realizam combinações aleatórias na formação das porções variáveis da cadeia leve e pesada, resultando em milhões de possíveis combinações genéticas. Conseqüentemente, sítios altamente

específicos de ligação a antígenos em BCRs são formados em sua porção Fab (Figura 1.2) (Abbas, 2017).

A porção constante (Fc) é oriunda do gene C, que possui várias porções gênicas, como  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  e  $\alpha$ . Assim, a Ig possui diferentes isotipos ou classes, alterando a base de sua porção constante, sendo o gene  $\mu$  responsável pela formação da porção Fc da Ig IgM. Os demais genes formam as Fcs dos isotipos IgD, IgG, IgE e IgA, respectivamente. Esta característica é importante pois cada isotipo tem diferentes funções efetoras, como por exemplo a IgA ter alta interação com células de mucosa (Weaver, 2017).

Após a formação do BCR, as células B entram na fase de maturação, caracterizada pela avaliação da funcionalidade dos receptores de antígenos através de dois processos cardinais do processo seletivo de células B: tolerância central e tolerância periférica. Em ambos os processos a célula B imatura não deve reagir com antígenos próprios expostos em diferentes ambientes: na medula óssea (tolerância central) e nos órgãos linfoides secundários (tolerância periférica). Ao ocorrer uma ligação forte do BCR com antígenos oriundos destes ambientes, a célula B pode sofrer uma edição do receptor, com nova formação de BCR e nova tentativa para auto reatividade. Se há nova uma nova reação exacerbada aos antígenos próprios, a célula sofre apoptose, anergia (impossibilitada de ser ativada) ou fica em ignorância imunológica, com baixa expressão de BCR, com rara chance de ser ativada. Após os processos maturativos, sem reatividade forte nos testes de tolerância, os linfócitos B estão aptos a transitar no sistema reticulo-hematopoético afim de exercer todas as suas funções (Abbas, 2017).

O linfócito B maduro durante o percurso pelo sistema imune, ativa-se ao encontrar um antígeno específico ao seu BCR. Ao acoplar uma proteína na porção variável da Ig de membrana, o antígeno será internalizado e processado no citoplasma e posteriormente acoplado ao MHC (*major histocompatibility complex*) de classe II para ser expresso na superfície do linfócito B. Quando o linfócito T - através de seu receptor TCR (*T-cell receptor*) - reconhece o antígeno expresso pelo linfócito B, inicia-se um processo de co-ativação que induz a proliferação do linfócito B e conseqüente migração para o espaço interfolicular e

diferenciação celular para plasmablastos ou células de memória (Figura 1.3) (Abbas, 2017).

As células B - especificamente já transformadas em plasmablastos e plasmócitos - possuem papel central na imunidade humoral adaptativa e são responsáveis pela secreção de imunoglobulinas (Ig), cuja principal função é a neutralização de agentes patogênicos.

As Igs compõem o sistema imune de duas formas distintas:

1. Associada a membrana de células B - receptor da célula B (BCR) – responsáveis pela sinalização intracelular para diferenciação e ativação de células B
2. Forma solúvel – neste estado a Ig tem múltiplas funções como opsonização, neutralização, e ativação do sistema complemento. A Ig pode ser uma molécula intermediária entre o patógeno e as células da imunidade inata, com a função de facilitar a fagocitose, processo denominado de opsonização. A função de neutralização ocorre quando há ligação da Ig ao antígeno agressor, cobrindo a sua superfície efetora. O sistema complemento também pode ser ativado através das Igs. O anticorpo provoca a reação da proteína C1, que desencadeia uma série de ativações proteicas do sistema complemento. A ligação do complexo proteico ao patógeno facilita a opsonização e pode destruir diretamente algumas bactérias com a formação do complexo de ataque à membrana. (Figura 1.2) (Weaver, 2017).

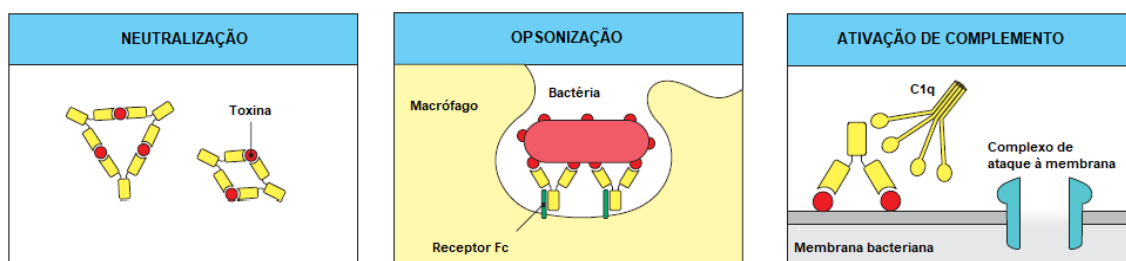


Figura 1.2: Principais funções humorais da Ig. Figura adaptada de Murphy, K. e Weaver C. Janeway's Immunobiology. Nona edição. Editora Garland Science, 2017.

As Igs são secretadas em grande quantidade, e a sua formação sofre dois processos de aprimoramento, em suas duas porções, a fim de melhorar a sua afinidade com antígeno e ter uma melhor resposta efetora. (Abbas, 2017).

Na porção variável da Ig, ocorre o processo de hipermutação somática, caracterizado por mutações nas porções VDJ e VJ. Em consequência, o plasmablasto secreta um grande repertório de Igs, com pequenas alterações em suas porções Fab, na tentativa de otimizar a avidéz da ligação anticorpo-antígeno específico. (Weaver, 2017).

O segundo processo é a troca de classe das Igs que ocorre na região Fc da cadeia pesada. Através da interação dos plasmablastos com citocinas secretadas por outras células da imunidade adquirida e inata, a região Fc sofre um processo de recombinação, o qual trocará irreversivelmente a tradução do gene  $C_{\mu}$  e  $C_{\delta}$  para os demais genes C  $\gamma$ ,  $\alpha$  e  $\epsilon$ . Assim, os plasmablastos podem secretar imunoglobulinas IgE, IgA e IgG adaptando sua função efetora às diferentes situações imunológicas (Weaver, 2017).

Após alguns dias de ativação e secreção de Ig, algumas células B ativadas sofrem apoptose, porém outros plasmablastos seguem suas funções efetoras, reduzem sua proliferação celular, migram para a medula óssea, e assim, passam a ser denominados de plasmócitos. (Weaver, 2017).

Durante o processo efetor dos plasmócitos, há uma intensa proliferação celular, com muitos pontos de quebra do DNA pelo processo de hipermutação somática e troca de classe. Assim, podem ocorrer falhas nos locais de fusão com consequentes mutações e translocações cromossômicas. Se estas falhas ocorrerem em oncogenes como por exemplo o cromossomo 14, ponto de partida para replicação da cadeia pesada das imunoglobulinas, e/ou em *loci* promotores de proliferação celular, pode-se iniciar um processo patológico desencadeante de discrasias plasmocitárias (Kumar *et al.*, 2016).

### 1.3 DISCRASIAS PLASMOCITÁRIAS

As discrasias plasmocitárias são um grupo de patologias que tem em seu processo fisiopatológico de origem a alteração das funções e perda do controle replicativo dos plasmócitos.

Além do processo proliferativo celular, uma característica comum às discrasias plasmocitárias é a secreção de gamopatia monoclonal, uma consequência da produção exacerbada de imunoglobulinas pelos plasmócitos clonais. A Ig patológica é denominada proteína monoclonal ou proteína M pois não realiza sua função de neutralização e não sofre mais as mudanças de repertório em sua porção variável (Kyle e Rajkumar, 2005). Apesar da semelhança fisiopatológica e fenotípica com detecção de proteína monoclonal secretada, as discrasias plasmocitárias possuem diferentes manifestações clínicas, sendo classificadas como várias patologias.

As principais doenças plasmocitárias são: mieloma múltiplo (MM), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), plasmocitoma solitário (PS), macroglobulinemia de Waldenström e Amiloidose AL (*Amyloid light-chain*). A tabela 1.1 evidencia os critérios diagnósticos do MM e das principais discrasias plasmocitárias relacionadas à gamopatia monoclonal revisados pelo grupo de trabalho internacional em mieloma (IMWG) (Rajkumar *et al.*, 2014).

O MM é a doença mais importante das patologias plasmocitárias, pois possui elevada incidência comparada às demais patologias, e por consequência gera maior morbidade e mortalidade. Assim é a patologia plasmocitária mais estudada e principal objeto de comparação entre as demais raras doenças, incluindo o PS.

**Quadro 1.1 – Critérios diagnósticos das principais doenças plasmocitárias pela IMWG**

	<i>Definição</i>	<i>Taxa de progressão</i>	<i>Eventos de progressão primários</i>
<b>MGUS não IgM</b>	Proteína monoclonal sérica (não IgM) < 3g/dL. Presença de < 10% de plasmócitos clonais em medula óssea. Ausência de lesão de órgão-alvo (CRAB).	1% por ano	Mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário, amiloidose (AL, AHL, AH)
<b>MGUS IgM</b>	Proteína monoclonal sérica IgM < 3g/dL. Presença de < 10% de plasmócitos clonais em medula óssea. Ausência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, ou outra lesão de órgão-alvo que pode ser atribuída a desordem linfoproliferativa.	1,5% por ano	Macroglobulinemia de Waldenström, Amiloidose relacionada a imunoglobulinas (AL, AHL, AH)
<b>MGUS de cadeia leve</b>	Razão de CLL alterada (< 0,26 ou > 1.65). Aumento de cadeia leve envolvida condizente (CLL kappa elevado com razão de < 1,65 e CLL lambda elevada com razão < 0,26). Sem expressão de cadeia pesada na imunofixação. Ausência de lesão de órgão-alvo (CRAB) ou amiloidose por desordem plasmocitária. Presença de < 10% de plasmócitos clonais em medula óssea. Proteína monoclonal urinária < 500mg/24h	0,3% por ano	Mieloma múltiplo cadeia leve, Amiloidose AL
<b>Plasmocitoma solitário</b>	Biópsia de lesão solitária óssea ou de partes moles com evidência de plasmócitos clonais. Medula óssea sem evidência de plasmócitos clonais. Inventário ósseo normal e RNM (ou TC) de coluna vertebral e pelve (exceto a lesão primária) Ausência de lesão de órgão-alvo (CRAB) ou outra lesão que pode ser atribuída a desordem linfoproliferativa.	10% em 3 anos	Mieloma múltiplo
<b>Plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo medular</b>	Biópsia de lesão solitária óssea ou de partes moles com evidência de plasmócitos clonais. Presença de < 10% de plasmócitos clonais em medula óssea. Inventário ósseo normal e RNM (ou TC) de coluna vertebral e pelve (exceto a lesão primária) Ausência de lesão de órgão-alvo (CRAB) ou outra lesão que pode ser atribuída a desordem linfoproliferativa.	60% (ósseo) e 20% (partes moles) em 3 anos	Mieloma múltiplo
<b>Amiloidose AL sistêmica</b>	Síndrome sistêmica relacionada à amiloidose (rim, fígado, coração, trato gastrointestinal ou nervo periférico) Coloração vermelho do Congo positiva em qualquer tecido (gordura, aspirado de medula óssea ou biópsia de órgão) Evidência que a amiloidose é relacionada a cadeia leve por exame direto por espectrometria de massa de proteínas ou imunoeletromicroscopia e Evidência de desordem proliferativa plasmocitária monoclonal (proteína monoclonal sérica ou urinária, razão de cadeias leves livres alteradas, ou plasmócitos clonais em medula óssea)	NA	Alguns pacientes podem desenvolver mieloma múltiplo

IMWG= grupo de trabalho internacional em mieloma. MGUS= gamopatia monoclonal de significado indeterminado. AL= amiloidose de cadeia leve. AHL= amiloidose de cadeia pesada. AHL= amiloidose de cadeia leve e pesada. CLL= cadeia leve livre. CRAB= hipercalemia, lesão renal, anemia e lesões ósseas. TC= tomografia computadorizada. RNM= ressonância nuclear magnética.

### 1.3.1 Mieloma múltiplo (MM)

O MM é uma doença caracterizada por acúmulo sistêmico de plasmócitos clonais, com grande heterogeneidade mutacional. A maior parte dos casos é precedida de um espectro assintomático com acúmulo de proteínas monoclonais, mas com infiltração medular plasmocitária menor que 10%. Este estágio inicial é denominado de MGUS (Landgren *et al.*, 2009). A MGUS possui o risco de transformação para MM de 1% ao ano (Kyle *et al.*, 2018). Fatores como proteína M elevada ( $\geq 1,5$  g/dL), níveis abaixo do limite inferior da normalidade das demais imunoglobulinas não clonais (imunoparese), cadeias leves livres elevadas ou o isotipo clonal não-IgG aumentam o risco de transformação de MGUS para MM (Turesson *et al.*, 2014).

A incidência do MM é significativa, com grande variação geográfica e maior incidência em países desenvolvidos (Figura 1.3). (Bray *et al.*, 2018). Representa 1,8% de todas as causas de câncer e 18% de todas as causas de neoplasias hematológicas, sendo a segunda doença linfoproliferativa mais comum, após o linfoma não Hodgkin (Siegel *et al.*, 2019). A prevalência tem aumentado nos últimos anos devido à evolução das ferramentas terapêuticas disponíveis, especialmente o transplante autólogo de medula óssea (TAMO) e novos quimioterápicos (Kumar *et al.*, 2014).

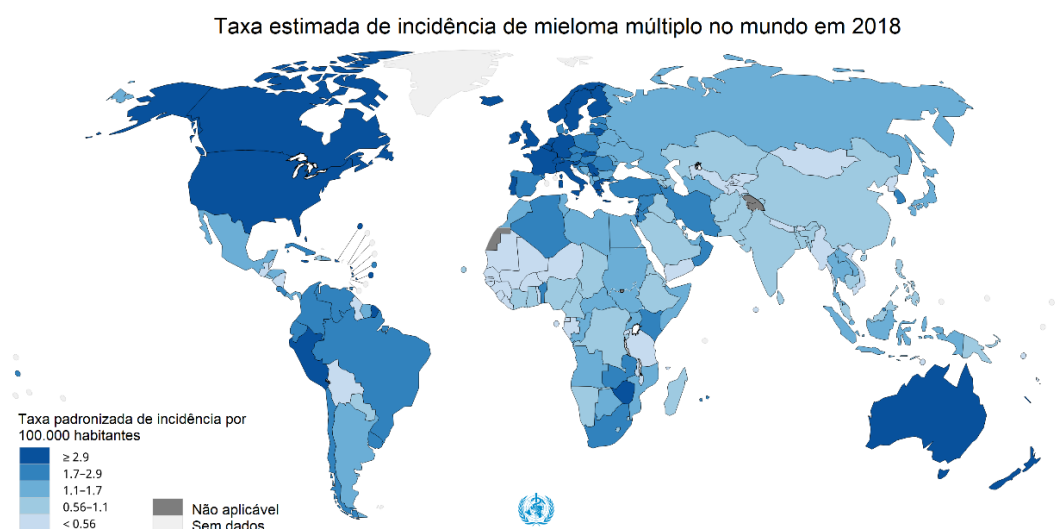


Figura 1.3: taxa estimada de incidência em 2018 em todo o mundo, com graus de incidência em cada país. Gráfico adaptado de informação disponibilizada pela OMS através do site IARC Cancer Base. Disponível no site: <http://gco.iarc.fr/today>

Atualmente o MM é definido pelo acúmulo ( $\geq 10\%$ ) de plasmócitos clonais na medula óssea e a presença de plasmocitoma associado a eventos definidores de mieloma e/ou biomarcadores de malignidade (Tabela 1.2). As alterações orgânicas acometidas pela doença são: hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesões ósseas. São também conhecidas pelo mnemônico CRAB oriundo das quatro lesões supracitadas em inglês (*hypercalcemia, renal failure, anemia, lytic bone lesions*) (Rajkumar, 2016). Infiltração plasmocitária elevada ( $\geq 60\%$ ) em medula óssea (a), cadeias leves livres com razão maior que 100 (b) e duas ou mais lesões líticas  $\geq 5\text{mm}$  de diâmetro vista (c) em ressonância nuclear magnética (RNM) são os biomarcadores recentemente adicionados como critérios diagnósticos pois sugerem, com mais de 80% de precisão, a progressão para MM com lesão em órgão-alvo em menos de 2 anos (Rajkumar *et al.*, 2014).

