

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

A sobrevivência atual de doentes com Mieloma Múltiplo e Insuficiência Renal

Cristiana Maria Granito Camacho

JUNHO'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

**A Sobrevivência atual de doentes com Mieloma Múltiplo e
Insuficiência Renal**

Cristiana Maria Granito Camacho

Orientado por:

Dra. Graça Vasconcelos Esteves

JUNHO'2017

RESUMO

A insuficiência renal é um evento clínico relativamente frequente na evolução do mieloma múltiplo. Antes da introdução das novas terapêuticas anti-mieloma, esteve associada a menor sobrevivência, maior mortalidade precoce e maior morbidade. Apesar da sua incidência se manter estável, o prognóstico dos doentes com insuficiência renal melhorou significativamente nas últimas décadas, com a utilização de esquemas de quimioterapia baseados em novos agentes, como o bortezomib, a lenalidomida, e a talidomida. Esta revisão tem por objetivo perceber qual o estado atual do prognóstico destes doentes.

Palavras-chave: mieloma múltiplo, insuficiência renal, sobrevivência, resposta renal.

ABSTRACT

Renal impairment is a clinical condition that is relatively frequent in the multiple myeloma evolution. Before new anti-myeloma therapeutics were introduced, this condition was related to a lower survival rate, increased morbidity and early mortality rate. Though its occurrence remains stable, patients with renal insufficiency have seen their prognosis significantly improve in the last decades by using chemotherapy regimens based in new agents, like bortezomib, lenalidomide and thalidomide. This revision aims at understanding what is the current situation of these patient's prognosis.

Key-words: multiple myeloma, renal impairment, survival, renal response.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

Resumo	2
Abstract.....	2
Introdução	4
Patogénese e Diagnóstico	4
Tratamento.....	5
Prognóstico	6
Reversibilidade da Função Renal e Prognóstico	9
Conclusão	10
Agradecimentos	11
Bibliografia.....	11

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna da linhagem B caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos. Representa aproximadamente 1% de todos os cânceros e 10% das neoplasias hematológicas.¹

A insuficiência renal é um evento relativamente frequente na evolução da doença. Cerca de 40% dos doentes terão em algum ponto da sua evolução disfunção renal. Dez a quinze por cento dos doentes necessitarão de terapia de substituição renal.²

Várias definições têm sido utilizadas para caracterizar a insuficiência renal no MM. De acordo com os critérios de diagnóstico para MM, do International Myeloma Working Group, a insuficiência renal no MM é definida como uma clearance de creatinina inferior a 40 mL/min ou uma creatinina sérica superior a 2 mg/dL.³ Contudo, as guidelines da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), de 2012, definem insuficiência renal como TFG inferior a 60 mL/min.⁴ A não uniformização da definição dificulta a compreensão da sua verdadeira incidência, quer ao diagnóstico, quer durante a evolução da doença. Dependendo da sua definição, a incidência varia entre 20%-50% no momento do diagnóstico.⁵

Num recente estudo que analisou 1773 doentes recém-diagnosticados com MM, entre 1990 e 2011, a incidência de doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m² no momento do diagnóstico manteve-se semelhante ao longo do tempo.⁶

PATOGÉNESE E DIAGNÓSTICO

Doentes com MM, podem ter insuficiência renal por vários motivos, como desidratação ou infiltração renal por substância amiloide, mas a forma mais comum de lesão é a nefropatia de cilindros, chamado de “rim de mieloma”. Esta ocorre quando a produção de cadeias leves livres monoclonais pelos plasmócitos em expansão ultrapassa a capacidade das células tubulares catabolizarem as cadeias filtradas. As cadeias leves livres em excesso, juntamente com a glicoproteína uromodulina (proteína Tamm-Horsfall), formam cilindros que conseqüentemente levam a obstrução do túbulo distal e da porção ascendente da ansa de Henle. Adicionalmente à produção de cilindros, ocorre toxicidade direta pelas cadeias leves nos túbulos proximais, e a produção de citocinas

pró-inflamatórias induzida pela endocitose das cadeias pelas células tubulares, contribuindo assim para um estado de inflamação. Sem uma rápida intervenção, ocorrerá lesão renal progressiva e irreversível, particularmente fibrose intersticial e atrofia tubular.^{7,8}

