

Avaliação dos pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao segundo transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em um hospital de referência do estado do Ceará

Evaluation of patients with multiple myeloma undergoing the second autologous transplantation of hematopoetic stem cells in a reference hospital in the state of Ceará

Anaxímenes Feitosa de Medeiros¹.

Fernando Barroso Duarte^{1,2} 

1 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Foi avaliado o impacto do segundo transplante autólogo de medula óssea nos pacientes com mieloma múltiplo recidivante. **Metodologia:** Estudo retrospectivo e descritivo, com a obtenção de dados por meio da análise de prontuários. Incluiu-se no estudo todos os pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos ao segundo transplante autólogo na unidade de transplante de medula óssea do Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC de 2008 a 2022. **Resultados:** Quatorze pacientes preencheram os critérios de inclusão, sendo oito homens (57%) e seis mulheres (43%). A idade média dos pacientes foi de 58 anos (43-74). A sobrevida global média foi de 45 meses após o transplante (11 dias – 76 meses). A sobrevida livre de progressão média foi de 19 meses (5-43). Houve uma morte por complicações associadas ao transplante. **Conclusão:** Os resultados sugerem que o transplante de medula óssea autólogo é uma boa opção de consolidação para pacientes com mieloma múltiplo recidivado, principalmente em um ambiente com restrição de recursos, onde medicamentos modernos e dispendiosos não estão disponíveis. Além disso, o procedimento foi seguro nesta coorte de pacientes clinicamente elegíveis, com baixa mortalidade.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Transplante Autólogo. Recidiva.

ABSTRACT

Objective: The impact of the second autologous bone marrow transplantation in patients with relapsing multiple myeloma was evaluated through a retrospective and descriptive study, with data obtained through the analysis of medical records. **Methodology:** Retrospective and descriptive study, obtaining data through analysis of medical records. The study included all patients with multiple myeloma who underwent a second autologous transplant at the bone marrow transplant unit at the Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC from 2008 to 2022. **Results:** Fourteen patients met the inclusion criteria: eight men (57%) and six women (43%). The mean age of patients was 58 years (43-74). The median overall survival was 45 months after transplantation (11 days – 76 months). The median progression-free survival was 19 months (5-43). There was one death from complications associated with the transplant. **Conclusion:** The outcomes suggests that autologous bone marrow transplantation may be a good consolidation option for patients with relapsed multiple myeloma, especially in a resource-constrained environment where modern and expensive drugs are not available. It also suggests being a safe procedure for clinically eligible patients, with low mortality.

Keywords: Multiple Myeloma. Autologous Transplantation. Recurrence.

 Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: Anaxímenes Feitosa de Medeiros, Avenida Senador Pompeu, 2610, Benfica, Fortaleza, Ceará. CEP: 60060-260. E-mail: anax.web@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 31 Jan 2023; Revisado em: 29 Mai 2023; Aceito em: 03 Mai 2024.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma discrasia de células plasmocitárias que produzem imunoglobulinas monoclonais. Essa proliferação neoplásica na medula óssea ocasiona anemia, destruição esquelética com lesões osteolíticas, hipercalcemia da malignidade e lesão renal aguda, principalmente relacionada ao “rim do mieloma”, por deposição de cadeias leves nos túbulos renais. É a segunda neoplasia hematológica mais diagnosticada nos Estados Unidos.¹

O mieloma múltiplo permanece sendo uma neoplasia incurável, com exceção daqueles pacientes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, mas que possui uma mortalidade muito alta nesse cenário, com alguns estudos mostrando até 25% de mortes não relacionadas a recaídas, não sendo, portanto, adotado como padrão na maioria dos centros do mundo. Dessa forma, a maioria dos pacientes experimentarão uma doença recidivante/refratária.²

Novos agentes eficazes estão cada vez mais disponíveis, como os inibidores de proteassoma, agentes imunomoduladores e anticorpos monoclonais. Mais recentemente, a terapia com agentes contra o antígeno quimérico de células T, o CAR-T cell, despontou como uma terapia promissora, apesar de alguns estudos de vida real mostrarem resultados inferiores àqueles observados por ensaios clínicos.³

O transplante autólogo de células tronco em primeira remissão já é considerado a terapia padrão, com alguns estudos mostrando sobrevida livre de progressão mediana superior a quatro anos. Entretanto, no cenário de recaída ainda faltam dados randomizados avaliando o segundo transplante autólogo (STA). Assim sendo, a análise da sua eficácia é vista em coortes tão pequenas quanto 30 pacientes, em estudos de centros internacionais, não existindo estudos nacionais sobre o assunto.