### Quadro 1.2 - Critérios diagnósticos revisados de mieloma múltiplo

*Medula óssea com  $\geq 10\%$  plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou extramedular e um ou mais eventos definidores de mieloma:*

*Eventos definidores de mieloma:*

*Evidência de lesão de órgão alvo que pode ser atribuída por desordem de células plasmáticas, especificamente:*

- Hipercalcemia: cálcio sérico total  $\geq 11$  mg/dL ou iônico  $> 1$  mg/dL
- Insuficiência renal: clearance de creatinina  $< 40$  ml por minuto ou creatinina sérica  $> 2$  mg/dL
- Anemia: hemoglobina menor que 10 g/dL ou queda de 2 g/dL menor que limite normal
- Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia de esqueleto, TC ou PET-CT

*Qualquer um ou mais dos marcadores de malignidade:*

- Medula óssea com  $\geq 60\%$  de plasmócitos clonais
- Razão da cadeia leve livre patológica sobre não patológica  $\geq 100$
- Estudo de RNM com mais de 1 lesão lítica

TC= Tomografia computadorizada. PET-CT= Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons.

RNM= Ressonância nuclear magnética.



Entre o estágio MGUS, a fase precursora, até a doença clínica com seus eventos definidores há um espectro chamado de mieloma assintomático ou *smoldering*, caracterizado por infiltração clonal plasmocitária maior que 10% na medula óssea sem alterações clínicas CRAB nem biomarcadores de malignidade incluídos no critério de MM. O mieloma assintomático possui uma taxa de progressão para MM de 10% ao ano nos primeiros 5 anos, com redução da chance anual no período posterior (Rajkumar *et al.*, 2014).

São necessários diversos exames para se conseguir estratificar e diagnosticar o MM. A pesquisa laboratorial deve ser iniciada com dosagem de  $\beta_2$ -microglobulina, cálcio sérico, creatinina, desidrogenase láctica (LDH), albumina e proteína C reativa. Já a pesquisa das lesões ósseas deve ser feita preferencialmente pela TC (tomografia computadorizada) de corpo inteiro de baixa dose, podendo ser realizado também pelo inventário ósseo (IO), a RNM (ressonância nuclear magnética) de corpo inteiro ou PET-CT (tomografia computadorizada com emissão de pósitrons). A infiltração plasmocitária é corroborada pelo aspirado de medula óssea com mielograma ou biópsia de medula óssea (BMO) mas também pode ser confirmada por biópsia do plasmocitoma. O aspirado de medula óssea também é utilizado para análise citogenética pelo método de hibridização *in situ* (FISH – *fluorescence in situ hybridization*) com pesquisa das mutações recorrentes da doença, algumas conferindo pior prognóstico tais como t4:14 (translocação do cromossomo 4 com 14), t14:16 e del17p (deleção da porção p do cromossomo 17). Estas mutações são consideradas critérios prognósticos da doença além do valor da albumina e  $\beta_2$ microglobulina em um sistema proposto pelo IWMM denominado de Sistema Internacional de Estadiamento Revisado do MM (R-ISS ou *Revised International Staging System*), vide tabela 1.3 (Palumbo *et al.*, 2015).

### Quadro 1.3 – Estadiamento do mieloma múltiplo

R-ISS		
ESTÁGIO	Critério	Sobrevida em 5 anos
I	B <sub>2</sub> microglobulina < 3,5 mg/L <b>E</b> Albumina ≥ 3,5 g/dL <b>E</b> Risco padrão de anormalidades cromossômicas <b>com</b> LDH normal	82 meses
II	Nem estágio I ou III	62 meses
III	β <sub>2</sub> microglobulina ≥ 5,5 mg/L independentemente do valor de albumina <b>E</b> Anormalidade cromossômicas de alto risco: del17p, t (4:14) ou t (14:16) <b>ou</b> LDH acima do normal	40 meses

R-ISS= sistema internacional de estadiamento revisado.

O tratamento do MM múltiplo é baseado em quimioterapia. O transplante autólogo de medula óssea (TAMO), por ser uma terapia intensa, é utilizado como consolidação apenas nos indivíduos jovens ou com poucas comorbidades. Os inibidores de proteassomas (bortezomibe, ixazomibe e carfilzomibe) e os imunomoduladores (talidomida, lenalidomida e pomalidomida) são as duas classes de medicamentos que mudaram a história natural do mieloma múltiplo; consideradas a espinha dorsal da terapia. Outras drogas de diferentes classes também são eficazes e estão indicadas no tratamento, como elotuzumabe, e daratumumabe, este último já indicado como tratamento de primeira linha, pela sua alta eficácia (Rajkumar, 2018).

Atualmente não há terapia curativa disponível para o tratamento do MM, e em algum momento quase todos os pacientes precisarão de uma segunda linha de quimioterapia. Assim, os estudos atuais têm como foco principal a área molecular, com o objetivo de buscar alterações genéticas relevantes nos plasmócitos clonais e das células de microambiente tumoral, que podem contribuir para o desenvolvimento de novas terapias (Kumar *et al.*, 2017).

#### 1.3.2 Plasmocitoma solitário

O plasmocitoma solitário (PS) é o acúmulo de plasmócitos monoclonais localizados em um único tumor, que não apresenta as

características clínicas do MM e não possui qualquer sinal clínico ou radiográfico de um segundo tumor (Swerdlow Sh, 2017).

O termo plasmocitoma advém da concentração macroscópica de plasmócitos neoplásicos, formando uma tumoração. A massa tumoral pode ser única – plasmocitoma solitário – ou ser parte da doença plasmocitária sistêmica, o MM, estando associado aos eventos definidores de mieloma mencionados anteriormente (Fotiou *et al.*, 2018).

O PS é subdividido em dois subtipos: plasmocitoma extramedular (PSE), ou extra ósseo, e plasmocitoma ósseo (PSO). O PS é denominado extramedular quando o tumor plasmocitário encontra-se em qualquer tecido não-ósseo. (Wiltshaw, 1976). As duas categorias diferenciam-se principalmente pelas suas diferentes localizações e principalmente quanto a resposta à terapia e sobrevida (Fotiou *et al.*, 2018).

#### 1.3.2.1 Dados clínicos e diagnóstico

Os subtipos de PS diferem quanto às manifestações clínicas iniciais. O PSO tem como processo fisiopatológico formar uma lesão lítica com destruição do parênquima ósseo e sensibilização da inervação cortical óssea, o que gera dor e abaulamento local nos pacientes acometidos. Geralmente o fenômeno álgico localiza-se no esqueleto axial, local mais comum de acometimento do PSO, ou é uma dor referida pois com frequência acomete compressão de raízes, plexos nervosos e canal medular, podendo causar incontinências esfinterianas, fraqueza muscular e disestesias (Dimopoulos *et al.*, 2000).

A apresentação clínica do PSE é mais variável. A região mais comumente acometida são os seios paranasais e por conseguinte o sinal clínico mais frequente é abaulamento local que pode ser acompanhado de congestão nasal e dor (Fotiou *et al.*, 2018).

A avaliação do plasmocitoma pode ser feita por diferentes exames radiológicos. No PSO, a TC em baixa dosagem atualmente é o método de escolha para alterações ósseas e detecta lesões líticas de 5 mm. Os novos

métodos radiológicos do estadiamento, como a TC de baixa dosagem, RNM de corpo inteiro ou PET-CT provocaram um aumento significativo de exclusão dos possíveis PS (Dimopoulos *et al.*, 2000). Apenas quando há mais de 30% de destruição das trabéculas ósseas, a lesão lítica é evidenciada na radiografia. Assim, um quarto dos pacientes inicialmente diagnosticados com PSO por inventário ósseo (IO) tinham mais de uma lesão óssea ao realizar estadiamento por RNM, em um estudo de Moulopoulos *et al.*; e dados semelhantes foram descritos por Wilder *et al.* (Moulopoulos *et al.*, 1993; Wilder *et al.*, 2002).

O estudo radiológico de eleição é a RNM nos casos de PSE (Moulopoulos *et al.*, 1993). As lesões extramedulares estão em 85% casos na região de cabeça e pescoço, principalmente nos seios da face, locais que a ressonância possui elevada sensibilidade para análise (Dimopoulos e Hamilos, 2002).

O PET-CT é recomendado para ambos os subtipos de PS, pois detecta lesões líticas relacionadas ao MM com sensibilidade e especificidade de 96% e 78% respectivamente (Lu *et al.*, 2012). Ao ser realizado durante estadiamento inicial de PS, evidencia mais de uma lesão lítica de 33% a 55% dos casos, alterando assim o diagnóstico para MM (Nanni *et al.*, 2008).

Após atestar que se trata de uma única tumoração, a pesquisa patológica é o próximo passo para a definição diagnóstica. O plasmocitoma é caracterizado por infiltrado plasmocitário associado a imuno-histoquímica com restrição de cadeia kappa ou lambda e CD138 positivo. Alterações que confirmam o diagnóstico histológico e a clonalidade plasmocitária respectivamente. A restrição de cadeia kappa está presente na maioria dos casos (Oertel *et al.*, 2019).

A análise medular deve ser realizada como parte do critério diagnóstico. A biópsia ou aspirado de medula óssea com mais de 10% de plasmócitos clonais indicam que a doença é sistêmica, sendo classificada como MM. A ausência de infiltração plasmocitária de medula óssea associa-se ao diagnóstico de plasmocitoma solitário, porém se a presença de plasmócitos clonais for entre 1 a 9%, o paciente é classificado como plasmocitoma solitário

com infiltração mínima de plasmócitos, de acordo com os critério da IMWG (Hill *et al.*, 2014; Rajkumar *et al.*, 2014).

A imunofenotipagem, coletado através do aspirado medular, é o exame de eleição (padrão ouro) para a pesquisa de clonalidade plasmocitária na medula óssea. Porém a imuno-histoquímica analisada através da BMO também pode ser utilizada, especialmente por questões de custo (Caers *et al.*, 2018).

Diversos outros exames laboratoriais são solicitados na avaliação inicial de um paciente com suspeita de MM ou PS. Estudo bioquímico com dosagem de eletrólitos, creatinina, cálcio, imunoglobulinas,  $\beta_2$ microglobulina, hemograma e estudo da proteína M com a solicitação de: imunofixação sérica e urinária, eletroforese sérica e urinária e cadeias leves livres (Kilciksiz *et al.*, 2012). O estudo de proteína monoclonal é positivo entre 24 a 72% dos casos de PS (Soutar *et al.*, 2004). No estudo de Wilder *et al.*, os pacientes apresentaram positividade da proteína monoclonal sérica e urinária em 62% e 13% dos casos, respectivamente, com proteína M não detectável em 25% dos casos. (Wilder *et al.*, 2002). Soutar *et al.* publicaram as principais características clínicas dos pacientes com PS baseados em 5 diferentes estudos publicados entre 1989 a 2002, vide tabela 1.4 (Soutar *et al.*, 2004).

**Tabela 1.4 – Características clínicas dos tipos de PS**

	PSO	PSE
<b>IDADE</b>	55	55
<b>MASCULINO: FEMININO</b>	2:1	3:1
<b>ACOMETIMENTO COMUM</b>	Esqueleto axial	Cabeça e pescoço
<b>PROTEÍNA M</b>	60%	< 25%
<b>TRANSFORMAÇÃO PARA MM</b>	> 75%	< 30%
<b>SOBREVIDA EM 10 ANOS</b>	40-50%	70%

PS= plasmocitoma solitário. PSO= plasmocitoma solitário ósseo. PSE= plasmocitoma solitário extramedular. MM= mieloma múltiplo.

### 1.3.2.2 Fatores prognósticos ao diagnóstico

Os subtipos ósseo e extramedular possuem diferentes prognósticos apesar do mesmo tratamento. De acordo com Ozsahin *et al.*, o PSO possui menor

sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) em 10 anos comparado ao PSE, com taxas de 52% e 25% contra 72% e 55%, respectivamente (Ozsahin *et al.*, 2006). Outros estudos também demonstraram diferença na SLP, mas em SG não demonstraram relevância estatística (Caers *et al.*, 2018). Outro fator relacionado a pior prognóstico em alguns estudos é a idade acima de 60 anos (Katodritou *et al.*, 2014; Thumallapally *et al.*, 2017).

A infiltração clonal mínima medular possui maior taxa de refratariedade ou recaída comparado aos pacientes sem plasmócitos clonais na medula por imunofenotipagem e está presente por volta de 40% dos casos de PS (Warsame *et al.*, 2012; Paiva *et al.*, 2014). Pacientes com clonalidade medular apresentaram SLP de 42% contra 24% em 15 meses quando comparados aos pacientes sem infiltração medular. (Warsame *et al.*, 2012). Os autores Paiva et al e Hill et al também demonstraram que os pacientes que tinham plasmócitos medulares clonais detectados por imunofenotipagem apresentavam pior prognóstico (Hill *et al.*, 2014; Paiva *et al.*, 2014).

O tamanho do tumor mensurado em seu maior diâmetro é outro fator prognóstico observado em alguns estudos. Pacientes com tumores menores que 5 cm tiveram melhor SG, e 100% de remissão da doença contra 38% dos pacientes que apresentam massa de 5 cm ou mais nos estudos de Knobel e Tsang, respectivamente (Tsang *et al.*, 2001; Knobel *et al.*, 2006) Ter a presença de proteína monoclonal ao diagnóstico também implica um cenário de pior desfecho. Cadeias leves livres (*free light chain* – FLC) com razão alterada teve 44% de chance de recaída em 5 anos comparado a 26% nos pacientes com exame normal (Dingli *et al.*, 2006). Reed et al observaram que a presença de proteína M se relacionou a maior taxa de progressão para MM nos pacientes com PSO (Reed *et al.*, 2011).

