



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Ademar Dantas da Cunha Júnior

Radiodensidade do tecido adiposo e muscular: novos marcadores entre pacientes com mieloma múltiplo – análise retrospectiva

CAMPINAS

2020

ADEMAR DANTAS DA CUNHA JÚNIOR

RADIODENSIDADE DO TECIDO ADIPOSEO E MUSCULAR: NOVOS
MARCADORES ENTRE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO –
ANÁLISE RETROSPECTIVA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA
COORIENTADOR: DR. FERNANDO VIEIRA PERICOLE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
ADEMAR DANTAS DA CUNHA JÚNIOR, E
ORIENTADO PELO PROF. DR. JOSÉ BARRETO
CAMPELLO CARVALHEIRA.

CAMPINAS
2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C914r Cunha Junior, Ademar Dantas da, 1969-
Radiodensidade do tecido adiposo e muscular : novos marcadores entre
pacientes com mieloma múltiplo - análise retrospectiva / Ademar Dantas da
Cunha Júnior. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: José Barreto Campello Carvalheira.
Coorientador: Fernando Vieira Pericole de Souza.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Neoplasias hematológicas. 2. composição corporal. 3. Distribuição da
gordura corporal. 4. Sobrevida. I. Carvalheira, José Barreto Campello, 1971-. II.
Souza, Fernando Vieira Pericole de, 1981-. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Adipose and muscle tissue radiodensity : new markers among
multiple myeloma patients - a retrospective analysis

Palavras-chave em inglês:

Hematologic neoplasms

Body composition

Body Fat distribution

Survival

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

José Barreto Campello Carvalheira

Sarah Monte Alegre

Lígia de Moraes Antunes Corrêa

Vania Tietsche de Moraes Hungria

Maria Lúcia Bonfleur

Data de defesa: 06-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8112-4766>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5975109041509067>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ADEMAR DANTAS DA CUNHA JÚNIOR

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA

COORIENTADOR: DR. FERNANDO VIEIRA PERICOLE

MEMBROS:

1. PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA

2. PROF. DRa. SARAH MONTE ALEGRE

3. PROF. DRa. LÍGIA DE MORAES ANTUNES CORRÊA

4. PROF. DRa. VANIA TIETSCH DE MORAES HUNGRIA

5. PROF. DRa. MARIA LÚCIA BONFLEUR

Programa de Pós-Graduação em CLÍNICA MÉDICA da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 06/11/2020

A Deus, à família e aos amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu orientador, Prof. Dr. Jose Barreto, pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica e à pesquisa e por ter me ensinado tanto sobre a prática da ciência. Agradeço toda a confiança que depositou em mim e o apoio em todas as fases do projeto.

À minha família, por acreditar em mim e entender as muitas ausências nessa fase. Em especial, agradeço à minha esposa, Virgínia Cunha, e aos meus filhos, Gustavo Cunha e Davi Cunha.

Às nutricionistas Dra. Maria Carolina Mendes, doutoranda Marina Nogueira e à física Dra. Maria Emília, por todas as ajudas, discussões e sugestões que me deram ao longo de todo o projeto.

Aos médicos da UOPECCAN, em especial, ao Dr. Dante Morelli e à Dra. Juliana Seiber, por toda a ajuda e amizade durante o projeto, com divisão de trabalho e tarefas na assistência a meus pacientes, no ensino e com a residência de oncologia clínica.

À Dra. Eliana Miranda, que nunca mediu esforços em me ajudar e querer que o projeto desse certo. Agradeço toda a ajuda que me deu mesmo longe do hemocentro, sempre acolhedora e disponível.

Aos profs. e médicos do Hemocentro, em especial ao Dr. Fernando Pericole e à Dra. Gislaine Oliveira, pelo apoio ao projeto e no ambulatório de mieloma.

À bióloga Sandra Brambilla e à equipe de Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LaCTAD), parte da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), pelas contribuições nas etapas de execução dos métodos de laboratório bioquímico (análise das adipocinas e citoquinas), por toda ajuda que me deram, foram fundamentais na conclusão das análises.

Aos funcionários do ambulatório e da pesquisa clínica da Hematologia do Hemocentro UNICAMP por sempre me ajudarem no recrutamento de pacientes e na coleta dos dados. Agradeço também a todos os residentes com quem tive a oportunidade de conviver e pelas ajudas recebidas.

A todos os profissionais do grupo de estudos e pesquisa de Metabolismo e Câncer, pela convivência e carinho que tive durante todo o projeto.

Agradeço particularmente aos pacientes por terem confiado no projeto e aceitado participar do estudo.

“Amado Jesus, que as vaias não me assustem, e os aplausos não me envaideçam. Sobre as cinzas do orgulho, quero levantar a estátua da liberdade. Não permitas que as exigências do ‘eu’ me escravizem com pesadas correntes e me roubem a alegria e a paz, busco descanso em teu coração manso e humilde”.

Ignacio Larrañaga

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é responsável por 10% a 15% dos novos casos e 20% das mortes de todos os cânceres hematológicos. Estudos sobre marcadores prognósticos padrões aplicados ao MM, juntamente de procedimentos inovadores, ainda estão em andamento, incluindo diferentes marcadores prognósticos na estratificação de risco da doença. Este estudo teve como objetivo investigar a importância prognóstica do índice de musculatura esquelética (SMI), do índice do tecido adiposo subcutâneo (SFI), do índice de tecido do adiposo visceral (VFI), da área do tecido adiposo intramuscular (IMAT) e das suas radiodensidades, em uma coorte de 91 pacientes com MM tratados com quimioterapia. A área e a radiodensidade da seção muscular e do tecido adiposo foram determinadas por tomografia computadorizada (CT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com ^{18}F -fluorodeoxiglucose (^{18}F -FDG) antes do início do tratamento. Os índices foram obtidos pela divisão do valor da área pela altura ao quadrado de cada paciente. A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de eventos (SLE) foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier. Modelos de risco proporcional de Cox e regressão logística foram realizados para avaliar associações entre os índices e medidas da composição corporal e sobrevidas. A sobrevida livre de eventos (SLE) e a sobrevida global (SG) foram inferiores nos pacientes com alta radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo (SAT) (log-rank, $p < 0,0001$ e $p = 0,001$, respectivamente). A radiodensidade do SAT no tercil mais alto foi independentemente associada à alta mortalidade (razão de risco [HR] 4,70, IC 95% 1,32-16,81, $P_{\text{trend}} = 0,0165$) e eventos (HR 3,46, 95% CI (1,13-10,60), $P_{\text{trend}} = 0,0252$) em pacientes com MM. O valor de absorção padrão (SUV) do tercil mais alto do tecido adiposo visceral (VAT) foi correlacionado à SLE significativamente pior (HR para o tercil mais alto vs o primeiro tercil 3,58; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,22–10,56; $P_{\text{trend}} = 0,043$) e mortalidade (HR, 4,05; IC de 95%, 1,28-12,77; $P_{\text{trend}} = 0,028$). Notavelmente, o grupo de pacientes com SUV do VAT maior apresentou menor área VAT, VFI e número de indivíduos com obesidade visceral, bem como maior SAT/SUV ($P < 0,01$). Além disso, encontramos correlação negativa entre o SUV médio do VAT com a leptina ($R^2 = 0,20$, $P = 0,003$). Nenhuma correlação foi detectada entre o SUV médio do VAT e a resistina, TNF ou IL-6. É importante ressaltar que a maior radiodensidade SAT foi correlacionada ao aumento da captação do tecido adiposo de ^{18}F -FDG e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, (TNF e IL-6) e foi associada a níveis diminuídos de leptina. Além disso, o tercil de radiodensidade muscular mais alto foi associado a maior SG (HR, 0,24; IC 95%: 0,08-0,72, $P_{\text{trend}} = 0,0334$). Concluimos que, tanto o alto SUV no VAT, quanto a medição da radiodensidade do SAT e do músculo esquelético (SM), podem servir como biomarcadores para identificar pacientes com MM de alto risco, além de serem sinalizadores precoces da inflamação induzida por caquexia por câncer entre pacientes com MM.

Palavras-chave: câncer hematológico; composição corporal; gordura corporal; sobrevida.

ABSTRACT

Standard prognostic markers based on host characteristics in patients with multiple myeloma (MM) remain scarce. Body composition features have often been associated with survival outcomes in different cancers. This study aimed to investigate the prognostic importance of the skeletal muscle index (SMI), the subcutaneous adipose tissue index (SFI), the visceral adipose tissue index (VFI), the area of the intramuscular adipose tissue (IMAT) and their radiodensities, in a cohort of 91 MM patients treated with chemotherapy. Computed tomography (CT) or ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET/CT) at the L3 level was performed to assess body composition features and adipose tissue ^{18}F -FDG uptake. The indices were taken by dividing the value of the area by the square height of each patient. Pro-inflammatory cytokine and adipokine levels were measured. Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were inferior among patients with high subcutaneous adipose tissue (SAT) radiodensity. SAT radiodensity in the highest tercile was independently associated with both increased mortality (HR, 4.70; 95% CI, 1.32–16.81, $P_{\text{trend}}=0.0165$) and events (HR, 3.46; 95% CI, 1.13–10.60, $P_{\text{trend}}=0.0252$) among MM patients. VAT/SUV in the highest tercile were correlated with significantly worse multiple myeloma-EFS (hazard ratio [HR] for the highest tertile vs the first tertile 3.58; 95% confidence interval [CI], 1.22–10.56; $P_{\text{trend}}=0.043$) and mortality (HR, 4.05; 95% CI, 1.28–12.77; $P_{\text{trend}}=0.028$). Notably, the group of patients with higher visceral adipose tissue (VAT)/standard uptake value (SUV) presented lower VAT area, VFI, and number of individuals with visceral obesity as well as a higher SAT/SUV ($P<0.01$). Additionally, we found a negative correlation between VAT mean SUV with leptin ($R^2=0.20$, $P=0.003$) no correlations were detected between VAT mean SUV and resistin, TNF or IL-6. Importantly, higher SAT radiodensity was correlated with increased ^{18}F -FDG adipose tissue uptake and pro-inflammatory cytokine (TNF and IL-6) levels and was associated with decreased leptin levels. Moreover, the highest muscle radiodensity tercile was associated with improved OS (HR, 0.24; 95% CI: 0.08–0.72, $P_{\text{trend}}=0.0334$). Both a high SUV in the VAT, as well as measuring the radiodensity of the SAT and skeletal muscle (MS) can serve as biomarkers to identify patients with high-risk MM, in addition to being early signs of inflammation induced by cancer cachexia among patients with MM.

Keywords: blood cancer; body composition; body fat; survival.

TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e da doença selecionadas de acordo com tercis do tecido adiposo subcutâneo de radiodensidade de pacientes com mieloma múltiplo.....	51
Tabela 2 – Características demográficas e da doença selecionadas de acordo com tercis da radiodensidade do tecido muscular esquelético de pacientes com mieloma múltiplo.....	52
Tabela 3 – Características de composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com os tercis do SAT de pacientes com mieloma múltiplo	53
Tabela 4 – Características da captação de glicose (SAT e VAT) de acordo com tercis de radiodensidade do SAT em pacientes com mieloma múltiplo.	53
Tabela 5 Composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com os tercis musculares de radiodensidade de pacientes com mieloma múltiplo	55
Tabela 6 – Composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com a média dos tercis da SUV do tecido adiposo visceral de pacientes com mieloma múltiplo	56
Tabela 7 – Regressão COX univariada e multivariada da SLE e SG de acordo com a composição corporal e índices inflamatórios em pacientes com MM	58
Tabela 8 – Radiodensidade SAT e sobrevida livre de eventos e global da data do diagnóstico.....	60
Tabela 9 – Radiodensidade muscular e sobrevida livre de eventos e global desde a data do diagnóstico.....	62
Tabela 10 – Análise univariada e multivariada (regressão de COX) da Média do SUV do tecido adiposo, composição corporal e índices inflamatórios	63
Tabela 11 – Tecido adiposo visceral/SUV e sobrevida desde a data do diagnóstico	64

FIGURAS

Figura 1 – Tecido adiposo branco e marrom	24
Figura 2 – Obesidade e caquexia	25
Figura 3 – Interações entre as células do mieloma múltiplo e o microambiente da MO	26
Figura 4 – Caquexia e transformação do tecido adiposo branco	27
Figura 5 – Estágios clínicos da caquexia do câncer	27
Figura 6 – Vias de sinalização celular envolvidas no mieloma múltiplo	30
Figura 7 – Relação entre adipócitos, hormônios, citocinas e mieloma múltiplo ..	31
Figura 8 – A relação entre o coeficiente de atenuação (μ) em um voxel de tecido a escala Hounsfield (HU)	39
Figura 9 – Áreas de seção transversal a nível da vértebra lombar L3 em tomografia computadorizada (CT) – músculo e tecido adiposo.....	40
Figura 10 – Fluxograma	49
Figura 11 – Associação da radiodensidade do SAT com níveis de NLR, PLR, IL-6, TNF, leptina e Resistina.....	54
Figura 12 – Correlações entre VAT/SUV variável contínua X VAT, SAT e citocinas e adipocinas como variáveis contínuas	57
Figura 13 – Correlações entre SAT/SUV variável contínua X SAT e citocinas e adipocinas como variáveis contínuas	57
Figura 15 – Curvas de sobrevidas (SG e SLE) de pacientes de acordo com a radiodensidade (a) sobrevida livre de eventos e (b) sobrevida global	59
Figura 14 – Imagens representativas de pacientes com MM mostrando a radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo médio em uma fatia ao nível da 3ª vértebra lombar.....	60
Figura 16 – Curvas de sobrevida de pacientes com radiodensidade muscular alta versus baixa e intermediária. (A) sobrevida livre de eventos; (B) sobrevida global.....	60
Figura 17 – Captação por ^{18}F -FDG PET do SAT e do VAT em uma fatia no nível da 3ª vértebra lombar	61
Figura 18 – Imagem representativa de ^{18}F -FDG PET/CT de cada tercil de tecido adiposo visceral (VAT) SUV.	61
Figura 19 – Curvas de sobrevida de pacientes com VAT/SUV alto versus baixo e intermediário. (A) sobrevida livre de eventos; (B) sobrevida global...	63

LISTA DE BREVIATURAS E SIGLAS

aPBSCT: Transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico

BAT: Tecido adiposo marrom

Creat.: Creatinina

CRAB: Hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e/ou diagnóstico de lesão óssea

CTD: Ciclofosfamida, talidomida e dexametasona

CT: Tomografia computadorizada

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluorodeoxiglucose

HU: Unidade Hounsfield

IL-6: Interleucina-6

IQR: Intervalo interquartil

IMAT: Tecido adiposo intramuscular

IMC: Índice de massa corporal

IMWG: *International Myeloma Working Group*

ISS: Sistema de internacional de estadiamento;

L3: Terceira vértebra lombar

LDH: Desidrogenase láctica

MM: Mieloma Múltiplo

NLR: Proporção de neutrófilos para linfócitos

PET/CT: Tomografia por emissão de pósitrons

PLR: Proporção de plaquetas para linfócitos

ROI: Região de interesse

SAT: Tecido adiposo subcutâneo

SFI: Índice da gordura subcutânea

SG: Sobrevida global

SLE: Sobrevida livre de eventos

SM: Tecido muscular

SMI: Índice de músculo esquelético

SUV: Valor de captação padronizado

TFGe: Depuração da creatinina

TNFα: Fator de necrose tumoral alfa

UOPECCAN: União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer

VAT: Tecido adiposo visceral

VFI: Índice da gordura visceral

WAT: Tecido adiposo branco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1	Visão geral do tratamento do mieloma múltiplo	20
3.2	Diferentes adaptações e transformações do tecido adiposo.....	23
3.3	Inter-relação do mieloma múltiplo x patologias do tecido adiposo x composição corporal.....	24
3.4	Obesidade, neoplasia e mieloma múltiplo	28
3.5	Adipocinas, citocinas, inflamação e MM.....	30
3.5.1	Adipocinas e MM	32
3.5.2	Citocinas e MM.....	34
3.5.3	Elementos figurados do sangue e suas relações com a inflamação	35
3.6	Composição corporal e MM	36
3.6.1	Avaliação da composição corporal	38
4	METODOLOGIA.....	44
4.1	Critérios de seleção de pacientes.....	44
4.2	Avaliação da composição corporal	44
4.3	Avaliação de captação ¹⁸F-FDG para SAT e VAT	45
4.4	Índices inflamatórios sistêmicos, citocinas e níveis de adipocinas	46
4.5	Fatores prognósticos previamente conhecidos e outros parâmetros clínicos.....	47
4.6	Análise estatística	47
5	RESULTADOS	49
5.1	Características demográficas e iniciais da doença	49
5.2	Composição corporal, índices inflamatórios, citocinas e adipocinas estratificadas por tercis de SAT e radiodensidade muscular	50
5.3	Composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com a média de SUV do tecido adiposo visceral de pacientes com mieloma múltiplo.	55
5.4	Associação das características da radiodensidade dos tecidos adiposos e muscular com os resultados de sobrevida	58
5.5	Características do tecido adiposo (VAT e SAT) SUV associado a resultados de sobrevida.....	62
6	DISCUSSÃO.....	65
7	CONCLUSÃO.....	70
8	REFERÊNCIAS.....	71

9	ANEXOS.....	91
9.1	ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP.....	91
9.2	ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
9.3	ANEXO 3 – Biorrepositório	98
9.4	ANEXO 4 – Critérios de Resposta ao tratamento para o mieloma múltiplo - International Myeloma Working Group (IMWG).....	101

1 INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, em torno de cinco novos casos de mieloma múltiplo (MM) são detectados por 100.000 habitantes anualmente. Além disso, o MM é responsável por 10% a 15% de todas as neoplasias hematológicas, incluindo 20% das mortes relacionadas a tumores malignos hematológicos, principalmente em idosos (1). MM é o resultado de vários fatores de risco; incluindo fatores genéticos (2), prevalência de Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (MGUS) (3), exposição ocupacional (4, 5), idade avançada (6), raça negra (7, 8) e sexo masculino (6). Cabe ressaltar que, nos últimos anos, existem crescentes evidências apontando a obesidade como fator de risco para a ocorrência de MM (9-14). Além disso, a obesidade seria fator de risco para a transformação da MGUS em MM (15-18).

O prognóstico da MM é baseado nas características do hospedeiro, estágio, biologia da doença e resposta à terapia (19, 20). A carga tumoral é geralmente determinada pelo estadiamento de Durie-Salmon e o prognóstico clínico pelo International Staging System (ISS) ou pelo revised-ISS (21); mais recentemente, anormalidades citogenéticas, incluindo del (17p), gain (1q) ou del (1p), que refletem a biologia do tumor e são usadas como biomarcadores prognósticos (22, 23). No entanto, as características do hospedeiro, como o desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), capaz de prever o prognóstico do MM, ainda não são claras (24) devido a novos tratamentos para essa condição (25). Certamente, o uso de novos medicamentos imunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe), anticorpos monoclonais (daratumumabe) (26) e alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoiéticas (27) levaram a melhora substancial na resposta ao tratamento do MM e, como resultado, o tempo médio de sobrevida aumentou de 4,5 para 7,5 anos para pacientes com menos de 50 anos e de 3,3 para 5,7 anos para pacientes com mais de 50 anos (28).

Os avanços na terapia nas últimas duas décadas melhoraram os resultados dos pacientes, enquanto o uso de novas tecnologias aumentou nossa compreensão dos fatores moleculares que permeiam a base da doença do início à progressão (29), além de prever a heterogeneidade do curso clínico (30) de acordo com a variação molecular. Devido a essa heterogeneidade, cada vez mais estratégias de identificar pacientes de alto risco de progressão precoce ou morte estão sendo identificadas em

vários estudos, embora as estratégias de risco-adaptado ainda não tenham sido validadas em ensaios prospectivos, o UAMS total therapies 4 (baixo risco) e 5 (alto risco) (31, 32), o estudo do Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) V (33), o German-Speaking Myeloma Multicenter Study Group (GMMG) Concept trial (NCT03104842) e o algoritmo mSMART usado pela Mayo Clinic (34) são exemplos de estratégias adaptadas ao risco que estão sendo estudados como novas abordagens de tratamento no MM.

No tratamento atual do mieloma em estágio avançado, temos que considerar a fragilidade dos pacientes devido a um processo patológico complicado que combina a própria doença, a sua terapia e à idade avançada (35). A sobrevida prolongada de número crescente de pacientes sugere que seja necessário considerar várias comorbidades que identifiquem as fases posteriores da doença e as complicações do tratamento (36). Embora vários desses pontos estejam sendo considerados em pacientes com mieloma, existem escassas investigações para estabelecer o status da doença, em alterações endócrinas, metabólicas, ósseas e da composição corporal específicas e, finalmente, da interação com o estado de doença crônica subjacente (37).

Desnutrição, caquexia e obesidade ou sobrepeso são condições presentes nos pacientes com MM (11, 13, 37-41). É importante ressaltar que, apesar do uso de dados antropométricos tradicionais (por exemplo, peso, altura e IMC) serem amplamente utilizados em estudos clínicos, eles não detectam as características fisiopatológicas iniciais do paciente obeso sarcopênico nem da caquexia do câncer (38, 39). Adotando-se a CT como padrão ouro na análise quantitativa da composição corporal (42), os principais parâmetros analisados são a sarcopenia, a obesidade visceral, a mioesteatose e a densidade dos tecidos, que podem ser correlacionados a marcadores prognósticos (desfechos de resposta ao tratamento, sobrevida livre de doença e global), resposta e toxicidade ao tratamento e outras associações metabólicas de risco no paciente com câncer (43).

Características da composição corporal têm acenado considerável importância em pacientes com câncer, com o objetivo de contribuir para a avaliação precisa do estado nutricional e metabólico do paciente, o que, em última análise, prediz o prognóstico (44, 45). Todas as patologias do tecido adiposo estão relacionadas à atividade inflamatória e o impacto da atividade inflamatória explica por que, em muitos “índices

de risco nutricional”, propostos nos últimos 30 anos, dados antropométricos e parâmetros inflamatórios são incorporados à previsão de risco de complicações, má qualidade de vida e outras condições em comparação a dados antropométricos isolados (10, 40, 46).

Pacientes com obesidade e caquexia geralmente expressam altos níveis de IL-6 e outras citocinas inflamatórias (IL-1, IGF-1, TNF α , VGFR) (10, 47) como acontece no microambiente do paciente com mieloma múltiplo (48-50), o que demonstrou ter correlações negativas com desfechos clínicos de complicações e sobrevida (51, 52). A atrofia do tecido adiposo branco (WAT) e sua transformação em tecido adiposo bege/brite, ou browning, representam uma das características iniciais da caquexia, precedendo o início da atrofia do músculo esquelético (42), e é causada pela ativação β -adrenérgica ou lipólise inflamatória induzida por citocinas (IL-6, TNF α , IL-1, VGFR) (38, 39, 53) e ativação macrofágica (54, 55).

Estudos in vivo revelaram que a sinalização de IL-6 desempenha papel importante no fenótipo do BAT e browning observado em modelos de caquexia em camundongos (53) e que este processo se faz precocemente nos estágios da caquexia ainda na fase pré-caquética (53, 56), demonstrado com a maior expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1) no tecido adiposo transformado e no BAT (57). Esse poderia ser um modelo de detecção precoce do estado de caquexia ou de obesidade sarcopênica no paciente onco-hematológico que, pelos dados antropométricos tradicionais como peso, altura e IMC, não conseguiriam detectar precocemente o estado pré-caquético e interferir mais precocemente na terapêutica médica e nutricional (38, 39).

O browning da gordura ocorre nos estágios iniciais da caquexia (fase pré-caquexia), fenômeno que está associado (54) ao aumento da captação de glicose pelos adipócitos (57, 58). Essa característica pode ser diretamente influenciada e aumentada pela atividade dos macrófagos em estruturas semelhantes a crown-like localizadas entre os adipócitos (54, 55) em pacientes caquéticos que expressaram altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IGF-1, TNF, VGFR) (10, 47). Portanto, a base para a detecção precoce de caquexia em pacientes com câncer poderia ser a incorporação de ferramentas clínicas que medem a captação de glicose pelo tecido adiposo (59, 60). O ^{18}F -FDG PET/CT é uma modalidade de imagem não invasiva estabelecida para detectar o metabolismo de glicose aumentado em tecido adiposo inflamado (59, 60). Os primeiros estudos relacionados à atividade da gordura visceral funcional e ^{18}F -FDG

PET/CT destacaram doenças inflamatórias sistêmicas não oncológicas, como a aterosclerose (59, 61, 62). ^{18}F -FDG PET/CT pode medir com precisão a presença do tecido adiposo marrom (BAT) e a condição do Browning no WAT humano pelo do aumento da captação de glicose no tecido (63). A exposição ao frio é o estímulo fisiológico para promover o BAT e o browning em animais (64); entretanto, não induz a gordura bege em humanos (65); gordura essa também ávida por glicose (58), encontrada em humanos na caquexia do câncer, feocromocitoma e pacientes gravemente queimados (56, 66, 67). Um estudo mais recente utilizou ^{18}F -FDG PET/CT para demonstrar a aplicação oncológica do aumento da captação de glicose pelo VAT, o que poderia indicar processos inflamatórios desencadeados por metástase de câncer colorretal (60).

Dois estudos tentaram mostrar a relação entre a composição corporal do tecido adiposo e os desfechos clínico em pacientes com MM. Eles mostraram que não apenas o tecido adiposo visceral excessivo é fator preditivo de baixa taxa de resposta ao tratamento em pacientes tratados com bortezomibe (68), mas que o tecido adiposo subcutâneo diminuído está associado à baixa sobrevida global (69). Tanto a quantidade quanto a qualidade dos tecidos muscular e adiposo são fatores prognósticos. A baixa radiodensidade do músculo esquelético se relaciona com a infiltração de células de gordura nas fibras musculares e piora a funcionalidade, além de estar associada a mau prognóstico em certos tipos de cânceres (70-72). A radiodensidade do tecido adiposo é afetada pelo conteúdo de água, fluxo sanguíneo, temperatura, tamanho da área afetada e proporção de fluido e triglicerídeos nos adipócitos (73). A maior radiodensidade do tecido adiposo está, provavelmente, mecanicamente ligada ao browning associado à caquexia e determina pior prognóstico em pacientes com carcinoma hepatocelular (44).

À medida que o diagnóstico por imagem do MM foi evoluindo como parte da investigação do diagnóstico e do estadiamento (74), abre uma janela de oportunidade para explorar a relação entre os fatores de composição corporal, obtidos por CT ou PET/CT e os resultados clínicos do MM, o que ainda é necessidade não atendida. Portanto, neste estudo, analisamos retrospectivamente os pacientes com MM para investigar a relação entre os fatores de composição corporal e os desfechos clínicos, obtendo informações sobre as vias fisiopatológicas envolvidas, e exploramos os possíveis vínculos entre as alterações induzidas pelo MM na composição corporal e citocinas circulantes.

2 OBJETIVOS

Principal:

- avaliar a associação entre os marcadores de obesidade (antropométricos, composição corporal, bioquímicos e hormonais) com desfechos clínicos da doença (sobrevida livre de eventos e sobrevida global).

Secundários:

1. avaliar se as variáveis clínicas antropométricas (IMC) atuam como preditores de eventos e mortes para pacientes com MM;
2. avaliar se os marcadores de composição corporal (massa muscular, massa adiposa, sarcopenia, obesidade visceral, mioesteatose e radio-densidade do tecido adiposo e muscular avaliados pela imagem da CT ou PET/CT) atuam como preditores de eventos ou mortes para pacientes com MM;
3. avaliar se os marcadores bioquímicos (leptina, resistina, TNF, IL-6) atuam como preditores de eventos ou morte para pacientes com mieloma múltiplo;
4. avaliar se a captação de glicose (SUV) no VAT ou SAT está associada a eventos e sobrevida (SLE e SG) no MM.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 VISÃO GERAL DO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

O MM é doença neoplásica de células plasmáticas com 1-5 novos casos detectados por 100.000 habitantes anualmente em todo o mundo (75). É responsável por cerca de 20% das mortes relacionadas aos tumores malignos hematológicos, especialmente nos idosos (76). No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes (77). Dados antigos do IBGE, de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes (77). Os principais sintomas do MM incluem o aumento do nível de cálcio sérico, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (CRAB), além da susceptibilidade a infecção (78). Fatores de risco relacionados ao MM incluem fatores genéticos (2), prevalência de MGUS (3), exposição ocupacional (4, 5), idade avançada (6), raça negra (7, 8) e sexo masculino (6). Cabe ressaltar que, nos últimos anos, existem crescentes evidências apontando a obesidade como fator de risco para a ocorrência de MM (9-14). Além disso, a obesidade seria fator de risco para a transformação da Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (MGUS) em MM (16-18). O prognóstico da MM é baseado nas características do hospedeiro, estágio, biologia da doença e resposta à terapia (19, 20). A carga tumoral é geralmente determinada pelo estadiamento de Durie-Salmon e prognóstico clínico pelo International Staging System (ISS) ou pelo revised-ISS (21). Entre os fatores relacionados ao hospedeiro, a função renal persistentemente comprometida, apesar do tratamento citorredutor, é considerada fator prognóstico ruim para pacientes com MM (43). Nível sérico de creatinina acima de 2 mg/dL ou taxa de filtração glomerular baixa ($< 40\text{ml/min}$), normalmente, têm sido usados como limiar para definir o comprometimento renal (28). No entanto, o nível sérico de creatinina é influenciado pela idade, raça e massa muscular e, geralmente, pode superestimar a função renal, principalmente em indivíduos frágeis e idosos. A taxa estimada de filtração glomerular (TFGe), baseada na Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), é substituto melhor da função renal (44, 45). O nível sérico da desidrogenase láctica (LDH) acima do limite superior do normal reflete alta carga tumoral no MM e está associado à pior sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP)

quando combinado a outros fatores (46). A doença com ISS e estágio III de Durie-Salmon está associada a resultado pior.