O *International Myeloma Working Group* (IMWG), em seu consenso, define que o SAT deve ser considerado em todos os pacientes clinicamente elegíveis que tenham alcançado uma remissão que seja pelo menos > 18 meses de duração após o primeiro transplante autólogo e que idealmente tenham alcançado pelo menos uma *Very Good Partial Response* (VGPR) após a terapia de resgate.⁴

Isso motivou o estudo dos pacientes submetidos ao segundo transplante de medula óssea no Hospital Universitário Walter Cantídio, com vistas à análise dos desfechos obtidos através dessa abordagem terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, analítico e quantitativo com a obtenção de dados por meio da análise de prontuários de pacientes que foram submetidos

ao segundo transplante autólogo de medula óssea por mieloma múltiplo recidivado em segunda remissão no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC. O primeiro transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH) do serviço foi realizado em 2008. Desde então, foram realizados 500 transplantes autólogos. Desde o início do programa até o fim da coleta de dados, em dezembro de 2022, identificamos 14 pacientes (2,8% dos TCTH autólogos do serviço) que se enquadraram no critério de inclusão do estudo: STA no mieloma múltiplo recidivado. O primeiro STA foi realizado em julho de 2011 e o último em dezembro de 2021.

O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Walter Cantídio, de número de aprovação 5.594.097. O sigilo, que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, foi garantido.

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional através das bases de dados on-line Medline, Scielo e ScienceDirect, utilizando para pesquisa os termos: mieloma múltiplo, segundo transplante autólogo, e os resultados dessa busca foram comparados aos obtidos após a análise de dados dos pacientes do HUWC.

Foram objetivadas as análises de dois desfechos primários: sobrevida global e sobrevida livre de progressão após o segundo transplante de medula óssea no mieloma múltiplo recidivado, que foram calculados a partir da estimativa de Kaplan-Meier. A sobrevida global foi definida como a quantidade de tempo vivido após o segundo transplante de medula óssea até a data do óbito ou até a data de coleta dos dados (10 de novembro a 10 de dezembro de 2022), caso o paciente estivesse vivo na ocasião. A sobrevida livre de progressão foi definida como a quantidade de tempo vivido após o segundo transplante de medula óssea até a progressão laboratorial e clínica da doença, com necessidade de terapia de resgate ou até a data da coleta dos dados, caso o paciente não tivesse progredido até a ocasião.

Outros aspectos pesquisados foram: sexo dos pacientes, idade, comorbidades, estratificação de risco, tipo de condicionamento, número de óbitos como causa direta do transplante de medula óssea, tipo de mobilização e outras complicações associadas ao STA, como neutropenia febril e tempo de enxertia. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software R versão 4.2.2.

RESULTADOS

Após a pesquisa no banco de dados da Unidade de Transplante de Medula Óssea do HUWC, foram identificados 14 pacientes que foram submetidos ao segundo transplante de medula óssea autólogo por mieloma múltiplo recidivado no serviço no período do estudo.

Gráfico 1. Sobrevida global de Kaplan Meier dos pacientes.