A angiogênese também foi estudada como um fator prognóstico, e de acordo com Kumar et al, 64% dos pacientes tinham elevada angiogênese e possuíam maior chance de progressão para mieloma múltiplo e menor SLP (Kumar *et al.*, 2003).

### 1.3.2.3 Fatores prognósticos durante acompanhamento

Outro fator laboratorial de pior prognóstico é a persistência da proteína monoclonal após o tratamento. A proteína M pode regredir após a terapia, e pode negativar em até um ano após o tratamento (Knobel *et al.*, 2006; Nanni *et al.*, 2008). Um estudo demonstrou que pacientes com proteína monoclonal positiva, apenas 29% tiveram SLP em 10 anos contra 91% dos pacientes com negativação da proteína monoclonal após terapia (Wilder *et al.*, 2002). Diferença estatística também encontrada no estudo de Liebross *et al.* (Liebross *et al.*, 1998). Dingli *et al.* observaram que a presença de FLC ao diagnóstico e persistência de proteína monoclonal acima de 0,5 g/dL um ano após o tratamento possuem taxa de progressão para MM de 62% em 5 anos com ambos os exames alterados (Dingli *et al.*, 2006). Vários sistemas de pontuação foram criados para classificar o prognóstico dos pacientes, porém não são comumente utilizados na prática clínica (Fotiou *et al.*, 2018).

### 1.3.2.4 Tratamento

O tratamento de primeira linha do plasmocitoma solitário é a radioterapia. Historicamente, esta modalidade foi a terapia de eleição nesta patologia em diversos estudos retrospectivos, e possui taxa de resposta satisfatória em ambos os subtipos (extramedular e ósseo) de PS (Dimopoulos *et al.*, 2000). Outros tratamentos também podem ser empregados, como cirurgia e quimioterapia, e rotineiramente as três modalidades são realizadas em associações, com mais detalhes abaixo.

Apesar do mesmo tratamento instituído em PSE e PSO, o acometimento ósseo, de forma isolada, apresenta maior chance de recaída/refratariedade (Nahi *et al.*, 2017). Os pacientes de PSO com envolvimento mínimo da medula óssea apresentam a mais baixa resposta ao tratamento, com SLP de 15 meses versus 42 meses comparada a pacientes sem infiltração medular (Warsame *et al.*, 2012).

#### 1.3.2.4.1 Radioterapia

A radioterapia é o tratamento de eleição no plasmocitoma solitário, com melhor taxa de resposta isoladamente ou em associação com outros tratamentos (Finsinger *et al.*, 2016). O tratamento radioterápico foi o mais utilizado em primeira linha em diversos estudos retrospectivos, mas com taxa de resposta com SLP em 5 anos variável, entre 35 a 59% (Caers *et al.*, 2018).

Um estudo com 77 pacientes utilizou radioterapia como primeira opção de tratamento em todos os casos. A sobrevida global (SG) em 10 anos foi de 63%, sem diferença estatística entre os subtipos de PS. Porém houve diferença quanto à progressão para MM, com taxa de 67% e 9% de transformação nos pacientes com PSO e PSE, respectivamente (Barzenje *et al.*, 2017).

A dose de radioterapia geralmente empregada no tratamento é no mínimo de 40 grays (Gy), principalmente após um estudo de 1980 reportar menor resposta em doses menores ou iguais a 35 Gy (Mendenhall *et al.*, 1980). Há também a recomendação de irradiar com boa margem de tecido normal e envolver as vértebras normais adjacentes se o acometimento for no esqueleto axial (Liebross *et al.*, 1998).

Doses mais intensas foram testadas, mas não foi demonstrada significância estatística em doses acima de 40 Gy. Apenas um estudo evidenciou que o subgrupo com massa acima de 5cm teve melhor eficácia com doses elevadas (Soutar *et al.*, 2004). Assim, a dose recomendada atualmente é de 40 a 50 Gy, com frações de 1.8 a 2 Gy por dia, durante 4 a 5 semanas (Fotiou *et al.*, 2018).

#### 1.3.2.4.2 Cirurgia

Durante a investigação etiológica do tumor, a retirada total ou parcial da massa por cirurgia é um dos métodos diagnósticos, e como consequência, terapêutico do PS. Porém não é recomendado o tratamento cirúrgico isolado devido à elevada recorrência da doença. Assim, deve ser feita radioterapia em



associação mesmo sem evidência de doença macroscópica (Knobel *et al.*, 2006; Thumallapally *et al.*, 2017).

A maioria dos estudos recomendam a utilização de cirurgia como uma terapia de auxílio apenas para estabilização da coluna, melhora da dor ou se houver comprometimento neurológico pela massa (Durr *et al.*, 1997). O tratamento cirúrgico é realizado antes do início da radioterapia, pois a inflamação causada pelo tratamento radioterápico dificulta a técnica cirúrgica (Soutar *et al.*, 2004).

#### 1.3.2.4.3 Quimioterapia

A associação da quimioterapia ao tratamento radioterápico (padrão ouro) do PS é controversa. No estudo de Holland *et al.* a associação de quimioterapia à radioterapia não alterou o percentual de pacientes que progrediram para MM (Holland *et al.*, 1992), mas retardou o tempo para esta evolução, achado também observado em Mayr *et al.* (Mayr *et al.*, 1990; Holland *et al.*, 1992). Pacientes com PSO tratados com radioterapia associado ao esquema quimioterápico MP (Melfalano e Prednisona) tiveram uma SG de 78% contra 52% dos pacientes tratados com radioterapia isolada, evidenciando melhora na resposta (Aviles *et al.*, 1996). Contudo Ozsahin *et al.* publicaram que 33 dos 258 pacientes fizeram uso de quimioterapia combinada com radioterapia, com diferentes esquemas contendo melfalano, vincristina, doxorrubicina e outros fármacos, sem evidenciar diferença em SLP e SG (Ozsahin *et al.*, 2006).

Os estudos prévios com uso de quimioterapia concomitante à radioterapia não representam a realidade da terapia atual, pois utilizaram fármacos menos efetivos que os disponíveis em primeira linha no presente momento (Fotiou *et al.*, 2018). Katodritou *et al.* em análise retrospectiva, utilizou fármacos mais modernos como o bortezomibe e imunomoduladores, e também não obteve diferença estatística em SG ou SLP (Katodritou *et al.*, 2014). Porém, um estudo recente comparou radioterapia isolada versus o uso concomitante de Rd (lenalidomida e dexametasona) e radioterapia, com melhora em SLP (81%

contra 48%, p= 0.02) e progressão livre de MM (100% contra 77% p= 0.047) em 5 anos nos 19 pacientes tratados com terapia combinada (Mignot *et al.*, 2019).

Na prática clínica, alguns experts fazem tratamento quimioterápico associado à radioterapia em pacientes com fatores de mal prognóstico ou com sinais clínicos de doença após radioterapia (Fotiou *et al.*, 2018).

### 1.3.2.5 Avaliação de resposta

Não há uma diretriz abordando especificamente o seguimento do plasmocitoma solitário (Caers *et al.*, 2018). O IMWG em sua publicação de avaliação de resposta não possui uma análise especificamente para PS (Kumar *et al.*, 2016). Porém um método de avaliação foi criado pela diretriz europeia baseado em duas classificações: o RECIST (*New response evaluation criteria in solid tumours*), critério idealizado para tumores sólidos, e o critério de avaliação de MM do IMWG. Adaptação exposta na tabela 1.5 (Durie *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2016; Caers *et al.*, 2018):

**Tabela 1.5 - Definição de resposta de tratamento**

RESPOSTA COMPLETA (RC)	Desaparecimento completo da anormalidade anteriormente observada na imagem radiográfica. Em pacientes com plasmocitoma secretor, também é necessária a negatização da proteína M. Em pacientes com PSO, as anormalidades em MM e TC devem regredir ou estabilizar durante 1 ano para ser considerado RC.
RESPOSTA PARCIAL MUITO BOA (VGPR)	RC pela imagem radiológica, porém apresenta imunofixação positiva ou $\geq 90\%$ de redução da proteína monoclonal sérica ou $< 100$ mg/24h de proteína monoclonal urinária.
RESPOSTA PARCIAL (RP)	A queda de $\geq 50\%$ de proteína M sérica ou urinária. Se PS não secretor, é necessário exame radiológico. Se PSE, redução de 30% do diâmetro da lesão.
DOENÇA ESTÁVEL (DE)	Ausência de redução da lesão o suficiente para ser RP, mas não preenche critério para DP.
PROGRESSÃO DE DOENÇA (PD)	Surgimento de novas lesões, ou aumento pelo menos de 20% no tamanho da lesão já existente, ou aparecimento de lesões definidoras de MM ou elevação da proteína M em 25%.

PSO= plasmocitoma solitário ósseo. RNM= ressonância nuclear magnética. TC= tomografia computadorizada. MM= mieloma múltiplo.

A mineralização de 50% do tecido ósseo ou esclerose no local, é utilizada como critério de avaliação da resposta radiológica ao tratamento (Liebross *et al.*, 1998). Porém frequentemente não há uma reestruturação parenquimatosa exuberante, mesmo com melhora clínica e negatificação histopatológica. Métodos radiológicos clássicos como radiografia, TC e RMN, não trazem uma atividade metabólica do local como a RMN com difusão e PET-CT, apresentando menor acurácia para o seguimento após tratamento. (Liebross *et al.*, 1998). Assim, o PET-CT torna-se o exame de eleição para avaliação de resposta, porém deve ser levado em conta que pequenas captações podem representar inflamações crônicas devido ao remodelamento ósseo (Caers *et al.*, 2018).

Um fator que pode falsamente avaliar o paciente como refratário é a manutenção dos sintomas no local do plasmocitoma. Queixas residuais podem significar sequelas neurológicas devido a destruição óssea e de estruturas próximas no local. Neste casos em que há dúvida da remissão da doença, a conduta é realizar nova biópsia da lesão para confirmar sua ausência (Soutar *et al.*, 2004).

Um método de acompanhar a resposta dos pacientes é a negatificação da proteína monoclonal nos pacientes com positividade prévia ao diagnóstico (Rajkumar *et al.*, 2011). A proteína M pode reduzir e até negativar anos após o tratamento, sendo recomendado uma avaliação com eletroforese e imunofixação sérica e urinária após 1 ano da terapia (Dingli *et al.*, 2006). Alguns pacientes ainda preservam proteína monoclonal, mas não necessariamente representa não resposta ao tratamento, e sim recebem a classificação de MGUS (Soutar *et al.*, 2004). No estudo de Liebross *et al.* aproximadamente 50% dos pacientes com PSO não negativaram proteína monoclonal após tratamento, especialmente os pacientes que apresentaram mais de 1g/dL de proteína M ao diagnóstico (Liebross *et al.*, 1998).

O parâmetro mais confiável da proteína M, portanto, é observar seu aumento, indicando uma provável recaída. Uma nova avaliação radiológica e medular deve ser realizada para novo estadiamento e confirmação do retorno do PS ou progressão para MM (Caers *et al.*, 2018).

### 1.3.2.6 Desfecho

A sobrevida global (SG) mediana dos pacientes com PS é variada, principalmente quando é comparado PSO e PSE. Quando há acometimento extramedular, aproximadamente 2/3 terão sobrevida acima de 10 anos (Reed *et al.*, 2011; Kilciksiz *et al.*, 2012). Os pacientes com apresentação da doença óssea, possuem uma SG em 10 anos com grande variação, entre 45-68% nos diversos estudos (Kilciksiz *et al.*, 2012). Os casos que tiveram uma rápida transformação para MM provavelmente tinham infiltrações clonais ocultas ao diagnóstico (Dimopoulos *et al.*, 2000). Caers *et al.* publicaram um resumo com os desfechos dos principais estudos já publicados, apresentado na tabela 1.6 (Caers *et al.*, 2018).

Aproximadamente 10% dos pacientes diagnosticados com PS sem clonalidade medular terão a transformação para MM em 3 anos. Nos casos em que há um pequeno percentual de plasmócitos na medula, irão progredir para MM em 3 anos, 60% e 20% dos casos de pacientes com PSO e PSE respectivamente (Caers *et al.*, 2018). Além da progressão para MM, um percentual dos casos há recaída no mesmo local previamente acometido ou um plasmocitoma em novo local. A radioterapia é a terapia indicada para recorrência de PS em outra topografia ou se houver retorno do plasmocitoma em mesmo local após 2 anos do primeiro tratamento radioterápico (Fotiou *et al.*, 2018).

O plasmocitoma solitário apresenta um desfecho variável, devido aos poucos estudos com alto nível de evidência sobre tratamento e fatores prognósticos. Novas pesquisas são necessárias com objetivo de separar os diferentes subgrupos para fornecer uma terapia mais individualizada. A confirmação dos fatores de mal prognóstico com casuísticas robustas e a inclusão de quimioterapia nos pacientes com sinais de pior desfecho é uma hipótese que deve ser corroborada (Caers *et al.*, 2018).

**Tabela 1.6 - Desfecho nos pacientes com PS**

AUTOR	N	RECORRÊNCIA		SG % EM ANOS	SLP % EM ANOS
			LOCAL		
<b>NAHI ET AL</b> <i>(Nahi et al., 2017)</i>	Total	191	NR	53% (8 anos)	NR
	PSO	124	NR	56% (8 anos)	NR
	PSE	67	NR	51% (8 anos)	NR
<b>DE WAAL ET AL</b> <i>(De Waal et al., 2016)</i>	Total	76	0%	68% (10 anos)	56% (5 anos)
	PSO	50	0%	64% (10 anos)	38% (5 anos)
	PSE	26	0%	77% (10 anos)	93% (5 anos)
<b>KATODRITOU ET AL</b> <i>(Katodritou et al., 2014)</i>	Total	97	NR	78% (10 anos)	43% (10 anos)
	PSO	65	NR	69% (10 anos)	40% (10 anos)
	PSE	32	NR	86% (10 anos)	50% (10 anos)
<b>REED ET AL</b> <i>(Reed et al., 2011)</i>	Total	84	8%	78% (5 anos)	47% (5 anos)
	PSO	59	3%	76% (5 anos)	56% (5 anos)
	PSE	25	20%	85% (5 anos)	30% (5 anos)
<b>KICIKSIZ ET AL</b> <i>(Kilciksiz et al., 2008)</i>	Total	80	6%	73% (10 anos)	NR
	PSO	57	6%	68% (10 anos)	NR
	PSE	23	5%	89% (10 anos)	NR
<b>OZSAHIN ET AL</b> <i>(Ozsahin et al., 2006)</i>	Total	258	14%	55% (10 anos)	35% (10 anos)
	PSO	206	14%	52% (10 anos)	28% (10 anos)
	PSE	52	14%	72% (10 anos)	74% (10 anos)
<b>TSANG ET AL</b> <i>(Tsang et al., 2001)</i>	Total	46	17%	65% (8 anos)	50% (8 anos)
	PSO	32	22%	NR	36% (8 anos)
	PSE	14	7%	NR	84% (8 anos)
<b>LIEBROSS ET AL</b> <i>(Liebross et al., 1998)</i>	PSO	57	4%	50% (10 anos)	47% (10 anos)
<b>LIEBROSS ET AL</b> <i>(Liebross et al., 1999)</i>	PSE	22	7%	68% (10 anos)	50% (10 anos)

PS= plasmocitoma solitário. SG= sobrevida global. SLP= sobrevida livre de progressão. PSO= plasmocitoma solitário ósseo. PSE= plasmocitoma solitário extramedular. NR= não relatado.

