

# DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E PROGNÓSTICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO

*DIAGNOSES, TREATMENTS AND PROGNOSTICS OF MULTIPLE MYELOMA*

**Carolina Luzes Zito Salema<sup>1\*</sup>, Claudemir de Carvalho<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Farmacêutica, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

<sup>2</sup> Professor Doutor, Curso de Farmácia, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

\*Correspondência: [prof.claudemircarvalho.pinda@funvic.edu.br](mailto:prof.claudemircarvalho.pinda@funvic.edu.br)

RECEBIMENTO: 15/02/19 - ACEITE: 12/03/19

## Resumo

Trata-se de uma revisão de literatura para a qual foram utilizados artigos científicos localizados nas principais bases de dados como: SciElo, Google Acadêmico e PubMed. Foram analisados artigos publicados a partir de 2007. Foram usados os unitermos: mieloma múltiplo, tumor de células linfoides, doenças onco-hematológicas. O Mieloma Múltiplo é um tumor maligno das células linfoides responsável por 1% dos óbitos por câncer em países ocidentais, além de estar em segundo lugar no *ranking* das doenças onco-hematológicas, mais comuns no mundo. A proliferação de linfócitos B neoplásicos produtores de imunoglobulinas anômolas provoca destruição óssea causada pela infiltração e multiplicação dos plasmócitos na medula óssea, além de anemia, insuficiência renal, hipercalcemia e imunodeficiência com infecções recorrentes. O diagnóstico baseia-se em exames laboratoriais, radiológicos e biópsia da medula óssea para identificação de plasmócitos atípicos. Os fatores prognósticos são determinados pelo sistema de Estadiamento de Durie e Salmon (DSS) que correlaciona exames laboratoriais e de imagem com a massa tumoral. Apesar do DSS ser o método padrão, o *Internacional Staging System*, é um estadiamento que se baseia nos valores de  $\beta$ 2-microglobulina e albumina sérica, que vem sendo mais utilizado, pois permite a melhor avaliação da sobrevida em cada estágio. Como para os outros tipos de cânceres conhecidos, o tratamento é dependente do diagnóstico e seu sucesso está relacionado com a precocidade da identificação do tumor.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo. Tumor de células linfoides. Doenças onco-hematológicas.

## Abstract

It is a literature review for which scientific articles were used located in the main data bases as: SciElo, Google Scholar and PubMed. Articles published since 2007 were analyzed. Uniterms were used: multiple myeloma, lymphoid cell tumor, oncohematologic diseases. Multiple Myeloma is a malignant lymphoid cell tumor responsible for 1% of cancer deaths in Western countries and ranks second in the ranking of the most common onco-hematological diseases in the world. The proliferation of neoplastic B lymphocytes producing anomic immunoglobulins causes bone destruction caused by infiltration and multiplication of plasma cells in the bone marrow, in addition to anemia, renal failure, hypercalcemia and immunodeficiency with recurrent infections. Diagnosis is based on laboratory tests, radiology, and bone marrow biopsy to identify atypical plasma cells. The prognostic factors are determined by the Durie and Salmon Staging (DSS) system that correlates laboratory and imaging tests with the tumor mass. Although DSS is the standard method, the International Staging System is a staging based on the values of  $\beta$ 2-microglobulin and serum albumin, which is being used more frequently, since it allows better evaluation of survival at each stage. As for the other known types of cancers, the treatment is diagnostic dependent and its success is related to the early identification of the tumor.

Keywords: Multiple myeloma. Lymphoid cell tumor. Oncohematological diseases.

## Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é um tumor maligno das células linfoides responsável por 1% dos óbitos por câncer em países ocidentais, além de estar em segundo lugar no *ranking* das doenças onco-hematológicas mais comuns no mundo, sendo superado apenas pelos linfomas.<sup>1-3</sup> É o segundo câncer hematológico mais prevalente depois do linfoma não-Hodgkin, compondo 1% de todos os cânceres e representa aproximadamente 2% das mortes ocasionadas por câncer no mundo.<sup>4</sup>

A doença é causada pela proliferação dos linfócitos B na Medula Óssea (MO), que produzem e secretam, de forma desproporcional, Imunoglobulinas (Ig) monoclonais ou os fragmentos das mesmas, que são chamados proteína M (onde a cadeia leve é chamada de Bence-Jones). A alta concentração desses anticorpos está associada a disfunções orgânicas.<sup>5,6</sup> Os sintomas clínicos são ocasionados pela infiltração de plasmócitos neoplásicos nos ossos, aumento na produção de imunoglobulinas e da viscosidade sanguínea, lesão glomerular, diminuição da resposta imunológica humoral, diminuição das demais células sanguíneas pela medula óssea, maior susceptibilidade a infecções, septicemia e óbito.<sup>2,3,7</sup>

No Brasil, a média de idade diagnosticada em estudos realizados nacionalmente é de 60,5 anos; a maioria dos pacientes possui diagnóstico tardio e com a doença avançada. Segundo a Fundação Internacional de Mieloma Múltiplo, são 30.000 pacientes em tratamento no País.<sup>8</sup>

Este trabalho tem o objetivo de discutir, com base na literatura científica, aspectos de interesse relacionados ao MM e a importância do diagnóstico precoce do Mieloma Múltiplo para o sucesso do tratamento.

## Método

Para obtenção da literatura foram buscados artigos científicos disponibilizados nas bases de dados SciElo, Google Acadêmico e PubMed, publicados a partir de 2007. Foram utilizados os descritores: mieloma múltiplo, tumor de células linfoides, doenças onco-hematológicas e seus análogos em inglês (*multiple myeloma, lymphoid cell tumor, oncohematological diseases*).

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos originais e disponíveis na íntegra nos idiomas inglês e português, estudos que incluíssem diferentes aspectos relacionados ao MM, com ênfase ao diagnóstico e sua importância para o sucesso do tratamento. Não foram incluídos estudos encontrados em duplicidade ou anteriores ao ano de 2007.

## Resultados

Foram encontrados mais de 21 mil artigos nas bases de dados pesquisadas, sendo excluídos um número muito elevado deles por não atenderem ao escopo da pesquisa e aos critérios adotados. Após leitura de 63 textos disponíveis na íntegra, publicados em periódicos indexados, 34 compuseram esta revisão. Os estudos possibilitaram uma abordagem conceitual e científica sobre o MM e a discussão dos métodos de diagnóstico e tratamento e a sua importância no prognóstico.

### Caracterização do Mieloma Múltiplo

O MM é uma neoplasia disseminada na medula óssea. Em significativo percentual de casos, é precedida por uma expansão pré-maligna clonal de plasmócitos secretores de imunoglobulina, denominada Gamopatia Monoclonal de Significação Obscura (MGUS). A MGUS é observada em aproximadamente 1% da população de mais de 60 anos e evolui para MM na frequência de 1% ao ano. O MM é raríssimo antes dos 40 anos; acima de 70% dos pacientes são diagnosticados depois dos 60 anos.<sup>9</sup> Estudo multicêntrico realizado por Paula e Silva et al.,<sup>10</sup> no Brasil, mostrou 80,5% de prevalência em população branca ou mulata, porém, outros estudos<sup>11</sup> evidenciaram uma prevalência em negros, comparando com brancos, na proporção de 2:1, respectivamente.