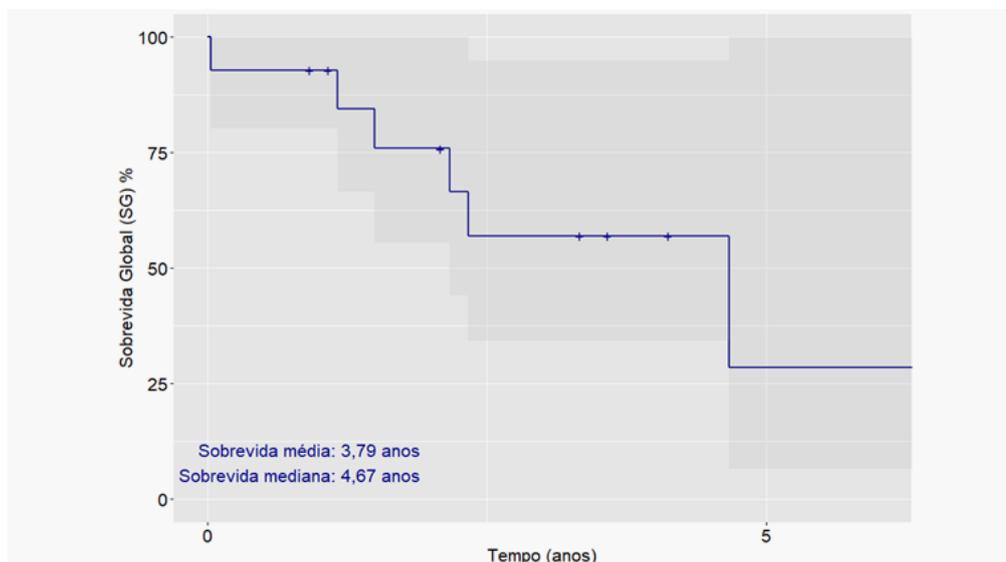
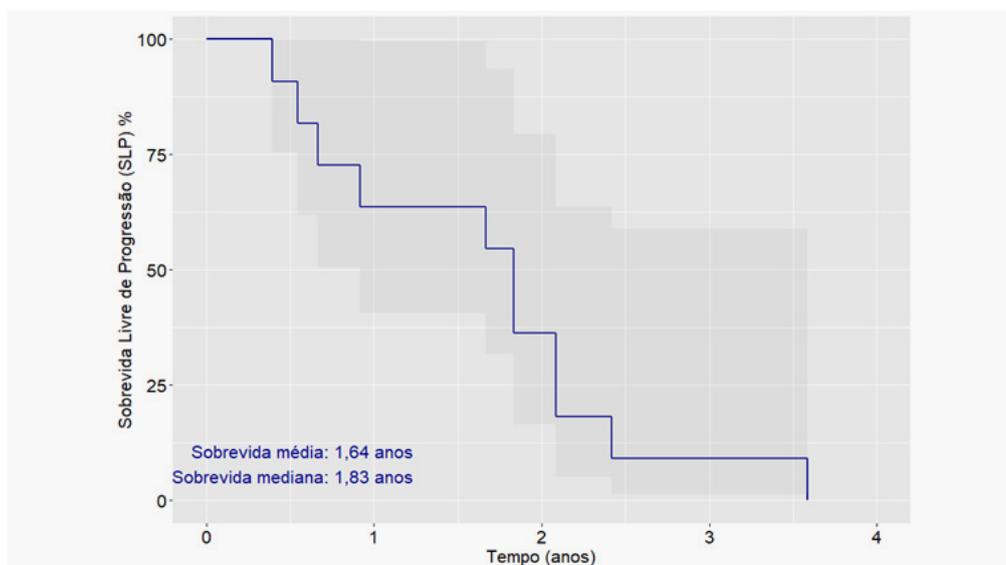


Gráfico 2. Sobrevida livre de progressão dos pacientes.



A sobrevida global média dos pacientes foi de 3,79 anos (45 meses – Gráfico 1). A sobrevida livre de progressão média foi de 1,64 anos (19 meses – Gráfico 2), sendo incluso nesse cálculo apenas 11 dos 14 pacientes, pois um paciente morreu após 11 dias do transplante por complicações diretas do procedimento, enquanto os outros dois pacientes não foram incluídos pois não foram encontrados nos prontuários dados referentes à progressão de doença.

A Tabela 1 mostra sexo, idade e comorbidades dos pacientes. Foram revisados, no total, dados de 08 homens e 06 mulheres, que correspondem a 57% e 43%, respectivamente.

A idade média dos pacientes da amostra foi de 57 anos,

sendo que o paciente com menor idade tinha 43 anos e o com maior idade tinha 74 anos.

A maioria possuía comorbidades (86%), enquanto apenas 02 pacientes não possuíam nenhuma, o que corresponde a 14%. Dentre as comorbidades a mais frequente é a hipertensão arterial sistêmica, presente em 42% das pessoas.

A Tabela 2 mostra indicadores como estadiamento, condicionamento, esquema e antimicrobianos utilizados. Percebe-se que o estadiamento mais comum dentre os pacientes foi o ISS III, registrado em 71% da amostra coletada, seguido do ISS II (21%) e ISS I (8%). O ISS (*International Staging System*) é o escore de estratificação de risco utilizado pelo

serviço, que lança mão da B-2-microglobulina 1 sérica e a albumina sérica como marcadores prognósticos. Idealmente, o mieloma múltiplo também deve ser classificado de acordo com a pesquisa por FISH, na medula óssea, das mutações associadas ao alto risco e ao risco padrão, como por exemplo através do modelo proposto pelo ISS revisado (R-ISS). Contudo, não há a disponibilidade dessa avaliação por meio do Sistema Único de Saúde.⁵

Tabela 1. Sexo, idade e comorbidades.