No Brasil, há pouca pesquisa e conhecimento sobre os aspectos clínicos do PS na população brasileira. Este trabalho a seguir disponibiliza mais dados desta patologia em dois centros brasileiros afim de comparar com o conhecimento atualmente fornecido pela literatura.

## **2. HIPÓTESE E OBJETIVO**

### **2.1 Hipótese**

Os sistemas de saúde encontrados nos EUA e Europa são diferentes em comparação com o Brasil, o que traz mudanças na avaliação e tratamento dos pacientes com plasmocitoma solitário. A hipótese deste projeto é que os pacientes com plasmocitoma solitário no atual estudo tenham um pior desfecho em comparação com demais publicações internacionais.

### **2.2 Objetivo geral**

O objetivo principal desse projeto de pesquisa é caracterizar o perfil clínico e terapêutico dos pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário tratados no INCA e Hospital São Paulo (UNIFESP) de 1997 a 2016.

### **2.3 Objetivos Específicos**

- Descrever os dados demográficos, laboratoriais, topográficos e de tratamento dos pacientes com plasmocitoma solitário;
- Analisar os fatores prognósticos, sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e tempo de progressão até MM;

### 3. JUSTIFICATIVA

Em revisão da literatura através de pesquisa nos bancos de dados Pubmed e Cochrane realizada em novembro de 2019 com uso dos termos MeSH “*plasmacytoma*” e “*plasmacytomas*”, não foi encontrado nenhum trabalho científico sobre as características desta doença na população brasileira isoladamente.

A ausência de um estudo nacional sobre a doença evidencia a escassa produção científica sobre o tema no Brasil e América Latina. Os estudos retrospectivos multicêntricos estão concentrados na Europa e América do Norte, com pouca informação demográfica e terapêutica sobre os pacientes com PS nos outros continentes. Assim, não há padrão nacional estabelecido para a condução prognóstica e terapêutica do PS, diferentemente da patologia relacionada (MM) que teve uma diretriz nacional publicada em 2015.

O presente estudo tentará expor as peculiaridades do processo investigativo, laboratorial e terapêutico nas instituições públicas brasileiras envolvidas, demonstrando através de uma coorte retrospectiva a realidade do manejo clínico instituído. Além disto, o desfecho dos pacientes pode demonstrar diferentes aspectos sobre o PS no Brasil, evidenciando se o tratamento realizado é eficaz, com SG e SLP semelhantes quando comparados com estudos internacionais já publicados.

Sendo assim, a análise dos parâmetros clínico-terapêuticos do presente estudo revela aspectos fundamentais no entendimento do PS em uma casuística brasileira.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte retrospectiva utilizando os dados demográficos, laboratoriais, histopatológicos e clínicos de pacientes com plasmocitoma solitário do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e do Hospital São Paulo/UNIFESP, localizados nas cidades do Rio de Janeiro e de São Paulo, respectivamente. O período analisado foi de 1997 a 2016.

### 4.2 CONTEXTO

As informações demográficas e clínicas ao diagnóstico foram obtidas através dos prontuários de pacientes diagnosticados com plasmocitoma solitário cadastrados. O diagnóstico de plasmocitoma solitário foi estabelecido por biópsia de lesão solitária óssea ou de partes moles com evidência de plasmócitos clonais, e medula óssea com menos de 10% de plasmócitos clonais. O estadiamento radiológico não deveria apresentar nenhuma lesão adicional à lesão primária e ter ausência de lesão de órgão-alvo (CRAB) ou outro achado que pode ser atribuído a desordem linfoproliferativa (De Waal *et al.*, 2016). Foram selecionados 31 casos.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de plasmocitoma solitário registrados no período de 01/01/1997 a 31/12/2016 no INCA e de 01/01/2207 a 31/12/2016 no Hospital São Paulo/UNIFESP.

### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com menos de 18 anos de idade.



#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Projeto aprovado pelo comitê de ética do Instituto Nacional do Câncer sob o número 83077518.3.0000.5274 e título Plasmocitoma Solitário: Análise Genética e Parâmetros Clínico-Terapêuticos De Um Centro Brasileiro.

#### 4.6 PROCEDIMENTOS

As informações demográficas e clínicas ao diagnóstico de todos os pacientes foram obtidas a partir do preenchimento de formulário de pesquisa clínica (CRF) utilizando-se a plataforma Openclinica versão 3.14 (<https://www.openclinica.com>).

No INCA, a coleta dos dados para fomentar o formulário foi obtida dos prontuários de pacientes com diagnóstico cadastrado com CID (Classificação Internacional de Doenças) versão 10 de números C90.0 e C90.2 referentes à MM e plasmocitoma, respectivamente. Como não há CID 10 específico de plasmocitoma solitário, os casos foram obtidos pela análise de todos os casos de MM de 1997 a 2016 através do sistema de informações hospitalares, banco de dados do departamento de hematologia, patologia e banco de dados do serviço de radioterapia.

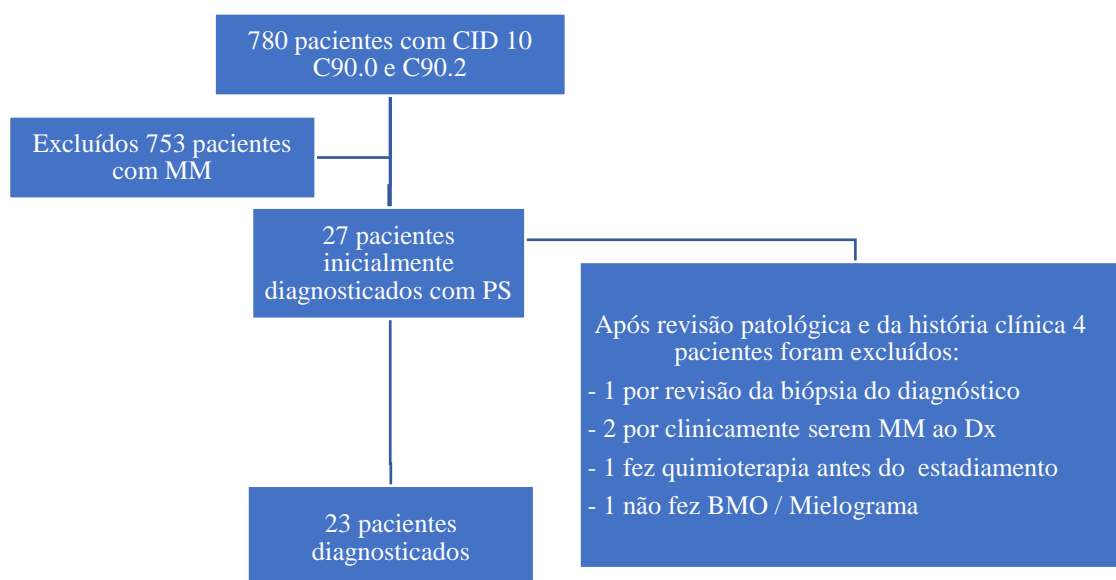


Figura 4.1: organograma do processo de inclusão de pacientes no INCA.

No Hospital São Paulo, a coleta de dados foi obtida através do registro sistemático de pacientes atendidos pelos médicos do departamento de oncologia clínica e experimental desde 01/01/2007 até 31/12/2016. Não houve outra fonte de busca de pacientes com PS nesta instituição. Foram contabilizados 10 pacientes no total, porém 2 pacientes foram excluídos ao não ser disponibilizado em prontuário informações sobre o estadiamento, restando 8 pacientes. Todos os pacientes que ainda são acompanhados em consultas regulares, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

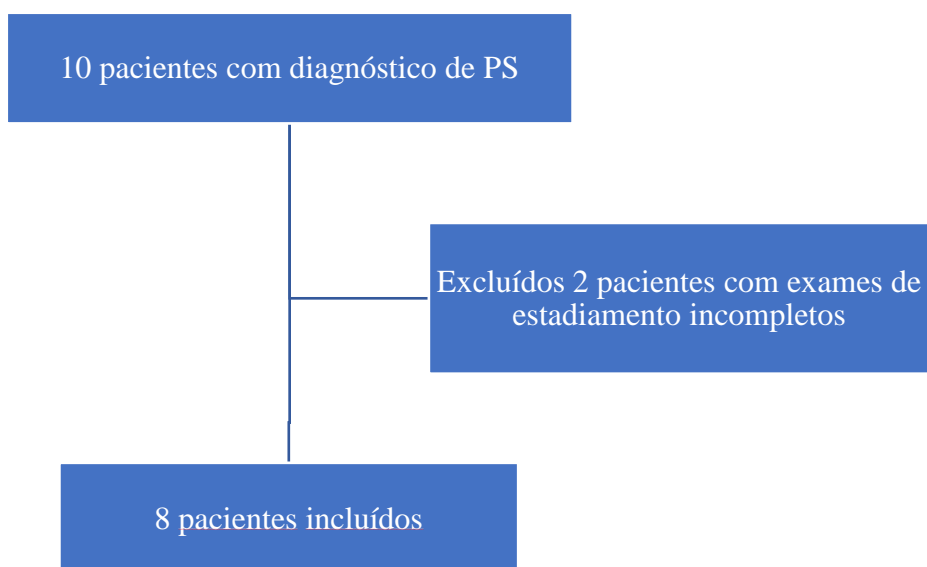


Figura 4.2: organograma do processo de inclusão de pacientes no HSP.

#### 4.7 COLETA DE DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E VARIÁVEIS ESTUDADAS

Os seguintes dados foram coletados a partir de banco de dados e análise de prontuários médicos e inseridos na ficha clínica eletrônica (*case report form - CRF*):

#### Dados demográficos:

- Idade ao diagnóstico de câncer: data do diagnóstico subtraído da data de nascimento completa. Na análise estatística foi considerada variável contínua.
- Raça/cor da pele: informação registrada na matrícula hospitalar, conforme atributos adotados pelo IBGE que classificam raça/cor nas seguintes categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena autorreferidas.
- Sexo: sexo biológico masculino ou feminino.

#### Dados do indivíduo:

- Escala de performance ou Performance Status (PS) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): escala para quantificar a funcionalidade do paciente. Avalia se o indivíduo possui habilidade para realizar atividades comuns da vida diária e cuidar de si mesmo sem ajuda de terceiros. A escala pontua de 0 a 4, com as definições na tabela 4.1 abaixo (Zubrod *et al.*, 1960):

**Quadro 4.1 - Escala de performance ECOG**

0	Atividade normal
1	Possui sintomas, mas realiza atividades por conta própria
2	Permanece acamado por menos de 50% do tempo
3	Permanece acamado por mais de 50% do tempo
4	Não consegue sair da cama

ECOG= *Eastern Cooperative Oncology Group*.

#### Dados específicos do PS:

- Data da confirmação diagnóstica de câncer: considerada a data da biópsia realizada nas instituições analisadas.
- Estadiamento clínico: avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do tratamento, para confirmar que há um único plasmocitoma. O estadiamento poderia ser feito por inventário ósseo (IO), RNM corpo inteiro, PET-CT ou TC corpo inteiro

- Restrição de cadeia kappa ou lambda: variável que se refere ao subtipo de proteína de superfície. Este processo é obtido ao fazer teste imunohistoquímica na biópsia do plasmocitoma. São adicionados em lâminas juntamente com cortes da biópsia, anticorpos contra proteínas kappa ou lambda com corantes associados. Os anticorpos ligam-se as proteínas kappa ou lambda expressas nos plasmócitos, sendo possível observar por microscópio ótico.
- Proteína M: proteína monoclonal pode estar presente ao ser solicitado imunofixação de proteínas séricas e urinárias e eletroforese de proteínas séricas e urinárias. Se apenas um dos quatro exames vier positivo, paciente possui proteína M. Será considerado negativo na ausência de proteína M em todos os quatro exames preconizados. O restante será definido como não avaliado.
- Tipo de plasmocitoma solitário: PS ósseo ou extramedular. Considerado ósseo se avaliação radiológica informava provável origem ou epicentro do plasmocitoma na matriz óssea com destruição trabecular associada. Foi considerado plasmocitoma extramedular quando havia massa fora da topografia óssea ou se tinha contado ósseo porém sem destruição de sua trabecular.
- Localização do plasmocitoma: subdividido em ósseo ou extramedular.
  - As localizações mais frequentes do PSE são: via aérea superior, extremidades, linfonodo, estômago, fígado, testículo, pelve e mediastino.
  - As localizações mais frequentes do PSO são: pelve, vértebra, esterno e costelas, escápula, crânio, face e extremidades.
- Tamanho tumor: medida em centímetros do plasmocitoma no momento do diagnóstico.
- Percentual de infiltração plasmocitária: análise por imunofenotipagem de aspirado de medula óssea (marcadores utilizados ficaram à critério de cada centro participante) ou BMO com presença de plasmócitos visualizados por exame histológico e de imuno-histoquímica com presença de CD138 ou restrição de cadeia kappa e lambda. Se a análise apresentar de 1 a 9% de

plasmócitos clonais, foi considerado que paciente possui plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo.

- Terapia de 1ª linha realizada: as opções foram quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Existem pacientes que utilizaram mais de uma opção como por exemplo cirurgia e radioterapia.
- Cirurgia: caso realizada, se foi considerada primeira ou segunda linha de tratamento. Data de realização, e se a ressecção foi total ou parcial.
- Radioterapia: caso realizada, se foi considerada primeira ou segunda linha de tratamento. Data de início e término, se houve redução, atraso ou interrupção da terapia. O atraso foi contabilizado ao ter interrupção por mais de 4 dias do tratamento.
- Quimioterapia: procedimento foi realizado ou não, como primeira ou segunda linha de tratamento e protocolo utilizado. Data de início e término e se houve redução de dose.
- Resposta ao tratamento após primeira linha: avaliação radiológica do tumor após tratamento instituído. Dividido em 4 situações clínicas ou não relatado, vide tabela 4.2:

**Tabela 4.2 – Critérios de resposta após tratamento**

<b>Resposta completa</b>	Desaparecimento da lesão lítica ou ausência de atividade metabólica no local do PS
<b>Resposta parcial</b>	Redução de 50% ou mais do tamanho ou atividade da lesão
<b>Doença estável</b>	Redução menor de 50% do tamanho ou atividade da lesão ou não teve mudança
<b>Progressão de doença</b>	Aumento do tamanho ou metabolismo do tumor

PS= plasmocitoma solitário.

- Proteína monoclonal avaliada após 1 ano: presença ou não de proteína monoclonal após 1 ano do fim do tratamento de 1ª linha utilizado.
- Recidiva após tratamento de 1ª linha subdividida em três categorias:
  - Recidiva local: aumento da lesão do plasmocitoma em mesmo local de origem, ou se há retorno da sintomatologia com confirmação histológica de plasmócitos clonais na topografia.