Mais recentemente, anormalidades citogenéticas (anormalidades cromossômicas), incluindo del (17p), gain (1q) ou del (1p) refletem a biologia do tumor e são usadas como biomarcadores prognósticos (22, 23). No entanto, as características do hospedeiro, como o desempenho do ECOG, capaz de predizer o prognóstico do MM, ainda não são claras (24) devido a novos tratamentos para essa condição (25).

A proteína monoclonal produzida pelas células plasmáticas é uma imunoglobulina anormal (imunoglobulina G [IgG], IgM ou IgA, ou, raramente, IgE ou IgD) ou proteína de cadeia leve (kappa ou lambda), que causa hiperviscosidade e lesão de órgãos. Lesões ósseas invasivas podem causar fraturas patológicas, dor óssea, osteoporose e hipercalcemia (79). Invasão da medula óssea leva à anemia e alterações imunológicas causam infecções recorrentes (78). O diagnóstico de MM requer a presença de insuficiência de órgãos-alvo exemplificada pelo acrônimo CRAB: hipercalcemia (C), insuficiência renal (R), anemia (A) ou doença óssea (B) na forma de lesões osteolíticas, fraturas patológicas ou osteopenia difusa (79). Em pacientes assintomáticos, é mais provável que o MM seja identificado por anormalidades laboratoriais, como hipercalcemia, anemia ou proteinúria (80).

O cenário de tratamento do MM mudou drasticamente na última década com a incorporação de várias novas classes de drogas, que são muito eficazes no controle da doença por longos períodos, especialmente quando usadas em combinações de múltiplas drogas. Antes do advento desses novos agentes, o transplante autólogo de células-tronco de sangue periférico (TCTP) era a base do tratamento para pacientes elegíveis para o procedimento, com respostas intensas e duradouras na maioria deles. Apesar da introdução de terapias mais eficazes, TCTP continua a desempenhar papel importante na gestão global dos pacientes mais jovens, em que foi integrado às outras abordagens terapêuticas para proporcionar o máximo benefício (25, 78, 81-83). No entanto, o prognóstico de alguns subgrupos, incluindo pacientes com doença de alto risco e idosos frágeis, permanece ruim e a maioria ainda desenvolve uma doença refratária que não pode ser curada. Importante consideração ao tratar MM é a idade e o desempenho clínico do paciente, podendo ser mais intensivo nos pacientes jovens e com melhor estado clínico (84). No Brasil e em outros países em desenvolvimento,

o TCTP ainda é arma terapêutica importante por falta dos novos medicamentos na saúde pública (26, 85), e melhorou consideravelmente ao longo dos anos com a mortalidade relacionada ao tratamento de 1% em centros experientes, com o aumento da disponibilidade da modalidade entre instituições grandes e pequenas (78, 83, 86).

O tratamento do MM no mundo real aponta uma variedade de características prognósticas do paciente e da doença que podem variar conforme diferenças geográficas e econômicas; idade e presença de comorbidades; estágio e subtipo do MM; tipo de anormalidades citogenéticas; presença de insuficiência renal e exposição prévia a outras drogas (87). O padrão do tratamento atual compreende o uso de droga em fases semelhantes ao que é instituído para o tratamento da leucemia linfóide aguda, que compreendem as fases de indução, consolidação e manutenção, com drogas apropriadas para cada fase.

Dezoito novos tratamentos foram aprovados nos últimos doze anos, incluindo sete em 2015 (26). O tratamento de indução com combinações triplas reunindo novos agentes de diferentes classes de drogas, como inibidores de proteassoma (PI) (bortezomib [Btz], carfilzomib [Cfz] e ixazomibe), imunomoduladores (IMiDs), talidomida (Thal), lenalidomida (Len) e, mais recentemente, pomalidomida (Pom), ou anticorpos como daratumumabe, usados em associação com altas doses terapêuticas com transplante de células tronco (HDT / SCT) para pacientes elegíveis, ou terapia convencional, melfalano (Mel), ciclofosfamida (Cy) e corticosteroides (CTC) para pacientes idosos, constitui o padrão de tratamento atual (27, 88, 89).

A implementação de uma “estratégia ótima”, consistindo em nova indução baseada em agentes, TCTP e o uso de novos agentes na consolidação e manutenção, pode resultar em taxa de sobrevida de cinco anos de 80% (27). O tratamento de indução para pacientes em boas condições clínicas (<65 anos ou pacientes <70 anos em bom estado) com combinações triplas seguida de terapia com altas doses de quimioterapia (HDT) com TCTP é o padrão, podendo ser seguido da fase de consolidação em alguns protocolos de tratamento e da terapia de manutenção, que é administrada em longo prazo com o objetivo de prolongar a duração da resposta, a sobrevida livre de progressão e, em última análise, a sobrevida global, mantendo toxicidade mínima (27, 88). A manutenção com lenalidomida é o padrão de cuidados para a maioria dos pacientes após a terapia inicial. Em meta-análise de estudos randomizados, melhora

significativa na SLE e SG foi observada com a manutenção da lenalidomida em comparação ao placebo ou nenhuma terapia (25, 90).

Os avanços na terapia, nas últimas duas décadas, melhoraram os resultados dos pacientes, enquanto o uso de novas tecnologias aumentou nossa compreensão dos fatores moleculares que permeiam a base da doença do início a progressão (29), além de prever a heterogeneidade do curso clínico (30) de acordo com a variação molecular. Devido a essa heterogeneidade, cada vez mais estratégias de identificar pacientes de alto risco de progressão precoce ou morte estão sendo identificadas em vários estudos, embora as estratégias risco-adaptado ainda não tenham sido validadas em ensaios prospectivos, o UAMS total therapies 4 (baixo risco) e 5 (alto risco) (31, 32), o estudo do Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) V (33), o German-Speaking Myeloma Multicenter Study Group (GMMG) Concept trial (NCT03104842), e o algoritmo mSMART usado pela Mayo Clinic (34) são exemplos de estratégias adaptadas ao risco que estão sendo estudados como novas abordagem de tratamento no MM.

3.2 DIFERENTES ADAPTAÇÕES E TRANSFORMAÇÕES DO TECIDO ADIPOSEO

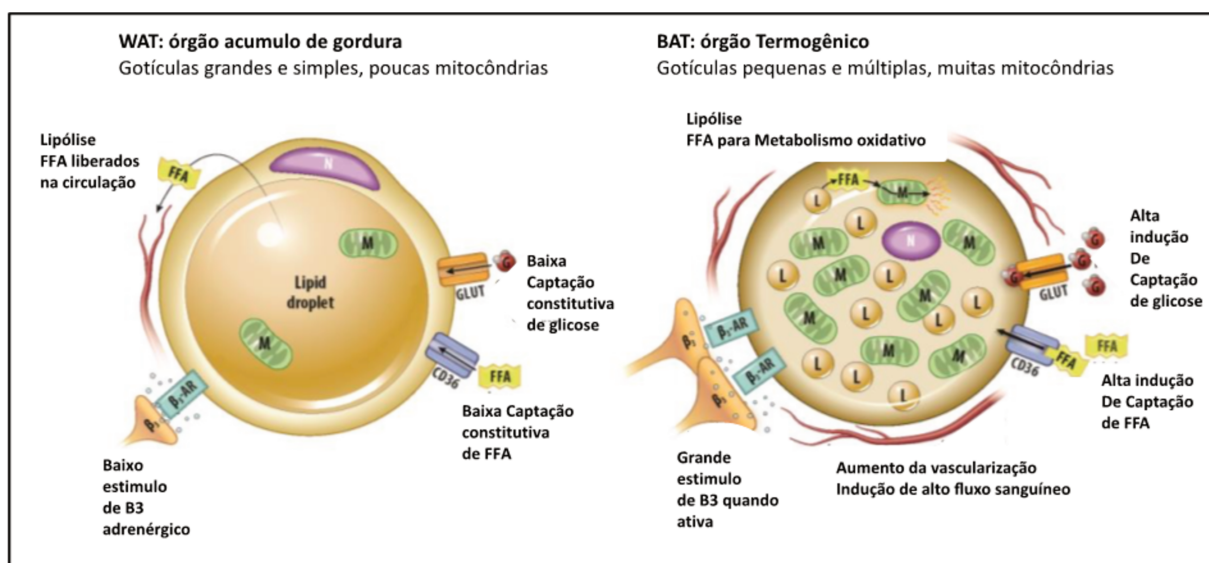
Clara distinção entre os tecidos adiposos branco, marrom e bege (brite) tem sido proposta em ratos, mas em menor percepção em humanos (64). As características estruturais e funcionais dos subtipos clássicos e novos de adipócitos, sua origem e desenvolvimento e como eles podem se unir para regular a homeostasia energética de todo o organismo e vem surgindo como novas oportunidades de pesquisas (91).

Em quase todas as espécies de mamíferos, os adipócitos marrons agrupam-se em depósitos anatômicos definidos de BAT, pelo menos durante os estágios iniciais de desenvolvimento, que é de origem miogênica e de função termogênica e que regride rapidamente com a idade (92). No entanto, proporção significativa de adultos humanos tem tecido adiposo metabolicamente ativo nas áreas supra claviculares e cervicais, detectado por PET/CT com ^{18}F -fluorodeoxiglicose (FDG) após exposição ao frio (93). Ao contrário do BAT clássico com sua coleção relativamente homogênea de adipócitos multiloculares, o tecido adiposo metabolicamente ativo em homens adultos tem adipócitos multilocular de origem precursora adipogênica intercalada entre adipócitos brancos típicos, uniloculares de origem precursora adipogênica (94) (figura 1).

Como os adipócitos no BAT clássico, os adipócitos multiloculares neste tecido adulto (que tem vários termos, incluindo tecido adiposo “beige” e “brite”), geram calor e consomem estoques de energia por meio do desacoplamento mitocondrial, via proteína UCP1 (64). As principais diferenças físicas e bioquímicas entre os tipos de tecidos WAT e BAT estão representados na figura 1.

As pesquisas mostraram que o BAT está intimamente relacionado às células precursoras do músculo esquelético do que aos precursores dos adipócitos brancos (95). Na verdade, os adipócitos e miócitos marrons compartilham um precursor comum que expressa o marcador de linhagem miogênica Myf5 (96). Em contraste, os adipócitos marrons que se desenvolvem no WAT através do processo de escurecimento provêm de células Myf5-negativas que se assemelham mais aos precursores de adipócitos brancos (96).

Figura 1 – Tecido adiposo branco e marrom



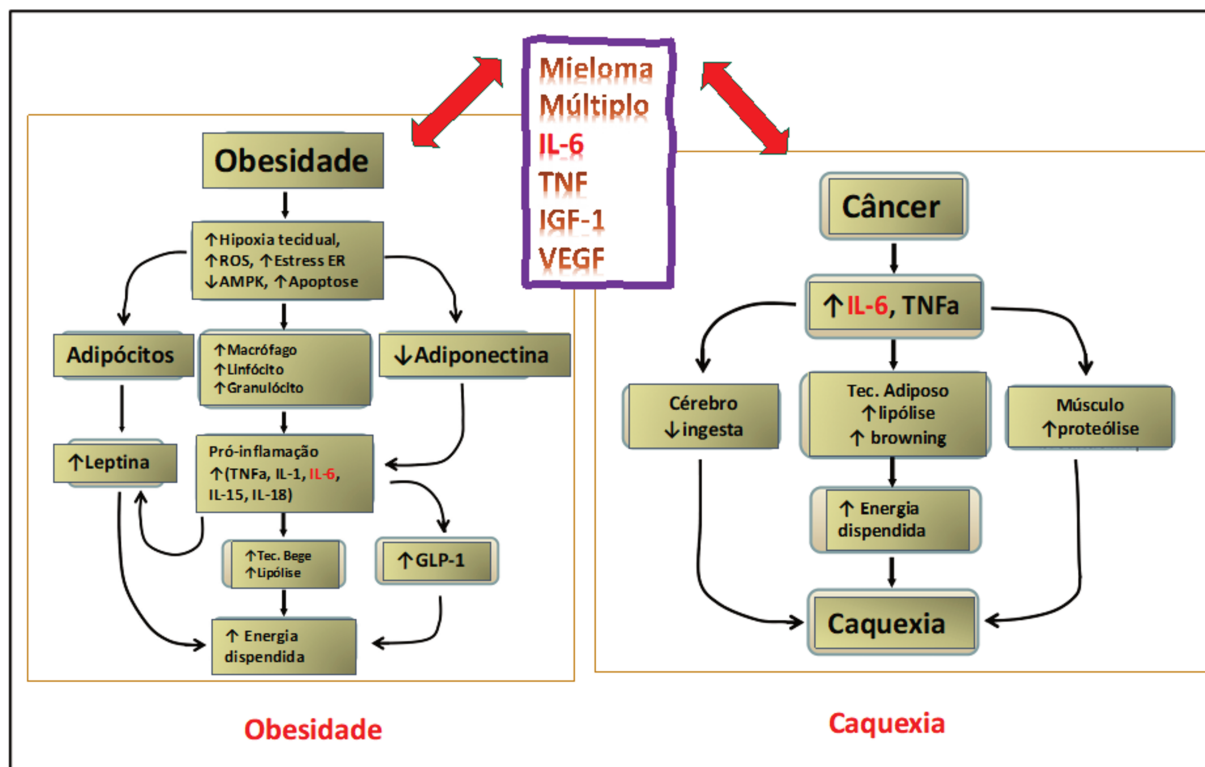
Adaptado de Franklet al. Int J Mol Sci. 2019.

3.3 INTER-RELAÇÃO DO MIELOMA MÚLTIPLO X PATOLOGIAS DO TECIDO ADIPOSEO X COMPOSIÇÃO CORPORAL

A identificação de fatores prognósticos em muitas doenças é relevante para o manejo clínico da doença. O prognóstico da MM depende de fatores relacionados ao hospedeiro, a biologia da doença, estágio da doença e resposta à terapia. Diante dos fatores de risco relacionados ao hospedeiro, não se sabe ainda se a composição corporal pode ser variável associada a eventos como mortalidade ou progressão da doença. É importante ressaltar que características anormais da composição corporal têm

atraído reconhecimento entre os pacientes com câncer, contribuindo para a avaliação precisa dos estados e prognósticos nutricionais e metabólicos dos pacientes (40, 46).

Figura 2 – Obesidade e caquexia

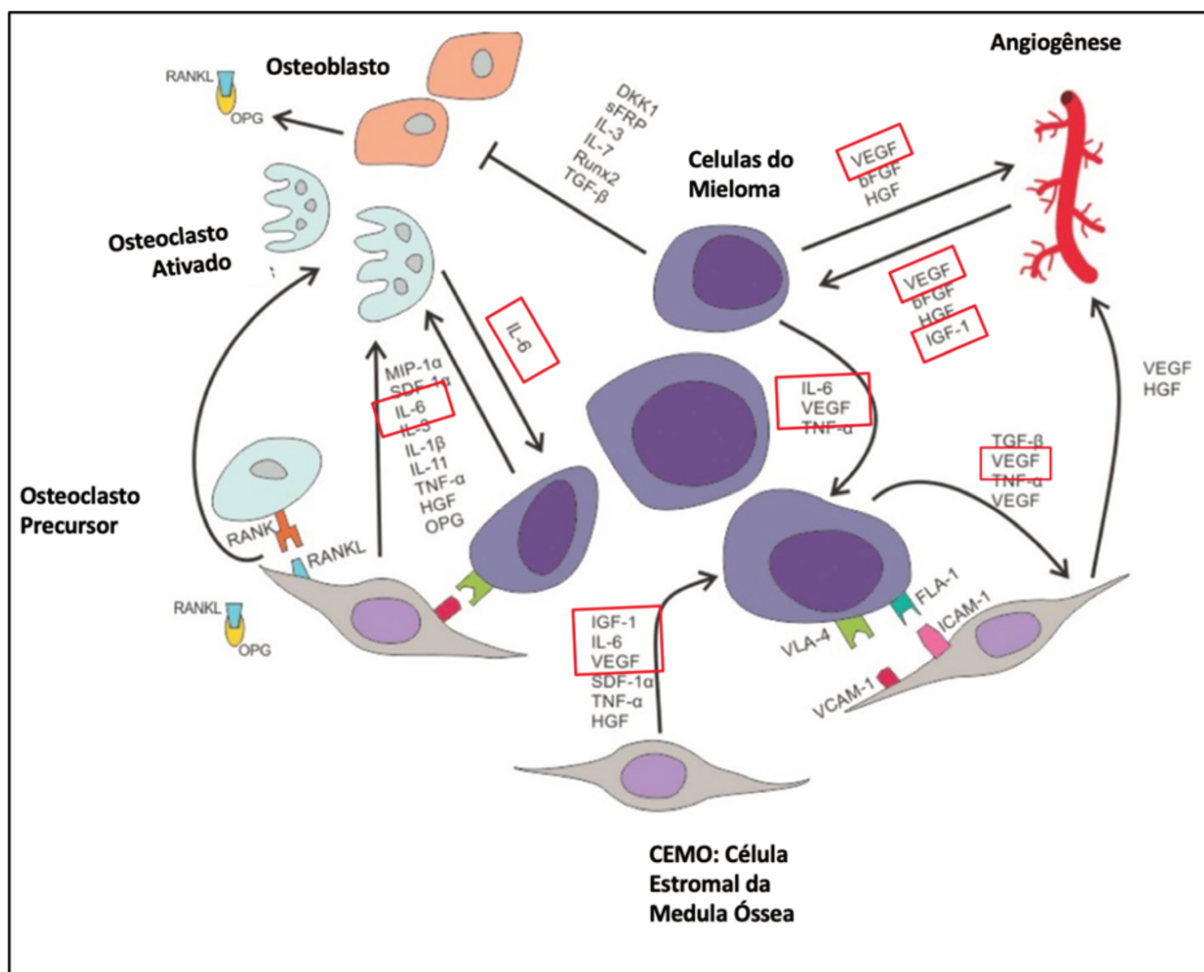


Adaptado de Greenfield et al. Bone Marrow Transplantation 2014; Wang et al. Rev Endocr Metab Disord. 2015.

Tanto a desnutrição quanto a caquexia ou obesidade e sobrepeso são condições presentes em pacientes com câncer, muitas vezes desprezados como condição relacionada ao hospedeiro especialmente em doenças onco-hematológicas (37). Todas essas doenças estão relacionadas à atividade inflamatória, e o impacto da atividade inflamatória explica por que, em muitos “índices de risco nutricional”, propostos nos últimos 30 anos, dados antropométricos e parâmetros inflamatórios são incorporados à previsão de risco de complicações, má qualidade de vida e outras condições na comparação com dados antropométricos isolados (10, 40, 46).

Pacientes com obesidade e caquexia geralmente expressam altos níveis de IL-6 e outras citocinas inflamatórias (IL-1, IGF-1, TVFa, VGFR) (10, 47) como acontece no microambiente do paciente com mieloma múltiplo (figuras 2 e 3) (48-50), o que demonstrou ter correlações negativas com desfechos clínicos de complicações e sobrevida (51, 52).

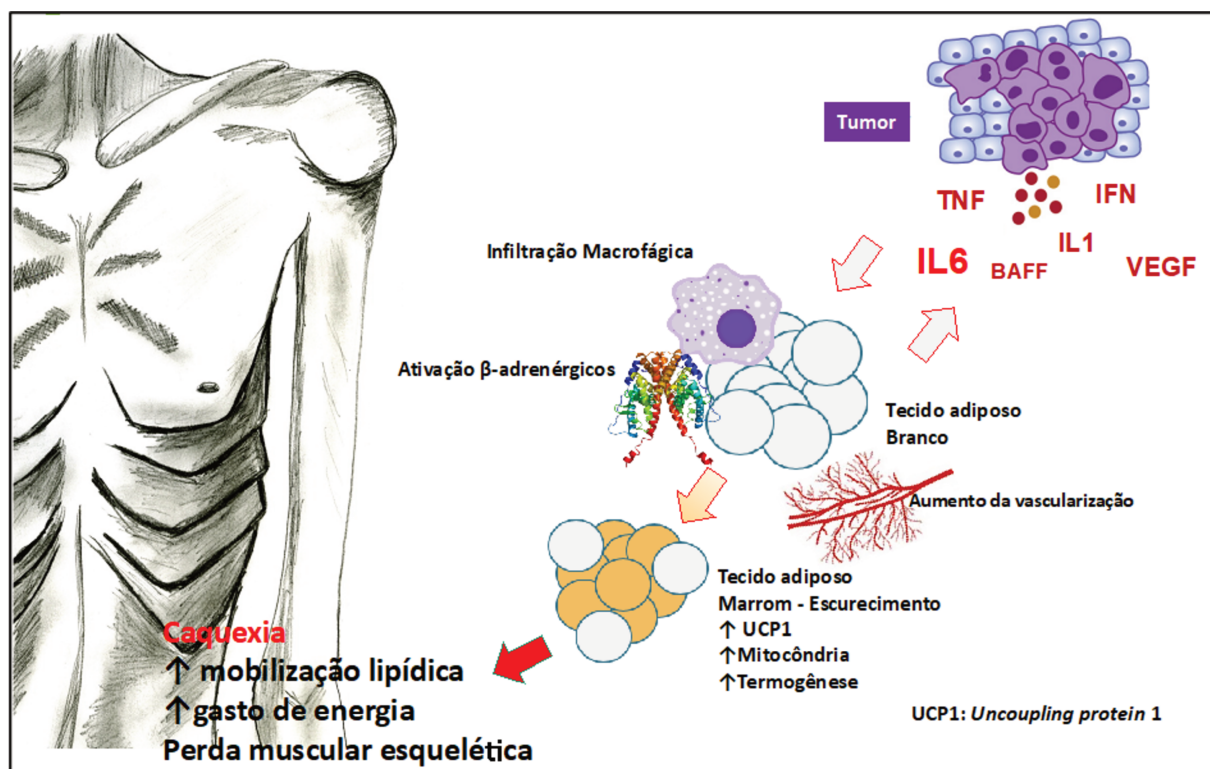
Figura 3 – Interações entre as células do mieloma múltiplo e o microambiente da MO



Adaptado de: Lemaire et al. Advances in Cancer Research. 2011.

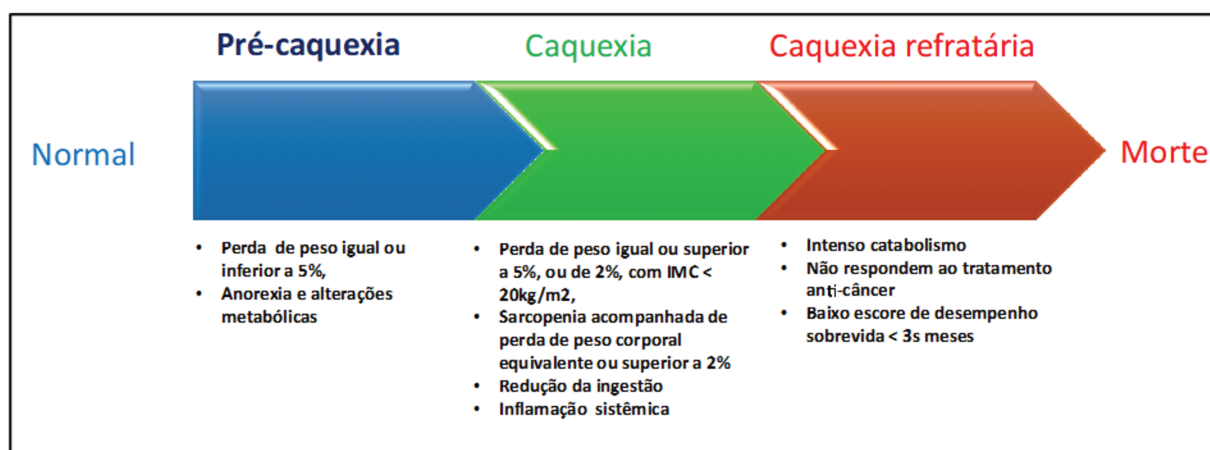
Estudos *in vivo* revelaram que a sinalização de IL-6 desempenha papel importante no fenótipo do *browning* e transformação do WAT ou *browning* observado em modelos de caquexia em camundongos e que este processo se faz precocemente nos estágios da caquexia ainda na fase pré-caquexia, demonstrado com a maior expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1) no tecido adiposo transformado (*beige/brite*) e no BAT (figura 4) (57).

Figura 4 – Caquexia e transformação do tecido adiposo branco



Adaptado de: Petruzzelli et al. Cell Metabolism. 2014; Vaitkus et al. Experimental Biology and Medicine. 2017.

Figura 5 – Estágios clínicos da caquexia do câncer



Adaptado de: Radbruch et al. Lancet Oncol. 2011. Adaptado de Radbruch et al. Lancet Oncol. 2011; Petruzzelli et al. Cell Metabolis.

Esse poderia ser um modelo de detecção precoce do estado de caquexia ou de obesidade sarcopênica no paciente onco-hematológico que pelos dados antropométricos tradicionais como peso, altura e IMC, não consegue detectar prematuramente o estado pré-caquético e interferir mais precocemente na terapêutica médica e nutricional (figura 5).

3.4 OBESIDADE, NEOPLASIA E MIELOMA MÚLTIPLO

O excesso de peso corporal está ligado a um risco aumentado de dez diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de mama, endométrio, próstata (estágios avançados), pâncreas e do cólon, além de que obesos com câncer tem maior risco de morte. A obesidade, como estado de excesso de nutrientes, ativa cronicamente as vias de sinalização de fatores de crescimento celular, o que induz a aumentos na insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), leptina, citocinas inflamatórias (IL-6) e aumenta o risco de transformação neoplásica. Essas moléculas ativam receptores de superfície celular e direcionam a sinalização através da Janus kinase (JAK)/transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT), da proteína quinase ativada por nitrogênio (MAPK) e da fosfatidilinositol-3-P-quinase (PI3K), todas frequentemente alteradas nas células neoplásicas (97).

Além da associação de risco, o excesso de peso e obesidade também estão associados com aumento da mortalidade em vários tipos de cânceres, dentre eles câncer do esôfago, cólon e reto, fígado, vesícula biliar, pâncreas e rim, sendo o mesmo verdadeiro para a morte devido a linfoma não-Hodgkin e MM. Nos EUA, esses fatores estão associados a 14% e 20% de todas as mortes por câncer em homens e mulheres, respectivamente (98).

Estudo recente realizado pela International Agency for Research on Cancer (IARC), em que foram avaliados mais de 1.000 estudos epidemiológicos sobre a associação do excesso de gordura corporal e o risco de câncer, considerou que, além dos tumores classicamente associados com a obesidade (mama, esôfago, cólon e reto, útero e rim), as evidências atuais são suficientes para expandir essa lista com oito tipos de câncer em que a menor porcentagem de gordura corporal diminui o risco de câncer, sendo eles câncer gástrico (cárdia), fígado, vesícula biliar, pâncreas, ovário e tireoide, meningioma e MM (13).

A associação entre obesidade e MM começou a surgir nos anos 1990, quando grandes estudos de coorte se tornaram maneira popular de estudar as correlações de doenças, que já mostrava risco aumentado de MM em homens obesos ($IMC \geq 27,3$; $RR: 1.7$; 95% CI: 0.7-3.8) (99). Evidências sugerem que a obesidade no início da idade

adulta pode estar significativamente associada à MM (100, 101) e pode até ter influência na infância (102). Dados de meta-análise de estudos de coorte prospectivos sugerem um efeito direto modesto, mas consistente do índice de massa corpórea (IMC) sobre a incidência de linfoma, MM, (9, 10, 103). Assim como aumento do risco de leucemia em adultos, inclusive de um risco maior de transformação de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) em MM (11, 15, 16, 104-110) e risco de morte (98).

Os dados mais convincentes entre os tumores malignos hematológicos são os que associam a obesidade ao MM (12-14). Do ponto de vista epidemiológico, há dados prospectivos, bem como meta-análises que apoiam a associação entre o aumento do IMC e o aumento do risco de desenvolver neoplasias hematológicas malignas (11, 98, 105, 107-114).