Variáveis	Frequência	%
Sexo		
Feminino	6	42,86%
Masculino	8	57,14%
Total	14	100%
Idade		
Média	57,57	
Desvio padrão	7,17	
Mínimo	43	
Máximo	74	
Comorbidades		
Sim	12	85,71%
Não	2	14,29%
Total	14	100%
Tipo comorbidade (N = 12)		
Arritmia cardíaca	1	8,33%
Colelitíase	1	8,33%
Depressão	1	8,33%
Diabetes Mellitus	2	16,67%
Dislipidemia	3	25,00%
DRC	1	8,33%
Tabagista	3	25,00%
Hiperplasia prostática benigna	1	8,33%
Hipertireoidismo	1	8,33%
Hipotireoidismo	3	25,00%
Neuropatia	2	16,67%
TEP	1	8,33%
DRGE	1	8,33%
Hipertensão arterial sistêmica	5	41,67%
Miomatose	1	8,33%

Nota: DRC: doença renal crônica; TEP: tromboembolismo venoso; DRGE: doença do refluxo gastrointestinal.

Tabela 2. Estadiamento, Condicionamento, esquema e antimicrobiano.

Varáveis	Frequência	%
Estadiamento		
ISS I	1	7,14%
ISS II	3	21,43%
ISS III	10	71,43%
Total	14	100%
Condicionamento		
MEL 140	3	21,43%
MEL 200	11	78,57%
Total	14	100%
Esquema remobilização		
GCSF	4	28,57%
Plerixafor + GCSF	1	7,14%
Vinorelbine + GCSF	8	57,14%
Sem referência	1	7,14%
Total	14	100%
Antimicrobiano		
Sim	11	78,57%
Não	3	21,43%
Total	14	100%
Tipo antimicrobiano (N = 11)		
Meropenem	4	36,36%
Micafungina e aciclovir	1	9,09%
Polimixina	2	18,18%
Vancomicina	3	27,27%
Tazocin	10	90,91%
Neutropenia		
Média	10,25	
Desvio padrão	1,26	
Mínimo	9	
Máximo	12	

Nota: ISS: *International Staging System*; GCSF: fator estimulador de colônias granulocitárias; MEL: melfalano.

Quanto ao condicionamento, o esquema empregado para a maioria foi o MEL 200 (79% dos pacientes), sendo que apenas 21% usaram MEL 140. O regime padrão adotado é o melfalano (MEL) na dose de 200mg/m² (MEL 200), entretanto, pacientes com disfunção renal e idade avançada podem não tolerar essa dose, por isso o emprego do MEL 140 em alguns casos. O mieloma múltiplo é a única neoplasia hematológica que possui um condicionamento padrão composto por uma única droga.⁶

Todos os pacientes remobilizaram células tronco hematopoiéticas para a coleta e o STA. Destes, 57% mobilizaram com vinorelbina e fator estimulador de colônias granulocitárias (GCSF), 29% apenas com GCSF, um paciente utilizou plerixafor e GCSF após falha de mobilização com o GCSF isoladamente, e um paciente foi excluído dessa análise por não haver registro em prontuário do tipo de mobilização utilizada. Atualmente o serviço adota como padrão, quando possível, a mobilização, coleta e armazenamento no primeiro transplante de células tronco hematopoiéticas suficientes para outros transplantes, caso necessário, tendo em vista o risco de falha de mobilização em um segundo transplante principalmente devido a exposição prévia ao melfalano e a lenalidomida (ainda pouco utilizada por não estar disponível no SUS). Além disso, há o risco teórico de um aumento de segunda neoplasia primária relacionada a terapia, como a Síndrome Mielodisplásica, devido a reexposição ao melfalano, que é um agente alquilante. A despeito disso, não foi relatado nenhuma neoplasia secundária nessa amostra.⁷

Outro indicador coletado foi o uso de antimicrobiano por consequente neutropenia febril. 79% precisaram utilizar antimicrobianos, inclusive alguns pacientes utilizaram mais de um tipo, em geral por necessidade de escalonamento (neutropenia prolongada, instabilidade hemodinâmica e/ou guiado por culturas após identificação de patógenos).