- Recidiva à distância: aparecimento de um novo plasmocitoma solitário em outro local.
- Progressão para MM: início dos eventos definidores de mieloma como aparecimento de anemia ou presença de mais de uma lesão lítica.
- Terapia de 2ª linha realizada: opções iguais a primeira linha (quimioterapia, radioterapia e cirurgia).
- Data da última consulta registrada na unidade hospitalar.
- Óbito: data do óbito, e se foi relacionado ou não ao PS.

#### 4.8 DESFECHO

O desfecho principal será o tempo até o óbito ou última consulta, denominado de sobrevida global. Outros desfechos avaliados foi o tempo até a primeira recaída ou sobrevida livre de progressão (SLP), e SLP até o paciente apresentar MM.

#### 4.9 MÉTODO ESTATÍSTICO

A análise exploratória foi realizada pela descrição de médias e medianas para as variáveis quantitativas, com a realização do teste de Shapiro para verificar a hipótese nula de normalidade. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Para fins de melhor visualização dos dados analisados, foram empregados tabelas e gráficos.

As análises de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier, e quando aplicável as curvas foram comparadas pelo teste de Log-rank. P-valores <0,05 indicaram testes estatisticamente significativos. Devido ao baixo número de pacientes e eventos, não foi realizada análise multivariada.

As análises estatísticas foram realizadas no software R versão 3.6.1, utilizando os pacotes tidyverse, survival e survminer.

## 5. RESULTADOS

No período analisado, foram incluídos 31 pacientes das duas instituições participantes, com 23 pacientes oriundos do INCA e 8 do Hospital São Paulo/UNIFESP (HSP). A tabela 5.1 evidencia as principais características clínicas separadas pelos subtipos de PS (PSO e PSE) e seu total, sem diferença estatística entre os subgrupos. As diferenças clínicas entre as instituições também não apresentaram significância estatística (anexo 01).

A localização mais comum nos pacientes com PSO foi o esqueleto axial (vertebras e pelve) em 67% dos casos, e nos pacientes com PSE a localização mais comum foram as vias aéreas superiores com 71%.

A idade teve uma mediana de 54 anos, porém foi categorizada com valor de corte de 60 anos baseado nos demais trabalhos publicados como um fator de mau prognóstico (Katodritou *et al.*, 2014; Thumallapally *et al.*, 2017).

**Tabela 5.1 – Características clínicas dos subtipos de PS**

	<i>PSO</i>	<i>PSE</i>	<i>TOTAL N (%)</i>
PACIENTES	24	7	31 (100%)
<i>IDADE</i> <sup>α</sup>			
≥ 60 ANOS	10	3	13 (42%)
< 60 ANOS	14	4	18 (58%)
<i>SEXO</i> <sup>γ</sup>			
MASCULINO	13	5	18 (58%)
FEMININO	11	2	13 (42%)
<i>RESTRIÇÃO DE CADEIA</i> <sup>δ</sup>			
KAPPA	13	4	17 (55%)
LAMBDA	7	3	10 (32%)
<i>ESCALA DE PERFORMANCE</i> <sup>ε</sup>			
0 A 2	21	7	28 (90%)
3 E 4	3	0	3 (10%)
<i>TAMANHO TUMOR</i> <sup>ψ</sup>			
≤ 5 CM	4	1	5 (16%)
> 5 CM	3	4	7 (23%)

PS: plasmocitoma solitário. PSO: plasmocitoma solitário ósseo. PSE: plasmocitoma solitário extramedular. α: p= 0,90 (Teste de qui quadrado de Pearson). γ: p= 0,66 (Teste exato de Fisher). δ: p= 0,71 (Teste exato de Fisher). ε: p= 1 (Teste exato de Fisher). ψ: p= 0,29 (Teste exato de Fisher).

O tamanho do plasmocitoma foi mensurado em 12 pacientes, com mediana de 6 cm, e entre os avaliados, 42% (5) eram  $\leq 5$  cm e 58% (7)  $> 5$  cm.

Ao diagnóstico, cinco pacientes tiveram proteína M devidamente mensurada. Destes, dois pacientes tinham proteína monoclonal mensuráveis (IgG) e os demais 3 pacientes apresentaram resultados negativos. Os pacientes que apresentaram IgG clonal ao diagnóstico tiveram diferentes desfechos. Um não teve progressão de doença e perdeu acompanhamento em 2015. O segundo paciente teve progressão para plasmocitoma em outro sítio quatro anos após terapia.

As modalidades de tratamento instituídas foram enumeradas na tabela 5.2. Cabe salientar que a maioria (94%) dos pacientes realizaram radioterapia como tratamento de primeira linha de forma isolada (74%) ou combinada (20%).

**Tabela 5.2 – Tratamentos de 1ª linha**

<i>TRATAMENTO 1ª LINHA</i>	<i>PSO</i>	<i>PSE</i>	<i>N (%)</i>
<i>Radioterapia isolada</i>	18	5	23 (74)
<i>Radioterapia + cirurgia</i>	2	1	3 (10)
<i>Radioterapia + quimioterapia</i>	2	1	3 (10)
<i>Cirurgia isolada</i>	2	0	2 (6)
<i>Quimioterapia isolada</i>	0	0	0 (0)
<i>Dose de radioterapia</i>			
<i>&gt; 40 Gy</i>	13	7	20 (69)
<i>≤ 40 Gy</i>	8	0	8 (28)
<i>Não relatado</i>	1	0	1 (3)
<i>Quimioterapia realizada</i>			
<i>MP</i>	1	0	1 (33)
<i>CTD</i>	0	1	1 (33)
<i>Dexametasona isolada</i>	1	0	1 (33)

PSO= plasmocitoma solitário ósseo. PSE= plasmocitoma solitário extramedular. Gy= grays. MP= melfalano e prednisona. CTD= ciclofosfamida, talidomida e dexametasona.

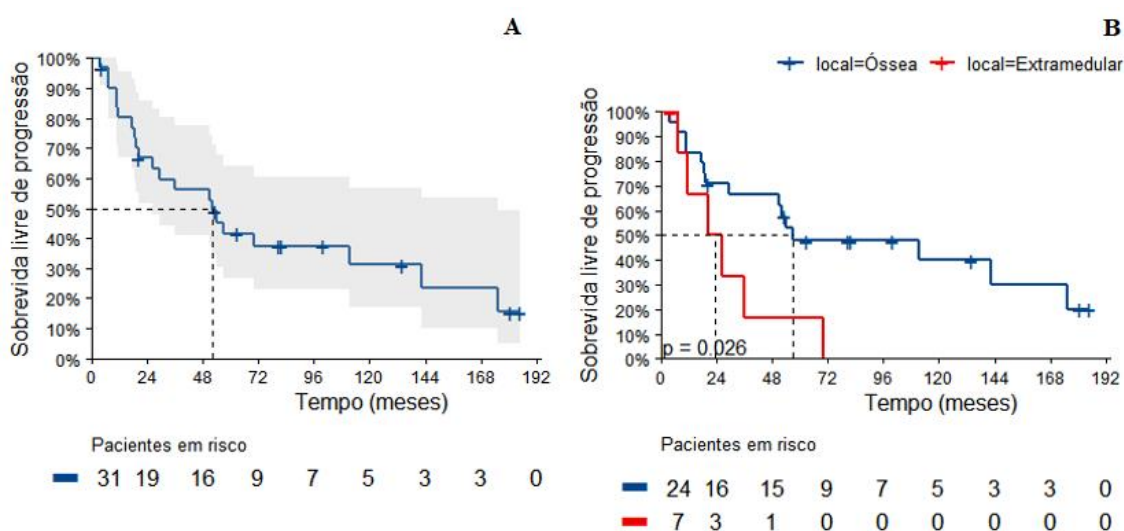
A proteína monoclonal após 1 ano de tratamento foi avaliada em 2 pacientes, e ambos com resultado negativo. Dos pacientes avaliados, nenhum



apresentava pesquisa de proteína monoclonal ao diagnóstico. A resposta após tratamento de primeira linha foi relatada em apenas 3 pacientes. Dois tiveram resposta completa, porém um teve recidiva posterior. O terceiro paciente teve progressão de doença logo após o término do tratamento inicial.

O período de seguimento mediano foi de 6,8 anos, com mediana de 6,8 anos no INCA e 5,5 anos no HSP.

Após o tratamento de primeira linha, 21 dos 31 pacientes (64%) tiveram progressão de doença com recidiva de plasmocitoma (10) ou progressão para MM (11). Os pacientes com PSE tiveram progressão em 6 casos (85%), com 2 casos com progressão para MM. Já entre os 24 pacientes com PSO, quinze (62%) pacientes tiveram progressão da doença, e destes 9 sofreram transformação para MM. A sobrevida livre de progressão em ambos os grupos foi de 41% em 5 anos e 31% em 10 anos, com mediana de 4,3 anos (Figura 5.1 A). Os pacientes com PSE apresentaram SLP em 5 anos em 16% dos casos enquanto nos pacientes com PSO a SLP foi de 47% ( $p= 0,026$ ) (figura 5.1 B). A SLP até transformação para MM foi de 66% em 5 anos e 55% em 10 anos (Figura 5.2 A). Pacientes com PSE e PSO apresentaram a mesma frequência de SLP (66%) em 5 anos ( $p= 0,9$ ) (Figura 5.2 B).



Figuras 5.1: sobrevida livre de progressão em ambos os grupos (A) e em pacientes com PSE e PSO (B).

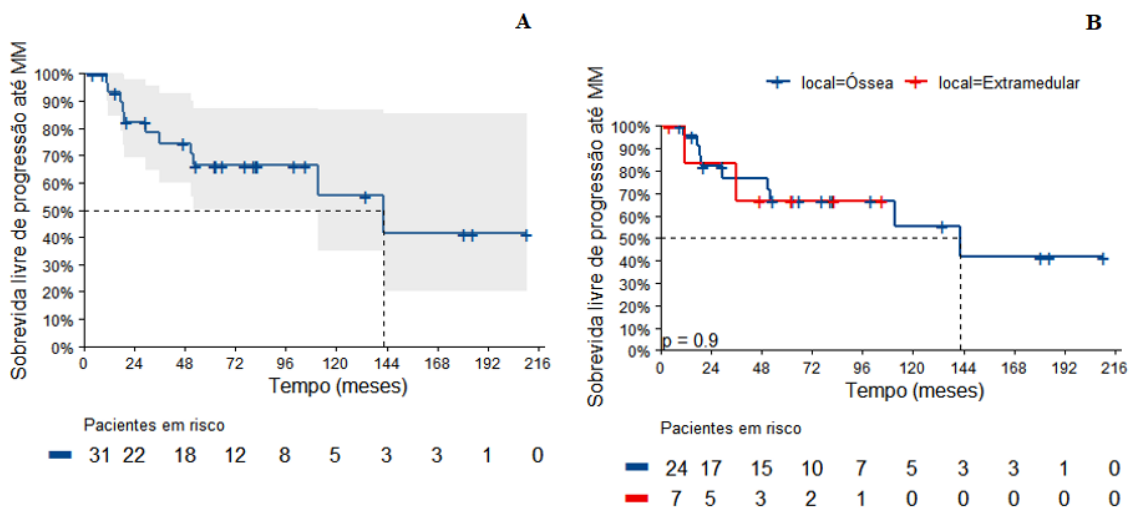


Figura 5.2: sobrevida livre de progressão até MM em ambos os grupos (A) e em pacientes com PSE e PSO (B).

A quimioterapia foi a terapia mais utilizada na segunda linha de tratamento. A progressão ocorreu em 21 pacientes, e em 17 casos um novo tratamento foi instituído. Os tratamentos utilizados em cada modalidade de progressão estão detalhados na tabela 5.3.

Em relação às intercorrências durante o tratamento, de todos os pacientes que utilizaram radioterapia tanto na primeira quanto na segunda linha, apenas 1 teve atraso em seu tratamento. Não houve redução de dose no tratamento de primeira e segunda linha durante o tratamento quimioterápico, e apenas três pacientes tiveram alteração da intensidade do tratamento quimioterápico durante progressão.

**Tabela 5.3 – Tratamentos de 2ª linha**

	MM	PS OUTRO SÍTIO	PS MESMO LOCAL	N (%)
Progressão após 1ª linha PSO	9	3	3	15/24 (58)
Progressão após 1ª linha PSE	2	1	3	6/7 (85)
<b>TRATAMENTO 2ª LINHA</b>				21 (100)
<b>Quimioterapia</b>	7	1	3	11 (52)
<b>Quimioterapia + Radioterapia</b>	4	1	0	5 (24)
<b>Radioterapia</b>	0	1	0	1 (5)
<b>Expectante</b>	0	1	3	4 (19)
<b>Quimioterapia utilizada</b>				16 (100)
<b>MP</b>	2	0	1	3 (18)
<b>VCD</b>	0	0	2	2 (13)
<b>MPT</b>	1	1	0	2 (13)
<b>TD</b>	2	0	0	2 (13)
<b>Dexametasona</b>	1	1	0	2 (13)
<b>Outras</b>	5	0	0	5 (30)

MM= mieloma múltiplo. PS= plasmocitoma solitário. PSO= plasmocitoma solitário ósseo. PSE= plasmocitoma solitário extramedular. MP= melfalano e prednisona. VCD= Velcade (bortezomibe), ciclofosfamida e dexametasona. MPT= melfalano, prednisona e talidomida. TD= talidomida e dexametasona.

A taxa de mortalidade foi de 32% dos pacientes durante o período de acompanhamento, porém três (30%) óbitos não foram relacionados à doença. Ao comparar os subtipos de PS, PSO e PSE tiveram uma taxa de mortalidade de 29% e 42%, respectivamente. Assim, a sobrevida global foi de 83% e 66% em 5 e 10 anos, respectivamente, com mediana de 17,5 anos (Figura 5.3).

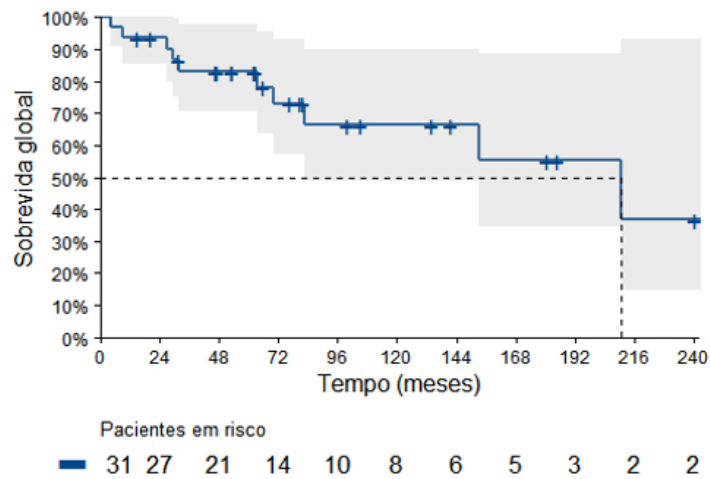


Figura 5.3: sobrevida global.