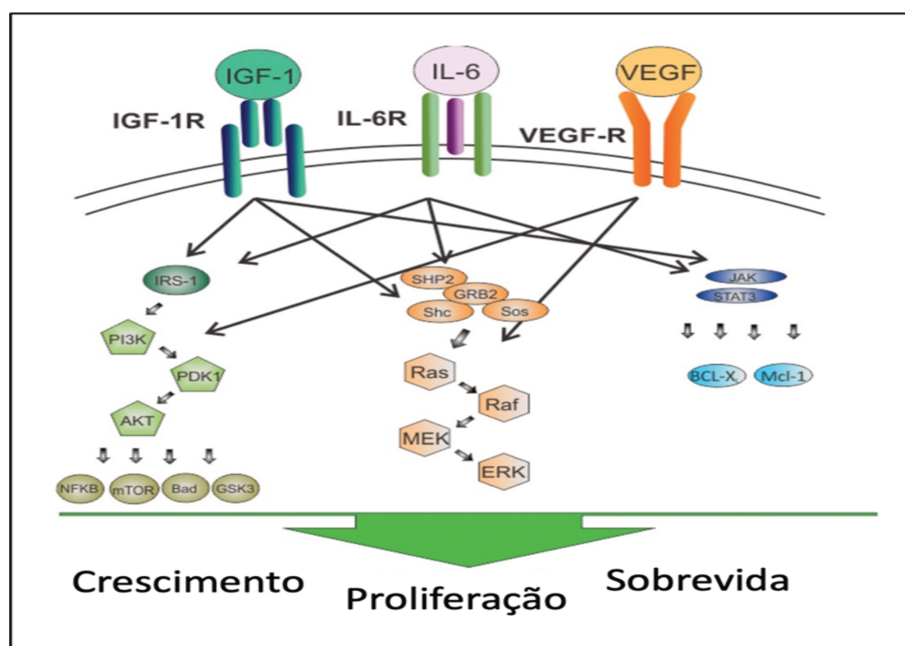
Em relação à mais recente meta-análise relacionada ao MM e obesidade, Wallin et al. mostraram que, em comparação a indivíduos na categoria de peso normal, o risco de MM foi significativamente elevado entre os indivíduos categorizados como sobrepeso (RR, 1,12; IC 95% 1,07-1,18) ou obesos (RR, 1,21; IC 95% 1,08-1,35). Para a mortalidade por MM, as estimativas de RR correspondentes foram de 1,15 (IC 95% 1,04-1,27) e 1,54 (IC 95% 1,35- 1,76) (104).

Em 2010, Landgren et al. mostraram em análise multivariada que a obesidade (OR= 1,8; P = 0,04), a raça negra (OR= 1,8; P = 0,04) e o aumento da idade (> 55 vs <43 anos; OR = 2,5; P = 0,03) foram independentemente associados ao excesso de risco de MGUS (15). Em estudo de coorte com 7878 pacientes com MGUS, seguimento médio de 68 meses, e após o ajuste para múltiplas variáveis, os pesquisadores demonstraram que os pacientes obesos tinham risco quase duas vezes maior de progredir para MM comparado aos pacientes de peso normal (HR, 1,98; IC 95%, 1,47-2,68), e pacientes com sobrepeso tiveram risco aumentado de 55% de transformação em MM quando comparados aos pacientes de peso normal (HR, 1,55; IC 95%: 1,16-2,06), concluindo que a obesidade seria fator de risco para a transformação de MGUS em MM (16). Outros estudos corroboram estes resultados (17, 18).

3.5 ADIPOCINAS, CITOCINAS, INFLAMAÇÃO E MM

A obesidade, como estado inflamatório crônico, induz o aumento de substâncias pró-inflamatórias com consequente aumento do risco de neoplasias. Por outro lado, a caquexia também produz lipólise e atrofia muscular inflamatória induzida por citocinas (IL-6, TNF α , IL-1, VEGFR) (figuras 6 e 7) (38, 39, 53), semelhantes as secretadas no tecido adiposo inflamado, que pode se somar ao processo neoplásico e piorar o prognóstico dos pacientes. Essas substâncias ativam receptores de superfície celular e direcionam a sinalização através da Janus quinase (JAK) e ativadores de sinal de tradução e de transcrição (STAT), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), proteínas frequentemente modificadas em células neoplásicas (figura 6).

Figura 6 – Vias de sinalização celular envolvidas no mieloma múltiplo

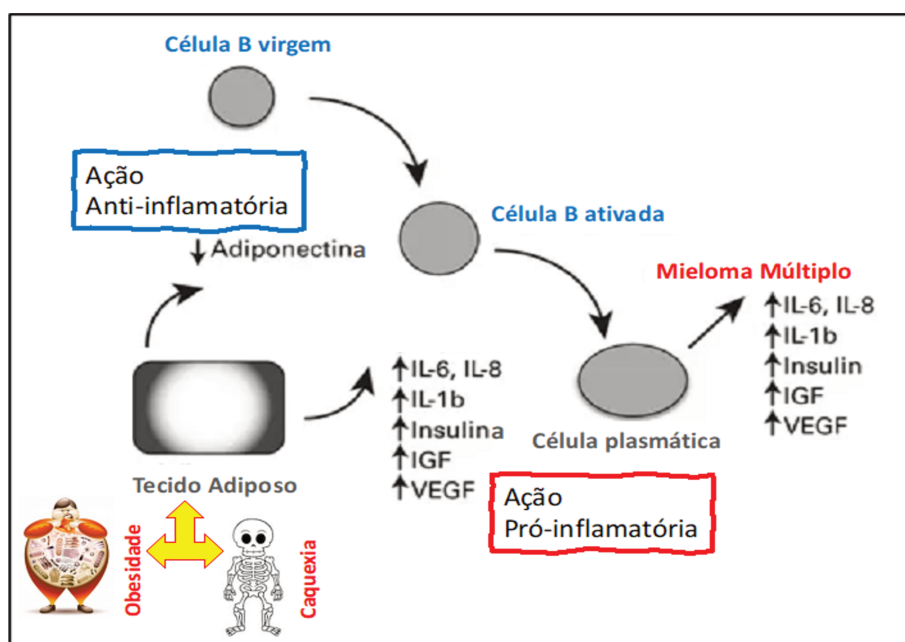


Adaptado de Lemaire et al. Advances in Cancer Research, 2011.

Além das habilidades tradicionais das células cancerígenas, como suporte a sinais de proliferação celular, de resistência à morte celular e de ativação a invasão e metástase, mais recentemente, a reprogramação do metabolismo celular e desregulação da energia celular aparecem como duas emergentes características biológicas das células neoplásicas, considerando, portanto, a obesidade como doença metabólica que gera estado inflamatório crônico, ela surge como potencial fator de desequilíbrio do microambiente tumoral e promotor da carcinogênese (115).

Os potenciais mecanismos moleculares responsáveis pelo efeito da obesidade e neoplasias hematológicas envolvem especialmente o eixo de sinalização da insulina alterado (116-119), a secreção de adipocinas (120-123) e, por último, a inflamação crônica em baixa intensidade (118, 124). Pela secreção de fatores parácrinos em indivíduos obesos, as células estromais mesenquimais (MSC) têm modulado todo o processo de diferenciação das células tronco hematopoiéticas (CTH) que contribuem para a remodelação óssea ao se diferenciarem em osteoblastos e remodelarem a cavidade medular central por meio da diferenciação adipogênica; com isso, cria-se baixo grau de inflamação provocado pela obesidade que aumenta os níveis circulantes de leptina, interleucina (IL) 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), além da diminuição dos níveis de adiponectina circulante (118, 125). A leptina, em combinação às citocinas do microambiente da medula óssea, particularmente IL-6, fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e TNF-alfa, leva à diferenciação das MSCs da MO, colaborando assim para o aumento do tecido adiposo medular (TAM), que afeta negativamente a hematopoese e, subsequente, leva à remodelação do microambiente da medula óssea observada com a obesidade, afetando células em todo microambiente da MO, favorecendo o crescimento de células neoplásicas na MO (figura 7) (118, 125).

Figura 7 – Relação entre adipócitos, hormônios, citocinas e mieloma múltiplo



Adaptado de Carson et al. Bone Marrow Transplantation, 2014.

3.5.1 Adipocinas e MM

As adipocinas são citocinas secretadas pelo tecido adiposo que têm efeitos pleiotrópicos na saciedade, metabolismo, sinalização celular e em vias inflamatórias. O excesso de tecido adiposo, que está associado à obesidade, correlaciona-se a níveis elevados de leptina e a baixos níveis de adiponectina e resistina, principais tipos de adipocinas estudadas no MM (126).

A leptina, sozinha ou em combinação com outras citocinas, estimula a proliferação de células hematopoiéticas (121-123) e leucêmicas (127, 128). O receptor de leptina é expresso em células-tronco hematopoiéticas CD34+, linfócitos, blastos e células leucêmicas e de linfoma, portanto, é capaz de iniciar e promover a tumorigênese hematológica pela ativação da PI3K/Akt, ERK ou da via JAK 2/STAT (128). Esses achados sugerem a participação da leptina na sinalização celular no início, na progressão e no prognóstico de cânceres hematológicos (129).

Em contraste à leptina, os níveis circulantes de adiponectina estão diminuídos na obesidade e na síndrome metabólica e considera-se que ela tem efeitos antagônicos à leptina (120). A adiponectina é proteína secretada pelo tecido adiposo com ações pleiotrópicas, tais como anti-inflamatórias, sensibilizadoras da insulina, antiaterogênicas, cardioprotetoras e antineoplásicas. Seus efeitos antineoplásicos são demonstrados por dois mecanismos: (i) efeito direto sobre as células neoplásicas pela intensificação das vias de sinalização e (ii) efeito indireto, controlando a resposta inflamatória, que afeta a angiogênese tumoral e altera a responsividade à insulina no tecido alvo. No ambiente da medula óssea, a adiponectina e seus principais receptores são expressos pela maior parte das células estromais da medula óssea que controla as ações das células-tronco hematopoiéticas. A adiponectina pode representar mediador molecular, ligando a obesidade ao desenvolvimento do mieloma e da leucemia (130).

A adiponectina e seus receptores centrais são exibidos pela maioria das populações de células estromais da medula óssea; no entanto, seu papel no microambiente hematopoiético ainda não foi suficientemente descrito (130). Além disso, a adiponectina também é expressa por vários outros tipos de células do microambiente, como fibroblastos e osteoblastos, que produzem fatores de crescimento para células tronco

hematopoiéticas (CTH), além da própria sinalização mediada pelo receptor de adiponectina 1 (AdipoR1), tendo papel na proliferação mielóide, linfóide e da CTH hematopoiética. Esse efeito se daria por estimulação sobre a p38 MAPK e sua inibição levaria à perda dos efeitos da adiponectina na proliferação das CTH (131).

Estudos têm apresentado níveis de adiponectina reduzidos no sangue e na medula óssea de pacientes com linfoma, leucemia, síndrome mielodisplásica e negativamente relacionados com o índice de massa corporal (132, 133). Além disso, outras pesquisas sugerem que a diminuição dos níveis séricos da adiponectina pode estar correlacionada à progressão de MGUS para MM e associação ao risco de MM em indivíduos com sobrepeso e obesidade (134, 135).

Embora os receptores relacionados para as moléculas de leptina e adiponectina tenham sido identificados, um receptor da resistina ainda não foi descoberto. Resistina é um novo hormônio secretado por adipócitos e células mononucleares, foi descoberto como relacionado à resistência à insulina em estudos controversos em camundongos (136, 137), todavia estudos mais recentes em humanos sugeriram que o papel fisiológico da resistina está principalmente relacionado à inflamação (138). Estudos de caso-controle (139) e prospectivo (140) relataram que os níveis séricos de resistina estão inversamente associados ao risco de mieloma múltiplo (MM).

Foi demonstrado que a resistina participa de processos inflamatórios (141) e do desenvolvimento do câncer através pela indução de substâncias inflamatórias (142) e estudos relacionados à obesidade e à inflamação têm sido controversos (138, 143, 144) e sem a associação do IMC em estudos com MM (139, 140), sugerindo que a resistina poderia influenciar o risco de MM por outros processos inflamatórios. Recentemente, um estudo observou que a resistina protege as células MM contra a quimioterapia, reduzindo a apoptose tumoral pelas vias de sinalização NF- κ B e PI3K/Akt e melhorando a expressão de transportadores chamados ATP-binding cassette (ABC) nas células do mieloma pela desmetilação dos promotores do gene ABC, ao mesmo tempo que se observou um efeito protetor da resistina nas células do mieloma contra o tratamento com melfalano *in vivo* (145). Em outro estudo, a concentração plasmática de resistina aumentou com o tratamento com talidomida entre os que responderam e os que não responderam. A razão para isso não ficou clara, mas pode refletir um padrão de citocinas alterado durante o tratamento com talidomida (146).

Por outro lado, foi observada associação um pouco mais forte durante o período próximo ao diagnóstico de MM, que pode refletir uma expressão alterada da resistina relacionada ao início ou progressão da MGUS. Além disso, níveis de resistina mais baixos em pacientes de alto risco podem ser devidos à resposta compensatória da via da resistina à regulação positiva de outros fatores inflamatórios e proliferativos, que podem estar etiológicamente ligados à MM e pode explicar a associação inversa observada entre a resistina e o risco de MM (140). Considerando a interação entre o microambiente BM e a proliferação de células MM (147), baixos níveis de resistina poderiam estar associados à regulação positiva de outras adipocinas ou citocinas etiológicamente envolvidas na MM que, de outra forma, com altos níveis de resistina, poderiam estar diminuídos de maneira compensatória, o que levaria a estado menos inflamatório (139).

3.5.2 Citocinas e MM

As relações das células do mieloma com as células estromais da medula óssea (MO) são relevantes para o aumento da proliferação, padrão de “*homing*” e sobrevida das células plasmáticas neoplásicas. A grande variedade de citocinas e fatores de crescimento secretados pelas células estromais da medula óssea (CEMO) e as próprias células MM, bem como as moléculas de adesão expressas por essas células contribuem direta e indiretamente para a sobrevivência e o crescimento do tumor na MO (49). As citocinas estão implicadas em vários processos inflamatórios e anti-inflamatórios e são a manifestação de um sistema que inclui genes e polimorfismos (50). Muitas dessas substâncias alteradas no soro ou medula óssea de indivíduos com MM apresentam atividade pró-inflamatória, como IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, TNF- α , VGFR, IFN- γ e IGF-1(50) (figura 6).

Dentre a grande variedade de fatores de crescimento e de citocinas enumeradas anteriormente, o IGF-1 e a interleucina-6 (IL-6) foram identificados como os fatores de crescimento mais potentes do mieloma (figura 6) (48).

No MM, o IGF-1 é fator endócrino produzido e secretado pelas CEMO e osteoblastos (148) e contribui para o desenvolvimento do tumor e *homing*, mantendo a sobrevida e a proliferação de linhagens celulares do MM e de células primárias do MM, dependentes e independentes da IL-6 (149). A autofosforilação do receptor do IGF-1 (IGF-1R), através do domínio tirosina quinase (TK) e após a junção ao ligante,

ativa as vias de sinalização PI3K/Akt (150, 151) e MEK/ERK (152). O IGF-1R também é capaz de ativar a via de sinalização JAK/STAT por interação direta do receptor de TK ativado e das Janus quinases (153). Além disso, foi demonstrado que a IL-6 pode desencadear a ligação da IL-6R da membrana ao IGF-1R e a indução da fosforilação do IGF-1R independentemente do estímulo do IGF-1 (154).

A IL-6 é uma citocina com efeitos pleiotrópicos em células hematopoiéticas e não hematopoiéticas (49) com importância prognóstica no MM (155, 156). A maior parte da IL-6 no meio da MO é secretada pelas CEMO, além das células do MM; mas sua produção e secreção são potencializadas pela adesão entre as células do MM e as células CEMO, induzindo a secreção de IL-6 dependente de NFkB (49). Os níveis elevados de IL-6 no microambiente da MO estimulam a secreção parácrina e autócrina do VEGF. Por sua vez, a secreção do VEGF promoverá a secreção adicional de IL-6 pelas CEMO, criando um círculo de ativação entre os dois fatores de crescimento (157). Após a ligação com seu receptor, a IL-6 é capaz de desencadear a ativação das vias de sinalização MEK / MAPK (158), JAK / STAT (159) e PI3K / AKT (160).

Além dos fatores descritos, existem outros fatores que também influenciam o crescimento e a sobrevivência de células MM, como o SDF-1a (161) e TNF-alfa (162) que têm efeito menor na proliferação das células MM, embora aumentem a adesão das células MM às células CEMO (figura 3) e induzindo assim a proliferação das células do MM, secreção de IL-6, IGF-1 e VEGF (figura 7). Igualmente outras citocinas atuam no microambiente do MM promovendo o crescimento e proliferação celular, como as IL-10 (163), IL-21 (164), IL-15 (165), fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGF-1), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) (166) e a insulina através da ativação do receptor híbrido insulina/IGF-1 (167).

3.5.3 Elementos figurados do sangue e suas relações com a inflamação

Vários estudos têm demonstrado que a linfopenia serve como marcador prognóstico ruim em tumores sólidos e malignidades hematológicas, incluindo MM (168). A contagem total de glóbulos brancos, a contagem de neutrófilos e a proporção de neutrófilos/linfócitos (RNL), em particular, podem ser indicadores de inflamação sistêmica (169). A razão neutrófilo/linfócitos (RNL) no diagnóstico demonstrou ser fator prognóstico para a sobrevivência em tumores sólidos (170-172), ademais, essa relação como fator prognóstico para MM tem sido observada em recentes estudos com

resultados mostrando pior prognóstico em pacientes com elevada RNL (9, 173-175). A utilidade da razão plaquetas/linfócitos (PLR) em tumores sólidos já está bem estabelecida, a elevada PLR está associada a pior sobrevida em várias neoplasias (176), porém, em pacientes com MM, é desconhecida, há relatos limitados na literatura sobre o uso da PLR como marcador prognóstico para a MM (9, 177).

3.6 COMPOSIÇÃO CORPORAL E MM

Embora o IMC seja medida bem estabelecida em aferir o excesso de peso, ele não reflete totalmente a composição corporal e pode, às vezes, classificar erroneamente os indivíduos em sobrepeso ou obesos (178). A maioria das evidências prévias sobre a associação entre IMC elevado e o risco de neoplasia hematológicas vem de dados autorrelatados sobre peso, altura ou IMC que, reconhecidamente, predis põem a erros de recordação e de classificação (179). O IMC não diferencia a massa magra da massa adiposa, nem descreve a deposição regional de tecido adiposo (por exemplo, visceral versus subcutâneo) (180). Além disso, os dados de literatura são pobres em aferir tanto obesidade quanto desnutrição, sarcopenia ou caquexia em pacientes que estão iniciando tratamento do MM (37, 40, 181).

Três técnicas de imagem são usadas para estimar a massa muscular ou a massa corporal magra: CT, ressonância nuclear magnética (RNM) e a absorptiometria por raios X de dupla energia (DEXA). A CT e a RNM são consideradas sistemas de imagem muito precisos que podem separar a gordura de outros tecidos moles do corpo, tornando esses métodos padrões de ouro para estimar a massa muscular em pesquisas; já a DEXA é o método alternativo preferido para pesquisa e uso clínico (182). Comparando à análise de impedância bioelétrica e a DEXA para diagnosticar excesso de adiposidade, o IMC apresenta baixa sensibilidade (36% a 49%), o que resulta em altas taxas de classificação incorreta (183), e essa limitação é agravada em adultos mais velhos, principalmente entre os homens (sensibilidade de 32% a 38%) (184).

A obesidade parece conferir vantagem de sobrevida em pacientes com doenças associadas à perda de peso, incluindo câncer, em vez de desvantagem, conforme entendido em estudos de mortalidade por todas as causas (185) e alguns estudos tentaram demonstrar a relação existente entre a composição corporal e a evolução

clínica do MM, mostrando que gordura abdominal excessiva pode ser fator preditivo de baixa taxa de resposta ao tratamento (68) e que, por outro lado, diminuição do tecido adiposo subcutâneo está associada à pobre sobrevida (69).

Além disso, o peso corporal e a perda de peso variam consideravelmente em sua composição. Perda simultânea de músculo esquelético e ganho de tecido adiposo podem ocorrer, culminando na condição de obesidade sarcopênica (186). Pesquisadores demonstraram que a sarcopenia foi fator prognóstico independente de menor sobrevida em pacientes obesos com câncer em modelo que inclui covariáveis convencionais (sexo, idade, tipo de câncer, estágio da doença, estado funcional e histórico de perda de peso) (187). Em pacientes de MM pós-transplantados, a prevalência de sarcopenia por varredura total do corpo com DEXA confirmou a “obesidade sarcopênica” em 65% dos pacientes (37).

Sabendo-se que a avaliação da composição corporal detecta o estado nutricional, funcional e metabólico do paciente associado à doença concomitante, pela análise quantitativa e qualitativa com CT e PET/CT, é de fundamental importância considerar essa avaliação como fator risco/prognóstico em pacientes com mieloma múltiplo e doença onco-hematológicas. Além de ressaltar a íntima relação patogênica e bioquímica da IL-6 do mieloma com as doenças do tecido adiposo, especialmente a obesidade e a caquexia, que podem coexistir e serem superpostas e subnotificadas no paciente com MM.

A CT é usada frequentemente para diagnosticar, estadiar e considerar opções de tratamento para tumores sólidos e linfoma. Até recentemente, as radiografias esqueléticas eram a modalidade padrão usada para avaliar lesões ósseas no MM. Um estudo prospectivo demonstrou que a alta captação de ^{18}F -FDG ou a alta carga tumoral avaliada por meio do PET/CT é fator prognóstico importante para o MM (188). Após 2014, a atualização dos critérios do International Myeloma Working Group (IMWG) para o diagnóstico de MM, CT ou PET/CT foi finalmente aceita como modalidade padrão para o diagnóstico de MM (74).

Takeoka e col., em 2016 (69), e GroDelta e col., em 2017 (68), utilizaram a composição corporal usando imagens de CT ou PET/CT realizadas como parte de uma avaliação prática de MM antes de qualquer tratamento para avaliar sobrevida e

correlacionar a fatores prognósticos da doença. Como o diagnóstico por imagem para MM está em franca evolução, inclusive como critério diagnóstico, a relação entre fatores de composição corporal e evolução clínica em pacientes com MM ainda não foi bem estudada e permanece incerta.

3.6.1 Avaliação da composição corporal

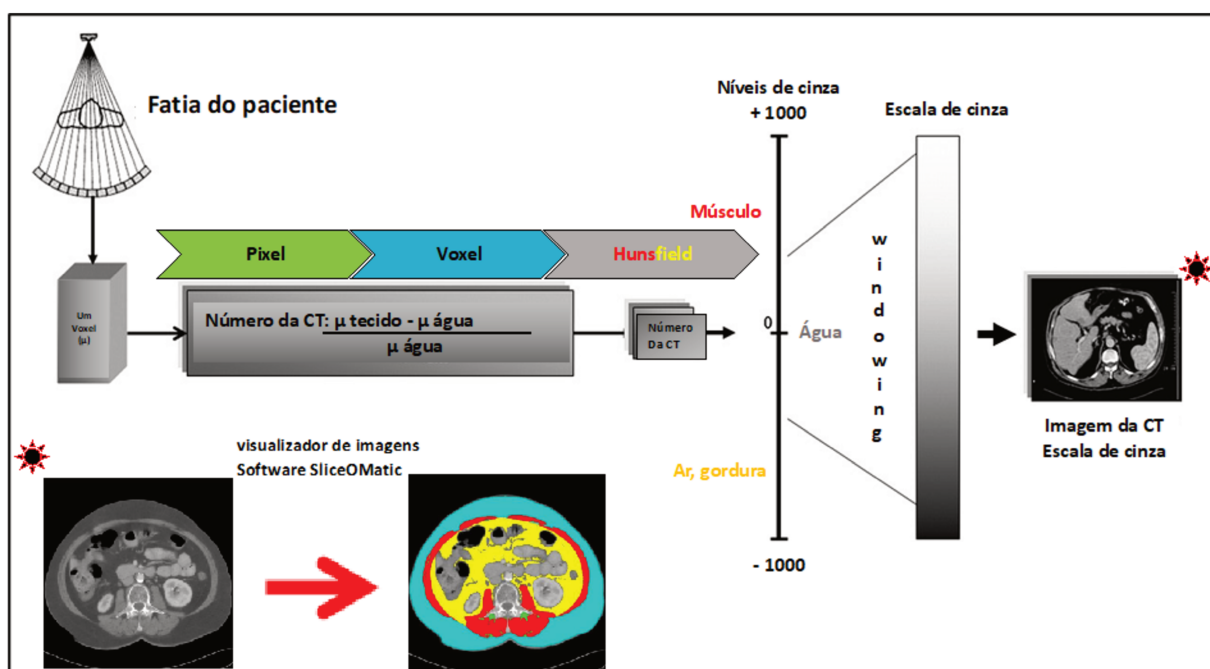
Heymsfield e col., entre 1979 e 1981, relataram o uso de CT para medir a massa muscular esquelética, os volumes dos órgãos viscerais e o tecido adiposo visceral (189, 190). Borkan e seu grupo relataram seus estudos clássicos de tecido adiposo visceral com TC em 1982 (191) e, em 1986, Kvist et al. (192) publicaram, pela primeira, vez a avaliação dos volumes de tecido adiposo de corpo inteiro com CT multislice.

Um ponto de referência com áreas de seção transversal a nível da vértebra lombar L3 em CT está fortemente relacionado com volumes de músculo e tecido adiposo de todo o corpo (42). A linearidade das relações entre L3 e compartimentos de gordura e sem gordura corporal é mantida em pacientes com câncer, sendo, portanto, esse marco validado (193, 194) e usado (193, 195, 196) para pacientes com câncer. As análises podem ser realizadas com vários *softwares* (193); as áreas dos tecidos podem ser utilizadas para monitorizar o mesmo paciente em tempos diferentes ou pacientes diferentes, além disso, as medidas fornecem gordura da área total, visceral ou subcutânea, área total dos músculos (psoas, abdominal, reto abdominal e para-espinhal), volume adiposo visceral e índice de músculo esquelético (73).

A análise da composição corporal a partir da CT se baseia nas características de atenuação dos tecidos (pixels e voxels); ela, por sua vez, é transformada, por equação matemática, em Unidade de Hounsfield (HU) (figura 8), que é baseada em escala linear de coeficientes de atenuação utilizando como referência a água (0 HU) ou o ar (-1000 HU) (73), variando de -29 a 150 para músculo esquelético (SM), -150 a -50 para tecido adiposo visceral (VAT) e -190 a -30 para tecido adiposo intramuscular (IMAT) e tecido adiposo subcutâneo (SAT) (figura 9) (197, 198). A área da seção transversal dos músculos esqueléticos e tecido adiposo subcutâneo ou visceral são medidas em unidades de centímetros quadrados. Os músculos esqueléticos avaliados são os músculos psoas, abdominal, reto abdominal e para-espinhal. Esses valores são normalizados para estatura em metros quadrados para calcular áreas transversais

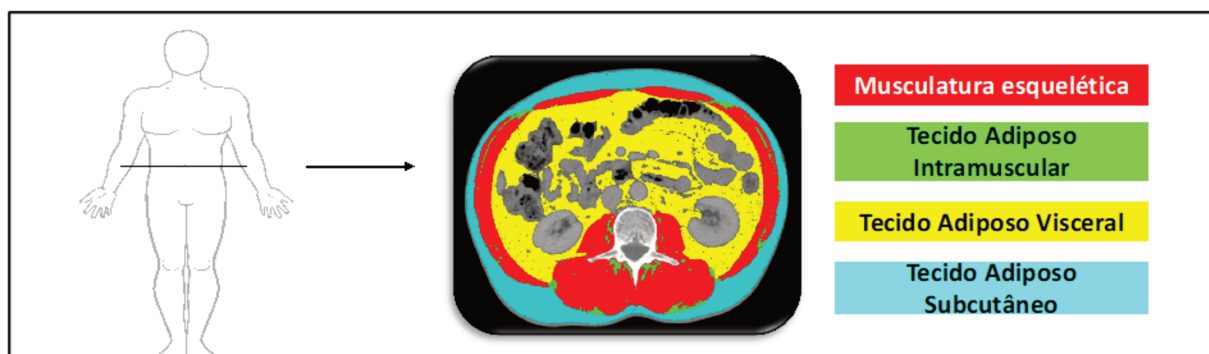
totais de SM, SAT, VAT e IMAT e a atenuação muscular média (MA). O índice de músculo esquelético (SMI), índice de tecido adiposo subcutâneo (SFI) e índice de tecido adiposo visceral (VFI) em unidades de cm^2/m^2 são calculados a partir da área transversal total da massa muscular e adiposa dividida pela altura quadrada (cm^2/m^2) (194, 199). Os valores de corte para sarcopenia são definidos como $\text{SMI} < 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens com índice de massa corporal (IMC) $< 25 \text{ mg}/\text{m}^2$, $\text{SMI} < 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens com $\text{IMC} \geq 25 \text{ mg}/\text{m}^2$ e $\text{SMI} < 41$ para mulheres; para mioesteatose, os valores variam de acordo com o IMC, não com sexo, que foram definidos de acordo com a atenuação do músculo esquelético psoas (AMM) $\text{AMM} < 41 \text{ HU}$ se $\text{IMC} \leq 24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$, $\text{AMM} < 33 \text{ HU}$ se $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (200).

Figura 8 – A relação entre o coeficiente de atenuação (μ) em um voxel de tecido a escala Hounsfield (HU)



Baseado em: Seeram et al. Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences. 2010; sliceOmatic-Alberta Protocol, User's Manual, Version 5.0, Rev: 11 February.

Figura 9 – Áreas de seção transversal a nível da vértebra lombar L3 em tomografia computadorizada (CT) – músculo e tecido adiposo



Adaptado de Shen et al. J Appl Physiol. 2004.

Tomando-se a CT como padrão ouro na análise quantitativa da composição corporal (42), os principais parâmetros analisados são a sarcopenia, obesidade visceral, mioesteatose e a densidade dos tecidos, que podem ser correlacionados a marcadores prognósticos (desfechos de resposta ao tratamento, sobrevida livre de doença e global), resposta e toxicidade ao tratamento e outras associações metabólicas de risco no paciente com câncer (43).