Fatores como a hipercalcemia, a desidratação, utilização de fármacos nefrotóxicos ou meios de contraste contribuem também para o desenvolvimento, ou exacerbação, da insuficiência renal já existente.⁸

A maioria dos doentes com MM são idosos, e com o aumento da sobrevivência, comorbidades como a hipertensão arterial, deficiente ingestão de água, diabetes e terapêutica com diuréticos ou AINE, podem estar presentes e contribuir para a diminuição da função renal nestes doentes. Num estudo retrospectivo que analisou as biópsias renais de 190 doentes com MM, em mais de 15% dos casos, a biópsia indicou que a insuficiência renal não teve qualquer associação com a gamapatia monoclonal; nesses doentes, esta resultou de arteriosclerose hipertensiva (6%), nefropatia diabética (5%), entre outros.⁹

Ao diagnóstico, os doentes com MM devem ser avaliados quanto aos níveis séricos de creatinina, ionograma, taxa de filtração glomerular, eletroforese de proteínas séricas e pesquisa e quantificação de proteína de Bence-Jones na urina de 24 horas, e o nível sérico de cadeias leves livres. A proteinúria seletiva, essencialmente de cadeias leves, com excreção limitada de albumina, e níveis elevados de cadeias leves livres séricas, são sugestivos de nefropatia de cilindros. Se detetada proteinúria não seletiva ou albuminúria significativa, pode ser considerada a realização de uma biópsia renal para esclarecimento da etiologia da insuficiência renal.⁵

TRATAMENTO

No passado, o tratamento anti-mieloma baseava-se em agentes de quimioterapia convencionais como o melfalano, ciclofosfamida, vincristina ou doxorubicina e corticoides. As opções de tratamento de doentes com MM e insuficiência renal eram por isso bastante limitadas, uma vez que muitos destes fármacos têm excreção renal. Combinações de fármacos citotóxicos como o melfalano e ciclofosfamida em doentes insuficientes renais, estavam associadas a toxicidade significativa. O tratamento do mieloma evoluiu consideravelmente nas últimas duas décadas, com a introdução de

novos agentes mais eficazes, que se tornaram o tratamento *standard* do MM.¹⁰ Neste grupo de novos fármacos incluem-se os imunomoduladores, como a lenalidomida e a talidomida, e os inibidores de proteossomas, como o bortezomib. Ao contrário dos agentes de quimioterapia convencionais, a talidomida, a lenalidomida e o bortezomib são tratamentos seguros em doentes com disfunção renal, podendo mesmo ser utilizados com segurança em doentes com insuficiência renal grave sem modificações de dose, ou no caso da lenalidomida, após ajuste de dose adequado e monitorização para eventuais toxicidades.¹¹

A insuficiência renal aguda no contexto de doença mielomatososa é uma emergência e o diagnóstico deverá ser estabelecido rapidamente. Após o diagnóstico, deverá ser instituída o mais cedo possível terapêutica anti-mieloma sistémica, juntamente com terapêutica de suporte adequada, com técnica dialítica se necessário, com o objetivo de reduzir a carga de cadeias leves, e assim atuar sinergicamente na recuperação da função renal. Combinações de bortezomib com dexametasona e/ou outros agentes têm sido consideradas o tratamento *standard* de doentes com MM e insuficiência renal. Em doentes elegíveis, o transplante autólogo de células estaminais com terapêutica de alta dose com dose adaptada de melfalano, continua a ser o tratamento de escolha, sendo esta terapêutica possível mesmo em doentes que precisem de diálise. A lenalidomida e a talidomida são também outras possíveis opções de tratamento.⁵

PROGNÓSTICO

São desde há muito tempo conhecidas as consequências adversas da insuficiência renal na sobrevivência, sendo esta inclusivamente um parâmetro a considerar na estadiação proposta por Durie & Salmon para o MM. Durante a era da quimioterapia convencional, a insuficiência renal esteve sempre associada a menor sobrevivência e a maior taxa de mortalidade precoce.^{12,13} A disfunção renal em doentes com MM determina maior morbidade, maior taxa de hospitalização, aumento da incidência de infeções, aumento da toxicidade relacionada com o tratamento, necessidade mais frequente de ajuste de dose e descontinuidade da terapêutica e menor qualidade de vida.^{14,15}