Ao comparar SLP e SG (Figura 5.4) considerando-se isoladamente idade, subtipo de PS (extramedular ou óssea), tamanho do tumor e dose de radioterapia, não se verificou relevância estatística em nenhuma das análises.

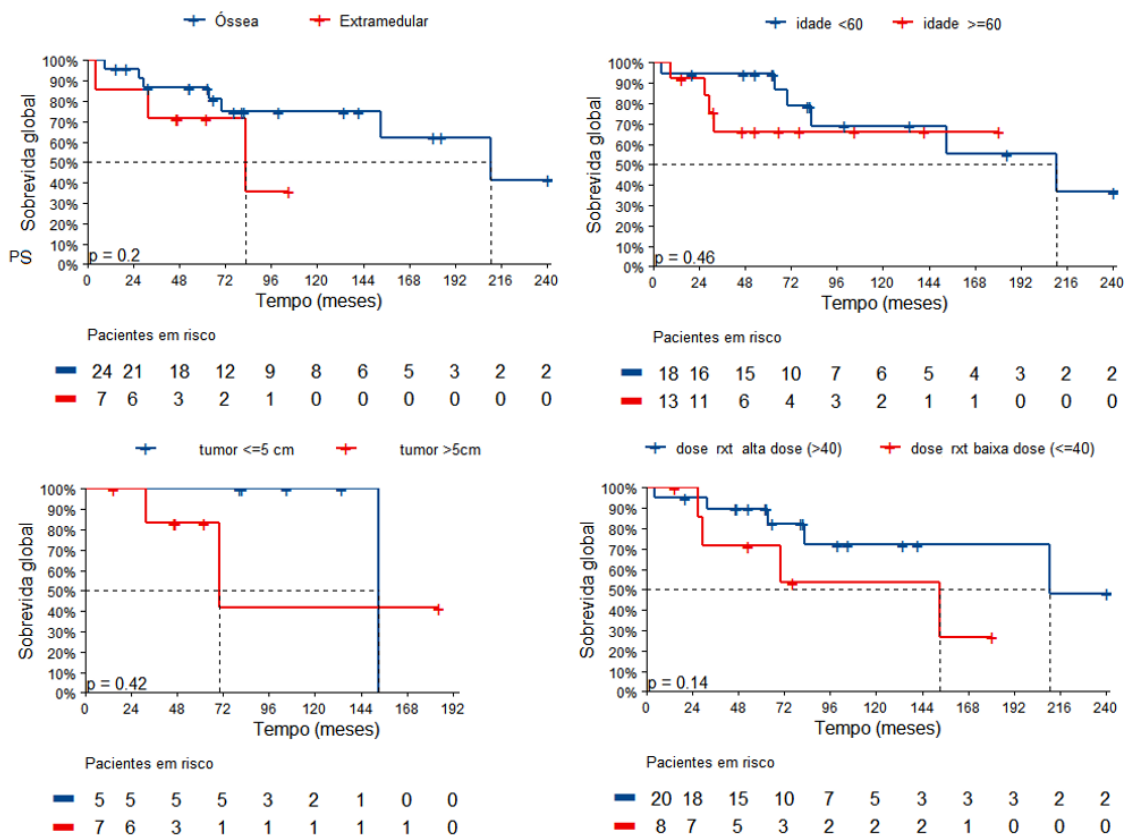


Figura 5.4: sobrevida global em diferentes grupos de pacientes.

## 6. DISCUSSÃO

A partir de 2014, a IMWG definiu critérios mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de PS (Rajkumar *et al.*, 2014). Porém, a maioria dos estudos retrospectivos publicados recrutaram pacientes em período anterior à diretriz, e não adotaram a nova metodologia diagnóstica preconizada como critérios de inclusão obrigatórios (Katodritou *et al.*, 2014; De Waal *et al.*, 2016; Finsinger *et al.*, 2016; Barzenje *et al.*, 2017; Nahi *et al.*, 2017; Thumallapally *et al.*, 2017; Venkatesulu *et al.*, 2018; Sharpley *et al.*, 2019). O nosso estudo é uma coorte retrospectiva com extenso período de acompanhamento de pacientes, o que impediu a utilização do modelo diagnóstico sugerido pela IMWG. Apenas estudos que abordaram o estadiamento radiológico em PS como tema principal utilizaram TC ou RMN de eixo axial ou PET-CT em todos os pacientes (Moulopoulos *et al.*, 1993; Wilder *et al.*, 2002; Nanni *et al.*, 2008; Fouquet *et al.*, 2014). O estadiamento com exames radiológicos além dos exames radiográficos clássicos reduzem o erro diagnóstico de PS em pacientes com mais de uma lesão lítica (Moulopoulos *et al.*, 1993; Wilder *et al.*, 2002; Nanni *et al.*, 2008). Contudo, apenas dois pacientes fizeram estadiamento com PET-CT além do IO em nossa casuística. A lenta implementação e a escassa tecnologia radiológica disponível no SUS (Sistema Único de Saúde) associada à não indicação obrigatória dos exames antes de 2014, podem explicar a reduzida utilização da TC, RMN e PET-CT como estadiamento de PS em nossos pacientes.

Outro critério diagnóstico implementado pela IMWG foi a distinção do PS em duas entidades clínicas distintas por apresentarem diferentes prognósticos: o PS e o PS com envolvimento medular mínimo (Rajkumar *et al.*, 2014). Poucos estudos internacionais publicaram a presença de plasmócitos clonais em medula óssea, mas relatam uma prevalência elevada de positividade (40%) nos casos de PS quando a pesquisa é realizada por imunofenotipagem (Warsame *et al.*, 2012; Paiva *et al.*, 2014). No estudo de Sharpley *et al.*, não foi encontrado nenhum paciente com plasmócitos clonais em medula óssea na casuística brasileira, porém os pacientes ingleses descritos no mesmo estudo tiveram 4% de casos positivos, mesmo tendo um número menor de pacientes

participantes (Sharpley *et al.*, 2019). Em nossa casuística, não foi observado nenhum caso de PS com envolvimento mínimo medular. A informação da pesquisa clonal medular por imunofenotipagem não estava disponível nos prontuários em nenhum caso e as BMOs com pesquisa de CD138 e marcadores kappa e lambda foram negativas, possivelmente pela baixa sensibilidade do exame (Hill *et al.*, 2014). A citometria de fluxo não está estabelecida na maior parte das instituições públicas brasileiras como forma de auxiliar diagnóstico e o prognóstico do PS. O elevado custo dos insumos para realização de análises diagnósticas por citometria de fluxo limita seu uso em patologias que exigem sua utilização para definição diagnóstica. A partir da diretriz da IMWG de 2014 (Rajkumar *et al.*, 2014), a imunofenotipagem vem sendo incorporada progressivamente no diagnóstico de pacientes com PS no SUS.

A caracterização clínica dos pacientes com PS é semelhante nos maiores estudos epidemiológicos publicados (Ozsahin *et al.*, 2006; Thumallapally *et al.*, 2017). O nosso estudo teve uma proporção menor de casos do sexo masculino, mesmo quando comparamos com os estudos mais recentes, que relatam uma razão de prevalência entre sexos masculino e feminino menor que estudos mais antigos (Soutar *et al.*, 2004; Ozsahin *et al.*, 2006; Katodritou *et al.*, 2014; De Waal *et al.*, 2016; Nahi *et al.*, 2017; Thumallapally *et al.*, 2017). O reduzido número de pacientes incluídos no nosso estudo pode explicar as diferentes proporções referentes ao sexo observadas entre as casuísticas. A idade mediana de nossa casuística foi semelhante ao descrito na literatura, apesar do aumento progressivo da mediana em estudos mais recentes (Liebross *et al.*, 1998; Ozsahin *et al.*, 2006; Reed *et al.*, 2011; Thumallapally *et al.*, 2017). Não foi possível avaliar se a idade acima de 60 anos é um fator de mau prognóstico em nossa casuística devido ao reduzido número de participantes.

As localizações mais comuns de acometimento do PS são concordantes nos principais estudos publicados sobre essa rara entidade clínica (Liebross *et al.*, 1998; Galieni *et al.*, 2000; Tsang *et al.*, 2001; Knobel *et al.*, 2006; Ozsahin *et al.*, 2006; Reed *et al.*, 2011; Finsinger *et al.*, 2016). No presente estudo, os pacientes com PS tiveram prevalência de acometimento da via aérea superior semelhante ao disponível na literatura, porém foi observado um maior

percentual de acometimento no eixo axial nos pacientes com PSO (Liebross *et al.*, 1998; Galieni *et al.*, 2000; Tsang *et al.*, 2001; Knobel *et al.*, 2006; Ozsahin *et al.*, 2006; Reed *et al.*, 2011; Finsinger *et al.*, 2016). Ambos os centros que contribuíram para nossa casuística possuem uma estrutura hospitalar quaternária e concentram um elevado número de procedimentos neurocirúrgicos, o que pode justificar uma elevada proporção de diagnósticos em topografia de esqueleto axial.

A mensuração do tamanho da massa é uma informação pouco disponível, o que torna difícil confirmar se o tamanho tumoral é fator de mau prognóstico. Uma metanálise de PSE evidenciou acesso à medida do plasmocitoma em 25% dos 315 pacientes analisados (Venkatesulu *et al.*, 2018). Estudos que demonstraram que o tamanho do tumor é um fator prognóstico, o avaliaram em aproximadamente metade de seus pacientes (Tsang *et al.*, 2001; Knobel *et al.*, 2006). A mensuração do tamanho tumoral estava disponível em 39% dos casos incluídos em nossa casuística e não foi observada diferença estatística nos pacientes com tumores > 5 cm. Uma coorte retrospectiva com casos diagnosticados ao longo de 20 anos apresenta frequentemente informações incompletas nos registros médicos, com muitos prontuários sem imagem digitalizada e pouco acesso aos detalhes radiológicos. Quando há disponibilidade dos laudos tomográficos ou de RMN, com frequência não há a descrição da medida da massa evidenciada. Talvez a mesma dificuldade tenha sido encontrada em outros estudos, já que diversas publicações não divulgaram este importante dado.

Outro fator de pior prognóstico é a presença da proteína monoclonal (Fotiou *et al.*, 2018), presente no momento do diagnóstico em aproximadamente metade dos casos (Reed *et al.*, 2011). Entretanto, a pesquisa da proteína M rotineiramente realizada ao diagnóstico e após um ano de tratamento, foi observada em menos de um terço dos casos analisados no nosso estudo. O percentual reduzido de pesquisa da proteína monoclonal disponibilizada em prontuário se deve em parte à perda dos resultados nos registros médicos. Outro fator limitante foi a não realização completa dos quatro exames (imunofixação sérica e urinária e eletroforese sérica e urinária) preconizados, pois

frequentemente não estão disponíveis nos laboratórios das instituições públicas, devido ao elevado custo quando comparados aos demais exames bioquímicos padronizados.

A radioterapia é o tratamento recomendado como terapia preferencial pelas diretrizes americana e europeia (Caers *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2019), porém não há uma dose de radioterapia padronizada, com relatos de pior desfecho de SLP relacionado a terapias com doses  $\leq 35$  Gy (Tsang *et al.*, 2001; Ozsahin *et al.*, 2006; Reed *et al.*, 2011). Doses  $\leq 40$  Gy foram utilizadas como primeira linha em 28% dos pacientes de nosso estudo, porém não foi evidenciada diferença estatística em SG e SLP, possivelmente pelo reduzido número de pacientes incluídos.

A quimioterapia é uma forma de tratamento que quando realizada de forma concomitante à radioterapia já demonstrou melhora na SLP comparada à radioterapia isolada (Mignot *et al.*, 2019). Na nossa casuística, quatro pacientes utilizaram quimioterapia associada à radioterapia, porém sem o uso concomitante. As instituições participantes do nosso estudo não preconizam de rotina o uso de quimioterapia associada à radioterapia. Assim, não foi possível avaliar diferença em SLP e SG pelo reduzido número de pacientes que utilizaram quimioterapia.

A SLP e a SG possuem uma grande variação entre os estudos, e os pacientes com PSE geralmente possuem melhor performance em ambos os desfechos quando comparados aos pacientes com PSO (Reed *et al.*, 2011; Katodritou *et al.*, 2014; De Waal *et al.*, 2016). Porém, o presente estudo demonstrou um pior desfecho neste subtipo de pacientes, possivelmente pelo baixo número de participantes com doença extramedular.

A transformação dos pacientes com PS para MM é um fenômeno que confere pior qualidade de vida e menor sobrevida aos pacientes (De Waal *et al.*, 2016). Estudos relataram que aproximadamente metade dos casos de PS evoluem para MM em um período de 5 a 8 anos, incluindo a publicação que possui pacientes brasileiros e ingleses (Tsang *et al.*, 2001; Ozsahin *et al.*, 2006; Sharpley *et al.*, 2019). Nossa coorte teve um percentual de 66% em 5 anos, chegando próximo da metade após 10 anos de acompanhamento.



Ao analisar os subgrupos com pior prognóstico não foi evidenciado qualquer diferença estatística nos desfechos de SLP até MM, SLP e SG. O reduzido número de participantes não permitiu uma análise multivariada dos grupos frequentemente relatados como fatores de mau prognóstico como subtipo de PS (PSE e PSO), tamanho do tumor acima de 5 cm, idade acima de 59 anos e baixa dose de radioterapia (Caers *et al.*, 2018).

O presente estudo teve limitações normalmente encontradas em estudos retrospectivos, como reduzida informação sobre o tamanho do plasmocitoma e percentual de infiltração clonal mínima medular por imunofenotipagem. Porém, o reduzido relato em prontuários da pesquisa de proteína monoclonal e a baixa realização de exames radiológicos mais sensíveis foram as principais limitações específicas de nosso estudo. A atual digitalização dos dados médicos como laudos de exames e de imagens reduzem as perdas de informação em prontuários, o que torna mais fácil o acesso às informações laboratoriais e radiológicas.

Porém, a escassez de recursos destinados ao SUS associada a uma ineficiência na padronização de exames clínico-laboratoriais, contribuem para as dificuldades na realização dos exames necessários para o adequado diagnóstico e acompanhamento dos casos de PS em hospitais públicos. Criar uma diretriz diagnóstica com os serviços de radiologia e buscar a realização dos exames laboratoriais de forma regular, evitando a falta de insumos, podem ajudar a otimizar estudos subsequentes de PS, permitindo a caracterização mais detalhada desta doença incomum no cenário nacional.

As instituições participantes deste estudo já incluíram como rotina o exame de imunofenotipagem para diagnóstico de PS. O PET-CT e a RMN também estão em incorporação como exames regulares para avaliar o estadiamento inicial da doença. Os raros casos de PS em investigação e o critério diagnóstico obrigatório estabelecido, corroboram para a realização da citometria de fluxo e PET-CT ou RMN apesar dos exames terem um elevado custo.

Dentre as questões ainda não modificadas na rotina do PS encontra-se a associação do tratamento quimioterápico à radioterapia. Uma terapia dupla

concomitante pode ter um melhor resultado nos pacientes com plasmocitomas acima de 5 cm, proteína monoclonal positiva e infiltração clonal medular mínima, que frequentemente possuem pior prognóstico.