Foi analisado também o tempo de enxertia, onde o dia zero foi o dia da infusão das células tronco hematopoiéticas e o dia da enxertia foi o dia em que se obteve uma contagem total de neutrófilos ≥ 500 . Em média, a enxertia ocorreu em 10 dias, o tempo mínimo registrado foi 9 de dias, e o máximo 12.

A avaliação de resposta pré-transplante é padronizada no serviço baseada nos critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG), utilizando os resultados da eletroforese de proteínas sérica e/ou urinária associada a imunofixação de proteínas séricas e/ou urinária, bem como a análise medular da contagem plasmocitária. Não estava disponível no SUS a avaliação por meio do ensaio de cadeias leves livres, necessário para a definição da “*stringent complete response*”, nem a avaliação por meio da DRM (doença residual mínima).⁸

Os resultados encontrados na avaliação pré-STA foram de 50% dos pacientes em VGPR, 29% resposta parcial (RP) e 14% em resposta completa (RC). Em um dos quatorze pacientes não foi encontrado o registro da profundidade de resposta pré-transplante (Tabela 3).

Quanto aos óbitos, um paciente da amostra (1/14) morreu após o STA por complicações diretamente relacionadas ao transplante. Após a infusão das células tronco criopreservadas, o paciente evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e mal convulsivo refratário, sendo necessário a intubação orotraqueal e transferência para a unidade de terapia intensiva. Na UTI, a análise neurológica por meio do eletroencefalograma revelou status convulsivo

não epiléptico. O paciente adquiriu pneumonia associada a ventilação mecânica e apesar das medidas terapêuticas adotadas, desenvolveu choque séptico culminando em seu óbito após 11 dias da infusão das células tronco. O DMSO (dimetilsulfóxido) é o meio utilizado para a criopreservação das células tronco obtidas do sangue periférico. É amplamente reconhecido que o DMSO pode desencadear efeitos adversos no sistema nervoso central, como ataques epilépticos, acidente vascular cerebral, leucoencefalopatia transitória e temporária e amnésia global. Essas reações adversas raramente acontecem. Na casuística desse estudo, o único paciente que desenvolveu alterações neurológicas foi o que evoluiu a óbito.⁹

Tabela 3. Resposta pré-TMO e manutenção.

Variáveis	Frequência	%
Resposta pré-TMO		
RC	2	14,29%
RP	4	28,57%
VGPR	7	50,00%
Não respondeu	1	7,14%
Total	14	100%

Nota: VGPR: resposta parcial muito boa; CR: resposta completa; RP: resposta parcial; TMO: transplante de medula óssea.

DISCUSSÃO

O estudo revisou os dados referentes ao segundo transplante de medula óssea autólogo nos pacientes com mieloma múltiplo recidivado em um serviço de referência do Ceará, de modo a formular hipóteses e comparar com os dados da literatura.

Há poucos dados referentes na literatura, nacional e internacional, ao STA no mieloma múltiplo (MM). Com o advento de novas terapias que parecem promissoras, faz-se necessário definir o papel do transplante de células tronco autólogo frente a esses agentes, de modo a aprimorar a abordagem dos pacientes onco-hematológicos.

Apesar do serviço de TMO do HUWC ter uma razoável casuística de transplantes autólogos desde a sua fundação, o número de segundos transplantes no mieloma múltiplo recidivado ainda é baixo, o que limita a relevância estatística dos resultados encontrados nessa revisão.

Um ponto a ser observado é que o sistema público de saúde no Brasil ainda dispõe de recursos terapêuticos limitados para o tratamento do mieloma múltiplo. Um exemplo disso é o fato de que a incorporação de inibidor de proteossoma no arsenal terapêutico do SUS ocorreu apenas no ano de 2021 (Velcade), sendo um dos motivos para o uso, na maioria dos

pacientes desse estudo, de esquemas não mais utilizados em ambientes sem restrições de recursos. Registra-se que apenas um dos pacientes foi transplantado após a incorporação do bortezomibe no serviço. O CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) foi o esquema mais utilizado na primeira remissão dos pacientes do estudo com vistas ao primeiro transplante, e mesmo no segundo transplante o esquema de resgate adotado na doença recidivada foi o CTD em 8 dos 14 pacientes. Apenas 6 obtiveram acesso, por via judicial, ao inibidor de proteossoma antes do STA. Esquemas triplos e quádruplos, que englobam inibidores de proteossomas, imunomoduladores e anticorpos monoclonais se mostraram eficazes no grau de profundidade de resposta, bem como na obtenção de desfechos favoráveis em sobrevida global e sobrevida livre de progressão.¹⁰