A disponibilidade de novos fármacos resultou em maiores taxas de resposta e controlo mais eficaz da doença. Como consequência, tem sido observado nos últimos anos uma melhoria significativa da sobrevivência quer de doentes recém-diagnosticados com MM, quer de doentes em recidiva.¹⁶

Este aumento também foi verificado em doentes recém-diagnosticados com MM que apresentavam insuficiência renal. Numa análise do Greek Myeloma Study Group, a sobrevivência de doentes recém-diagnosticados com creatinina sérica maior ou igual a 2 mg/dL, após a introdução dos novos agentes, aumentou de 20,5 para 31,5 meses¹⁷. Outros estudos confirmaram o efeito benéfico das novas terapêuticas em doentes com insuficiência renal, em comparação com a quimioterapia convencional, o que confirma que a melhoria da evolução destes doentes se deve a um controlo mais eficaz e duradouro da doença com as novas drogas. Dimopoulos *et al*, em 2014, demonstraram um aumento da sobrevivência de doentes recém-diagnosticados com TFG <30 mL/min, que era de 18-19 meses antes do ano de 2000, para 32 meses a partir de 2005, correspondendo a uma redução de 60% do risco de morte.⁶

Estudos retrospectivos e prospetivos têm sugerido que a utilização dos novos agentes no tratamento de doentes com MM que apresentam insuficiência renal, melhora de tal forma os resultados que a insuficiência renal pode já não ter o impacto prognóstico negativo a que estava associada. Em 2011, Eleftherakis-Papapiakovou *et al* publicaram os resultados de um estudo retrospectivo, que avaliou o impacto da insuficiência renal em 203 doentes recentemente diagnosticados com MM, e tratados com novos agentes (talidomida, lenalidomida e bortezomib). Numa análise univariada, doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min apresentavam menor sobrevivência e uma maior taxa de mortalidade precoce. Contudo, quando ajustada esta análise para os efeitos dos restantes fatores prognósticos (idade superior a 65 anos, hipercalcemia, capacidade funcional diminuída, estadio ISS, hemoglobina inferior a 10 g/dL, trombocitopenia, proteinúria de Bence-Jones maior ou igual a 200 mg/dia e LDH maior ou igual a 300 IU/L), a presença de insuficiência renal não foi independentemente associada a menor sobrevivência.¹⁴

Um estudo retrospectivo de 15 hospitais suecos reportou que no grupo de doentes não elegíveis para tratamento de alta dose, a sobrevivência dos doentes com insuficiência renal (definida como TFG inferior a 60 mL/min) tratados com os novos agentes foi 60 meses, superior à daqueles tratados com quimioterapia convencional (21 meses). Os

autores observaram ainda que a diferença na sobrevivência entre doentes com e sem insuficiência renal desaparecia com o uso de novos agentes.¹⁸

Outros autores, como Scheid *et al*, observaram resultados semelhantes numa análise de um subgrupo do estudo HOVON-65/GMMG-HD4. Neste estudo prospectivo foram incluídos 827 doentes recém-diagnosticados com MM, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. As taxas de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão, nos doentes do braço PAD (bortezomib, doxorrubicina e dexametasona, seguido por ASCT/melfalano 200 mg/m², e com tratamento de manutenção com bortezomib), foram semelhantes entre doentes com creatininas basais ≥ 2 mg/dL e < 2 mg/dL. Neste estudo, a utilização de esquemas terapêuticos com bortezomib, antes e depois do auto-transplante de células estaminais, anulou o prognóstico negativo da insuficiência renal.¹⁹

No entanto, o desaparecimento do impacto negativo da insuficiência renal não foi consistente em todos os estudos. Investigadores da clínica Mayo, em 2015, reportaram que os doentes recém-diagnosticados com clearance de creatinina inferior a 40 mL/min e tratados com novos agentes, melhoraram a sobrevivência global e diminuíram a taxa de mortalidade precoce. Contudo, apesar desta melhoria, estes outcomes mantiveram-se inferiores aos de doentes com função renal normal.²⁰ Numa publicação de 2015 de Khan *et al*, foi observado que a insuficiência renal mantinha as suas implicações prognósticas adversas quando a taxa de filtração glomerular foi inferior a 30 ml/min/1.73 m², apesar da recuperação da função renal²¹.