## 7. CONCLUSÃO

O nosso estudo envolveu dois centros das duas principais metrópoles do país e evidenciou, com as limitações inerentes ao serviço público de saúde brasileiro, as características clínicas dos casos de PS. Esperamos com estes resultados, abrir caminho para a realização de um estudo prospectivo nacional, com obtenção de dados que contemplem o que é preconizado pela IMWG, incluindo análise da imunofenotipagem medular e estadiamento com PET-CT ou avaliação de eixo axial com TC e RNM.

O PS tem uma grande perspectiva de estudo translacional, pois é uma patologia que de forma relativamente recente possui atenção da comunidade científica, como por exemplo, a criação e reformulação recente dos critérios diagnósticos. As publicações que exploram a análise molecular em discrasias plasmocitárias têm seu foco em MGUS e MM, com o objetivo de elucidar a história natural da doença e seus fatores prognósticos. Contudo, há uma escassez de publicações com análises semelhantes em PS, tampouco estudos comparativos entre as discrasias plasmocitárias.

Os estudos clínicos com novas intervenções são outras opções de avanços científicos, principalmente para avaliar o papel da quimioterapia no tratamento de primeira linha. Já foi iniciado um estudo de origem inglesa prospectivo fase 3 (clinicaltrials.gov número NCT02544308) (Owen, 2015) para corroborar o uso de Rd com radioterapia.

O presente estudo auxilia na caracterização clínica e laboratorial de uma casuística 100% brasileira, participando do processo de conhecimento do PS no Brasil, que deverá prosseguir com novos estudos clínicos, moleculares e terapêuticos.

## 8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABBAS, A. K., ANDREW H. LICHTMAN, SHIV PILLAI. **Cellular and Molecular Immunology**. 9th Ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2017. ISBN 78-0-323-52324-0.

ALEXIOU, C. et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. **Cancer**, v. 85, n. 11, p. 2305-14, Jun 1 1999. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10357398> >.

AVILES, A. et al. Improved outcome in solitary bone plasmacytomata with combined therapy. **Hematol Oncol**, v. 14, n. 3, p. 111-7, Sep 1996. ISSN 0278-0232 (Print) 0278-0232 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9119355> >.

BARZENJE, D. A. et al. Long-term outcome of patients with solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: A population-based, single-center study with median follow-up of 13.7 years. **Hematol Oncol**, Apr 09 2017. ISSN 1099-1069 (Electronic) 0278-0232 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28393375> >.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018. ISSN 1542-4863 (Electronic) 0007-9235 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593> >.

BRODY, H. Multiple myeloma. **Nature**, v. 480, n. 7377, p. S33, Dec 14 2011. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169796> >.

CAERS, J. et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. **J Hematol Oncol**, v. 11, n. 1, p. 10, Jan 16 2018. ISSN 1756-8722 (Electronic) 1756-8722 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29338789> >.

DE WAAL, E. G. et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. **Br J Haematol**, v. 175, n. 4, p. 661-667, Nov 2016. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27605358> >.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. **J Clin Oncol**, v. 10, n. 4, p. 587-90, Apr 1992. ISSN 0732-183X (Print) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548521> >.

DIMOPOULOS, M. A.; HAMILOS, G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. **Curr Treat Options Oncol**, v. 3, n. 3, p. 255-9, Jun 2002. ISSN 1527-2729 (Print) 1534-6277 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057071> >.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. **Blood**, v. 96, n. 6, p. 2037-44, Sep 15 2000. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979944> >.

DINGLI, D. et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. **Blood**, v. 108, n. 6, p. 1979-83, Sep 15 2006. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741249> >.

DORES, G. M. et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. **Br J Haematol**, v. 144, n. 1, p. 86-94, Jan 2009. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016727> >.

DURIE, B. G. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. **Leukemia**, v. 20, n. 9, p. 1467-73, Sep 2006. ISSN 0887-6924 (Print) 0887-6924 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634> >.

DURR, H. R. et al. Surgical treatment for myeloma of the bone. A retrospective analysis of 22 cases. **Arch Orthop Trauma Surg**, v. 116, n. 8, p. 463-9, 1997. ISSN 0936-8051 (Print) 0936-8051 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352039> >.

FINSINGER, P. et al. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. **Br J Haematol**, v. 172, n. 4, p. 554-60, Feb 2016. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684545> >.

FOTIOU, D.; DIMOPOULOS, M. A.; KASTRITIS, E. How We Manage Patients with Plasmacytomas. **Curr Hematol Malig Rep**, v. 13, n. 3, p. 227-235, Jun 2018. ISSN 1558-822X (Electronic) 1558-8211 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667156> >.

FOUQUET, G. et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. **Clin Cancer Res**, v. 20, n. 12, p. 3254-60, Jun 15 2014. ISSN 1078-0432 (Print) 1078-0432 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714772> >.

GALIENI, P. et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. **Haematologica**, v. 85, n. 1, p. 47-51, Jan 2000. ISSN 0390-6078 (Print) 0390-6078 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10629591> >.

HILL, Q. A. et al. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. **Blood**, v. 124, n. 8, p. 1296-9, Aug 21 2014. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24939658> >.

HOLLAND, J. et al. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. **Cancer**, v. 69, n. 6, p. 1513-7, Mar 15 1992. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1540888> >.

INCA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. ISBN 978-85-7318-389-4.

INCA. Registro Hospitalar de Câncer - Integrador RHC. <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/selecionaTabulador.action?initial=1&local=todosho&unidFed>, 2020. Acesso em: 08-Fev-2020.

KATODRITOU, E. et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: a report of the Greek myeloma study group in 97 patients. **Am J Hematol**, v. 89, n. 8, p. 803-8, Aug 2014. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24757085> >.

KILCIKSIZ, S. et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. **Am J Hematol**, v. 83, n. 9, p. 702-7, Sep 2008. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543343> >.

KILCIKSIZ, S. et al. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. **ScientificWorldJournal**, v. 2012, p. 895765, 2012. ISSN 1537-744X (Electronic) 1537-744X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654647> >.

KNOBEL, D. et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. **BMC Cancer**, v. 6, p. 118, May 5 2006. ISSN 1471-2407 (Electronic) 1471-2407 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677383> >.

KUMAR, S. et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. **Blood**, v. 101, n. 5, p. 1715-7, Mar 1 2003. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393501> >.

KUMAR, S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. **Lancet Oncol**, v. 17, n. 8, p. e328-e346, Aug 2016. ISSN 1474-5488 (Electronic) 1470-2045 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27511158> >.

KUMAR, S. K. et al. Network NCC. Multiple Myeloma NCCN Guidelines Version 2.2020. p. Publicado 09/10/2019, Acessado 04/01/2020 2019. Disponível em: < [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) >.

KUMAR, S. K. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. **Leukemia**, v. 28, n. 5, p. 1122-8, May 2014. ISSN 1476-5551 (Electronic) 0887-6924 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157580> >.

KUMAR, S. K. et al. Multiple myeloma. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, p. 17046, Jul 20 2017. ISSN 2056-676X (Electronic) 2056-676X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28726797> >.

KYLE, R. A. et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. **N Engl J Med**, v. 378, n. 3, p. 241-249, Jan 18 2018. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342381> >.

KYLE, R. A.; RAJKUMAR, S. V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. **Clin Lymphoma Myeloma**, v. 6, n. 2, p. 102-14, Sep 2005. ISSN 1557-9190 (Print) 1557-9190 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231848> >.

LANDGREN, O. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. **Blood**, v. 113, n. 22, p. 5412-7, May 28 2009. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179464> >.

LIEBROSS, R. H. et al. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 41, n. 5, p. 1063-7, Jul 15 1998. ISSN 0360-3016 (Print) 0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719116> >.

LIEBROSS, R. H. et al. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. **Radiother Oncol**, v. 52, n. 3, p. 245-9, Sep 1999. ISSN 0167-8140 (Print) 0167-8140 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580871> >.

LU, Y. Y. et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. **Clin Nucl Med**, v. 37, n. 9, p. 833-7, Sep 2012. ISSN 1536-0229 (Electronic) 0363-9762 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889770> >.

MAYR, N. A. et al. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. **Radiother Oncol**, v. 17, n. 4, p. 293-303, Apr 1990. ISSN 0167-8140 (Print) 0167-8140 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2343147> >.

MENDENHALL, C. M.; THAR, T. L.; MILLION, R. R. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 6, n. 11, p. 1497-501, Nov 1980. ISSN 0360-3016 (Print) 0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6780494> >.

MIGNOT, F. et al. Solitary plasmacytoma: Lenalidomide-Dexamethasone combined with radiation therapy improves progression-free survival and multiple myeloma-free survival. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Nov 7 2019. ISSN 1879-355X (Electronic) 0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31707123> >.

MOULOPOULOS, L. A. et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. **J Clin Oncol**, v. 11, n. 7, p. 1311-5, Jul 1993. ISSN 0732-183X (Print) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315427> >.

NAHI, H. et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. **Eur J Haematol**, v. 99, n. 3, p. 216-222, Sep 2017. ISSN 1600-0609 (Electronic) 0902-4441 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544116> >.

NANNI, C. et al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmacytoma of bone. **In Vivo**, v. 22, n. 4, p. 513-7, Jul-Aug 2008. ISSN 0258-851X (Print) 0258-851X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712181> >.

OERTEL, M. et al. Impact of radiation dose on local control and survival in extramedullary head and neck plasmacytoma. **Radiat Oncol**, v. 14, n. 1, p. 63, Apr 15 2019. ISSN 1748-717X (Electronic) 1748-717X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987659> >.

OWEN, R. Trial of Immunomodulatory Therapy in High Risk Solitary Bone Plasmacytoma (IDRIS). 2015. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544308?term=NCT02544308&draw=2&rank=1> >. Acesso em: 12/05/2020.

OZSAHIN, M. et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 64, n. 1, p. 210-7, Jan 1 2006. ISSN 0360-3016 (Print) 0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229966> >.

PAIVA, B. et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. **Blood**, v. 124, n. 8, p. 1300-3, Aug 21 2014. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876564> >.

PALUMBO, A. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. **J Clin Oncol**, v. 33, n. 26, p. 2863-9, Sep 10 2015. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240224> >.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hematol**, v. 91, n. 7, p. 719-34, Jul 2016. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27291302> >.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hematol**, v. 93, n. 8, p. 981-1114, Aug 16 2018. ISSN 1096-8652 (Electronic) 0361-8609 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400719> >.

RAJKUMAR, S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **Lancet Oncol**, v. 15, n. 12, p. e538-48, Nov 2014. ISSN 1474-5488 (Electronic) 1470-2045 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696> >.

RAJKUMAR, S. V. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. **Blood**, v. 117, n. 18, p. 4691-5, May 5 2011. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292775> >.

REED, V. et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. **Cancer**, v. 117, n. 19, p. 4468-74, Oct 1 2011. ISSN 1097-0142 (Electronic) 0008-543X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437886> >.

SCHWARTZ, L. H. et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. **Eur J Cancer**, v. 62, p. 132-7, Jul 2016. ISSN 1879-0852 (Electronic) 0959-8049 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189322> >.

SHARPLEY, F. A. et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of patients with solitary plasmacytoma treated in the modern era. **PLoS One**, v. 14, n. 7, p. e0219857, 2019. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31335866> >.



SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin**, v. 69, n. 1, p. 7-34, Jan 2019. ISSN 1542-4863 (Electronic)  
0007-9235 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402> >.

SOUTAR, R. et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. **Br J Haematol**, v. 124, n. 6, p. 717-26, Mar 2004. ISSN 0007-1048 (Print)  
0007-1048 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009059> >.

SWERDLOW SH, C. E., HARRIS NL, JAFFE ES, PILERI SA, STEIN H, THIELE J. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon: IARC, 2017.

THUMALLAPALLY, N. et al. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 13, Jan 05 2017. ISSN 1471-2407 (Electronic)  
1471-2407 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056880> >.

TSANG, R. W. et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 50, n. 1, p. 113-20, May 1 2001. ISSN 0360-3016 (Print)  
0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316553> >.

TURESSON, I. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. **Blood**, v. 123, n. 3, p. 338-45, Jan 16 2014. ISSN 1528-0020 (Electronic)  
0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222331> >.

VENKATESULU, B. et al. Pattern of care and impact of prognostic factors on the outcome of head and neck extramedullary plasmacytoma: a systematic review and individual patient data analysis of 315 cases. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 275, n. 2, p. 595-606, Feb 2018. ISSN 1434-4726 (Electronic)  
0937-4477 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224044> >.

WARSAME, R. et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. **Am J Hematol**, v. 87, n. 7, p. 647-51, Jul 2012. ISSN 1096-8652 (Electronic)  
0361-8609 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549792> >.

WEAVER, K. M. C. **Janeway's immunobiology**. 9th ED. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2017. ISBN 978-0-8153-4505-3.

WILDER, R. B. et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. **Cancer**, v. 94, n. 5, p. 1532-7, Mar 1 2002. ISSN 0008-543X (Print)  
0008-543X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920511> >.

WILTSHAW, E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. **Medicine (Baltimore)**, v. 55, n. 3, p. 217-38, May 1976. ISSN 0025-7974 (Print)  
0025-7974 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1272069> >.

ZUBROD, C. et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis Chest*, p. 11:7-33, 1960.

## 9. ANEXOS

### 9.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE AS INSTITUIÇÕES DO ESTUDO

	<i>HSP (%)</i>	<i>INCA (%)</i>	<i>TOTAL N (%)</i>
<b>PACIENTES</b>	8	23	31
<i>Idade<sup>ζ</sup></i>			
≥ 60 anos	4	9	13 (42%)
< 60 anos	4	14	18 (58%)
<i>Sexo<sup>π</sup></i>			
Masculino	5	13	18 (58%)
Feminino	3	10	13 (42%)
<i>Restrição de cadeia<sup>θ</sup></i>			
Kappa	3	14	17 (55%)
Lambda	4	6	10 (32%)
<i>Tipo<sup>λ</sup></i>			
Ósseo	7	17	24 (77%)
Extramedular	1	6	7 (23%)
<i>Escala de performance<sup>φ</sup></i>			
0 a 2	7	21	28 (90%)
3 e 4	1	2	3 (10%)
<i>Tamanho tumor<sup>τ</sup></i>			
≤ 5 cm	1	4	5 (16%)
> 5 cm	0	7	7 (26%)

HSP: Hospital São Paulo. INCA: Instituto Nacional de Câncer. ζ: p= 0,90 (Teste qui quadrado de Pearson). π: p= 1 (Teste qui quadrado de Pearson). θ: p= 0,53 (Teste exato de Fisher). λ: p= 0,76 (Teste qui quadrado de Pearson). φ: p= 1 (Teste exato de Fisher). τ: p= 0,41 (Teste exato de Fisher).