A sarcopenia pode ser apoiada como fator prognóstico já validado, pois é preditivo de maus resultados de sobrevida em vários tipos de tumores (193, 201-203) e tem sido associada à mortalidade em grande meta-análise (204). Pacientes com vários tipos de cânceres e sarcopenia são mais propensos a ter toxicidades limitantes da dose de quimioterapia e incapazes de concluir seus esquemas de quimioterapia (187, 205, 206). Além disso, pode prever infecções pós-operatórias, cuidados de reabilitação hospitalar e, conseqüentemente, internação mais longa em pacientes com câncer de colón (207). Os efeitos da sarcopenia podem ser superados pelos efeitos da substituição adiposa da musculatura, ou mioestetose, embora a sarcopenia e a mioesteatose frequentemente ocorram juntas, elas não são mutuamente inclusivas e os efeitos aditivos de ambos os parâmetros no músculo podem ser preditivos de resultados significativamente piores (200).

A mioesteatose pode ser definida como infiltração de gordura inter e intra-muscular, correlacionada na CT como tecido de baixa radiodensidade muscular (200). O padrão ouro para analisar a infiltração do tecido adiposo muscular é a biópsia; no entanto, os avanços em imagens da CT permitiram análises cada vez mais detalhadas

das qualidades musculares usando uma variedade de atenuação de imagens (densidade) em Unidades Hounsfield (HU) (208), apesar da CT não distinguir a gordura intracelular da intermuscular. A detecção da mioesteatose é frequente durante o processo de envelhecimento (209). Igualmente, o aumento do tecido adiposo intramuscular foi observado em pacientes inativos, obesos e com DM tipo II, em condição de reabilitação e com câncer (210-212). Altos níveis de infiltração de gordura na musculatura foram associados à resistência à insulina (211) e inflamação (213); e nos pacientes com câncer a associação de mioesteatose com o aumento da idade, fragilidade, comorbidades e deficiências funcionais também pode, em parte, explicar a associação de mioesteatose com resultados adversos do câncer (214, 215).

Os efeitos da sarcopenia podem ser superados pelos efeitos da substituição adiposa da musculatura, ou mioestetatose, embora a sarcopenia e a mioesteatose frequentemente ocorram juntas, elas não são mutuamente inclusivas e os efeitos aditivos de ambos os parâmetros no músculo podem ser preditivos de resultados significativamente piores (200). Mais mortes ocorreram em pacientes com mioesteatose, em pacientes com carcinoma ginecológico, renal, periampular e pancreático, hepatocelular, gastroesofágico e colorretal e linfomas, o que sugere que pode ser marcador de capacidade reduzida para suportar o estresse da doença (212). Ao mesmo tempo, o efeito da mioesteatose na sobrevida pode estar aumentado pela inclusão nos estudos de tipos de tumores com efeito caquético bem conhecido, como câncer de pâncreas ou de pulmão (200).

A obesidade visceral por si só não é preditiva de nenhum resultado de sobrevida, apesar de que a adiposidade visceral é metabolicamente ativa e contribui para a resistência à insulina e o aumento da inflamação sistêmica (216-218). O papel subjacente da massa muscular pode ser mais importante na sobrevida, superando os efeitos da obesidade visceral (219). O benefício da sobrevida associado à massa gorda ou ao IMC pode ser efeito de menor prevalência da sarcopenia naqueles pacientes com IMC elevado, em vez de efeito protetor do aumento de peso ou tecido adiposo (220). A adiposidade visceral peri-operatória, mas não o IMC, está associada à presença de comorbidades metabólicas essenciais e morbidade cirúrgica, que podem refletir pior prognóstico desses pacientes (221).

A densidade do tecido adiposo, muscular e visceral é calculada como a atenuação radiológica média do tecido, medida em HU, para pixels identificados como SM, SAT e VAT. A atenuação média mais baixa indica tecidos menos densos, o que, para o músculo esquelético, especifica aumento do conteúdo lipídico dentro dos miócitos e, para o tecido adiposo visceral, indica aumento no tamanho dos adipócitos e estoques lipídicos (222). A radiodensidade medida pela CT em HU pode ser afetada por vários fatores potenciais, como fluxo sanguíneo, temperatura (223), tamanho de adipócito (224) e a proporção de líquido/triglicerídeo (225). Portanto, o HU não mede apenas o conteúdo de triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, também a água, o sangue e os componentes celulares das células de gordura (225).

Vários estudos já mostraram que baixa radiodensidade muscular está associada a pior prognóstico do câncer (226-231), apenas um demonstrou que a radiodensidade do VAT está associada à maior mortalidade (HR 2,0; IC 95% 1,14-3,54; $p = 0,02$) (44). Pesquisas têm definido alta radiodensidade do BAT pela CT em HU como acima de 85 HU (-10 a -87 HU), que é significativamente maior que a do WAT, que é de cerca de -88 a -190 HU (44, 232). Ao contrário do WAT, especializado em armazenar energia na forma de triglicerídeos, o BAT/bege oxida a gordura e dissipa a energia como calor. O *browning* do WAT foi recentemente identificado como contribuinte para desperdício de energia na caquexia (53). Portanto, o aumento da radiodensidade do tecido adiposo na faixa do BAT em pacientes com resultados adversos pode representar o *browning* do WAT, o que contribui para o aumento da utilização de lipídios e desperdício de energia (44).

O PET/CT, além de ser padrão ouro para avaliação da composição corporal através da CT, tem associado a avaliação qualitativa da gordura pelo metabolismo e captação da glicose, além de ser exame considerado hoje diagnóstico e prognóstico no MM (233, 234).

Proporção significativa de adultos humanos possui tecido adiposo metabolicamente ativo nas áreas supraclavicular e cervical, conforme detectado pelas áreas supraclavicular e cervical na emissão de pósitrons ^{18}F -FDG, conforme detectado por PET/CT após exposição ao frio (57). Como os adipócitos no BAT clássico, os adipócitos multiloculares nesse tecido adulto geram calor e consomem estoques de energia por meio do desacoplamento mitocondrial através da proteína desacopladora 1

(UCP1) (235). Os adipócitos multiloculares ricos em UCP1 apresentam maior fração de água e maior vascularização do que o WAT, portanto, sendo mais radiodenso (92).

Os critérios do Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0) foi estabelecido para discutir requisitos mínimos para a realização de experimentos com FDG-PET/CT da BAT em humanos, análise de dados e publicação de resultados. Eles recomendam o uso da faixa de HU entre -190 e -10 e limite de SUV de $[1,2 / (\text{massa corporal magra (MB)}) / \text{massa corporal (BM)}]$ (236). As recomendações do BARCIST 1.0 aproveitam a experiência até o momento, mas ainda não foram totalmente validadas. Existem várias atividades que podem ajudar na validação. Por exemplo, existem dados consideráveis de FDG-PET / CT sobre BAT em humanos e talvez possam ser extraídos para melhorar as recomendações. Essa abordagem pode ajudar a identificar as estratégias ideais de normalização de SUV, os valores limites de SUV e HU e tecidos padrão internos estáveis em muitas condições experimentais (236). A quantificação do volume e da atividade BAT depende, em grande parte, da seleção e combinação dos limiares HU (critério anatômico) e SUV (critério funcional), sendo o PET/CT um marcador substituto como uma técnica não invasiva para medir a atividade do BAT in vivo, demonstrando sua maior radiodensidade que WAT na CT e maior captação de glicose com o FDG (93).

4 METODOLOGIA

4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES

Este estudo incluiu pacientes que foram diagnosticados com MM entre junho de 2013 e abril de 2018 em dois hospitais brasileiros, UNICAMP, Campinas, e UOPECCAN, Cascavel. Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes submetidos à CT ou PET/CT antes do tratamento inicial com qualidade de imagem adequada para avaliar a composição corporal; pacientes que apresentavam pelo menos avaliação com peso, altura e IMC. Uma coorte separada constituída por pacientes que tinham armazenado amostras de plasma foi empregada para medir citocinas e adipocinas. Os pacientes realizaram o exame de PET/CT ou CT como parte da avaliação radiológica inicial para diagnóstico e estadiamento do MM, independentemente de sintomas ou características clínicas. Foram excluídos os pacientes que não realizaram CT pré-tratamento, aqueles que perderam o seguimento e aqueles com diagnóstico de outra gamopatia, exceto MM. Dados clínicos, bioquímicos e de imagens foram coletados dos prontuários dos pacientes; os bancos de dados foram registros médicos e laboratoriais. Este estudo foi aprovado pelo nosso comitê de ética institucional (número CAAE: 30497120.7.1001.5404) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

4.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

As medidas antropométricas e de composição corporal foram realizadas utilizando: 1) dados clínicos, peso, altura, IMC e 2) dados radiológicos, imagens de CT ou PET/CT realizadas como parte de trabalho prático para MM antes de qualquer tratamento. A terceira região da vértebra lombar (L3) foi utilizada para avaliar a composição corporal. As imagens foram analisadas usando o visualizador de imagens Software SliceOMatic V.5.0 (Tomovision, Canadá). As áreas de tecido foram identificadas por suas características anatômicas e quantificadas de acordo com a unidade padrão de Hounsfield (HU), variando de -29 a 150 para músculo esquelético (SM), -150 a -50 para tecido adiposo visceral (VAT) e -190 a -30 para tecido adiposo intramuscular (IMAT) e tecido adiposo subcutâneo (SAT) (237, 238). A área da seção transversal dos músculos esqueléticos e tecido adiposo subcutâneo ou visceral foi medida em unidades de centímetros quadrados. Os músculos esqueléticos avaliados incluíram

os músculos psoas, abdominal, reto abdominal e para-espinhal. Esses valores foram normalizados para estatura em metros quadrados para calcular áreas transversais totais de SM, SAT, VAT e IMAT e a atenuação muscular média (MA). O índice de músculo esquelético (SMI), índice de tecido adiposo subcutâneo (SFI) e índice de tecido adiposo visceral (VFI) em unidades de cm^2/m^2 foram calculados a partir da área transversal total da massa muscular e adiposa dividida pela altura quadrada (cm^2/m^2) (194, 199). Os valores de corte para sarcopenia foram definidos como $\text{SMI} < 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens com índice de massa corporal (IMC) $< 25 \text{ mg}/\text{m}^2$, $\text{SMI} < 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para homens com $\text{IMC} \geq 25 \text{ mg}/\text{m}^2$, e $\text{SMI} < 41$ para mulheres (200); para mioesteatose os valores variam de acordo com o IMC, não com sexo, que foram definidos de acordo com a atenuação do músculo esquelético psoas (AMM) $\text{AMM} < 41\text{HU}$ se $\text{IMC} \leq 24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$, $\text{AMM} < 33\text{HU}$ se $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (200); os valores de corte da área de gordura visceral ideal foram determinados como $\geq 163,8 \text{ cm}^2$ para homens e $\geq 80,1 \text{ cm}^2$ para mulheres (239). A densidade do tecido muscular, adiposo subcutâneo e visceral foi calculada como a atenuação radiológica média do tecido, medida em HU, para pixels identificados como SM, SAT e VAT. A atenuação média mais baixa indica tecidos menos densos, o que, para o músculo esquelético, especifica aumento do conteúdo lipídico dentro dos miócitos e, para o tecido adiposo visceral, indica aumento no tamanho dos adipócitos e estoques lipídicos (222). Essas medidas foram realizadas por um único avaliador (M.N.S), cego para o nome do paciente e o resultado clínico.

4.3 AVALIAÇÃO DE CAPTAÇÃO ^{18}F -FDG PARA SAT E VAT

A captação de ^{18}F -FDG foi avaliada por meio de exames de PET/CT realizados entre 81 pacientes com MM antes de qualquer tratamento. Os pacientes jejuaram por seis horas antes da imagem do PET. As imagens de PET/CT foram adquiridas 60 minutos após a administração intravenosa de ^{18}F -FDG ($0,12 \text{ mCi} / \text{kg}$) em pacientes com níveis de glicose $< 180 \text{ mg}/\text{dl}$ usando um Siemens Biograph True-Point mCT 40 (Siemens Healthcare, EUA). Não foram usados meios de contraste intravenosos. As varreduras de CT foram realizadas com os seguintes parâmetros: 120-140 kV, 120 mA, tempo de rotação 0,8 s e espessura de corte 2,1 mm. As imagens PET foram adquiridas no modo tridimensional usando 90s/posição do leito. A absorção do SAT e do VAT foi avaliada ao nível da terceira vértebra lombar. O *software* de código aberto

FIJI (National Institutes of Health, EUA) (240). foi usado para recortar automaticamente a região SAT em imagens de CT, criando uma máscara binária com base nas linhas de contorno externas do corpo de cada paciente. O mesmo *software* foi usado para excluir o tecido ósseo nas imagens de CT antes da avaliação do VAT. Imagens PET também foram pré-processadas para eliminar áreas de alta intensidade de captação fisiológica normal, para evitar artefatos na avaliação do VAT. A captação de ^{18}F -FDG de SAT e VAT foi avaliada usando o valor de captação padrão (SUV). O SUV é um parâmetro adimensional que determina a concentração de ^{18}F -FDG em região específica em relação à quantidade total injetada normalizada pelo peso do paciente. Os SUVs médios para SAT e VAT foram obtidos usando o Beth Israel Plugin para FIJI (57). A região de interesse (ROI) para o VAT foi determinada combinando uma região definida manualmente com a exigência de intervalo de HU de -150 a -50. O ROI do SAT foi determinado pela combinação da imagem cortada de CT, conforme descrito acima, com os critérios de intervalo HU de -190 a -30 (figura 5). Para evitar artefatos sobrepostos nas medidas de captação do SM e VAT, o tecido ósseo foi excluído na imagem da CT. Essas medições foram realizadas por um avaliador único (MEST), que não tinha conhecimento dos resultados clínicos dos pacientes.

4.4 ÍNDICES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS, CITOCINAS E NÍVEIS DE ADIPOCINAS

O hemograma completo coletado rotineiramente antes do início da quimioterapia foi usado para calcular a razão neutrófilos/linfócitos (RNL) dividindo os neutrófilos pelas contagens absolutas de linfócitos. Utilizamos como variável contínua (valor mediano 2; interquartile range (IQR), 1.2–2.8) (241-243). Da mesma forma, a razão plaquetas/linfócitos (PLR) foi obtida usando plaquetas no numerador da razão anterior em vez de neutrófilos. Para análise, essa variável também foi utilizada como variável contínua [mediana 128.1; (IQR), 80.7–161.4] (176).

O MILLIPLEX® MAP Human Adipocyte Magnetic Bead Panel (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) foi empregado para quantificação simultânea de todas as citocinas a seguir em amostras de sangue: da IL-6, TNF α , Leptina e Resistina (93). Os dados da fluorescência que foram tomados foram analisados usando o *software* Luminex 2.3 Versão (244). Todas as análises foram realizadas de acordo com os protocolos dos fabricantes. Todas as medições foram

realizadas simultaneamente para evitar ou pelo menos minimizar o viés de erros técnicos. Todos esses índices foram utilizados como variáveis contínuas.

4.5 FATORES PROGNÓSTICOS PREVIAMENTE CONHECIDOS E OUTROS PARÂMETROS CLÍNICOS

As informações a seguir foram coletadas usando os registros do paciente de duas instituições: peso, altura, hemograma; qualidade e quantidade de proteína M no sangue e na urina; níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH); albumina; B2 microglobulina; creatinina; cálcio; presença de anormalidades citogenéticas; depuração da creatinina (TFGe); Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS); estágio clínico: Durie-Salmon e International Stage System (ISS); presença ou ausência de hipercalemia; insuficiência renal; anemia ou diagnóstico de lesão óssea (CRAB); tipo de protocolo de quimioterapia: protocolo com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD), baseado em bortezomibe ou outros protocolos foram registrados; se o transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico (aPBSCT) foi realizado ou não; resposta à quimioterapia e progressão da doença de acordo com a resposta do International Myeloma Working Group (IMWG) (Anexo 4) (74); e morte. As variáveis contínuas foram categorizadas para fornecer significância clínica conforme indicado.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O desfecho primário foi a sobrevida global (SG), que foi definida como o intervalo (em meses) entre a data do diagnóstico e a data da morte ou sua última consulta (sendo censurada). A sobrevida livre de eventos (SLE) foi definida como o tempo (em meses) entre a data da coleta da amostra e a data do primeiro evento (morte ou progressão) ou da última consulta (sendo censurada).

As relações entre os índices de composição corporal, índices inflamatórios, citocinas e tercis dos músculos, radiodensidades subcutâneas e viscerais como variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste ANOVA (apresentado como média $\pm$ DP) ou pelo teste de Kruskal-Wallis (apresentado como mediana $\pm$ intervalo interquartil) para distribuições paramétricas e não paramétricas, respectivamente. As variáveis categóricas foram apresentadas em proporções e analisadas pelo teste qui-quadrado. Cur-

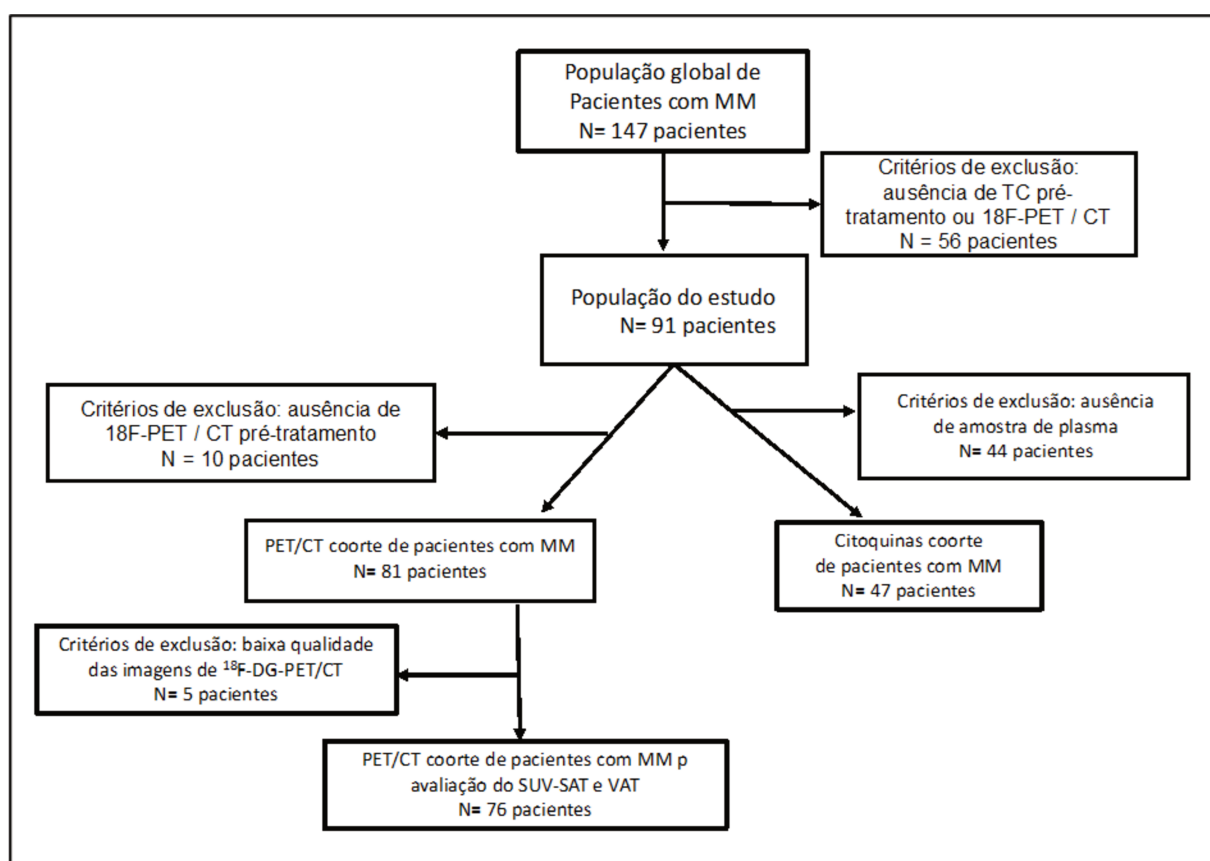
vas de Kaplan-Meier, testes de log-rank, riscos proporcionais univariados e multivariados de Cox foram aplicados para analisar o impacto dos índices de composição corporal, índices inflamatórios e citocinas/adipocinas na sobrevida (SLE e SG). Para identificar variáveis que interferiram nos resultados, todas as variáveis com valores de $P < 0,1$ nas análises univariadas, foram incluídas no modelo de regressão multivariada de Cox. O modelo de Cox ajustado para depuração da creatinina (contínua), cálcio corrigido (contínuo), albumina (contínua), microglobulina B2 (contínua), tipo de proteína M (categórica), tratamento (binário) e aPBSCT (binário) foi realizado para avaliar associações entre radiodensidade SAT e sobrevida a partir da data do diagnóstico. Um valor de p bilateral de $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram armazenados em um banco de dados Microsoft Excel® e analisados no software STATA versão 16 (StataCorp LP®).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E INICIAIS DA DOENÇA

Cento e quarenta e sete pacientes com MM foram tratados de junho de 2013 a abril de 2018, acompanhados até janeiro 2019 (até data do óbito ou última consulta), dos quais 91 pacientes atenderam aos critérios de inclusão (52 homens e 39 mulheres), destes, 76 pacientes foram avaliados em uma coorte com PET/CT para avaliação de SUV do SAT e VAT, e outra coorte com 47 pacientes para avaliação de citocinas. Foram excluídos 56 de 147 pacientes em potencial (38%), por não realizarem CT nem tomografia por PET/CT com ^{18}F -FDG ($n = 24$) (figura 10).

Figura 10 – Fluxograma



O período médio de acompanhamento foi de 20 meses (IQR = 24). No total, 43 pacientes (47,25%) morreram nesse período, todos eles por causas múltiplas relacionadas ao mieloma (progressão MM: 38; infecção: 5). O tipo de proteína M foi imunoglobulina (Ig) G em 42 pacientes, IgA em 21, kappa de cadeia leve em 12 e lambda

em 7. As lesões MM foram detectadas usando ^{18}F -FDG PET/CT em 69 (87,3%) pacientes. A SUVmax média das lesões MM foi de 5,9 (IQR 4,4). Sessenta e seis pacientes (73,3%) receberam protocolo CTD, e 12 pacientes (13,3%) receberam quimioterapia à base de bortezomibe como tratamentos de indução. O número médio de regimes quimioterápicos totais durante esse período foi de 6 (variação de 1 a 16).

As características da linha de base do paciente, de acordo com os tercis de radiodensidade do SAT, estão resumidas na tabela 1.

Os pacientes com alta radiodensidade do SAT eram, na maioria, do sexo masculino, tinham IMC mais baixo, depuração mais baixa de creatinina e nível mais baixo de albumina sérica. Não foi observada diferença significativa entre idade, ECOG, nível de hemoglobina, nível de cálcio, β 2-microglobulina, LDH, lesões ósseas, porcentagem de células plasmáticas, tipo de proteína M, tipo de cadeia leve, estágio Durie-Salmon ou ISS, tratamento anterior ou aPBSCT. As características basais foram semelhantes entre os tercis da radiodensidade muscular (tabela 2).

5.2 COMPOSIÇÃO CORPORAL, ÍNDICES INFLAMATÓRIOS, CITOCINAS E ADIPOCINAS ESTRATIFICADAS POR TERCIS DE SAT E RADIODENSIDADE MUSCULAR

Conforme mostrado na tabela 3, o grupo com maior radiodensidade do SAT apresentou menor área de IVA, VFI, SAT e SFI, além de número reduzido de indivíduos com obesidade visceral ($p < 0,01$). Além disso, a alta radiodensidade do SAT foi associada a maior radiodensidade do SAT, IVA e IMAT ($p < 0,01$), sugerindo que a radiodensidade do SAT reflete a disposição total do tecido adiposo do corpo em pacientes com MM. Por outro lado, não detectamos associação entre a radiodensidade do SAT e as características do músculo esquelético (tabela 3). A radiodensidade do SAT foi diretamente correlacionada com a captação subcutânea de glicose por ^{18}F -FDG do VAT, que por sua vez estava associada à radiodensidade VAT aumentada, com uma área de gordura reduzida e com baixos níveis de leptina (tabelas 3 e 4).

Tabela 1 – Características demográficas e da doença selecionadas de acordo com tercís do tecido adiposo subcutâneo de radiodensidade de pacientes com mieloma múltiplo.

Característica	SAT radiodensity (HU), cm ²				Valor P
	Todos os pacientes, n=91	Baixa, n=30 (-111.35/-95.94)	Intermediária, n=30 (-95.94/-83.50)	Alta, n=31 (-83.50/-45.35)	
Idade, média (SD), anos	64.0 (11.0)	60.3 (9.7)	65.9 (10.5)	65.6 (12.2)	0.09 ^a
Gênero, Nº (%)					
Masculino	52 (57.1)	10 (33.3)	20 (66.7)	22 (71.0)	<0.01 ^b
Feminino	39 (42.9)	20 (66.7)	10 (33.3)	9 (29.0)	
IMC, mediana (IQR), kg/m ²	24.8 (22.5-28.2)	27.4 (25.8-30.2)	24.2 (21.9-26.1)	22.6 (20.5-26.9)	<0.01 ^c
ECOG, Nº (%)					
0-1	67 (73.6)	19 (63.3)	24 (80.0)	24 (77.4)	0.77 ^b
2-3	12 (13.2)	4 (13.3)	3 (10.0)	5 (16.1)	
NR	12 (13.2)	7 (23.3)	3 (10.0)	2 (6.5)	
Hemoglobina, média (SD), g/dl	9.7 (2.3)	10.2 (2.2)	9.9 (2.5)	8.9 (2.0)	0.05 ^a
Clearance de creatinina, mediana (IQR), ml/min	56.7 (27-89)	78.5 (64-104)	55.3 (28-90)	32.0 (19.8-58.2)	<0.01 ^c
Cálcio corrigido, mediana (IQR), mg/dl	9.8 (9.2-10.8)	9.7 (9.2-10.3)	9.7 (9.2-10.5)	10.2 (9.4-12.2)	0.08 ^c
β2-microglobulina, média (SD), mg/dl	1.1 (1.1)	0.8 (1.1)	1.1 (1.0)	1.4 (1.1)	0.08 ^a
Albumina, média (SD), g/dl	3.3 (0.7)	3.7 (0.6)	3.5 (0.6)	2.8 (0.7)	<0.01 ^a
LDH, mediana (IQR), U/L	206 (139-318)	229 (134-367)	175 (140-289)	206 (157-323)	0.44 ^c
Lesão óssea, Nº (%)					
Não	10 (11.0)	2 (6.7)	4 (13.3)	4 (12.9)	0.62 ^b
Sim	79 (86.8)	28 (93.3)	26 (86.7)	25 (80.7)	
NR	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	
Células plasmáticas, mediana (IQR), %	29.2 (14-59)	25.0 (16-50)	35.5 (8.5-61.1)	40.0 (17-60)	0.57 ^c
Tipo de proteína M, Nº (%)					
IgG	42 (46.1)	18 (60.1)	14 (46.7)	10 (32.3)	0.18 ^b
IgA	21 (23.1)	4 (13.3)	8 (26.6)	9 (29.0)	
Cadeia Leve	19 (20.9)	4 (13.3)	6 (20.0)	9 (29.0)	
NR	9 (9.9)	4 (13.3)	2 (6.7)	3 (9.7)	
Tipo de cadeia leve, Nº (%)					
Kappa	52 (57.1)	16 (53.3)	18 (60.0)	18 (58.1)	0.87 ^b
Lambda	30 (33.0)	9 (30.0)	9 (30.0)	12 (38.7)	
NR	9 (9.9)	5 (16.7)	3 (10.0)	1 (3.2)	
Durie-Salmon, Nº (%)					
I	5 (5.5)	1 (3.3)	2 (6.7)	2 (6.5)	0.76 ^b
II	8 (8.8)	2 (6.7)	4 (13.3)	2 (6.5)	
III	74 (81.3)	27 (90.0)	22 (73.3)	25 (80.7)	
NR	4 (4.4)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (6.5)	
ISS, Nº (%)					
I	13 (14.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	1 (3.2)	<0.01 ^b
II	16 (17.6)	4 (13.3)	8 (26.7)	4 (12.9)	
III	60 (65.9)	15 (50.0)	19 (63.3)	26 (83.9)	
NR	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	
Quimioterapia, Nº (%)					
Não	5 (5.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (12.9)	0.08 ^b
Sim	84 (92.3)	29 (96.7)	28 (93.3)	27 (87.1)	
NR	2 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	
TCTHP, Nº (%)					
Não	65 (71.4)	16 (53.3)	22 (73.3)	27 (87.1)	0.01 ^b
Sim	26 (28.6)	14 (46.7)	8 (26.7)	4 (12.9)	

Abreviaturas: aPBSCT: transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico; Creat.: Creatinina; IQR: intervalo interquartil; ISS: sistema internacional de estadiamento; NR: Não relatado; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SD: desvio padrão. aANOVA; bteste chi-quadrado; Teste cKruskal-Wallis.

Tabela 2 – Características demográficas e da doença selecionadas de acordo com tercís da radiodensidade do tecido muscular esquelético de pacientes com mieloma múltiplo.