A necessidade de diálise tem também um grande impacto no prognóstico destes doentes. Uma publicação de Murphy *et al* de 2014, que analisou 262 doentes diagnosticados com MM, entre Janeiro 1995 e Dezembro de 2012, observou que doentes que se apresentam com insuficiência renal e necessidade de diálise no momento do diagnóstico, continuam a ter um prognóstico desfavorável. A sobrevivência global desses doentes foi de 2,8 meses entre 1995 e 2000, 11 meses entre 2001 e 2006 e 6 meses entre 2007 e 2012.²² Estes resultados estão em concordância com um estudo de 2010 de Haynes *et al*, que examinou a sobrevivência de doentes com insuficiência renal grave (definida como nível sérico de creatinina de superior ou igual a 500 μ mol) durante um período de 20 anos. Este grupo de doentes demonstrou continuar associado a pior prognóstico, com uma sobrevivência global de 10,2 meses. Os doentes que

mantiveram a necessidade de técnica dialítica obtiveram ainda piores resultados. Neste estudo, a independência da diálise foi associada a maior sobrevivência.²³

REVERSIBILIDADE DA FUNÇÃO RENAL E PROGNÓSTICO

A recuperação da função renal é um objetivo importante, uma vez que a sobrevivência de doentes com recuperação da função renal foi superior à daqueles que nunca recuperaram (56 vs 33 meses), como demonstrado por Gonsalves *et al.*²⁰ Esta associação entre a reversão da insuficiência renal e um aumento da sobrevivência foi também verificada num estudo do Nordic Myeloma Study Group.²⁴

De acordo com os critérios do International Myeloma Working Group para definição de resposta renal ao tratamento, resposta renal completa é definida como uma melhoria da TFG basal de <50 mL/min para ≥ 60 mL / min. Uma recuperação da TFG basal, de <15 mL/min para 30-59 mL/min é considerada resposta parcial, enquanto uma resposta renal menor é definida com aumento da TFG basal de <15mL/min para 15-29 mL/min, ou de 15-29 a 30-59 mL/min. No caso de doentes em diálise, a independência da técnica dialítica é uma forte indicação de melhoria⁵.

Numa análise de Roussou *et al*, a utilização de regimes baseados em novos agentes para o tratamento de doentes recém-diagnosticados com MM e insuficiência renal (definida como TFG inferior a 50 mL/min), obteve maiores taxas de recuperação da função renal, comparativamente às terapêuticas convencionais. Regimes baseados no bortezomib foram independentemente associados a maior probabilidade de recuperação renal e a menor tempo até ocorrência de resposta renal.²⁵ Uma revisão sistemática e meta-análise que pretendeu avaliar a eficácia do tratamento baseado no bortezomib, revelou que os grupos de doentes tratados com regimes contendo bortezomib obtiveram maiores taxas de resposta hematológica e de remissão da função renal, do que nos grupos não tratados com este agente, confirmando as observações de 2010 de Roussou *et al.*²⁶ Regimes com bortezomib foram associados a resposta renal significativa, mesmo em doentes com insuficiência grave ou em diálise.²⁷

Foi identificada uma forte correlação entre a redução das cadeias leves livres e a probabilidade de recuperação da função renal. Em 2011, um estudo que teve por objetivo determinar esta relação, avaliou uma coorte de 39 doentes com nefropatia de cilindros, com taxa de filtração mediana de 9 mL/min per 1.73 m². A relação entre a

recuperação renal e a redução de cadeias leves livres foi linear. Uma redução de 60% de cadeias livres séricas ao vigésimo primeiro dia de tratamento foi associada a maior probabilidade de recuperação da função renal. Verificaram ainda que a recuperação da função renal se associou a maior sobrevivência. Nos doentes que recuperaram a função renal, a sobrevivência mediana foi de 42,7 meses, enquanto para aqueles que não recuperaram, foi apenas de 7,8 meses. Os autores concluíram que a recuperação da função renal depende da redução precoce da concentração de cadeias leves livres séricas, e que esta recuperação se associa a maior sobrevivência.²⁸

Contudo, o impacto positivo da reversão da função renal não foi um resultado consistente em todos os estudos. Em 2013, Dimopoulos *et al*, numa população de 133 doentes recém-diagnosticados com MM e com taxa filtração glomerular inferior ou igual a 60 mL/min tratados com novas terapêuticas, não observaram diferença significativa entre a sobrevivência de doentes com recuperação da função e de doentes sem qualquer resposta renal. Assim, neste estudo, a existência de resposta renal não demonstrou estar associada a um aumento da sobrevivência.²⁹