## 9.2 FICHA CLÍNICA

Protocol ID: PSO - 1001 INCA PSO  
 Study Name: Plasmocitoma  
 Site: 1001 INCA PSO  
 Event Name: Ficha clínica  
 Event Date: \_\_\_\_\_

Study Subject ID: \_\_\_\_\_

### Ficha clínica. Pso - 1.07

#### Section Title: Dados clínicos

##### Instructions:

#### Dados Demográficos

Data do diagnóstico: \*

Data de nascimento \*

Idade

(anos)

Sexo \*

- Feminino  
 Masculino

Cor \*

- Branco  
 Pardo  
 Negro  
 Asiático  
 Indígena  
 Não relatado

PS do paciente no momento do diagnóstico \*

- 0   
 1  
 2  
 3  
 4

Exame de imagem foi utilizado para o diagnóstico \*

- Inventário ósseo  
 Ressonância Magnética Nuclear  
 PET-TC  
 Tomografia computadorizada  
 Não relatado

Proteína M sérica ou urinária \*

- Negativa  
 Positiva  
 Não avaliada


Tamanho do tumor \*

(cm)

Localização do plasmocitoma \*


- Óssea   
 Extramedular  
 Não relatado

Localização específica \*

- Seios paranasais   
 Pelve  
 Vértebra  
 Esterno e costelas  
 Escapula  
 Crânio  
 Face  
 Extremidades  
 Não relatado

Localização específica \*

Plasmocitoma com restrição de cadeia? \*

- Kappa   
 Lambda  
 Inconclusivo  
 Não realizado

Possui biópsia ou mielograma de região crista ilíaca com contagem inferior a 10% de plasmócitos de características neoplásicas, ao diagnóstico? \*

- Sim  
 Não

Especifique: \*

- Contagem a 0%  
 Contagem a 1-9%  
 Não relatado

Protocol ID: PSO - 1001 INCA PSO  
 Study Name: Plasmocitoma  
 Site: 1001 INCA PSO  
 Event Name: Ficha clínica  
 Event Date: \_\_\_\_\_

Study Subject ID: \_\_\_\_\_

**Section Title: Tratamento**

**Primeira linha de tratamento**

**Radioterapia**

Realizou radioterapia? \*

- Sim  
 Não  
 Não relatado

Dose \*

(Gy)

Nº de frações

Data de início

Data de término

Redução de dose?

- Sim   
 Não

Motivo


- Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique

Atraso na Radioterapia

- Sim   
 Não  
 Não relatado

Motivo


- Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique

Interrupção do TTO de RXT?

- Sim   
 Não

Motivo

- Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique \*


**Cirurgia**

Foi submetido à cirurgia? \*

- Sim   
 Não  
 Não relatado

Data \*

Tipo de ressecção? \*

- Ressecção total   
 Ressecção parcial  
 Não relatado

**Quimioterapia**

Foi realizada quimioterapia? \*

- Sim   
 Não  
 Não relatado

Esquema QT \*

- VCD (Bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona)  
 VD (Bortezomib + Dexametasona)  
 VTD (Bortezomib + Talidomida + Dexametasona)  
 TD (Talidomida + Dexametasona)  
 Dexametasona  
 CD (Ciclofosfamida + Dexametasona)  
 MP (melfalano + prednisona)  
 Outro  
 Não se aplica

Data de início \*

Data de término \*

Redução de dose? \*

- Sim   
 Não

Motivo \*

- Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique \*

Resposta ao TTO de primeira linha

27/12/2019

OpenClinica - Printable Forms

Foi realizada avaliação da resposta ao tratamento de primeira linha? \*  Sim  
 Não

Resposta ao tratamento de primeira linha \*  Completa  
 Parcial  
 Doença estável  
 Progressão de doença

Proteína M sérica ou urinária após um ano de tratamento \*  Negativa  
 Positiva  
 Não avaliada

**Progressão**

Progressão \*  Sim   
 Não

Síto de Progressão \*  Mieloma múltiplo   
 Crescimento de massa  
 Não relatado

**Segunda linha de tratamento**

Submetido à segunda linha de tratamento? \*  Sim   
 Não  
 Não relatado

**Radioterapia**

Realizou radioterapia? \*  Sim  
 Não  
 Não relatado

Dose \* (Gy) Nº de frações

Data de início Data de término

Redução de dose?  Sim   
 Não

Motivo  Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique

Atraso na Radioterapia  Sim   
 Não  
 Não relatado

Motivo  Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique

Interrupção do TTO de RXT?  Sim  
 Não

Motivo  Toxicidade   
 Comorbidade  
 Outro

Especifique \*

**Cirurgia**

Foi submetido à cirurgia? \*  Sim   
 Não  
 Não relatado

Data \*

**Quimioterapia**

Foi realizada quimioterapia? \*  Sim  
 Não  
 Não relatado

Esquema QT \*

27/12/2019

OpenClinica - Printable Forms

- VCD (Bortezomib + ciclofosfamida + dexametazona)
- VD (Bortezomib + Dexametazona)
- VTD (Bortezomib + Talidomida + Dexametazona)
- TD (Talidomida + Dexametazona)
- Dexametazona
- CD (Ciclofosfamida + Dexametazona)
- MP (melfalano + prednisona)
- Outro
- Não se aplica


Data de início

Data de término

Redução de dose?

- Sim 
- Não

Motivo

- Toxicidade 
- Comorbidade
- Outro

Especifique

27/12/2019

OpenClinica - Printable Forms

Protocol ID: PSO - 1001 INCA PSO  
Study Name: Plasmocitoma  
Site: 1001 INCA PSO  
Event Name: Ficha clínica  
Event Date: \_\_\_\_\_

Study Subject ID: \_\_\_\_\_

Section Title: Seguimento

Óbito

Óbito \*

- Sim  
 Não

Data \*

Motivo \*

- Pela doença  
 Outra causa  
 Não relatado

Outra causa \*

Última Consulta

Última consulta \*

Status da doença \*

- Com doença  
 Sem doença  
 Não relatado





## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### PLASMOCITOMA SOLITÁRIO: ANÁLISE GENÉTICA E PARÂMETROS CLÍNICOS-TERAPÊUTICOS DE UM CENTRO BRASILEIRO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) nesta instituição e teve diagnóstico de um tipo de câncer chamado Plasmocitoma solitário. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as conseqüências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

#### PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa é avaliar qual o perfil dos pacientes que tiveram diagnóstico de Plasmocitoma Solitário. Ao descobrir a doença, qual era a idade, local do tumor, quais alterações tinham nos exames laboratoriais dos pacientes, etc. A pesquisa não vai alterar o curso do tratamento. Vai apenas coletar as informações que já estão no prontuário. A pesquisa também vai analisar as células doentes, através de um fragmento do tumor que foi obtido durante a biópsia no momento do diagnóstico da doença. Não serão feitas novas biópsias para esta análise e a pesquisa não utilizará todo o material, apenas uma parte dele.

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante ou representante legal

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador responsável

Página 1 de 6



### PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Para realizar o diagnóstico de câncer, um fragmento do tumor é retirado por cirurgia ou biópsia. Este procedimento é necessário para um diagnóstico correto e para a escolha de um tratamento adequado. Para os fins de pesquisa propostos neste estudo, uma pequena amostra da biópsia armazenada será analisada. Este procedimento não compromete o diagnóstico uma vez que o diagnóstico já foi feito, e sempre será armazenada uma porção desta biópsia para futura utilização do paciente, se assim o desejar.

Mediante esta autorização, os pesquisadores responsáveis pela pesquisa consultarão os dados clínicos e laboratoriais que se encontram no prontuário. Estes materiais serão utilizados para traçar o perfil dos pacientes com plasmocitoma solitário, itens já descritos no propósito da pesquisa.

Se concordar em participar desta pesquisa, os pesquisadores poderão utilizar uma parte do material armazenado da biópsia realizada à época do diagnóstico para realizar a análise de mutação dos plasmócitos.

A pesquisa vai separar uma porção da biópsia já realizada e armazenada no Departamento de Patologia (DIPAT) do INCA e encaminhará para o Centro de Pesquisa do INCA. A amostra será preparada para entrar numa máquina de sequenciamento genético, e depois analisada para interpretar quais mutações haviam nela.

Todas as amostras biológicas coletadas durante esta pesquisa, conforme descrito acima, serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ao final da pesquisa ou depois que todos os resultados dos exames ficarem prontos, se tiver restado alguma quantidade de tecido do tumor, estas amostras serão destruídas e/ou devolvidas. O laboratório de pesquisa não irá guardar suas amostras biológicas. Lembrando que sempre uma parcela não será utilizada e estará guardada no Departamento de Patologia do INCA.

---

Rubrica do participante ou  
representante legal

---

Rubrica do investigador  
responsável

Página 2 de 6



### **BENEFÍCIOS**

O paciente não será remunerado por sua participação e não se espera que esta pesquisa ofereça benefícios diretos a ele. Se concordar com o uso de informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

### **RISCOS**

Não existem riscos físicos adicionais ao paciente pela participação nesta pesquisa. É importante que entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado e nenhuma nova amostra de sangue ou de tumor, será coletada. Apenas será analisada uma parte do material da biópsia armazenada que foi coletado no momento do diagnóstico, assim como os dados do prontuário.

### **CUSTOS**

Se concordar com o uso da parte do material da sua biópsia e/ou das informações do seu prontuário como descrito acima, o paciente não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa.

### **CONFIDENCIALIDADE**

Se o paciente optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a saúde e dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, a identidade, incluindo o nome do participante, permanecerá em segredo.

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante ou  
representante legal

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador  
responsável

Página 3 de 6



### **BASES DA PARTICIPAÇÃO**

A participação é voluntária e a recusa em autorizar esta participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais o paciente tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de decidir interromper a participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e o uso das amostras para os exames relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

### **ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES**

O paciente pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com o participante. Se tiver interesse, poderá receber uma cópia dos mesmos.

### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. O paciente terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o Dr Fábio Leal no telefone (21) 3207-6557 de segunda a sexta-feira das 9:00 as 17:00 hs ou entre em contato por e-mail através do endereço [fabio.leal@inca.gov.br](mailto:fabio.leal@inca.gov.br). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todas as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: [cep@inca.gov.br](mailto:cep@inca.gov.br).

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante ou  
representante legal

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador  
responsável

Página 4 de 6



Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o paciente e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

#### CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu tumor obtido durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/ / Data
-----------------------------------	-------------

Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/ / Data
---	-------------

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante ou  
representante legal

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador  
responsável



mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

\_\_\_\_\_  
/ /  
Data

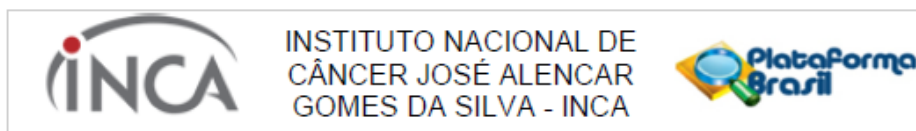
\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante ou  
representante legal

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador  
responsável

Página 6 de 6



## 9.4 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** PLASMOCITOMA SOLITÁRIO: ANÁLISE GENÉTICA E PARÂMETROS CLÍNICO-TERAPÊUTICOS DE UM CENTRO BRASILEIRO

**Pesquisador:** Fabio Eudes Leal

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 5

**CAAE:** 83077518.3.0000.5274

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

**Patrocinador Principal:** Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.347.700

#### Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.652.359, datado de 14 de Maio de 2018.

- A presente Emenda tem como objetivo adicionar o Departamento de Oncologia Clínica e Experimental - Unifesp ao projeto e estender os anos de recrutamento do início de 2000 para 1997.

#### Objetivo da Pesquisa:

A presente Emenda tem como objetivo adicionar o Departamento de Oncologia Clínica e Experimental - Unifesp ao projeto e estender os anos de recrutamento do início de 2000 para 1997.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente Emenda tem como objetivo adicionar o Departamento de Oncologia Clínica e Experimental - Unifesp ao projeto e estender os anos de recrutamento do início de 2000 para 1997.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente Emenda tem como objetivo adicionar o Departamento de Oncologia Clínica e Experimental - Unifesp ao projeto e estender os anos de recrutamento do início de 2000 para

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER JOSÉ ALENCAR  
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.347.700

1997.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A presente Emenda tem como objetivo adicionar o Departamento de Oncologia Clínica e Experimental - Unifesp ao projeto e estender os anos de recrutamento do início de 2000 para 1997.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS no. 466/2012 e na Norma Operacional CNS no. 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto que o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1229887_E2.pdf	22/05/2019 23:01:00		Aceito
Outros	CARTA_WALTER_UNIFESP.pdf	22/05/2019 22:58:03	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PS_RECRUTAMENTO_1997.pdf	22/05/2019 22:55:44	ERIC ALBUQUERQUE PENA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PS_Obitos_Dispenza_TCLE_1.doc	27/09/2018 12:33:04	ERIC ALBUQUERQUE PENA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PS_PENDENCIAS_CORRIGIDAS_04_05_18.docx	14/05/2018 08:02:29	Carlos Henrique Debenedito Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PS_TCLE_Abril2018.pdf	04/05/2018 01:16:52	ERIC ALBUQUERQUE PENA	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 02 de 04





INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER JOSÉ ALENCAR  
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.347.700

Recurso Anexado pelo Pesquisador	PS_ANUENCIA.pdf	04/05/2018 01:16:08	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Folha de Rosto	PS_FOLHA_ROSTO_ABRIL_2018.pdf	04/05/2018 01:14:49	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Parecer Anterior	PS_JUSTIFICATIVA_CEP_1.doc	10/04/2018 00:57:01	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Outros	PS_FORMULARIO_MAR_2018.pdf	10/04/2018 00:56:31	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Cronograma	PS_CRONOGRAMA_MAR_2018.pdf	09/04/2018 23:16:14	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PSSOLICITACAO_ISENCAO.pdf	31/01/2018 16:45:34	ERIC ALBUQUERQUE PENA	Aceito
Orçamento	PSORCAMENTO.pdf	31/01/2018 16:44:04	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSPACIENTES_DESPESAS_EXTRAS.pdf	31/01/2018 16:43:02	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSMANUSEIOS_DAS_AMOSTRAS.pdf	31/01/2018 16:42:16	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSPRIVACIDADE.pdf	31/01/2018 16:40:42	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSRECRUTAMENTO_TCLE.pdf	31/01/2018 16:40:22	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSPUBLICACAO.pdf	31/01/2018 16:37:25	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSSUSPENSAO_ESTUDO.pdf	31/01/2018 16:36:59	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PSTERMO_COMPROMISSO_PESQUI SADOR.pdf	31/01/2018 16:36:36	ERIC ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	PSREGULAMENTOBIOREPOSITORIO.pdf	31/01/2018 16:36:11	ERIC ALBUQUERQUE PENA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	PSBIOREPOSITORIO.pdf	31/01/2018 16:35:43	ERIC ALBUQUERQUE PENA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
CÂNCER JOSÉ ALENCAR  
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.347.700

RIO DE JANEIRO, 25 de Maio de 2019

---

**Assinado por:**  
**Carlos Henrique Debenedito Silva**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: oep@inca.gov.br

Página 04 de 04