Característica	Todos pacientes, n=91	Radiodensidade Muscular (HU), cm ²			Valor P
		Baixa, n=30 (9.0-19.5)	Intermediária, n=30 (19.5-27.2)	Alta, n=31 (27.2-39.9)	
Idade, média (SD), anos	64.0 (11.0)	63.3 (12.1)	64.7 (10.7)	61.0 (9.9)	0.16 ^a
Gênero, Ne (%)					
Masculino	52 (57.1)	15 (50.0)	13 (43.3)	24 (77.4)	0.02^b
Feminino	39 (42.9)	15 (50.0)	17 (56.7)	7 (22.6)	
IMC, mediana (IQR), kg/m ²	24.8 (22.5-28.3)	26 (22.6-27.80)	24.3 (22.6-28.2)	24.6 (22-28.4)	0.23 ^c
ECOG, Ne (%)					
0-1	67 (73.6)	22 (73.3)	22 (73.3)	23 (74.2)	0.19 ^b
2-3	12 (13.2)	6 (20.0)	5 (16.7)	1 (3.2)	
NR	12 (13.2)	2 (6.7)	3 (10.0)	7 (22.6)	
Hemoglobina, média (SD), g/dl	9.7 (2.3)	9.3 (1.9)	10.3 (2.6)	9.4 (2.3)	0.20 ^a
Clearance de creatinina, mediana (IQR), ml/min	56.8 (27-89)	47.8 (24-86)	67.3 (33-93.3)	51 (22-78.8)	0.43 ^c
Cálcio corrigido, mediana (IQR), mg/dl	9.8 (2.1)	9.7 (1.2)	9.8 (1.8)	9.8 (2.1)	0.56 ^c
β2-Microglobulina, média (SD), mg/dl	1.1 (1.1)	1.1 (1.1)	1.0 (1.0)	1.2 (1.2)	0.67 ^a
Albumina, média (SD), g/dl	3.3 (0.7)	3.2 (0.7)	3.6 (0.7)	3.2 (0.7)	0.10 ^a
LDH, mediana (IQR), U/L	206 (139-318)	212 (157-318)	176.5 (134-351.5)	206.5 (137-297)	0.93 ^c
Lesão óssea, Ne (%)					
Não	10 (11.0)	3 (10.0)	1 (8.3)	6 (8.3)	0.14 ^b
Sim	79 (86.8)	25 (83.3)	29 (96.7)	25 (80.7)	
NR	2 (2.2)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Células plasmáticas, mediana (IQR), %	29.3 (14-59)	25.5 (14.5-69)	25.5 (10-52.5)	44 (17-59.5)	0.41 ^c
Tipo de proteína M, Ne (%)					
IgG	42 (46.1)	13 (43.3)	16 (53.3)	13 (41.9)	0.77 ^b
IgA	21 (23.1)	7 (23.3)	5 (16.7)	9 (29.1)	
Cadeia Leve	19 (20.9)	5 (16.7)	6 (20.0)	8 (25.8)	
NR	9 (9.9)	5 (16.7)	3 (10.0)	1 (3.2)	
Tipo de cadeia leve, Ne (%)					
Kappa	52 (57.1)	15 (50.0)	19 (63.3)	18 (58.1)	0.46 ^b
Lambda	30 (33.0)	10 (33.3)	7 (23.3)	13 (41.9)	
NR	9 (9.9)	5 (16.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	
Durie-Salmon, Ne (%)					
I	5 (5.5)	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.5)	0.92 ^b
II	8 (8.8)	3 (10.0)	2 (6.7)	3 (9.7)	
III	74 (81.3)	23 (76.7)	27 (90.0)	24 (77.4)	
NR	4 (4.4)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.5)	
ISS, Ne (%)					
I	13 (14.3)	4 (13.3)	5 (16.7)	4 (12.9)	0.94 ^b
II	16 (17.6)	6 (20.0)	6 (20.0)	4 (12.9)	
III	60 (65.9)	20 (66.7)	19 (63.3)	21 (67.7)	
NR	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	
Quimioterapia, Ne (%)					
Não	5 (5.5)	3 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0.22 ^b
Sim	84 (92.3)	26 (86.7)	30 (100.0)	28 (90.3)	
NR	2 (2.2)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	
TCTHP, Ne (%)					
Não	65 (71.4)	25 (88.3)	22 (73.3)	18 (58.1)	0.09 ^b
Sim	26 (28.6)	5 (16.7)	8 (26.7)	13 (41.9)	

Abreviaturas: Transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico (aPBSCT); Creat.: Creatinina; IQR: intervalo interquartil; NR: Não relatado; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SD: Desvio padrão. aANOVA; teste bchi-quadrado/Fisher; cTeste Kruskal-Wallis.

Tabela 3 – Características de composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com os tercís do SAT de pacientes com mieloma múltiplo

SAT radiodensidade (HU)					
Característica	Todos os pacientes, n=91	Baixa, n=30 (-111.35/-95.94)	Intermediária, n=30 (-95.94/-83.50)	Alta, n=31 (-83.50/-45.35)	Valor de P
Músculo Esquelético					
Rdioidensidade Muscular (HU), média (SD)	23.2 (11.4)	24.2 (6.5)	25.2 (7.4)	21.5 (8.1)	0.13 ^a
Area (cm ²), mediana (IQR)	123.2 (99.09-143.9)	114.2 (97.8-134.95)	127.9 (102.15-152.5)	126.9 (93.2-147.5)	0.43 ^a
SMI (cm ² /m ²), mediana (IQR)	46.1 (38.92-55.04)	45.3 (38.59-51.68)	47.5 (29.96-59.1)	47.8 (38.09-56.2)	0.61 ^a
Sarcopenia, N: (%)	37 (40.7)	13 (43.3)	13 (43.3)	11 (35.5)	0.77 ^c
Tecido Adiposo					
Visceral, area (cm ²), mediana (IQR)	125.2 (47.74-182.5)	150.2 (100.17-200.45)	147.6 (85.6-220.15)	35.7 (21.9-113.9)	<0.01 ^b
VFI (cm ² /m ²), mediana (IQR)	46.9 (22.1-67.75)	55.5 (38.64-70.89)	52.1 (34.42-80.86)	14.9 (8.86-45.32)	<0.01 ^b
VAT radiodensity (HU), mediana (IQR)	-92.7 (-96.7- -83.7)	-96.5 (-99.5- -93.3)	-93.6 (-96.7- -89)	-79.0 (-84.8- -75.3)	<0.01 ^b
Mioesteatose, N: (%)	85 (93.4)	27 (90.0)	29 (96.7)	29 (93.6)	0.58 ^c
Obesidade Visceral, N: (%)	43 (47.3)	22 (73.3)	16 (53.3)	5 (16.1)	<0.01 ^c
Subcutâneo, area (cm ²), mediana (IQR)	133.1 (81.6-198)	223.8 (178.35-248)	128.0 (95.67-162.8)	60.7 (37.22-111.6)	<0.01 ^b
SFI (cm ² /m ²), mediana (IQR)	48.1 (28.24-77.42)	86.3 (63.23-95.59)	45.7 (33.1-37.28)	25.5 (12.85-37.28)	<0.01 ^b
SAT radiodensidade (HU), mediana (IQR)	-92.1 (-97.8- -76.3)	-99.3 (-102.9- -97.8)	-92.3 (-94.1- -89.2)	-67.9 (-77.6- -63.4)	<0.01 ^b
Intramuscular, area (cm ²), mediana (IQR)	13.8 (0.04-21.72)	13.9 (10.73-21.73)	14.5 (7.16-21.72)	12.4 (7.16-22.36)	0.49 ^a
IMAT radiodensidade (HU), média (SD)	-58.5 (4.9)	-61.2 (3.7)	-59.9 (4.4)	-54.5 (3.9)	<0.01 ^a
Índices Inflamatórios					
NLR, mediana (IQR)	1.9 (1.17-2.78)	1.5 (1.05-2.43)	2.2 (1.40-3.04)	2.4 (1.70-3.45)	0.01 ^b
PLR, mediana (IQR)	127.6 (78.10-164.23)	126.1 (78.10-155.78)	128.9 (79.84-164.23)	136.1 (64.35-164.74)	0.09 ^a
Característica	Todos os pacientes, n=47	baixa, n=13	intermediária, n=15	Alta, n=19	P value
Citocinas					
IL-6 pg/mL mediana (IQR)	14.7 (8.4-37.9)	11.4 (4.7-25.3)	12.1 (7.2-25.8)	32 (12.5-59.9)	0.05 ^a
TNF pg/mL mediana (IQR)	14.8 (7.8-25.1)	8.6 (6.5-19.3)	12.5 (7.7-20.4)	26.3 (12.2-38.2)	0.02 ^b
Adipocinas					
Leptina pg/mL, mediana (IQR)	10890 (4034-23150.5)	35657 (12502.2-58320.8)	11507 (4308.4-21187.7)	3732 (1516.6-9475.8)	<0.01 ^b
Resistina pg/mL, mediana (IQR)	18672 (13608.2-20639.9)	17298 (11110.1-20474.1)	16778 (1937.2-20120.4)	19598 (17627.9-23232.5)	0.11 ^a

Abreviaturas: HU: unidades Hounsfield; IL-6: Interleucina-6; IMAT: tecido adiposo intramuscular; IQR: Intervalo interquartil; NLR: Razão de neutrófilos para linfócitos; PLR: Razão de plaquetas para linfócitos; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SD: Desvio Padrão; SFI: Índice de gordura subcutânea; SMI: Índice do músculo esquelético; SUV: Valor de captação padrão; TNF: Fator de necrose tumoral; VAT: tecido adiposo visceral; VFI: Índice de gordura visceral. aKruskal-Wallis test; bchi-square test; bANOVA.

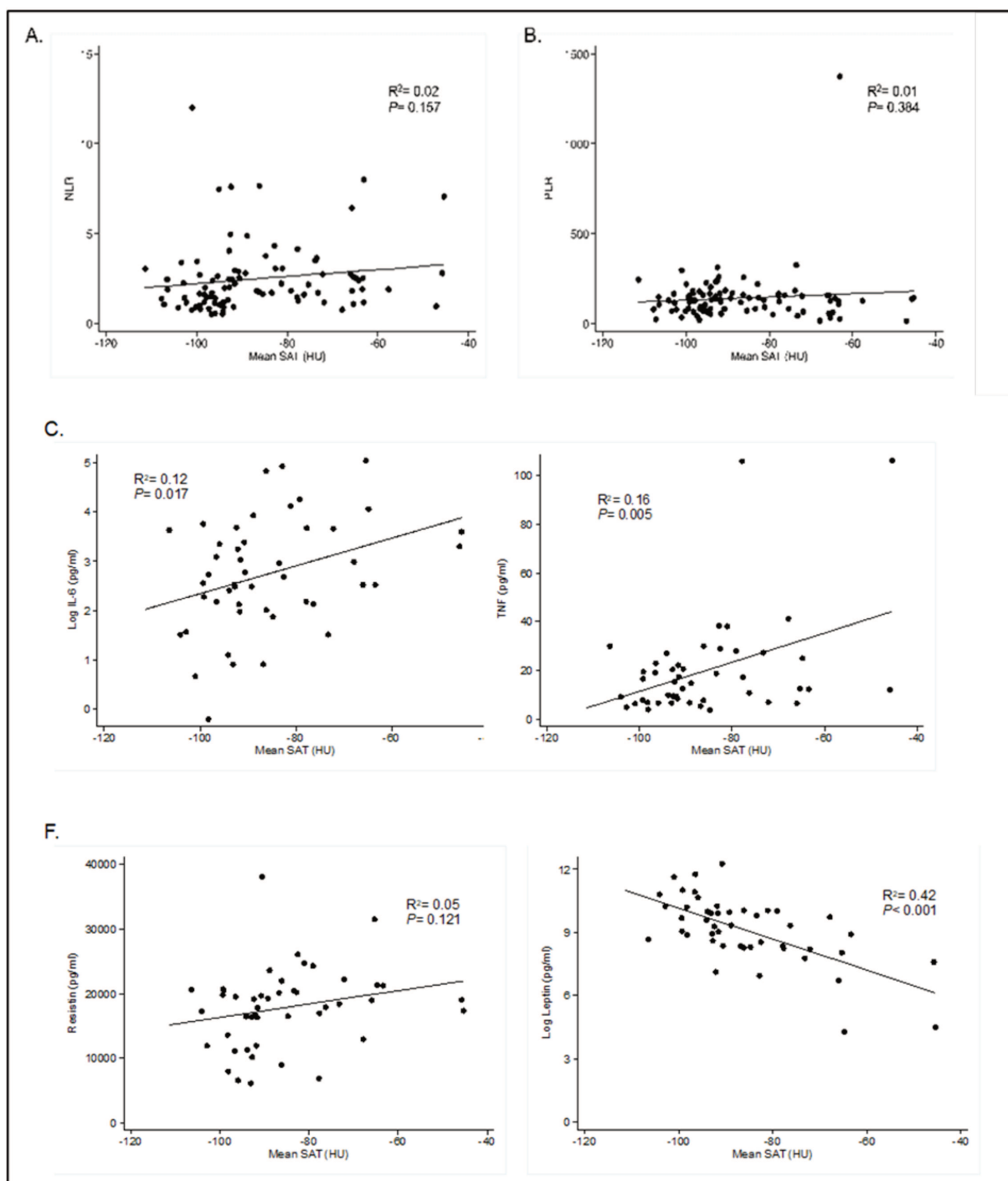
Tabela 4 – Características da captação de glicose (SAT e VAT) de acordo com tercís de radiodensidade do SAT em pacientes com mieloma múltiplo.

Característica	todos-pacientes, n=76	SAT radiodensity (HU)			Valor P
		Baixa (-111.35/-95.94), n=22	Intermediária (-95.94/-83.50), n=25	Alta (-83.50/-45.35), n=39	
SAT-SUV mediana (p25-p75)	0.42 (0.35-0.53)	0.32 (0.29-0.37)	0.41 (0.39-0.44)	0.56 (0.52-0.66)	<0.01 ^b
VAT-SUV mediana (p25-p75)	0.70 (0.62-0.82)	0.64 (0.56-0.78)	0.65 (0.62-0.78)	0.80 (0.71-0.86)	<0.01 ^b

Abreviações: aPBSCT: transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico; Creat.: Creatinina; IQR: intervalo interquartil; ISS: sistema internacional de estágios; NR: Não relatado; SAT: tecido adiposo subcutâneo; DP: desvio padrão. aANOVA; bteste qui-quadrado; cTeste de Kruskal-Wallis.

Além disso, maior radiodensidade do SAT foi associada a níveis mais altos de NLR, IL-6 e TNF, além de níveis mais baixos de leptina (figura 11) e (tabela 3), considerando que não foram observadas associações entre radiodensidade SAT e PLR, ou resistina (figura 11) e (tabela 3).

Figura 11 – Associação da radiodensidade do SAT com níveis de NLR, PLR, IL-6, TNF, leptina e Resistina.



O grupo com maior radiodensidade muscular apresentou maior área muscular esquelética, SMI e menos pacientes com sarcopenia. Não houve associação entre a radiodensidade muscular e as características do tecido adiposo, exceto a área IMAT. Além disso, maior radiodensidade muscular foi associada a níveis mais baixos de leptina. Não foram observadas associações entre radiodensidade muscular e NLR, PLR, IL-6, TNF ou resistina (tabela 5).

5.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL, ÍNDICES INFLAMATÓRIOS E ADIPOCITOCINAS DE ACORDO COM A MÉDIA DE SUV DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO.

O grupo de pacientes com VAT/SUV maior apresentou menor área VAT, VFI e número de indivíduos com obesidade visceral, bem como maior SAT/SUV ($P < 0,01$) (tabela 5).

Tabela 5 Composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com os tercís musculares de radiodensidade de pacientes com mieloma múltiplo

	Radiodensidade muscular (HU)				
Característica	Todos pacientes, n=91	baixa, n=30 (9.0-19.5)	Intermediária, n=30 (19.5-27.2)	Alta, n=31 (27.2-39.9)	P value
Músculo Esquelético					
Rdioidensidade Muscular (HU), média (SD)	23.2 (11.4)	16.0 (4.5)	23.2 (3.1)	32.2 (5.3)	<0.01 ^a
Area (cm²), mediana (IQR)	123.2 (99.1-143.9)	116.8 (92.9-130.2)	105.1 (93.2-140.8)	139.8 (124.4-170.5)	<0.01 ^b
SMI (cm²/m²), mediana (IQR)	46.1 (38.9-55)	42.8 (36.8-49.8)	43.5 (37.1-49)	52.5 (45.7-59.5)	<0.01 ^b
Sarcopenia, N# (%)	37 (40.7)	17 (56.7)	14 (46.7)	6 (19.4)	<0.01 ^c
Tecido Adiposo					
VAT area (cm²), mediana (IQR)	125.2 (47.7-182.5)	134.7 (63.9-211.2)	126.7 (57.8-169.3)	123.1 (20.9-176)	0.39 ^b
VFI (cm²/m²), mediana (IQR)	46.9 (22.1-67.8)	49.1 (23.8-81.2)	47.4 (22.6-67.8)	42.6 (8.7-60.9)	0.25 ^b
VAT radiodensidade (HU), mediana (IQR)	-92.7 (-96.6/-83.7)	-90.8 (-94.58/-81.4)	-94.6 (-96.6/-87.6)	-91.8 (-97.4/-81.9)	0.27 ^b
Obesidade Visceral, N# (%)	43 (47.3)	16 (53.3)	16 (53.3)	11 (37.5)	0.27 ^c
Subcutânea, area (cm²), mediana (IQR)	133.1 (81.6-198)	161.2 (86.4-206.8)	157.7(100.6-237.9)	103.7 (60.7-168.5)	0.54 ^b
SFI (cm²/m²), mediana (IQR)	48.1 (28.2-77.4)	58.6 (29.1-89.2)	61.7 (44-92.9)	37.3 (25.1-54.4)	0.01 ^b
SAT radiodensity (HU), mediana (IQR)	-92.1 (-97.8/-76.3)	-88.5 (-95.4/-75.3)	-95.0 (-99.2/-86.2)	-90.6 (-96.8/-67.9)	0.14 ^b
IMAT area (cm²), mediana (IQR)	13.8 (9-21.7)	24.0 (15.9-31.4)	14.3 (11.6-18.6)	8.5 (5.8-12.4)	<0.01 ^b
IMAT radiodensidade (HU), média (SD)	-58.5 (4.9)	-58.9 (5.8)	-59.4 (4.3)	-57.2 (4.4)	0.20 ^a
Índices Inflamatórios					
NLR, mediana (IQR)	1.9 (1.2-2.8)	2.0 (1.2-3)	1.9 (1.2-2.7)	1.9 (1.5-2.7)	0.87 ^b
PLR, mediana (IQR)	127.6 (78.1-164.2)	131.6 (80.7-166.3)	127.6 (79.4-155)	124.3 (70.1-168.4)	0.68 ^b

	Radiodensidade muscular (HU)				
	Todos pacientes, n=47	Baixa, n=13	Intermediária, n=15	Alta, n=19	P value
Característica					
Citocinas					
IL-6, pg/mL, mediana (IQR)	14.7 (8.4-37.9)	27.2 (8.9-39.5)	12.1 (7.2-39.1)	16.0 (8.9-36.7)	0.69 ^b
TNF, pg/mL, mediana (IQR)	14.8 (7.8-25.1)	12.1 (7.8-17.2)	19.1 (7-25.1)	14.8 (9.4-27.4)	0.85 ^b
Adipocinas					
Leptina, pg/mL, mediana (IQR)	10890 (4034.1-23150.5)	11429 (4184.9-26958.3)	21188 (7640.2-28667.1)	5509 (2383.1-17059.9)	0.04 ^b
Resistin, pg/mL mediana (IQR)	18672 (13608.2-20639.9)	18443 (11287.9-19729.8)	17298 (11937.2-21342.1)	18958 (16517.9-20639.9)	0.78 ^b

Abreviaturas: HU: unidades Hounsfield; IMAT: tecido adiposo intramuscular; IQR: Intervalo interquartil; NLR: Razão de neutrófilos para linfócitos; PLR: Razão de plaquetas para linfócitos; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SD: Desvio Padrão; SFI: Índice de gordura subcutânea; SMI: Índice do músculo esquelético; VAT: tecido adiposo visceral; VFI: Índice de gordura visceral. aANOVA; Teste de b Kruskal-Wallis; c teste de qui-quadrado.

Não foram identificadas diferenças entre a área SM, SMI ou média SM SUV, nos diferentes tercís VAT/SUV dos pacientes. Os tercís VAT/SUV mostraram área SAT, SFI, índices inflamatórios e adipocitocinas semelhantes (tabela 5).

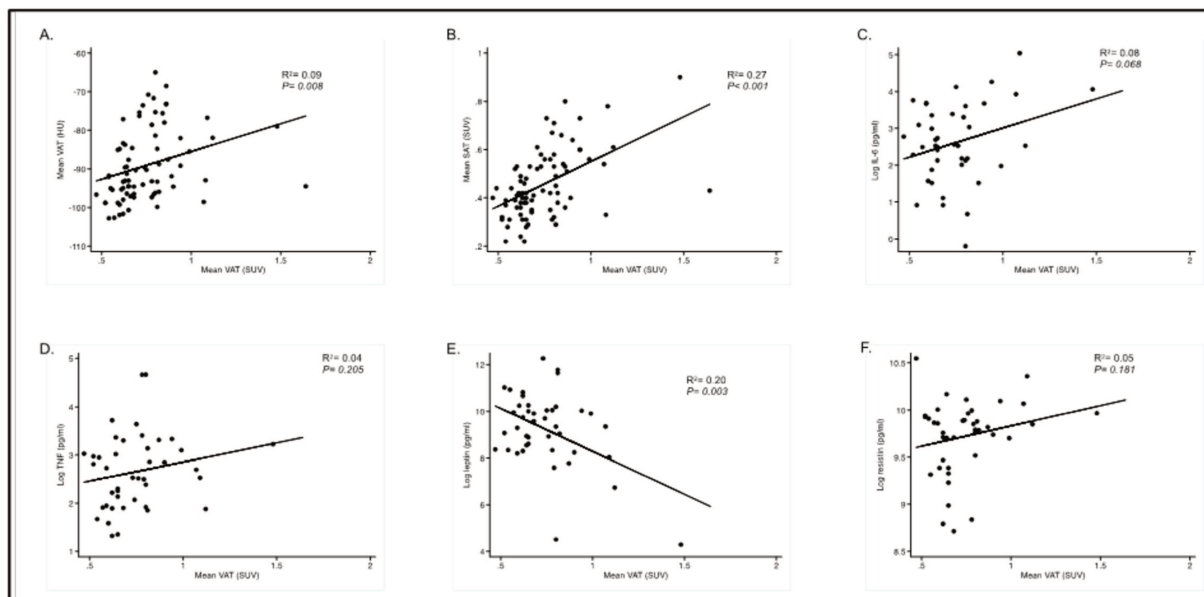
A média do SUV do VAT se correlacionou positivamente com a radiodensidade do VAT ($R^2 = 0,09$, $P = 0,008$) e a média do SUV do SAT ($R^2 = 0,27$, $P < 0,001$) (Figura Suplementar 1A-B). Ao analisar a média do VAT/SUV e as concentrações séricas de adipocitocinas, encontramos uma correlação negativa com a leptina ($R^2 = 0,20$, $P = 0,003$), nenhuma correlação foi detectada entre a média VAT/SUV e a resistina, TNF ou IL-6 (figura 12).

Tabela 6 – Composição corporal, índices inflamatórios e adipocitocinas de acordo com a média dos tercís da SUV do tecido adiposo visceral de pacientes com mieloma múltiplo

Característica	Todos pacientes, n=76	VAT (SUV médio)			Valor de P
		baixo, n=24 (0.47–0.63)	Intermediário, n=26 (0.64–0.79)	Alto, n=26 (0.80–1.64)	
Tecido Adiposo Visceral					
VAT SUV médio, mediana (IQR)	0.70 (0.62–0.82)	0.60 (0.55–0.62)	0.69 (0.65–0.75)	0.86 (0.81–0.99)	<0.01 ^a
VAT área (cm ²), mediana (IQR)	126.6 (41.0–188.0)	175.1 (131.0–229.2)	108.9 (41.9–161.4)	62.2 (20.8–165.0)	<0.01 ^a
VFI (cm ² /m ²), mediana (IQR)	47.4 (17.0–71.1)	66.9 (47.6–78.9)	42.6 (16.4–56.7)	23.3 (7.6–55.8)	<0.01 ^a
Obesidade Visceral, Nº (%)	34 (44.7)	17 (70.8)	7 (26.9)	10 (34.5)	<0.01 ^b
VAT radiodensidade (HU), mediana (IQR)	-92.0 (-96.3/-82.7)	-95.2 (-98.8/-90.7)	-92.1 (-96.4/-84.6)	-85.1 (-93.3/-76.8)	<0.01 ^a
Tecido Adiposo Subcutâneo					
SAT SUV mean, mediana (IQR)	0.42 (0.36–0.54)	0.38 (0.32–0.42)	0.42 (0.35–0.53)	0.54 (0.42–0.64)	<0.01 ^a
SAT área (cm ²), mediana (IQR)	123.7 (79.0–199.3)	172.9 (95.7–219.3)	125.3 (79.1–163.8)	95.0 (45.8–206.8)	0.13 ^a
SFI (cm ² /m ²), mediana (IQR)	47.8 (27.5–77.9)	60.2 (31.6–91.0)	47.8 (27.6–78.5)	31.1 (17.8–70.1)	0.15 ^a
SAT radiodensidade (HU), median (IQR)	-91.7 (-96.6/-73.7)	-94.8 (-98.5/-88.0)	-92.8 (-96.8/-77.8)	-77.0 (-91.7/-65.4)	<0.01 ^a
Músculo Esquelético					
Músculo SUV médio, média (SD)	0.79 (0.12)	0.78 (0.09)	0.77 (0.16)	0.83 (0.11)	0.25 ^c
Área (cm ²), mediana (IQR)	123.2 (98.2–143.8)	127.3 (109.3–156.4)	116.3 (93.2–140.8)	124.7 (98.6–165.8)	0.26 ^a
SMI (cm ² /m ²), mediana (IQR)	46.0 (38.8–54.7)	46.2 (41.2–56.8)	45.8 (37.3–49.8)	46.0 (41.0–56.7)	0.50 ^a
Sarcopenia, n (%)	31 (40.8)	10 (41.7)	11 (42.3)	10 (38.5)	0.96 ^b
Músculo radiodensidade (HU), média (SD)	22.8 (17.5–28.1)	22.2 (18.5–26.9)	22.6 (18.2–26.7)	23.3 (17.3–30.9)	0.90 ^a
Índices Inflamatórios					
NLR, mediana (IQR)	2.0 (1.2–2.8)	1.6 (0.9–2.6)	1.9 (1.5–2.9)	2.3 (1.6–3.5)	0.14 ^a
PLR, mediana (IQR)	128.1 (80.7–161.4)	122.1 (80.1–158.2)	143.4 (123.2–158.7)	121.2 (53.0–164.7)	0.16 ^a
Característica	Todos pacientes, n=42	Baixo, n=13 (0.47–0.63)	Intermediário, n=15 (0.64–0.79)	Alto, n=14 (0.80–1.64)	Valor de P
Citocinas					
IL-6, mediana (IQR)	12.5 (7.5–29.7)	16.0 (6.5–28.7)	12.5 (8.4–50.8)	16.6 (7.2–50.8)	0.78 ^a
TNF, mediana (IQR)	13.7 (7.0–23.1)	9.2 (6.6–19.1)	12.4 (8.5–28.9)	17.3 (10.9–25.1)	0.27 ^a
Adipocinas, Nº (%)					
Leptin, mediana (IQR)	11468 (4202–23394)	17060 (4308–42906)	14488 (5509–23150)	9943 (2382–22799)	0.44 ^a
Resistin, média (SD)	18385 (13608–20735)	19129 (12961–20474)	16471 (10192–21272)	18385 (17365–21342)	0.24 ^c

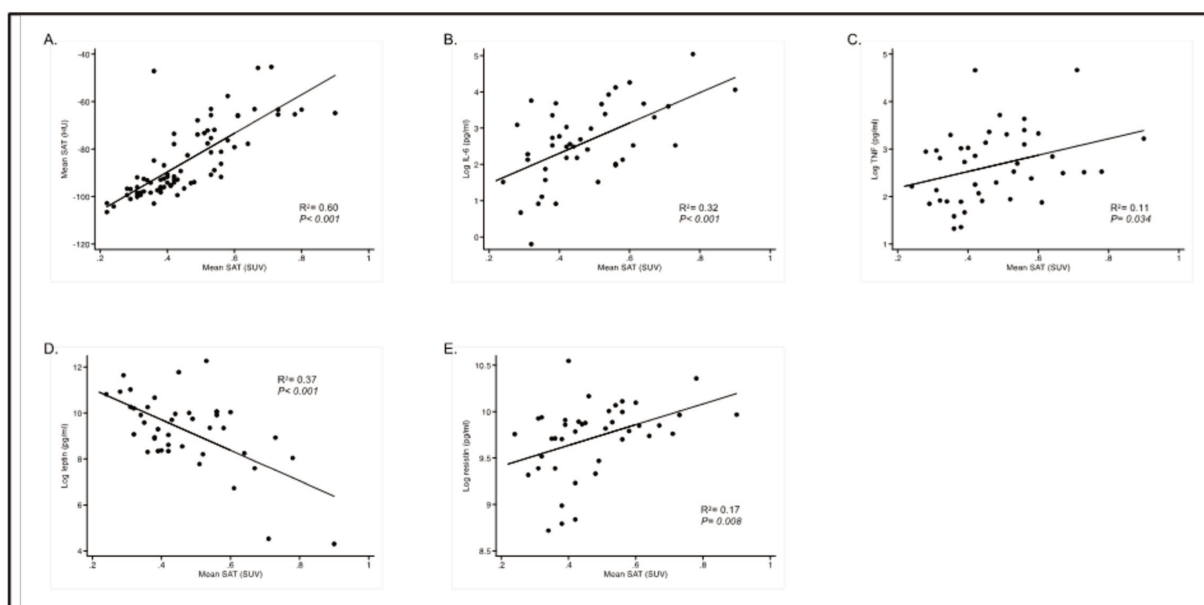
Abreviaturas: HU: unidades Hounsfield; IL-6: Interleucina-6; IMAT: tecido adiposo intramuscular; IQR: Intervalo interquartil; NLR: Razão de neutrófilos para linfócitos; PLR: Razão de plaquetas para linfócitos; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SD: Desvio Padrão; SFI: Índice de gordura subcutânea; SMI: Índice do músculo esquelético; SUV: Valor de captação padrão; TNF: Fator de necrose tumoral; VAT: tecido adiposo visceral; VFI: Índice de gordura visceral. ^aKruskal-Wallis test; ^bchi-square test; ^cANOVA.