Apesar da importância da recuperação da função renal como preditor de sobrevivência não estar ainda consolidada, o seu impacto na qualidade de vida não pode ser desvalorizado.¹⁵

CONCLUSÃO

A introdução dos novos agentes na terapêutica dos doentes com MM, bem tolerados mesmo em doentes com insuficiência renal grave, melhorou substancialmente o prognóstico de doentes com MM e insuficiência renal. A maior eficácia no combate à doença que estes agentes permitem, traduzindo-se pela redução dos níveis séricos de cadeias leves livres, foi associada a maior probabilidade de recuperação renal, a qual tem um impacto positivo na sobrevivência. Estudos retrospectivos e prospetivos têm sugerido que a utilização destes novos agentes melhora de tal forma os outcomes que a insuficiência renal pode já não ter o impacto prognóstico negativo a que estava associada. Contudo, a presença de uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL por minuto e/ou de necessidade de diálise permanecem ainda associadas a pior prognóstico.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Graça Esteves pela orientação e disponibilidade prestadas ao longo da elaboração desta tese. À minha família e amigos pelo apoio incondicional.

BIBLIOGRAFIA

1. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 91, 720–734 (2016).
2. Leung, N. & Nasr, S. H. Myeloma-related Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 21, 36–47 (2014).
3. Rajkumar, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 15, e538–e548 (2014).
4. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int. Suppl. Suppl 3*, 19–62 (2013).
5. Dimopoulos, M. A. *et al.* International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J. Clin. Oncol.* (2016).
6. Dimopoulos, M. A. *et al.* Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann. Oncol.* 25, 195–200 (2014).
7. Hutchison, C. A. *et al.* The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 43–51 (2012).
8. Dimopoulos, M.A.; Kastiris, E.; Rosinol, L.; Bladé, J.; Ludwig, H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 1485–1493 (2008).
9. Nasr, S. H. *et al.* Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am. J. Kidney Dis.* 59, 786–794 (2012).

10. Yadav, P., Cook, M. & Cockwell, P. Myeloma-Related Kidney Disease: Review Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis.* 11, 241–257 (2015).
11. Dimopoulos, M. A. *et al.* Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 28, 4976–4984 (2010).
12. Bladé, J. *et al.* Renal failure in multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.* 158, 1889–1893 (1998).
13. Augustson, B. M. *et al.* Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 - Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J. Clin. Oncol.* 23, 9219–9226 (2005).
14. Eleftherakis-Papapiakovou, E. *et al.* Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens. *Leuk. Lymphoma* 52, 2299–2303 (2011).
15. Gavriatopoulou, M., Terpos, E., Kastritis, E. & Dimopoulos, M. A. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin. Pharmacother.* (2016).
16. Kumar, S. K. *et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111, 2516–2520 (2008).
17. Kastritis, E. *et al.* Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* 23, 1152–1157 (2009).
18. Uttervall, K. *et al.* The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 9, (2014).

19. Scheid, C. *et al.* Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: A subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 99, 148–154 (2014).
20. Gonsalves, W. I. *et al.* Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 5, e296 (2015).
21. Khan, R. *et al.* Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 29, 1195–1201 (2015).
22. Murphy, P. T. *et al.* Dialysis-dependent renal failure at diagnosis continues to be associated with very poor outcome in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 165, 890–891 (2014).
23. Haynes, R. J., Read, S., Collins, G. P., Darby, S. C. & Winearls, C. G. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: A 20-year experience from a single centre. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 419–426 (2010).
24. Knudsen, L. M., Hjorth, M. & Hippe, E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.* 65, 175–181 (2000).
25. Roussou, M. *et al.* Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk. Res.* 34, 1395–1397 (2010).
26. Zhu, W. & Chen, W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment. *Medicine (Baltimore).* 95, (2016).
27. Dimopoulos, M. a *et al.* Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin. Lymphoma Myeloma* 9, 302–306 (2009).

28. Hutchison, C. A. *et al.* Early Reduction of Serum-Free Light Chains Associates with Renal Recovery in Myeloma Kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 1129–1136 (2011).
29. Dimopoulos, M. a *et al.* The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 27, 423–429 (2013).