A comparação do MM em segunda remissão com o CAR-T cell é difícil, pois muitos estudos ainda estão em andamento e em muitos desses, ele tem sido avaliado no cenário da doença após múltiplas recidivas e não em segunda remissão. A exemplo, um estudo publicado em 2022 realizou um ensaio clínico da terapia dirigida contra o antígeno de maturação de células B (BCMA) no paciente com MM em quinta recidiva, tendo como resultado uma sobrevida global média de 12 meses.¹¹ Em recentes revisões científicas de estudos de vida real, a sobrevida global alcançada pelo CAR-T no MM parece ser ainda menor.¹²

A definição dos resultados obtidos após o STA no MM recidivado também é complexa. Os estudos, mesmo a nível internacional, são escassos, não havendo dados recentes de estudos randomizados em grande escala. Uma revisão de 2018 com base na experiência da última década de um único centro, analisou coortes tão pequenas quanto 30 pacientes

e tão grandes quanto 200 pacientes. Os referidos estudos são heterogêneos, com vários regimes de condicionamento, intervalos distintos entre o primeiro e o segundo transplante autólogo e o uso inconsistente de terapias de manutenção pós-transplante. Apesar disso, os resultados pareceram promissores, com sobrevida livre de progressão mediana superior a 01 ano e sobrevida global mediana de aproximadamente 31 meses, resultados semelhantes aos obtidos nos pacientes do HUWC, exceto pela maior diferença entre as sobrevidas globais, talvez por conta do viés de uma casuística pequena e um dos pacientes ter alcançado uma sobrevida global de mais de seis anos após o segundo transplante.¹³

Outro ponto a ser destacado é a complexidade da implementação do CAR-T cell. É um procedimento de alto custo, com algumas referências falando de algo em torno de 500-600.000,00 dólares. Complicações associadas ao procedimento, como a síndrome de liberação de citocinas e a necessidade da disponibilidade de drogas direcionadas a esses efeitos adversos, justificam esse alto custo. Além disso, a expertise com o transplante autólogo de células tronco advém de décadas de experiência em centros do mundo todo, ao contrário do CAR-T cell que ainda é restrito a poucos centros em países com abundância de recursos.

Estudos randomizados robustos são necessários para a quantificação definitiva dos desfechos do STA no MM recidivante/refratário, assim como ensaios clínicos que comparem essa abordagem com as novas terapias, incluindo o CAR-T cell. A escolha da terapia nesse cenário ainda é complexa, devendo sempre ser levado em conta a disponibilidade terapêutica, de recursos, expertise do serviço e a decisão do paciente.¹³

REFERÊNCIAS

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. Acessado em: 16 fev. 2018.
2. Efebera YA, Qureshi SR, Cole SM, Saliba R, Pelosini M, Patel RM, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(8):1122-9.
3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-20.
4. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(12):2039-51.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
6. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002;99(3):731-5.
7. Drozd-Sokołowska J, Gras L, Zinger N, Snowden JA, Arat M, Basak G, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed multiple myeloma performed with cells procured after previous transplantation-study on behalf of CMWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(4):633-40.

8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-46.
9. Maral S, Albayrak M, Pala C, Yildiz A, Sahin O, Ozturk HB. Dimethyl Sulfoxide-Induced Tonic-Clonic Seizure and Cardiac Arrest During Infusion of Autologous Peripheral Blood Stem Cells. *Cell Tissue Bank.* 2018;19(4):831-2.
10. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv.* 2017;1(7):455-66.
11. Mammadzadeh A, Peng F, Atrash S, Hashmi H, Mohan M, Alkharabsheh O, et al. Outcomes of Patients Who Are BCMA (B-cell maturation Antigen) Directed Therapy (BDT) Exposed Vs BCMA Naïve in Penta-Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 2022;140(Supplement 1):4277-8.
12. Dhakal B, D'Souza A, Kleman A, Chhabra S, Mohan M, Hari P. Salvage second transplantation in relapsed multiple myeloma. *Leukemia.* 2021;35(4):1214-7.
13. Hagen PA, Stiff P. The Role of Salvage Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):e98-107.

Como citar:

Medeiros AF, Duarte FB. Avaliação dos pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao segundo transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em um hospital de referência do estado do Ceará. *Rev Med UFC.* 2024;64(1):e83384.