Figura 12 – Correlações entre VAT/SUV variável contínua X VAT, SAT e citocinas e adipocinas como variáveis contínuas



Radiodensidade SAT ($R^2 = 0,60$, $P < 0,001$), IL-6 ($R^2 = 0,32$, $P < 0,001$), TNF ($R^2 = 0,11$, $P < 0,001$) e resistina ($R^2 = 0,17$, $P < 0,001$) positivamente correlacionada com a média SAT//SUV, enquanto observamos uma correlação negativa entre a leptina e a média SAT/SUV ($R^2 = 0,37$, $P < 0,001$) (figura 13).

Figura 13 – Correlações entre SAT/SUV variável contínua X SAT e citocinas e adipocinas como variáveis contínuas



5.4 ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA RADIODENSIDADE DOS TECIDOS ADIPOSOS E MUSCULAR COM OS RESULTADOS DE SOBREVIVÊNCIA

Conforme mostrado na tabela 7, análise univariada, radiodensidade do VAT, SAT e IMAT como variáveis contínuas, previu-se risco aumentado de eventos e morte. Em modelo de regressão COX ajustado, apenas a radiodensidade SAT permaneceu associada à pior SG. Consistentemente, as curvas de Kaplan-Meier demonstraram SLE e SG significativamente piores para pacientes com alta radiodensidade de SAT (log-rank, $p < 0,0001$ e $p = 0,001$, respectivamente) (figura 14).

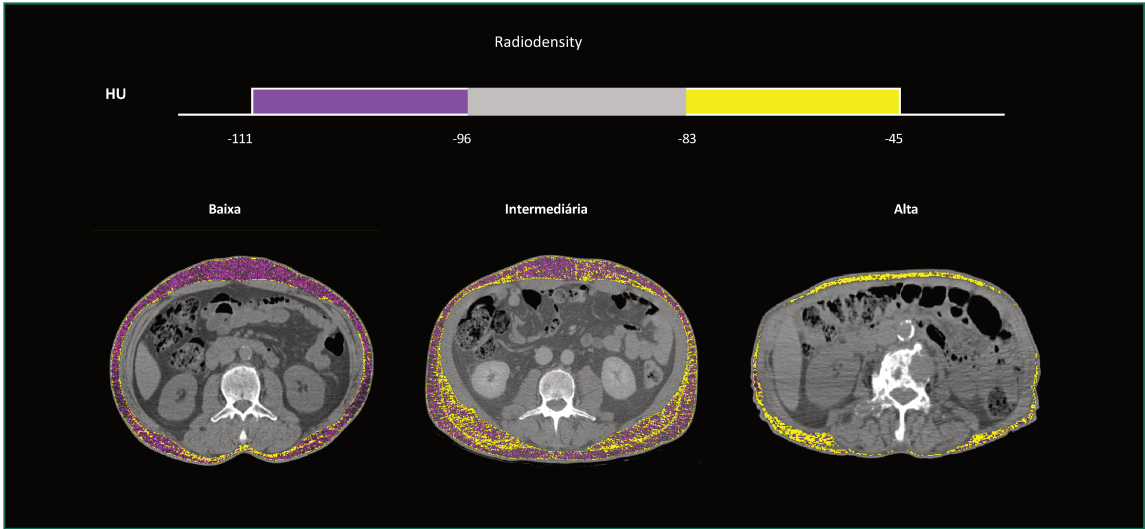
Como mostrado na tabela 7, a radiodensidade do SAT no tercil mais alto associou-se a uma pior SLE no MM (HR: 3,46; IC95%, 2,30-9,90; $P_{trend} = 0,0252$) e mortalidade (HR: 4,70; IC95%, 1,32-16,81; $P_{trend} = 0,0165$) após ajuste para depuração da creatinina, albumina de cálcio corrigida, $\beta 2$ -microglobulina, tipo de proteína M, tratamento e aPBSCT (tabela 8).

Tabela 7 – Regressão COX univariada e multivariada da SLE e SG de acordo com a composição corporal e índices inflamatórios em pacientes com MM

Característica	Sobrevivência livre de eventos						Sobrevivência Global					
	Análise Univariada			Análise Multivariada			Análise Univariada			Análise Multivariada		
	HR	95% IC	Valor P	HR	95% IC	Valor P	HR	95% IC	Valor P	HR	95% IC	Valor P
Músculo esquelético												
Radiodensidade ME (HU)	0.97	0.94-1.01	0.096	0.96	0.92-1.01	0.113	0.94	0.90-0.99	0.011	0.92	0.86-0.99	0.016
Área (cm ²)	1.00	0.99-1.01	0.869	1.00	0.99-1.01	0.967	1.00	0.99-1.01	0.598	1.00	0.98-1.01	0.505
SMI (cm ² /m ²)	0.99	0.97-1.02	0.591	1.01	0.98-1.04	0.540	0.98	0.96-1.01	0.237	0.99	0.95-1.03	0.529
Sarcopenia	1.07	0.63-1.80	0.810	0.74	0.37-1.50	0.407	1.40	0.76-2.57	0.281	1.34	0.57-3.19	0.502
Adipose Tissue												
Visceral, área (cm ²)	1.00	0.99-1.00	0.035	1.00	0.99-1.00	0.578	1.00	0.99-1.00	0.181	1.00	0.99-1.00	0.778
VFI (cm ² /m ²)	0.99	0.98-1.00	0.022	1.00	0.99-1.01	0.822	0.99	0.98-1.00	0.102	1.00	0.98-1.02	0.929
VAT radiodensidade (HU)	1.04	1.02-1.07	0.001	1.02	0.98-1.06	0.419	1.05	1.02-1.09	0.001	1.05	1.00-1.11	0.055
Obesidade visceral	0.43	0.25-0.76	0.004	0.71	0.34-1.50	0.373	0.64	0.34-1.19	0.158	1.45	0.59-3.61	0.420
Subcutânea, área (cm ²)	1.00	0.99-1.00	0.013	1.00	0.99-1.00	0.795	1.00	0.99-1.00	0.171	1.00	0.99-1.00	0.692
SFI (cm ² /m ²)	0.99	0.98-1.00	0.013	1.00	0.99-1.01	0.889	0.99	0.98-1.00	0.123	1.00	0.98-1.02	0.881
SAT radiodensidade (HU)	1.03	1.01-1.05	<0.001	1.02	0.99-1.05	0.121	1.03	1.01-1.05	0.003	1.05	1.01-1.08	0.010
Intramuscular, área (cm ²)	1.01	0.98-1.03	0.646	1.04	1.00-1.08	0.067	1.01	0.98-1.04	0.452	1.04	1.00-1.09	0.079
IMAT radiodensidade (HU)	1.06	1.00-1.11	0.041	1.03	0.94-1.13	0.575	1.07	1.00-1.13	0.046	1.08	0.96-1.22	0.212
Índices Inflamatórios												
NLR	1.06	0.94-1.19	0.347	1.00	0.80-1.24	0.985	1.02	0.89-1.18	0.752	1.06	0.80-1.40	0.687
PLR	1.00	1.00-1.00	0.997	1.00	1.00-1.00	0.289	1.00	0.99-1.00	0.272	1.00	0.99-1.00	0.237

Abreviaturas: HU: unidades Hounsfield; IMAT: tecido adiposo intramuscular; IQR: Intervalo interquartil; NLR: Razão de neutrófilos para linfócitos; PLR: Razão de plaquetas para linfócitos; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SD: Desvio Padrão; SFI: Índice de gordura subcutânea; SMI: Índice do músculo esquelético; VAT: tecido adiposo visceral; VFI: Índice de gordura visceral. aANOVA; b Teste de bKruskal-Wallis; c teste de chi-quadrado.

Figura 15 – Imagens representativas de pacientes com MM mostrando a radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo médio em uma fatia ao nível da 3ª vértebra lombar



Imagens representativas de pacientes com MM com baixa radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo médio (SAT) (-111 a -96 HU), com uma radiodensidade SAT média intermediária (-96 a -83 HU) e com radiodensidade SAT média alta (-83 a -45) em uma fatia no nível da 3ª vértebra lombar. A SAT de baixa radiodensidade é mostrada em roxo e a SAT de alta radiodensidade (-86 a -150) é mostrada em amarelo. (B e C) Curvas de sobrevida de pacientes com radiodensidade SAT alta versus baixa e intermediária.

Figura 14 – Curvas de sobrevidas (SG e SLE) de pacientes de acordo com a radiodensidade (a) sobrevida livre de eventos e (b) sobrevida global

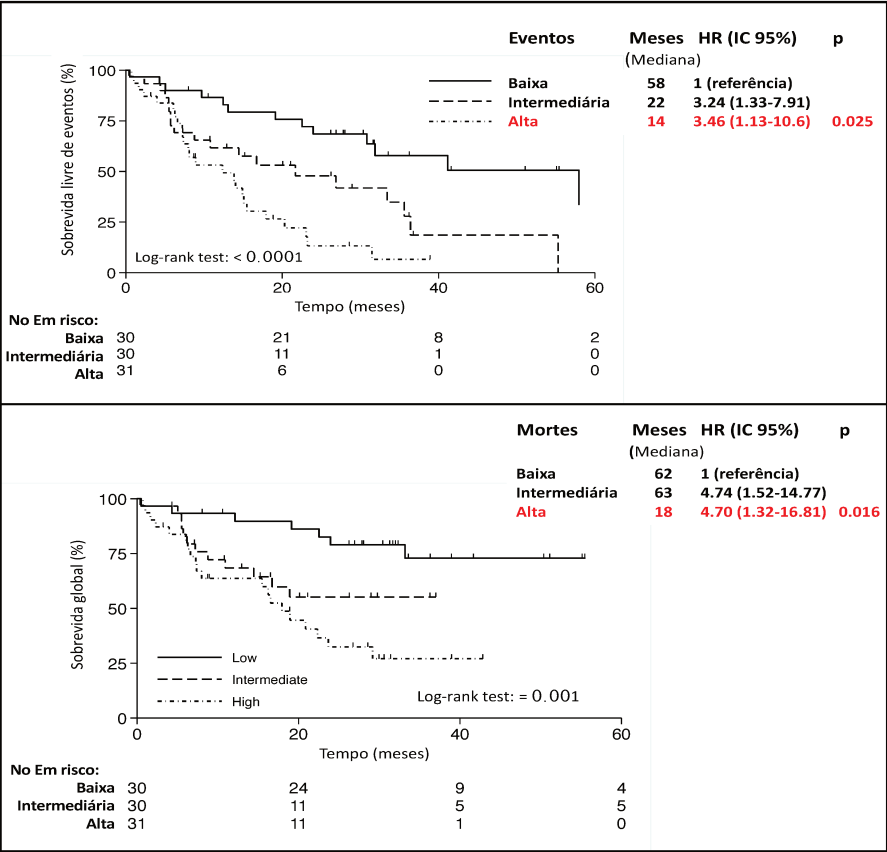


Tabela 8 – Radiodensidade SAT e sobrevida livre de eventos e global da data do diagnóstico

Característica	Baixa, n=30 (-111.35/-95.94)	Intermediária, n=30 (-95.94/-83.50)	Alta, n=31 (-83.50/-45.35)
Sobrevida livre de eventos			
# Eventos/em risco	14/30	19/30	25/31
N ajustada	Referent	2.64 (1.26-5.49)	4.78 (2.30-9.90)
Ajustada ^a	Referent	3.24 (1.33-7.91)	3.46 (1.13-10.60)
Overall survival			
# Eventos/em risco	9/30	14/30	20/31
N ajustada	Referent	2.39 (1.00-5.76)	4.31 (1.87-9.96)
Ajustada ^a	Referent	4.74 (1.52-14.77)	4.70 (1.32-16.81)

^a O modelo de Cox foi ajustado para depuração da creatinina (contínua), cálcio corrigido (contínuo), albumina (contínua), b2-microglobulina (contínua), tipo de proteína M (categórica), tratamento (binário) e BMT (binário).

Abreviações: TMO: transplante de medula óssea; SAT: tecido adiposo subcutâneo.

Figura 16 – Curvas de sobrevida de pacientes com radiodensidade muscular alta versus baixa e intermediária. (A) sobrevida livre de eventos; (B) sobrevida global

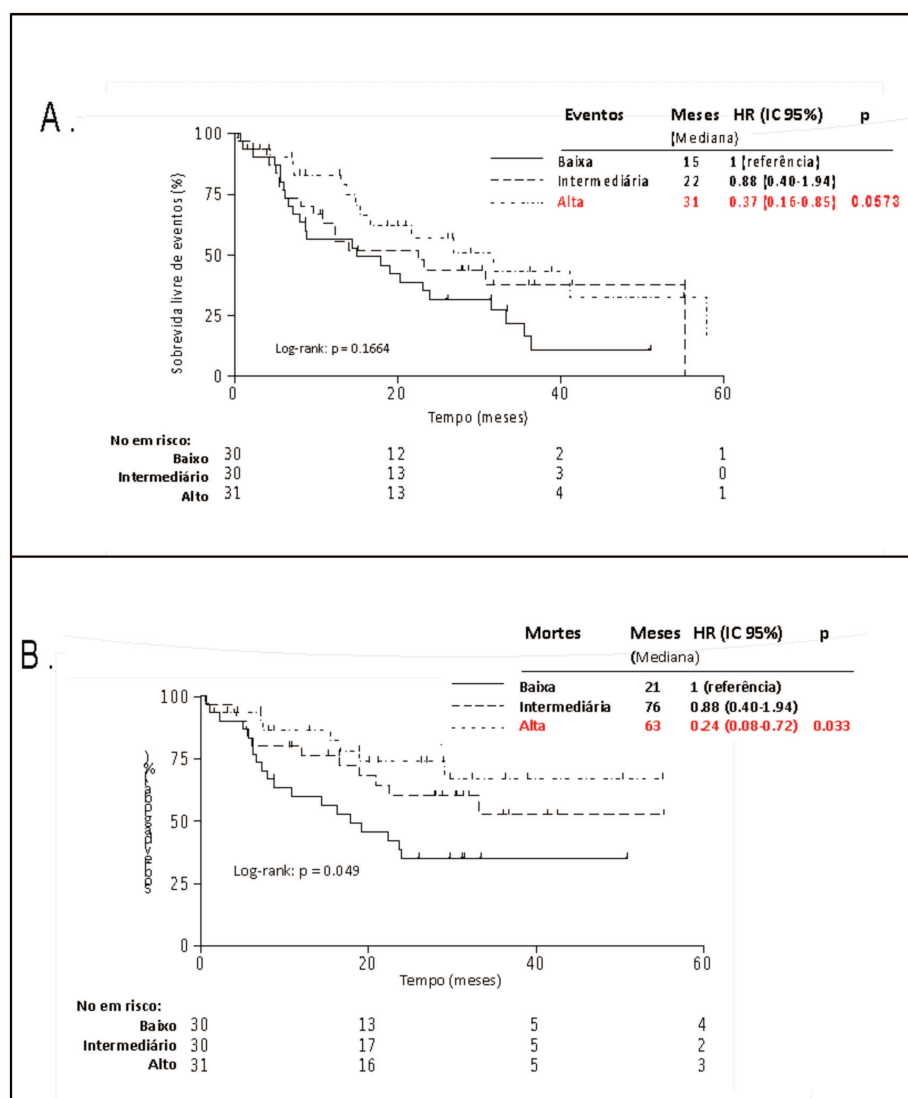
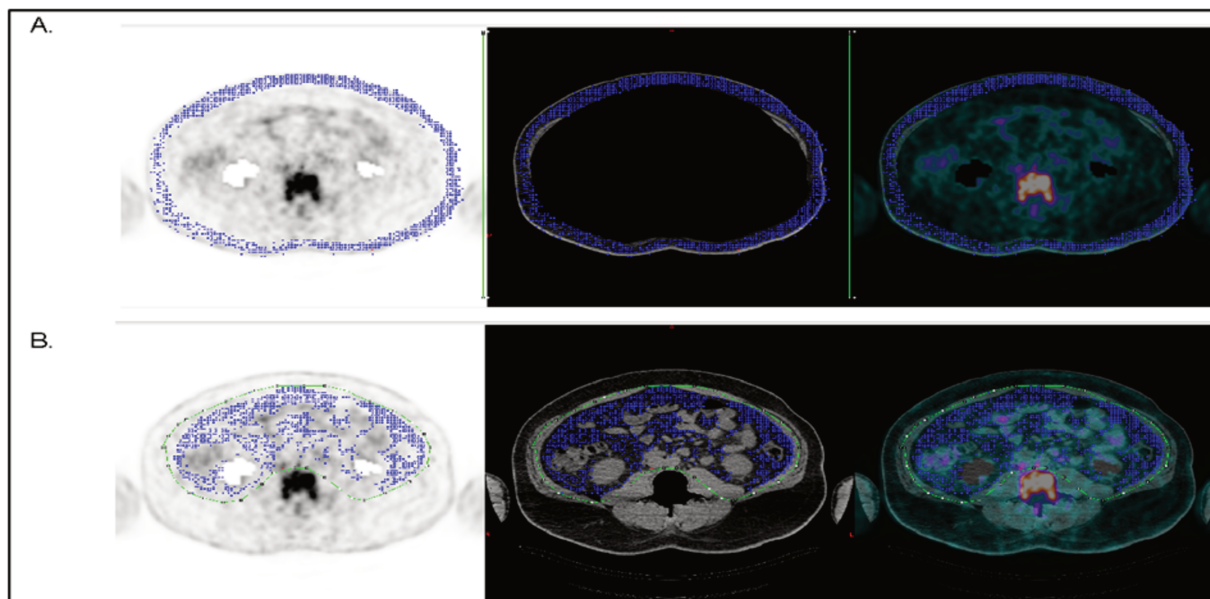


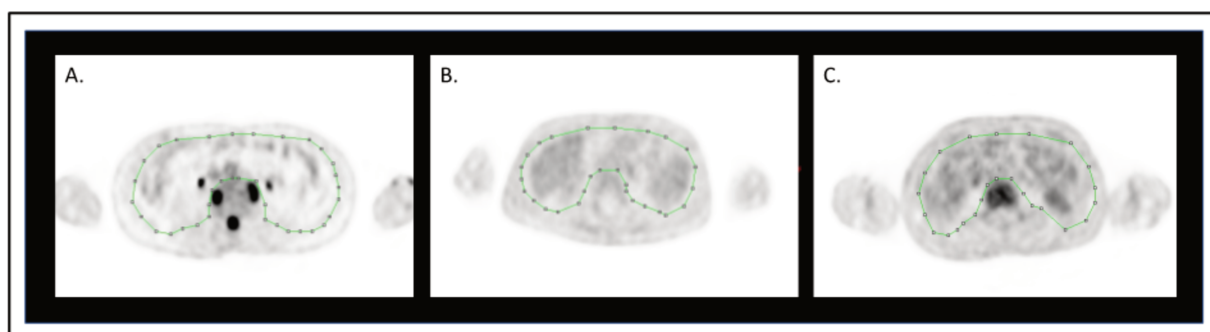
Figura 17 – Captação por ^{18}F -FDG PET do SAT e do VAT em uma fatia no nível da 3ª vértebra lombar



(A) A região azul representa o ROI usado para calcular o SUV médio do SAT em um corte no nível da 3ª vértebra lombar. À esquerda: corte ^{18}F -FDG PET em que a captação fisiológica normal foi subtraída; no centro: corte CT cortado; à direita: fusão ^{18}F -FDG PET/CT. (B) A região azul representa o ROI usado para calcular o SUV médio do VAT em uma fatia no nível da 3ª vértebra lombar. À esquerda: corte ^{18}F -FDG PET em que foi subtraída a captação fisiológica normal, no centro: corte CT sem estruturas ósseas, à direita: fusão ^{18}F -FDG PET/CT.

Abreviaturas: ^{18}F -FDG PET/CT, ^{18}F -fluorodeoxiglucose tomografia por emissão de pósitrons tomografia computadorizada; ROI, região de interesse; SAT, tecido adiposo subcutâneo; SUV, valor de captação padronizado; VAT, tecido adiposo visceral.

Figura 18 – Imagem representativa de ^{18}F -FDG PET/CT de cada tercil de tecido adiposo visceral (VAT) SUV.



(A) homem de 65 anos com MM; IMC = 21,7; VAT/SUV média = 0,47, (B) Mulher de 46 anos com MM; IMC = 20,2; VAT/SUV média = 0,71 e (C) homem de 48 anos com MM; IMC = 31,0; VAT/SUV médio = 1,09.

Embora a radiodensidade muscular não tenha sido associada à SLE, foi associada a um SG favorável na análise univariada (HR: 0,94; IC 95%, 0,90-0,99) e análise multivariada (HR, 0,92; IC 95%, 0,86-0,99). Enquanto SLE e SG não foram associados a nenhuma outra característica do músculo esquelético (tabela 2). Como mostrado na figura 14, a radiodensidade muscular no tercil mais alto associou-se à sobrevida global

significativamente favorável (HR: 0,24; IC 95%, 0,08-0,72; P_{trend} = 0,0334) após o ajuste para a depuração da creatinina, albumina de cálcio corrigida, β 2-microglobulina, tipo de proteína M, tratamento e aPBSCT (tabela 9).

Tabela 9 – Radiodensidade muscular e sobrevida livre de eventos e global desde a data do diagnóstico.

	Muscle radiodensity (HU), cm²			
Carcterística	Baixa (9.0-19.5)	Intermediária (19.5-27.2)	Alta (27.2-39.9)	P value
Sobrevida livre de eventos				
# Eventos/em risco	24/30	18/30	16/31	
N ajustada	Referent	0.76 (0.41-1.41)	0.58 (0.31-1.09)	0.2320
Ajustada ^a	Referent	0.88 (0.40-1.94)	0.37 (0.16-0.85)	0.0573
Overall survival				
# Eventos/em risco	20/30	13/30	10/31	
N ajustada	Referent	0.168 (0.30-1.23)	0.24 (0.18-0.88)	0.0635
Ajustada ^a	Referent	0.58 (0.23-1.44)	0.24 (0.08-0.72)	0.0334

O modelo de Cox ajustado para depuração de creatinina (contínua), cálcio corrigido (contínuo), albumina (contínua), B2-microglobulina (contínua), tipo de proteína M (categórica), tratamento (binário) e TMO (binário).

5.5 CARACTERÍSTICAS DO TECIDO ADIPOSEO (VAT E SAT) SUV ASSOCIADO A RESULTADOS DE SOBREVIDA.

A análise univariada revelou que VAT/SUV, obesidade visceral, VAT radiodensidade, SAT/SUV, SAT radiodensidade e SFI como variáveis contínuas preditivas de eventos. Salientemente, no modelo de regressão de Cox ajustado, apenas VAT/SUV permaneceu associado a pior SLE e SG (tabela 10).

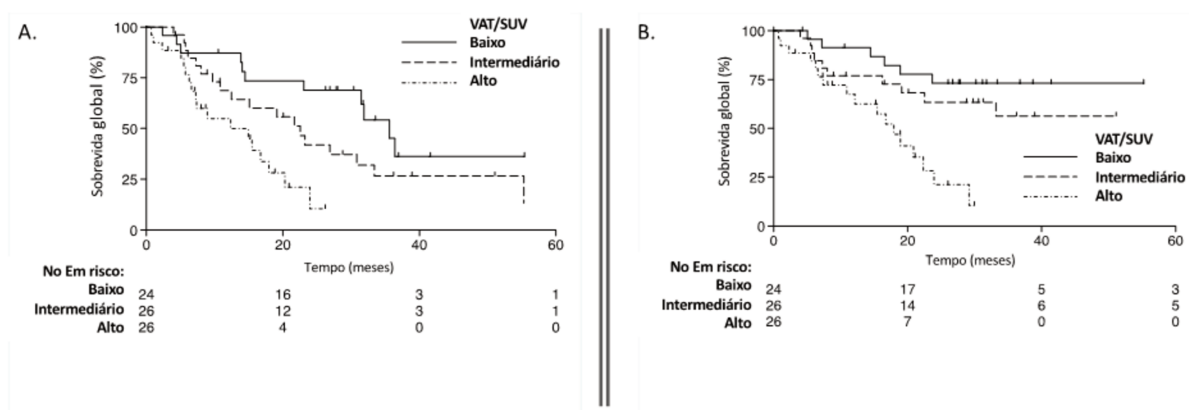
De forma consistente, as curvas de Kaplan-Meier demonstraram SLE e SG significativamente piores entre os pacientes com um SUV do VAT elevado (teste log-rank, P = 0,007 e P = 0,001, respectivamente) (figura 19).

Tabela 10 – Análise univariada e multivariada (regressão de COX) da Média do SUV do tecido adiposo, composição corporal e índices inflamatórios

Characteristic	Event free survival						Overall Survival					
	Univariate analysis			Multivariate analysis			Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Tecido Adiposo Visceral												
VAT, SUV (média)	8.75	2.27–33.68	0.002	6.23	1.25–31.08	0.026	13.36	3.12–57.15	<0.001	12.12	2.12–68.2	0.005
VAT, área (cm ²)	1.00	0.99–1.00	0.116				1.00	0.99–1.00	0.264			
VFI (cm ² /m ²)	0.99	0.98–1.00	0.061				0.99	0.98–1.00	0.157			
Obesidade Visceral	0.50	0.27–0.92	0.027	0.67	0.33–1.35	0.263	0.6	0.30–1.20	0.151			
VAT radiodensidade (HU)	1.04	1.01–1.07	0.006	1.00	0.96–1.04	0.959	1.06	1.02–1.09	0.002	1.02	0.98–1.06	0.394
Tecido Adiposo Subcutâneo												
SAT, SUV (média)	25.87	3.51–190.60	0.001	1.89	0.08–46.11	0.697	37.04	3.82–358.04	0.002	5.34	0.13–225.55	0.380
SAT, área (cm ²)	1.00	0.99–1.00	0.055				1.00	0.99–1.00	0.242			
SFI (cm ² /m ²)	0.99	0.98–1.00	0.035	1.00	0.99–1.01	0.925	0.99	0.98–1.00	0.173			
SAT radiodensidade (HU)	1.03	1.01–1.05	0.001	1.00	0.98–1.03	0.763	1.04	1.02–1.06	0.001	1.02	0.99–1.06	0.161
Músculo Esquelético												
Músculo, SUV (média)	0.32	0.03–3.33	0.341				0.49	0.03–7.30	0.603			
Área (cm ²)	1.00	1.00–1.01	0.383				1.00	0.99–1.01	0.643			
SMI (cm ² /m ²)	1.00	0.98–1.03	0.769				1.00	0.97–1.03	0.917			
Sarcopenia	0.78	0.44–1.40	0.41				0.88	0.45–1.73	0.716			
Muscle radiodensidade (HU)	0.98	0.94–1.02	0.323				0.96	0.91–1.00	0.073			
Índices Inflamatórios												
NLR	1.04	0.93–1.18	0.476				1.03	0.89–1.19	0.727			
PLR	1.00	1.00–1.00	1.00				1.00	0.99–1.00	0.366			

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; HU: unidade Hounsfield; IMAT: tecido adiposo intramuscular; NLR: Razão de neutrófilos para linfócitos; PLR: Razão de plaquetas para linfócitos; SAT: tecido adiposo subcutâneo; SFI: índice de gordura subcutânea; SMI: índice do músculo esquelético; SUV: Valor de captação padrão; VAT: tecido adiposo visceral; VFI: Índice de gordura visceral.
a Modelo de Cox ajustado para depuração de creatinina (contínua), albumina (contínua), b2-microglobulina (contínua), tipo de proteína M (categórica), tratamento (binário) e transplante de medula óssea (binário).

Figura 19 – Curvas de sobrevida de pacientes com VAT/SUV alto versus baixo e intermediário. (A) sobrevida livre de eventos; (B) sobrevida global



VAT/SUV no tercil mais alto foram correlacionados com SLE significativamente pior (razão de risco [HR] para o tercil mais alto vs o primeiro tercil 3,58; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,22–10,56; Ptrend = 0,043) e mortalidade (HR, 4,05; IC 95%, 1,28–12,77; Ptrend = 0,028) após ajuste para depuração de creatinina, nível de albumina de cálcio corrigido, nível de β 2-microglobulina, tipo de proteína M, tratamento e aPBSCT (tabela 11).

Tabela 11 – Tecido adiposo visceral/SUV e sobrevida desde a data do diagnóstico

	VAT (SUV mean)			
Características	baixo, n=24 (0.47–0.63)	Intermediário, n=26 (0.64–0.79)	Alto, n=26 (0.80–1.64)	Valor de P
Sobrevida livre de eventos				
# Eventos/em risco	11/24	19/26	18/26	
Não-ajustado	Referência	1.93 (0.91-4.07)	4.24 (1.88-9.56)	0.0021
Ajustado ^a	Referência	1.51 (0.59-3.86)	3.58 (1.22-10.56)	0.0434
Sobrevida global				
# Eventos/em risco	7/24	13/26	17/26	
Não-ajustado	Referência	1.72 (0.68-4.38)	4.85 (1.94-12.17)	0.0015
Ajustado ^a	Referência	1.49 (0.48-4.61)	4.05 (1.28-12.77)	0.0280

Abreviaturas: SUV: Valor de absorção padrão; VAT: tecido adiposo visceral.

^a modelo de Cox ajustado para depuração de creatinina (contínua), albumina (contínua), b2-microglobulina (contínua), tipo de proteína M (categórica), tratamento (binário) e transplante de medula óssea (binário).

6 DISCUSSÃO

A utilização da composição corporal, analisada por CT e PET/CT, como fator prognóstico relacionado ao hospedeiro no paciente com MM foi confirmada em nosso estudo. Foi demonstrado que os pacientes com alta radiodensidade do SAT foram associados a menores SLE e SG em pacientes com MM recém-diagnosticado. Além disso, nossos dados demonstraram que a alta radiodensidade do SAT estava associada à diminuição do tecido adiposo total e ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que a radiodensidade do SAT é característica da composição corporal precoce e facilmente mensurada que reflete a inflamação induzida pela caquexia do câncer em pacientes com MM, mesmo antes da perda muscular. Também observamos que a maioria dos pacientes com MM apresenta mioesteatose, e que o aumento da radiodensidade muscular é fator preditivo de SG favorável. Entre as características da composição corporal, alto SUV do VAT foi associado à SLE e SG mais curtas entre os pacientes com MM recém-diagnosticado, mesmo após o ajuste das covariáveis. Além disso, demonstramos a associação entre o tercil mais alto do VAT/SUV, reduzida área VAT, reduzido VFI e menos obesidade visceral, bem como SAT/SUV mais alto. Portanto, este estudo apresenta nova abordagem para medir a captação de glicose em reservatórios de tecido adiposo que prediz eventos e risco de mortalidade em pacientes com MM. Essa nova estratégia pode servir para ajuste de risco em pacientes com MM; além disso, pode ser marcador substituto do estágio de pré-caquexia do câncer.

Pacientes com maior radiodensidade do SAT apresentaram menor IMC, SFI e VFI, indicando que a maior radiodensidade do SAT na linha de base não apenas prediz resultado de sobrevida ruim, mas também está associada a menores depósitos totais de tecido adiposo. Consistentemente, esses pacientes com maior radiodensidade do SAT apresentaram níveis mais baixos de leptina. No entanto, ao contrário de Takeoka et al. (69) e GroDelta et al. (68), não observamos que a área SAT ou VAT afeta diretamente os resultados de sobrevida em pacientes com MM. Essa aparente discrepância pode ser causada por diferenças na composição corporal influenciada pela etnia, bem como em diversos cenários clínicos, como possível efeito específico do VAT nos efeitos do bortezomibe. No entanto, é interessante notar que observamos

correlação entre os níveis de TNF e a radiodensidade do SAT, enquanto não detectamos essa associação com os tercís da área SAT e VAT (dados não mostrados, $p = 0,11$ e $p = 0,66$, respectivamente). Em conjunto, esses dados sugerem que a radiodensidade do SAT é fenótipo que pode refletir o esgotamento energético causado pelo MM, levando a maus resultados clínicos provocados pelo ambiente pró-inflamatório da caquexia do câncer associada ao MM, mesmo antes do aparecimento da sarcopenia (56). Além disso, em nosso estudo, o tercil mais alto da radiodensidade SAT (-83 a -45 HU) foi muito semelhante ao do BAT (-87 a -10 HU) (232). Ao contrário do WAT, especializado em armazenar energia na forma de triglicerídeos, o BAT oxida a gordura e dissipa a energia como calor. O *browning* do WAT foi recentemente identificado como preditor de desperdício de energia na caquexia (53, 232). Portanto, a radiodensidade SAT aumentada para a faixa do BAT entre pacientes com desfechos desfavoráveis pode ser manifestação do *browning* do WAT, o que corrobora a hipótese relatada sobre o aumento da utilização de lipídios e o desperdício de energia (44). Consistentemente com essa hipótese, observamos que a radiodensidade do SAT estava diretamente correlacionada à captação subcutânea de glicose por ^{18}F -FDG do VAT, que por sua vez estava associada à radiodensidade VAT aumentada, com área de gordura reduzida e com baixos níveis de leptina. Outra possibilidade poderia ser a inflamação do tecido adiposo nesses pacientes, com a presença de macrófagos M1 ativados (54, 55). Isso aumentaria a densidade tecidual e a captação de FDG, conforme proposto por Pahk et al. no estudo da atividade da gordura visceral em pacientes com câncer colorretal (60).

As razões fisiopatológicas para a relação entre o aumento da captação de glicose na gordura e o prognóstico desfavorável não são claras. Uma possibilidade é que o aumento da captação de glicose no VAT ou SAT reflita as etapas iniciais da caquexia do câncer (232). Consistente com essa hipótese, o SUV elevado do VAT está associado ao aumento da radiodensidade do VAT, bem como à redução da área de gordura e baixos níveis de leptina. A atrofia da gordura e sua transformação em tecido adiposo *beige/brite*, ou *browning*, representam fase precoce da caquexia, precedendo o início da atrofia do músculo esquelético (56), e é causada pela ativação β -adrenérgica ou lipólise inflamatória induzida por citocinas (IL-6, TNF α , IL-1, VEGF) (38, 39, 53) e ativação macrofágica (54, 55). Além disso, recentemente, foi relatada a utilidade da CT para avaliar a indução de gordura bege com base no HU (232). De

fato, o tercil mais alto do VAT/SUV (0,80-1,64) foi associado à alta radiodensidade VAT (mediana / IQR: -85,1 HU / -93,3 / -76,8 HU) foi comparável àquele da atenuação de BAT (-87 a - 10 HU) (232). Em nosso estudo, VAT/SUV no tercil mais alto foi significativamente correlacionado à maior radiodensidade SAT/SUV, SAT e VAT; além disso, piores eventos e mortalidade no MM. Nossos resultados são coerentes com os de Ebadi et al. (44), que observaram que a alta radiodensidade VAT estava associada a sobrevida mais curta no carcinoma hepatocelular.

^{18}F -FDG PET/CT é uma modalidade de imagem não invasiva estabelecida para detectar o metabolismo de glicose aumentado em tecido adiposo inflamado (59, 60). Os primeiros estudos relacionados à atividade da gordura visceral funcional e ^{18}F -FDG PET/CT enfocaram doenças inflamatórias sistêmicas não oncológicas, como a aterosclerose (59, 61, 62). Um estudo mais recente utilizou ^{18}F -FDG PET/CT para demonstrar a aplicação oncológica do aumento da captação de glicose pelo VAT, o que poderia indicar processos inflamatórios desencadeados por metástase de câncer color-retal (60). ^{18}F -FDG PET/CT pode medir com precisão a condição do BAT e do WAT na atividade do tecido adiposo visceral (63). A exposição ao frio é o estímulo fisiológico para promover o BAT e o tecido bege gorduroso em animais (64); entretanto, não induz a gordura bege em humanos (65). Consequentemente, após aclimação ao frio, estudos com ^{18}F -FDG PET/CT observaram aumento da captação de glicose por BAT sem qualquer alteração na captação de VAT e SAT (245, 246). Por outro lado, a gordura bege em humanos foi encontrada na caquexia do câncer, feocromocitoma e pacientes gravemente queimados (56, 66, 67). Dado que a gordura bege, da mesma forma que a BAT, é ávida por glicose (58), não podemos descartar que a SUV elevado no VAT reflita o aumento da captação de glicose de adipócitos bege induzida pelo MM.

Embora não tenhamos observado correlação entre o SUV médio do VAT e os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF), o aumento da radiodensidade do VAT pode representar aumento da água no tecido adiposo secundário à inflamação do VAT. Curiosamente, observamos correlação clara entre o SUV médio do SAT e essas citocinas. Nossos achados são compatíveis com as diferentes respostas desses reservatórios de tecido adiposo associado ao microambiente inflamatório impulsionado pelo MM.

A baixa radiodensidade muscular está associada ao pior prognóstico do câncer em uma variedade de cânceres, incluindo câncer de cólon (200, 226), pulmão (227), mama (228), pancreático (229), hepatocelular (44) e ovariano (230). Nesse sentido, também detectamos que a baixa radiodensidade muscular prediz prognóstico desfavorável em pacientes com MM. Radiodensidade muscular mais baixa foi associada a um baixo SMI e sarcopenia. Contrapondo-se a estudos anteriores de que a sarcopenia mostrou ter mau prognóstico associado a uma diversidade de cânceres (226-230), sarcopenia, área de SM ou SMI não foram associados a mortalidade ou eventos em nosso grupo de pacientes. Nossos resultados estão de acordo com estudos recentes que avaliaram composição corporal em pacientes com MM por avaliação tomográfica e mostraram que a redução da área muscular ou sarcopenia não afetou o prognóstico (68, 69). Além disso, não detectamos que a captação de glicose no SM no nível L3 afete o prognóstico. Em contraste, um estudo retrospectivo identificou que a avaliação metabólica (volume metabólico [VM] e glicólise total da lesão [TLG]) da musculatura lombar com ^{18}F -FDG PET/CT estava associada à sobrevida no MM (247). Esses resultados discrepantes podem estar relacionados aos diferentes estados basais de glicose e insulina do paciente, bem como à escolha do limiar usado para adquirir os resultados de VM e TLG.

Curiosamente, a maioria de nossos pacientes apresentou mioesteatose (93,4%), e alguns deles apresentam transformação adiposa maciça dos músculos. Recentemente, foi demonstrado que o acúmulo de lipídios, tanto intramiocelular quanto ao redor do músculo (extramiocelular), determina a baixa radiodensidade muscular observada em pacientes com câncer (72). Considerando os mecanismos fisiopatológicos, a resistência à insulina e a inflamação são as principais causas do acúmulo de lipídios musculares (248). No total, esses dados sugerem que a mioesteatose é característica comum observada no MM, provavelmente como resultado não apenas pela resistência à insulina causada pelo envelhecimento e pela obesidade, os dois principais fatores de risco relacionados ao hospedeiro para o desenvolvimento do MM, mas também pela inflamação mediada pelo MM, um processo patológico comum observado nesta neoplasia.

Até onde sabemos, este estudo é o maior da América Latina. Os pontos fortes deste estudo também incluem que a radiodensidade do SAT é um recurso de imagem

de CT facilmente obtido. Embora haja algumas limitações: primeiramente, foi a natureza retrospectiva do estudo, depois, os pacientes foram submetidos a tratamento subótimo, o acesso a vários novos medicamentos usados no MM na prática clínica de rotina não é uniforme entre os países e dentro do próprio país (249). Em nosso estudo, apenas 13% dos pacientes receberam bortezomibe, o que reduz a generalização de nossos dados. Em terceiro, a possibilidade de viés de seleção, devido à exclusão de 38% dos pacientes em potencial, devido à ausência de imagens pré-tratamento. Outra limitação de nossa pesquisa se refere à fraca resolução espacial do PET em comparação com o equipamento de CT. Artefatos sobrepostos em áreas anatômicas de VAT e captação intestinal alta de ^{18}F -FDG podem ocorrer, especialmente em pacientes tratados com metformina. Se ocorrerem extensivamente, podem aumentar significativamente o SUV médio do VAT. Além disso, este estudo foi uma análise *post hoc* e foi conduzido em população relativamente pequena em um centro único. Mais estudos prospectivos com amostra maior serão necessários para endossar nossos resultados. Apesar dessas limitações, este relato, sem dúvida, identifica que a atividade da gordura visceral funcional avaliada por ^{18}F -FDG PET/CT pode prever eventos em pacientes com MM.

7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou o valor prognóstico da radiodensidade do SAT e da radiodensidade muscular em pacientes com MM, avaliados com CT, previamente ao tratamento com quimioterapia. Além disso, sugere que os resultados adversos nesses pacientes estão associados ao remodelamento do tecido adiposo na caquexia do MM. Ademais, a atividade da gordura visceral funcional avaliada por PET/CT está significativamente associada com SLE e SG no MM. Igualmente, é fator fundamental para o prognóstico nestes pacientes, sugerindo que o tercil mais elevado do SUV do VAT pode ser biomarcador precoce da inflamação induzida pela caquexia do câncer entre pacientes com MM.

O reconhecimento da discriminação da sobrevida relacionada com a composição corporal, através da CT e do PET/CT em pacientes com MM, demonstra benéfico não apenas para avaliação clínica e terapêutica, mas também prova ser característica importante que poderá ser adicionada em índices prognósticos combinados que identificam pacientes com risco de morte e progressão no MM.

8 REFERÊNCIAS

1. Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*. 2011;62:249-64.
2. Waller RG, Darlington TM, Wei X, Madsen MJ, Thomas A, Curtin K, et al. Novel pedigree analysis implicates DNA repair and chromatin remodeling in multiple myeloma risk. *PLoS Genet*. 2018;14(2):e1007111.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-7.
4. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, Alexanian R, Anderson K, Kyle RA, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood*. 1999;94(4):1174-82.
5. Perrotta C, Staines A, Codd M, Kleefeld S, Crowley D, A TM, et al. Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *J Occup Med Toxicol*. 2012;7(1):25.
6. Graber C. Aetiology: The path to disease. *Nature*. 2011;480(7377):S54-5.
7. Davey Smith G, Neaton JD, Wentworth D, Stamler R, Stamler J. Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Lancet*. 1998;351(9107):934-9.
8. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 2006;107(3):904-6.
9. Birmann BM, Andreotti G, De Roos AJ, Camp NJ, Chiu BCH, Spinelli JJ, et al. Young Adult and Usual Adult Body Mass Index and Multiple Myeloma Risk: A Pooled Analysis in the International Multiple Myeloma Consortium (IMMC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):876-85.
10. Carson KR, Bates ML, Tomasson MH. The skinny on obesity and plasma cell myeloma: a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(8):1009-15.
11. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
12. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gaba H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:j477.

13. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
14. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist*. 2010;15(10):1083-101.
15. Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A, et al. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood*. 2010;116(7):1056-9.
16. Chang SH, Luo S, Thomas TS, O'Brian KK, Colditz GA, Carlsson NP, et al. Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5).
17. Chang SH, Luo S, O'Brian KK, Thomas TS, Colditz GA, Carlsson NP, et al. Association between metformin use and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in US veterans with diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2(1):e30-6.
18. Boursi B, Mamtani R, Yang YX, Weiss BM. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2016:1-3.
19. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):617-9.
20. Vu T, Gonsalves W, Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, et al. Characteristics of exceptional responders to lenalidomide-based therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5:e363.
21. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
22. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1095-110.
23. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*. 2012;119(9):2100-5.
24. Abstracts of the American Society of Hematology 49th Annual Meeting, December 8-11, 2007, Atlanta, Georgia, USA. *Blood*. 2007;110(11 Pt 2):3b-378b.
25. Kunacheewa C, Orlowski RZ. New Drugs in Multiple Myeloma. *Annu Rev Med*. 2019;70:521-47.

26. Pessoa de Magalhaes Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(1):e43-e50.
27. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.
28. Anderson KC. Progress and Paradigms in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5419-27.
29. Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood*. 2019;133(7):660-75.
30. Rasche L, Kortum KM, Raab MS, Weinhold N. The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).
31. Jethava YS, Mitchell A, Epstein J, Zangari M, Yaccoby S, Tian E, et al. Adverse Metaphase Cytogenetics Can Be Overcome by Adding Bortezomib and Thalidomide to Fractionated Melphalan Transplants. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2665-72.
32. Jethava Y, Mitchell A, Zangari M, Waheed S, Schinke C, Thanendrarajan S, et al. Dose-dense and less dose-intensive Total Therapy 5 for gene expression profiling-defined high-risk multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e453.
33. Knop S, Liebisch P, Hebart H, Holler E, Engelhardt M, Metzner B, et al. Autologous Followed By Allogeneic Versus Tandem-Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed FISH-del13q Myeloma. *Blood*. 2014;124(21):43-.
34. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):360-76.
35. Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*. 2010;116(13):2215-23.
36. Facon T, Anderson K. Treatment approach for the older, unfit patient with myeloma from diagnosis to relapse: perspectives of a European hematologist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):83-7.
37. Greenfield DM, Boland E, Ezaydi Y, Ross RJ, Ahmedzai SH, Snowden JA, et al. Endocrine, metabolic, nutritional and body composition abnormalities are common in advanced intensively-treated (transplanted) multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):907-12.
38. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187-96.

39. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17105.
40. Yilmaz M, Atilla FD, Sahin F, Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Support Care Cancer*. 2020;28(3):1441-8.
41. Iversen PO, Wisloff F, Gulbrandsen N. Reduced nutritional status among multiple myeloma patients during treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Clin Nutr*. 2010;29(4):488-91.
42. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(6):2333-8.
43. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJ, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. *Insights Imaging*. 2015;6(4):489-97.
44. Ebadi M, Moctezuma-Velazquez C, Meza-Junco J, Baracos VE, DunichandHoedl AR, Ghosh S, et al. Visceral Adipose Tissue Radiodensity Is Linked to Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Selective Internal Radiation Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2).
45. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63(1):131-40.
46. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1461-8.
47. Wang H, Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(1):47-54.
48. Sprynski AC, Hose D, Caillot L, Reme T, Shaughnessy JD, Jr. , Barlogie B, et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood*. 2009;113(19):4614-26.
49. Lemaire M, Deleu S, De Bruyne E, Van Valckenborgh E, Menu E, Vanderkerken K. The microenvironment and molecular biology of the multiple myeloma tumor. *Adv Cancer Res*. 2011;110:19-42.
50. Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1852517.
51. Ludwig H, Nachbaur DM, Fritz E, Krainer M, Huber H. Interleukin-6 is a prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 1991;77(12):2794-5.

52. Dankbar B, Padro T, Leo R, Feldmann B, Kropff M, Mesters RM, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood*. 2000;95(8):2630-6.
53. Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, Campos-Olivas R, Tsoli M, Allen J, et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metab*. 2014;20(3):433-47.
54. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
55. Carnevali JB, Odegaard JI, Chawla A. A new role for the brain in metabolic control. *Nat Med*. 2014;20(5):472-3.
56. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev*. 2016;30(5):489-501.
57. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17.
58. Mossenbock K, Vegiopoulos A, Rose AJ, Sijmonsma TP, Herzig S, Schafmeier T. Browning of white adipose tissue uncouples glucose uptake from insulin signaling. *PLoS One*. 2014;9(10):e110428.
59. Tarkin JM, Joshi FR, Rudd JH. PET imaging of inflammation in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(8):443-57.
60. Pakk K, Rhee S, Kim S, Choe JG. Predictive Role of Functional Visceral Fat Activity Assessed by Preoperative F-18 FDG PET/CT for Regional Lymph Node or Distant Metastasis in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148776.
61. Gholami S, Salavati A, Houshmand S, Werner TJ, Alavi A. Assessment of atherosclerosis in large vessel walls: A comprehensive review of FDG-PET/CT image acquisition protocols and methods for uptake quantification. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(3):468-79.
62. Vanfleteren LE, van Meerendonk AM, Franssen FM, Wouters EF, Mottaghy FM, van Kroonenburgh MJ, et al. A possible link between increased metabolic activity of fat tissue and aortic wall inflammation in subjects with COPD. A retrospective ¹⁸F-FDG-PET/CT pilot study. *Respir Med*. 2014;108(6):883-90.
63. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518-25.
64. Herz CT, Kiefer FW. Adipose tissue browning in mice and humans. *J Endocrinol*. 2019;241(3):R97-R109.

65. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3395-403.
66. Vergnes L, Davies GR, Lin JY, Yeh MW, Livhits MJ, Harari A, et al. Adipocyte Browning and Higher Mitochondrial Function in Periadrenal But Not SC Fat in Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4440-8.
67. Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, Borsheim E, Radhakrishnan RS, Chao T, et al. Browning of Subcutaneous White Adipose Tissue in Humans after Severe Adrenergic Stress. *Cell Metab.* 2015;22(2):219-27.
68. GroDelta JP, Nattenmuller J, Hemmer S, Tichy D, Krzykalla J, Goldschmidt H, et al. Body fat composition as predictive factor for treatment response in patients with newly diagnosed multiple myeloma - subgroup analysis of the prospective GMMG MM5 trial. *Oncotarget.* 2017;8(40):68460-71.
69. Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, Yamamura R, Araki T, Seura H, et al. Prognostic Effect of Low Subcutaneous Adipose Tissue on Survival Outcome in Patients With Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(8):434-41.
70. Gabiatti CTB, Martins MCL, Miyazaki DL, Silva LP, Lascalea F, Macedo LT, et al. Myosteatorsis in a systemic inflammation-dependent manner predicts favorable survival outcomes in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Med.* 2019;8(16):6967-76.
71. da Cunha LP, Silveira MN, Mendes MCS, Costa FO, Macedo LT, de Siqueira NS, et al. Sarcopenia as an independent prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective evaluation. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;32:107-12.
72. Bhullar AS, Anoveros-Barrera A, Dunichand-Hoedl A, Martins K, Bigam D, Khadaroo RG, et al. Lipid is heterogeneously distributed in muscle and associates with low radiodensity in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):735-47.
73. Prado CM, Birdsall LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(4):269-75.
74. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
75. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
76. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2015;2015.

77. Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, et al. Onco-hematological diseases in the Vale do Paraiba, State of Sao Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120-5.
78. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
79. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(6):422-44.
80. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 1991;27(11):1401-5.
81. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orlowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-42.
82. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014;19(8):829-44.
83. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood*. 2019;133(7):652-9.
84. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1898-906.
85. Tarin-Arzaga L, Arredondo-Campos D, Martinez-Pacheco V, Martinez-Gonzalez O, Ramirez-Lopez A, Gomez-De Leon A, et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. *Cancer*. 2018;124(9):1946-53.
86. Etto LY, Morelli VM, Silva VC, Hungria VT, Ciconelli RM, Almeida MS, et al. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1855-9.
87. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):109.
88. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
89. Delforge M, Ludwig H. How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood*. 2017;129(17):2359-67.

90. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-89.
91. Rabiee A. Beige Fat Maintenance; Toward a Sustained Metabolic Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:634.
92. Frankl J, Sherwood A, Clegg DJ, Scherer PE, Oz OK. Imaging Metabolically Active Fat: A Literature Review and Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
93. Martinez-Tellez B, Nahon KJ, Sanchez-Delgado G, Abreu-Vieira G, Llamas-Elvira JM, van Velden FHP, et al. The impact of using BARCIST 1.0 criteria on quantification of BAT volume and activity in three independent cohorts of adults. *Sci Rep*. 2018;8(1):8567.
94. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013;154(9):2992-3000.
95. Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, et al. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature*. 2009;460(7259):1154-8.
96. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008;454(7207):961-7.
97. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4277-83.
98. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
99. Friedman GD, Herrinton LJ. Obesity and multiple myeloma. *Cancer Causes Control*. 1994;5(5):479-83.
100. Hofmann JN, Moore SC, Lim U, Park Y, Baris D, Hollenbeck AR, et al. Body mass index and physical activity at different ages and risk of multiple myeloma in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(8):776-86.
101. Teras LR, Kitahara CM, Birmann BM, Hartge PA, Wang SS, Robien K, et al. Body size and multiple myeloma mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *Br J Haematol*. 2014;166(5):667-76.
102. Marinac CR, Suppan CA, Giovannucci E, Song M, Kvaerner AS, Townsend MK, et al. Elucidating Under-Studied Aspects of the Link Between Obesity and Multiple Myeloma: Weight Pattern, Body Shape Trajectory, and Body Fat Distribution. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):pkz044.

103. Marinac CR, Birmann BM, Lee IM, Rosner BA, Townsend MK, Giovannucci E, et al. Body mass index throughout adulthood, physical activity, and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in three large cohorts. *Br J Cancer*. 2018;118(7):1013-9.
104. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1606-15.
105. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2422-30.
106. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Zendejdel K, et al. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Res*. 2007;67(12):5983-6.
107. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2512-6.
108. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1418-21.
109. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016;91(2):199-204.
110. Leo QJ, Ollberding NJ, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, et al. Obesity and non-Hodgkin lymphoma survival in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort study. *Cancer Causes Control*. 2014;25(11):1449-59.
111. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, antihyperglycemic medications and cancer risk: smoke or fire? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(5):485-94.
112. Ulmer H, Bjorge T, Concin H, Lukanova A, Manjer J, Hallmans G, et al. Metabolic risk factors and cervical cancer in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):330-5.
113. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012;36(7):868-75.
114. Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(7):1564-70.
115. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
116. Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115(2):86-96.

117. Yang L, Drake BF, Colditz GA. Obesity and Other Cancers. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4231-7.
118. Iyengar NM, Gucaip A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4270-6.
119. Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(4):625-38.
120. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-94.
121. Claycombe K, King LE, Fraker PJ. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2017-21.
122. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(25):14564-8.
123. Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, Ebihara Y, Kaneko A, Furukawa S, et al. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 1997;90(9):3438-43.
124. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):886-95.
125. Adler BJ, Kaushansky K, Rubin CT. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):737-48.
126. Hursting SD, Digiovanni J, Dannenberg AJ, Azrad M, Leroith D, Demark-Wahnefried W, et al. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(11):1260-72.
127. Hino M, Nakao T, Yamane T, Ohta K, Takubo T, Tatsumi N. Leptin receptor and leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000;36(5-6):457-61.
128. Han TJ, Wang X. Leptin and its receptor in hematologic malignancies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):19840-9.
129. Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. 2013;32(21):2601-13.
130. Dalamaga M, Christodoulatos GS. Adiponectin as a biomarker linking obesity and adiposopathy to hematologic malignancies. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;23(1):5-20.
131. DiMascio L, Voermans C, Ugoezwa M, Duncan A, Lu D, Wu J, et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol*. 2007;178(6):3511-20.

132. Lin FY, Wu HC, Cheng KC, Tung CL, Chang CP, Feng YH. Adiponectin is down-regulated in bone marrow interstitial fluid in hematological malignancy. *Int J Hematol.* 2015;102(3):312-7.
133. Srivastava R, Batra A, Tyagi A, Dhawan D, Ramakrishnan L, Bakhshi S. Adiponectin correlates with obesity: A study of 159 childhood acute leukemia survivors from India. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):195-7.
134. Hofmann JN, Birmann BM, Teras LR, Pfeiffer RM, Wang Y, Albanes D, et al. Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals. *Cancer Res.* 2016;76(7):1935-41.
135. Hofmann JN, Mailankody S, Korde N, Wang Y, Tajeja N, Costello R, et al. Circulating Adiponectin Levels Differ Between Patients with Multiple Myeloma and its Precursor Disease. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(8):1317-20.
136. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
137. Ukkola O. Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2002;147(5):571-4.
138. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4848-56.
139. Dalamaga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, Hsi A, Chamberland J, Dimas C, et al. Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009;20(2):193-9.
140. Santo L, Teras LR, Giles GG, Weinstein SJ, Albanes D, Wang Y, et al. Circulating resistin levels and risk of multiple myeloma in three prospective cohorts. *Br J Cancer.* 2017;117(8):1241-5.
141. Lee S, Lee HC, Kwon YW, Lee SE, Cho Y, Kim J, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab.* 2014;19(3):484-97.
142. Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta.* 2015;438:46-54.
143. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes.* 2004;53(5):1279-84.

144. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5452-5.
145. Pang J, Shi Q, Liu Z, He J, Liu H, Lin P, et al. Resistin induces multidrug resistance in myeloma by inhibiting cell death and upregulating ABC transporter expression. *Haematologica.* 2017;102(7):1273-80.
146. Reseland JE, Reppe S, Olstad OK, Hjorth-Hansen H, Brenne AT, Syversen U, et al. Abnormal adipokine levels and leptin-induced changes in gene expression profiles in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2009;83(5):460-70.
147. Eda H, Santo L, David Roodman G, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res.* 2016;169:251-70.
148. Abboud SL, Bethel CR, Aron DC. Secretion of insulinlike growth factor I and insulinlike growth factor-binding proteins by murine bone marrow stromal cells. *J Clin Invest.* 1991;88(2):470-5.
149. Ferlin M, Noraz N, Hertogh C, Brochier J, Taylor N, Klein B. Insulin-like growth factor induces the survival and proliferation of myeloma cells through an interleukin-6-independent transduction pathway. *Br J Haematol.* 2000;111(2):626-34.
150. Freund GG, Kulas DT, Mooney RA. Insulin and IGF-1 increase mitogenesis and glucose metabolism in the multiple myeloma cell line, RPMI 8226. *J Immunol.* 1993;151(4):1811-20.
151. Vanderkerken K, Asosingh K, Braet F, Van Riet I, Van Camp B. Insulin-like growth factor-1 acts as a chemoattractant factor for 5T2 multiple myeloma cells. *Blood.* 1999;93(1):235-41.
152. Adams TE, Epa VC, Garrett TP, Ward CW. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57(7):1050-93.
153. Gual P, Baron V, Lequoy V, Van Obberghen E. Interaction of Janus kinases JAK-1 and JAK-2 with the insulin receptor and the insulin-like growth factor-1 receptor. *Endocrinology.* 1998;139(3):884-93.
154. Abroun S, Ishikawa H, Tsuyama N, Liu S, Li FJ, Otsuyama K, et al. Receptor synergy of interleukin-6 (IL-6) and insulin-like growth factor-I in myeloma cells that highly express IL-6 receptor alpha [corrected]. *Blood.* 2004;103(6):2291-8.
155. Nachbaur DM, Herold M, Maneschg A, Huber H. Serum levels of interleukin-6 in multiple myeloma and other hematological disorders: correlation with disease activity and other prognostic parameters. *Ann Hematol.* 1991;62(2-3):54-8.
156. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer.* 2003;97(10):2440-52.

157. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1996;271(2):736-41.
158. Kim K, Kong SY, Fulciniti M, Li X, Song W, Nahar S, et al. Blockade of the MEK/ERK signalling cascade by AS703026, a novel selective MEK1/2 inhibitor, induces pleiotropic anti-myeloma activity in vitro and in vivo. *Br J Haematol*. 2010;149(4):537-49.
159. Puthier D, Bataille R, Amiot M. IL-6 up-regulates mcl-1 in human myeloma cells through JAK / STAT rather than ras / MAP kinase pathway. *Eur J Immunol*. 1999;29(12):3945-50.
160. Ramakrishnan V, Kumar S. PI3K/AKT/mTOR pathway in multiple myeloma: from basic biology to clinical promise. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2524-34.
161. Gazitt Y, Akay C. Mobilization of myeloma cells involves SDF-1/CXCR4 signaling and downregulation of VLA-4. *Stem Cells*. 2004;22(1):65-73.
162. Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, Anderson KC. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene*. 2001;20(33):4519-27.
163. Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, Boula A, Psarakis F, Neonakis I, et al. Interleukin-10 Induces Both Plasma Cell Proliferation and Angiogenesis in Multiple Myeloma. *Pathol Oncol Res*. 2015;21(4):929-34.
164. Brenne AT, Ro TB, Waage A, Sundan A, Borset M, Hjorth-Hansen H. Interleukin-21 is a growth and survival factor for human myeloma cells. *Blood*. 2002;99(10):3756-62.
165. Pappa C, Miyakis S, Tsirakis G, Sfiridaki A, Alegakis A, Kafousi M, et al. Serum levels of interleukin-15 and interleukin-10 and their correlation with proliferating cell nuclear antigen in multiple myeloma. *Cytokine*. 2007;37(2):171-5.
166. Derksen PW, de Gorter DJ, Meijer HP, Bende RJ, van Dijk M, Lokhorst HM, et al. The hepatocyte growth factor/Met pathway controls proliferation and apoptosis in multiple myeloma. *Leukemia*. 2003;17(4):764-74.
167. Sprynski AC, Hose D, Kassambara A, Vincent L, Jourdan M, Rossi JF, et al. Insulin is a potent myeloma cell growth factor through insulin/IGF-1 hybrid receptor activation. *Leukemia*. 2010;24(11):1940-50.
168. Ege H, Gertz MA, Markovic SN, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *Br J Haematol*. 2008;141(6):792-8.
169. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.

170. Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Yokoe T, Miki C, Kusunoki M. Prognostic significance of host- and tumor-related factors in patients with gastric cancer. *World J Surg.* 2010;34(2):285-90.
171. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181-4.
172. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DCt, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;250(1):141-51.
173. Sun YQ, Li QF, Zhang QK, Wei XF, Feng YF. [Significance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019;27(2):489-93.
174. Onec B, Okutan H, Albayrak M, Saribacak Can E, Aslan V, Unver Koluman B, et al. The Predictive Role of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Survival with Multiple Myeloma: A Single Center Experience. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(2).
175. Kelkitli E, Atay H, Cilingir F, Guler N, Terzi Y, Ozatli D, et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Ann Hematol.* 2014;93(5):841-6.
176. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1204-12.
177. Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, Biso S, Candelario N, Mittal V, et al. The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1208-13.
178. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 3:S56-9.
179. Stommel M, Schoenborn CA. Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. *BMC Public Health.* 2009;9:421.
180. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2):500-8.
181. DeFilipp Z, Troschel FM, Qualls DA, Li S, Kuklinski MW, Kempner ME, et al. Evolution of Body Composition Following Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence of Sarcopenia and Association with Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1741-7.

182. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
183. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):959-66.
184. Batsis JA, Mackenzie TA, Bartels SJ, Sahakyan KR, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Diagnostic accuracy of body mass index to identify obesity in older adults: NHANES 1999-2004. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(5):761-7.
185. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):433-42.
186. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:437-48.
187. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.
188. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989-95.
189. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med*. 1979;90(2):185-7.
190. Heymsfield SB, Olafson RP, Kutner MH, Nixon DW. A radiographic method of quantifying protein-calorie undernutrition. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(3):693-702.
191. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hults DE, Silbert CK, Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(1):172-7.
192. Kvist H, Sjostrom L, Tylen U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations. *Int J Obes*. 1986;10(1):53-67.
193. Malietzis G, Aziz O, Bagnall NM, Johns N, Fearon KC, Jenkins JT. The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(2):186-96.
194. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:527-58.

195. Palmela C, Velho S, Agostinho L, Branco F, Santos M, Santos MP, et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):74-87.
196. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
197. Antoun S, Lanoy E, Iacovelli R, Albiges-Sauvin L, Lorient Y, Merad-Taoufik M, et al. Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer*. 2013;119(18):3377-84.
198. Kumar A, Moynagh MR, Multinu F, Cliby WA, McGree ME, Weaver AL, et al. Muscle composition measured by CT scan is a measurable predictor of overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):311-6.
199. Camus V, Lanic H, Kraut J, Modzelewski R, Clatot F, Picquenot JM, et al. Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol*. 2014;93(1):9-18.
200. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47.
201. Mei KL, Batsis JA, Mills JB, Holubar SD. Sarcopenia and sarcopenic obesity: do they predict inferior oncologic outcomes after gastrointestinal cancer surgery? *Perioper Med (Lond)*. 2016;5:30.
202. Levolger S, van Vugt JL, de Bruin RW, JN IJ. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg*. 2015;102(12):1448-58.
203. Joglekar S, Nau PN, Mezahir JJ. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: A review of the current literature. *J Surg Oncol*. 2015;112(5):503-9.
204. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;57:58-67.
205. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2920-6.

206. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):199-211.
207. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012;107(6):931-6.
208. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(3):489-97.
209. Miljkovic I, Zmuda JM. Epidemiology of myosteatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):260-4.
210. Gorgey AS, Dudley GA. Skeletal muscle atrophy and increased intramuscular fat after incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2007;45(4):304-9.
211. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):885-92.
212. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;145:102839.
213. Malietzis G, Johns N, Al-Hassi HO, Knight SC, Kennedy RH, Fearon KC, et al. Low Muscularity and Myosteatosis Is Related to the Host Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2016;263(2):320-5.
214. Williams GR, Deal AM, Muss HB, Weinberg MS, Sanoff HK, Guerard EJ, et al. Frailty and skeletal muscle in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(1):68-73.
215. Abbass T, Dolan RD, Laird BJ, McMillan DC. The Relationship between Imaging-Based Body Composition Analysis and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2019;11(9).
216. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
217. Jung IS, Shin CM, Park SJ, Park YS, Yoon H, Jo HJ, et al. Association of visceral adiposity and insulin resistance with colorectal adenoma and colorectal cancer. *Intest Res.* 2019;17(3):404-12.
218. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev.* 2011;32(4):550-70.

219. Hopkins JJ, Reif RL, Bigam DL, Baracos VE, Eurich DT, Sawyer MB. The Impact of Muscle and Adipose Tissue on Long-term Survival in Patients With Stage I to III Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):549-60.
220. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, et al. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1008-15.
221. Ozoya OO, Siegel EM, Srikumar T, Bloomer AM, DeRenzis A, Shibata D. Quantitative Assessment of Visceral Obesity and Postoperative Colon Cancer Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(3):534-42.
222. Paris MT, Furberg HF, Petruzella S, Akin O, Hotker AM, Mourtzakis M. Influence of Contrast Administration on Computed Tomography-Based Analysis of Visceral Adipose and Skeletal Muscle Tissue in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(7):1148-55.
223. Gifford A, Walker RC, Towse TF, Brian Welch E. Correlations between quantitative fat-water magnetic resonance imaging and computed tomography in human subcutaneous white adipose tissue. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2015;2(4):046001.
224. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000;43(12):1498-506.
225. M UD, Raiko J, Saari T, Saunavaara V, Kudomi N, Solin O, et al. Human Brown Fat Radiodensity Indicates Underlying Tissue Composition and Systemic Metabolic Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2258-67.
226. Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA, Weltzien EK, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer*. 2018;124(14):3008-15.
227. Sjoblom B, Gronberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermsstad MJ, Aass N, et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1386-93.
228. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, van Rosmalen J, Kock M, Levin MD. Low muscle attenuation is a prognostic factor for survival in metastatic breast cancer patients treated with first line palliative chemotherapy. *Breast*. 2017;31:9-15.
229. Akahori T, Sho M, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Tanaka T, et al. Prognostic Significance of Muscle Attenuation in Pancreatic Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *World J Surg*. 2015;39(12):2975-82.
230. Aust S, Knogler T, Pils D, Obermayr E, Reinthaller A, Zahn L, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140403.

231. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):817-23.
232. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Conneely M, Mingos M, Arora R, Budoff M, et al. Accurate detection of metabolically active “brown” and “white” adipose tissues with computed tomography. *Acad Radiol*. 2013;20(11):1443-7.
233. Stolzenburg A, Luckerath K, Samnick S, Speer M, Kneer K, Schmid JS, et al. Prognostic value of [(18)F]FDG-PET/CT in multiple myeloma patients before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1694-704.
234. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206-e17.
235. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
236. Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, Haft CR, Hu HH, Bredella MA, et al. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging STudies (BARCIST 1. 0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans. *Cell Metab*. 2016;24(2):210-22.
237. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*. 1998;351(9106):871-5.
238. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(1):115-22.
239. Doyle SL, Bennett AM, Donohoe CL, Mongan AM, Howard JM, Lithander FE, et al. Establishing computed tomography-defined visceral fat area thresholds for use in obesity-related cancer research. *Nutr Res*. 2013;33(3):171-9.
240. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):676-82.
241. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-75.
242. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, Hung CL, Hu KC, Yu LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17537.

243. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124.
244. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Porcar-Almela M, Navarro-Solera M, Arilla-Codoner A, Alonso-Iglesias E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. *Clin Biochem.* 2014;47(1-2):44-8.
245. Hanssen MJ, Hoeks J, Brans B, van der Lans AA, Schaart G, van den Driessche JJ, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nat Med.* 2015;21(8):863-5.
246. Hanssen MJ, van der Lans AA, Brans B, Hoeks J, Jardon KM, Schaart G, et al. Short-term Cold Acclimation Recruits Brown Adipose Tissue in Obese Humans. *Diabetes.* 2016;65(5):1179-89.
247. Umit EG, Korkmaz U, Baysal M, Karaman Gulsaran S, Bas V, Demirci U, et al. Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020:e13318.
248. Hamrick MW, McGee-Lawrence ME, Frechette DM. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:69.
249. Hungria VTM, Lee JH, Maiolino A, de Queiroz Crusoe E, Martinez G, Bittencourt R, et al. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol.* 2019;98(4):941-9.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

 CEPUNICAMP comitê de ética em pesquisa	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	 Plataforma Brasil												
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DISFUNÇÕES METABÓLICAS RELATIVAS À OBESIDADE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO - ANÁLISE RESTROSPECTIVA														
Pesquisador: ADEMAR DANTAS DA CUNHA JÚNIOR														
Área Temática:														
Versão: 3														
CAAE: 30497120.7.1001.5404														
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 4.092.409														
Apresentação do Projeto:														
As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.														
Nas últimas décadas, a prevalência da obesidade aumentou acentuadamente em todo mundo. Hoje, tanto a população adulta quanto infantil com sobrepeso (definido como índice de massa corporal (IMC) = $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ e $30 \text{ kg} / \text{m}^2$) ou obeso (IMC $30 \text{ kg} / \text{m}^2$) está associado ao aumento da mortalidade por todas as causas (1). Esse risco aumentado existe mesmo na ausência de anormalidades metabólicas tipicamente mensuradas, sugerindo que não há 'fenótipo benigno' para a obesidade (2). Um número substancial dessas mortes prematuras relacionadas à obesidade é devido ao câncer (3, 4). Embora os tumores sólidos comuns tenham recebido muita atenção, os dados de caso-controle e estudos de coorte prospectivos, também demonstraram uma associação positiva entre obesidade e incidência de mieloma de células plasmáticas e morte (5, 6), além do risco de evolução da MGUS para mieloma (7). O mieloma múltiplo (MM) é uma doença neoplásica de células plasmáticas em que 1 a 5 casos novos são detectados por 100.000/habitantes anualmente em todo o mundo. É responsável por cerca de 20% das mortes relacionadas aos tumores malignos hematológicos, especialmente nos idosos (8). No Brasil, há poucos dados														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td colspan="2">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> </tr> <tr> <td colspan="3">E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo	Município: CAMPINAS		UF: SP	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br		
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887												
Bairro: Barão Geraldo	Município: CAMPINAS													
UF: SP	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187												
E-mail: cep@fcm.unicamp.br														

9.2 ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título Projeto de Pesquisa: AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E DISFUNÇÕES METABÓLICAS RELATIVAS À OBESIDADE EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO - ANÁLISE RESTROSPECTIVA

Pesquisador principal: Ademar Dantas da Cunha Júnior

Participantes:

Doutorando Ademar Dantas da Cunha Júnior

Doutoranda Marina Nogueira Silveira

Sandra Regina Branbilla

Dra. Maria Carolina Santos Mendes

Dr. Fernando Pericole

Prof. Dra Sara Teresinha Olalla Saad

Coordenador do estudo: José Barreto Campello Carvalheira

Número do CAAE: (será inserido após aprovação pelo CEP)

Nome do paciente _____ HC: _____

Nome do responsável legal (se paciente incapacitado): _____

Grau de parentesco: _____

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Rubrica do pesquisador: _____ 1/5

Rubrica do participante: _____

Justificativa e Objetivos

Este estudo objetiva avaliar se existe associação entre os marcadores de obesidade (antropométricos, composição corporal, bioquímicos e hormonais) com taxa de resposta ao tratamento, sobrevida livre de progressão e de morte em pacientes com mieloma múltiplo que foram atendidos no ambulatório de hematologia da UNICAMP-SP e do Hospital do Câncer de Cascavel-PR.

Adicionalmente, pretende-se testar se os marcadores de obesidade se é um preditor de progressão do mieloma múltiplo e estão associados a maior risco de morte da doença. Sabendo-se que a morbidade, a mortalidade e os custos significativos associados ao tratamento do mieloma poderiam ser reduzidos ao abordar fatores de risco modificáveis, e que os esforços de pesquisa devem explorar essa nova hipótese.

Por que eu fui convidado para participar do estudo?

Você foi convidado para participar deste estudo porque foi diagnosticado com mieloma múltiplo e realizou a diagnóstico e tratamento da doença no Hemocentro - UNICAMP/SP ou no Hospital do Câncer de Cascavel-PR, possibilitando assim que tenhamos acesso ao sangue periférico, informações relacionadas à sua doença, dados clínicos e exames de imagem, como Tomografia Computadorizada e PET/CT.

Procedimentos

Se você concordar em participar do estudo, serão usados dados clínicos do prontuário médico, informações sobre a doença e tratamento. Avaliaremos as imagens de tomografia computadorizada que estiverem disponíveis no visualizador de imagens médicas em um período de 6 meses do seu diagnóstico, para avaliar a sua composição corporal. Caso tenha sido coletado previamente, será solicitada uma amostra do sangue periférico para dosar substâncias que podem representar inflamação da doença (IL-6, TNF, Leptina e Resistina) esta amostra já foi armazenada no biorrepositório do Hemocentro da UNICAMP quando você aceitou realizar tratamento para o

2/5

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

mieloma em estudo prévio com CAAE 89407618.0.0000.5404 (disfunção metabólica, obesidade e sobrevida entre pacientes com mieloma múltiplo).

Segurança – Riscos e possíveis desconfortos

Por ser um estudo com coleta de dados de base secundária não há riscos previsíveis. O principal risco atribuído é o da moral, caso seus dados sejam divulgados sem seu consentimento. Contudo, nós asseguramos que o anonimato será garantido em todas as etapas do estudo, o sigilo absoluto quanto à identificação dos seus dados será respeitado e todas as informações pessoais serão confidenciais; os dados serão manejados e analisados sem sua identificação nominal, você será identificado no protocolo por seu número de registro no Hospital de Clínicas e do Hemocentro da UNICAMP; além disso, os resultados do estudo serão apresentados de forma agregada, não sendo possível a identificação individual dos participantes.

Benefícios

Você não terá benefício direto. Os benefícios pela participação neste estudo serão coletivos, pois essas informações poderão auxiliar no entendimento dos fatores prognósticos do mieloma múltiplo e futuramente auxiliar no tratamento desta doença.

Possíveis pesquisas futuras com seu material biológico

Caso você concorde, seu material biológico coletado que foi utilizado para pesquisa prévia com CAAE 89407618.0.0000.5404 (disfunção metabólica, obesidade e sobrevida entre pacientes com mieloma múltiplo) será armazenado e pesquisas futuras em nosso laboratório poderão utilizar esse material biológico e, se você desejar, comunicaremos antes essa possibilidade e pediremos sua autorização e aplicaremos um novo TCLE. Essas pesquisas serão realizadas para melhor

3/5

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

entendimento de sua doença, para tentarmos entender melhor a relação entre o mieloma, a obesidade e a inflamação.

Prazo de armazenamento de material biológico

O seu material biológico ficará armazenado durante o período de duração da pesquisa e pode ser autorizado por até dez anos. Após esse prazo máximo de 10 anos, poderemos pedir renovações da autorização de armazenamento. Você pode inclusive delegar um familiar responsável por tomar essa decisão, caso você esteja impossibilitado no futuro.

Ao final do período de realização da pesquisa, o seu material biológico humano armazenado pode:

() A. Permanecer armazenado, se em conformidade com as normas pertinentes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e for de seu desejo;

() B. Ser descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes e, de acordo com o TCLE, respeitando-se sua confidencialidade e autonomia

O descarte de material biológico será realizado imediatamente caso você deseje retirar o consentimento livre para participação na pesquisa.

Ressarcimento e Indenização:

A sua participação não lhe trará nenhum custo adicional. Portanto, você não será pago pela sua participação e não haverá nenhuma forma de reembolso de dinheiro, já que com a participação na pesquisa você não terá nenhum gasto.

Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Participação e afastamento

Sua participação é voluntária e você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo à continuidade de seu atendimento neste hospital. Assim como você também poderá solicitar seus dados do estudo a qualquer momento.

4/5

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Sigilo e Privacidade

As leis brasileiras protegem o uso e acesso às informações médicas. A informação deverá ser mantida sempre de forma confidencial. Você será identificado através de um número. A equipe do estudo tomará todas as decisões necessárias para preservar o sigilo e privacidade em relação às informações médicas.

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Contato

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs com os pesquisadores: Marina Nogueira Silveira, Laboratório de Oncologia Molecular, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Rua Tessália Vieira de Camargo, nº 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, telefone (19) 3521 9038 ou pelo e-mail marinanogueirasilveira@gmail.com; Ademar Dantas da Cunha Júnior, Hospital do Cancer de Cascavel, UOPECCAN, R. Itaquatiras, 769 - Santo Onofre, Cascavel - PR, 85806-300, telefone: (45) 2101-7000, R:7135, e-mail ademardcj@gmail.com e Dr. José Barreto Campello Carvalheira, Divisão de Oncologia Clínica, HC-UNICAMP, Rua Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP – Brasil, CEP 13083-888 (3º andar) telefone (19) 3521-7826 e-mail jbcc@g.unicamp.br.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br, ou Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2103 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

5/5

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: _____ 6/5 Rubrica do participante: _____

9.3 ANEXO 3 – BIORREPOSITÓRIO



1. OBJETIVO

Descrever os procedimentos relacionados com o armazenamento de material biológico humano armazenado em biorrepositórios no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Hemocentro de Campinas / Unicamp e definir critérios para a utilização deste material no projeto de pesquisa "Disfunção metabólica, obesidade e sobrevida entre pacientes com mieloma múltiplo".

2. APLICAÇÃO

Aplica-se à coleção organizada de material biológico humano em biorrepositórios e informações associadas, coletado e armazenado para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e gerenciamento de pesquisadores, sem fins comerciais. Aplica-se aos pesquisadores do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Hemocentro de Campinas / Unicamp que participem do projeto de pesquisa "Disfunção metabólica, obesidade e sobrevida entre pacientes com mieloma múltiplo", em apreciação CAAE no 89407618.0.0000.5404

DOCUMENTOS COMPLEMENTARES

- Portaria MS/GM no 2201, de 14 de setembro de 2011
- Ofício CEP 214/2012 de 19 de março de 2012 (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas)
- Apreciação Plataforma Brasil CAAE no 89407618.0.0000.5404

3. RESPONSABILIDADES

Médicos
Pesquisadores
Biologistas
Técnicos de Laboratório

4. FLUXO DE AMOSTRAS

As amostras recebidas serão provenientes de sujeitos atendidos no complexo hospitalar da Unicamp e dos outros serviços parceiros do projeto de pesquisa, especialmente a União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer.

As amostras destinadas à pesquisa deverão ser solicitadas pelo pesquisador que participa do projeto de pesquisa vinculado à coleta da amostra específica. A requisição de coleta e armazenamento será preenchida em formulário padronizado pelo laboratório, de forma legível e completa, incluindo nome e assinatura do pesquisador responsável pela requisição.

O consentimento livre e esclarecido será formalizado por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que deverá ser assinado em três vias. Uma via do TCLE deverá ser encaminhada ao laboratório juntamente com a requisição e a amostra, uma via deverá ser entregue ao sujeito da pesquisa e uma via deverá ficar com o pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa.

O material biológico recebido será cadastrado com uma sigla RBC (Registro de identificação do Biorrepositório de um Conjunto de Pesquisadores) seguido de um código numérico sequencial de controle interno do laboratório.



O profissional responsável pelo recebimento da amostra deverá realizar o registro e armazenamento do material biológico.

A liberação da amostra ocorrerá mediante solicitação por escrito do pesquisador, através do formulário de liberação de amostras, conforme detalhado no item 6.

5. OBSERVAÇÕES

• Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do biorrepositório

O consentimento livre e esclarecido referente à coleta, depósito, armazenamento e utilização de material biológico humano em biorrepositório é formalizado por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O TCLE, por escrito, deve oferecer ao sujeito da pesquisa a possibilidade de optar por uma das seguintes situações, excludentes entre si:

- I – manifestação expressa da necessidade de novo consentimento a cada pesquisa; ou
- II – manifestação expressa de dispensa de novo consentimento a cada pesquisa

Na opção prevista no item I, o sujeito da pesquisa pode indicar, no TCLE, de forma expressa, as pessoas que podem consentir na utilização ou descarte de seu material biológico armazenado, em caso de óbito ou condição incapacitante.

A retirada do consentimento de guarda da amostra biológica humana em biorrepositórios, pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal dar-se-á a qualquer tempo, sem prejuízo ao sujeito, com validade a partir da data de comunicação da decisão. A retirada do consentimento será formalizada em documento assinado pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal.

• Responsabilidades sobre o armazenamento de material biológico

Todo material biológico armazenado nos biorrepositórios do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Hemocentro / Unicamp é de propriedade do sujeito da pesquisa. A instituição é responsável pela guarda e conservação do material e os pesquisadores são responsáveis pelo gerenciamento dos biorrepositórios.

• Mecanismos para preservação das informações

O acesso do sujeito da pesquisa aos resultados obtidos a partir de seu material biológico humano armazenado e as orientações quanto às suas implicações, incluindo aconselhamento genético, quando aplicável, deve ser garantido a qualquer tempo pelo pesquisador, respeitando-se a autonomia do sujeito.

• Utilização de amostras armazenadas por pesquisadores

Somente os pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa "Disfunção metabólica, obesidade e sobrevida entre pacientes com mieloma múltiplo", terão acesso às amostras armazenadas neste biorrepositório. O estudo atual poderá utilizar aliquotas (após novo TCLE de consentimento do participante) do projeto "Inflamação crônica, inflamassomas e autofagia como reguladores do desenvolvimento e propagação de displasias de plasmócitos". O acesso de outros pesquisadores às amostras armazenadas neste biorrepositório dar-se-á somente após aprovação de seu projeto de pesquisa pelo CEP ou pela CONEP e após aprovação da utilização das amostras pelo pesquisador responsável pelo armazenamento do material



biólogo. A necessidade de novo TCLE para cada pesquisa dependerá da manifestação do sujeito da pesquisa no TCLE do biorrepositório. Caso o sujeito da pesquisa tenha manifestado no TCLE a necessidade de novo consentimento a cada pesquisa, o pesquisador responsável deverá providenciar novo TCLE.

• **Prazo de armazenamento de material biológico**

O prazo para armazenamento de material biológico humano em biorrepositórios deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos.

Renovações da autorização de armazenamento são permitidas mediante solicitação do pesquisador responsável, ao CEP, acompanhada de justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material durante o período.

Ao final do período de realização da pesquisa, o material biológico humano armazenado em biorrepositório pode:

- Permanecer armazenado, se em conformidade com as normas pertinentes do Conselho Nacional de Saúde (CNS);
- Ser transferida para outro biorrepositório ou biobanco, mediante aprovação dos CEP e das instituições envolvidas;
- Ser descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes e, de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do sujeito da pesquisa.

6. REGISTROS

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- Requisição de coleta e armazenamento
- Formulário de liberação de amostras
- Caderno de registro de amostras
- Planilha de registro de amostras (informatizado)

Elaboração:

Fernando Vieira Pericole

05/07/2018

Dr Fernando Vieira Pericole de Souza

Médico e Pesquisador

Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Hemocentro de Campinas / Unicamp

Aprovação:

Margareth Castro Ozelo

05/07/2018

Profa. Dra. Margareth Castro Ozelo

Coordenadora do Hemocentro de Campinas / UNICAMP

9.4 ANEXO 4 – CRITÉRIOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO PARA O MIELOMA MÚLTIPLO - INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (IMWG)

Resposta	Critério IMWG
Resposta Completa estrita (RCe)	RC como definido abaixo + Razão FLC κ/λ normal e ausência de plasmócitos clonais por IHC ¹
Resposta Completa (RC)	Imunofixação sérica e urinária negativas + Desaparecimento de plasmocitomas de partes moles + < 5% de plasmócitos MO ²
Resposta Parcial Muito Boa (RPMB)	Eletroforese de proteínas negativa, mas persistência de imunofixação sérica e/ou urinária positivas OU $\geq 90\%$ de redução na proteína monoclonal sérica + Proteína monoclonal urinária < 100 mg/24h
Resposta Parcial (RP)	A. Se proteína M mensurável $\geq 50\%$ de redução em proteína M monoclonal sérica + Redução de proteína M urinária $\geq 90\%$ ou a < 200 mg/24h B. Se proteína M não mensurável em sangue e urina (secretor de cadeia leve) $\geq 50\%$ de redução na diferença entre FLC envolvida e não envolvida C. Para MM não secretor $\geq 50\%$ de redução em plasmócitos MO (somente se porcentagem basal $\geq 30\%$) ² Em adição aos critérios citados, caso haja plasmocitoma, deve haver redução de $\geq 50\%$ em seu tamanho ¹
Doença estável (DE)	Não preenche critérios para RC, RPMB, RP ou progressão de doença
Doença em progressão (DP)	Aumento de $\geq 25\%$ em relação ao menor valor de resposta em qualquer dos seguintes: • Proteína M sérica (aumento absoluto ≥ 0.5 g/dL) • Proteína M urinária (aumento absoluto ≥ 200 mg/24h) • Para MM secretor de cadeia leve: ○ Diferença FLC envolvida e não envolvida (aumento absoluto > 10 mg/dL) • Para mieloma não secretor: ○ Porcentagem de plasmócitos MO (aumento absoluto $\geq 10\%$)²
Recidiva	A recidiva clínica necessita de um ou mais dose seguintes, que são indicativos de aumento da doença, associado a novos eventos definidores de doença clínica: • Novos plasmocitomas de partes moles ou novas lesões ósseas • Aumento confirmado de tamanho de plasmocitomas ou lesões ósseas, com aumento de, pelo menos, 1 cm em tamanho³ • Hipercalemia (Cálcio > 11.5 mg/dL) • Anemia (queda de Hb ≥ 2g/dL) • Aumento na creatinina para ≥ 2mg/dL

(1) A presença / ausência de plasmócitos clonais é baseado na razão kappa/lambda. Deve-se analisar um mínimo de 100 plasmócitos por imuno-histoquímica. São consideradas razões kappa/lambda anormais aquelas de > 4:1 ou de < 1:2. (2) Para avaliação de resposta em MM, não é necessário a confirmação da contagem com um segundo exame de medula. (3) Para avaliação de tamanho de plasmocitomas usaremos a soma dos produtos dos dois maiores diâmetros da lesão mensurável, através de medição seriada por exames de imagem. Abreviações: FLC: cadeias leves séricas livres; MO: medula óssea; IHC: imuno-histoquímica.