Os plasmócitos normais possuem, na região variável da imunoglobulina, mutações somáticas que identificam que são originários do centro germinativo. Após integralmente constituídos, os mesmos migram para medula óssea, gânglios, baço e tecidos linfoides associados à mucosa. Diferentemente, os plasmócitos neoplásicos são células que já passaram pelo centro germinativo e sofreram a alteração do receptor, hipermutação somática e troca de classe.<sup>12</sup>

A patogênese molecular abrange múltiplos processos: primeiramente ocorre a aquisição da translocação, que envolve o locus de umas das cadeias da imunoglobulina, originando um pequeno clone. Com o decorrer dos anos, haverá alterações cromossômicas adicionais que estão associadas à ativação de oncogenes e à proliferação de células neoplásicas, desencadeando clinicamente o MM.<sup>12</sup> Dentre as diversas alterações cromossômicas identificadas, há predomínio das deleções 13q14, deleções 17p13 e anormalidade 11q.<sup>4,13</sup>

## Forma de apresentação e complicações do MM

A proteína monoclonal produzida irá variar para cada paciente. A IgG é a mais encontrada, enquanto a IgE a menos. O mieloma IgA está associado à doença extra-medular do osso, ao passo que o mieloma IgD é frequentemente associado à leucemia das células plasmáticas e dano renal.<sup>14</sup>

Os fatores de riscos que envolvem o MM incluem doenças imunológicas crônicas, exposição à radiação e solventes orgânicos, como também muitos vírus e agentes infecciosos que contribuem para a patogênese, como por exemplo, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o herpesvírus humano tipo 8 (HSV 8).<sup>15,16</sup>

O quadro clínico e laboratorial é resultante da proliferação celular tumoral.<sup>11</sup> A dor óssea é o principal sintoma encontrado, pois está relacionada à destruição óssea.<sup>3,5</sup> A doença óssea é consequência da multiplicação das células na medula óssea, pela ativação dos osteoclastos e diminuição de osteoblastos.<sup>14</sup> Por ser o sintoma mais frequente, a dor óssea indica atividade plena da neoplasia e mostra um estágio clínico mais avançado da doença, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade.<sup>4,5</sup> Durante as metástases, há comprometimento vertebral com perda da função mecânica da coluna, prejudicando a qualidade de vida dos pacientes devido ao quadro doloroso ou a lesão neurológica que pode estar associada.<sup>16</sup>

A hipercalemia provocada pelas lesões líticas gera náuseas, cansaço e sede.<sup>17</sup> Esse aumento do cálcio sérico e a excreção de cadeias leves (proteínas de Bence-Jones) provocam a nefrite intersticial e a nefropatia obstrutiva, simultaneamente.<sup>17</sup>

A insuficiência renal acomete cerca de 20% dos pacientes, por esta razão, mais de 50% dos diagnosticados recentes possuem um decréscimo no Clearance de creatinina e aproximadamente 9% precisam de diálise pelo estágio avançado da lesão renal, devido à alta carga tumoral.<sup>3,4</sup>

As infecções oportunistas são recorrentes, sendo a principal causa de mortalidade em pacientes com MM.<sup>3,18</sup> Os tratamentos mais efetivos precisam de doses mais altas de imunossuppressores, que levam a neutropenia e diminuição da produção de imunoglobulinas normais. Além disso, há fatores adicionais como: idade avançada, sobrecarga de ferro por múltiplas transfusões sanguíneas e insuficiência renal. Os locais mais comuns de infecção são o trato urinário (31%), respiratório (29%) e corrente sanguínea (12%).<sup>18</sup>

Os efeitos neurológicos são consequência da ação direta dos anticorpos monoclonais contra os nervos ou por deposição de fibrilas amiloides nos mesmos.<sup>14</sup>

Anemia é a complicação hematológica mais frequente no MM, por volta de 70% dos casos, nos quais cerca de 25% dos pacientes apresentam valor de hemoglobina menor que 8,5 g/dl.<sup>3,5</sup> Dentre as principais causas estão sangramento gastrointestinal e nefrotoxicidade induzida por anti-inflamatórios não esteroidais, hemólise, efeito mielossupressivo dos antineoplásicos.<sup>19</sup>

As manifestações clínicas mais encontradas em um estudo realizado por Sakae et al.<sup>4</sup> com 46 pacientes portadores de MM que estavam internados, entre os anos de 1998 e 2008, no hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) da cidade de Tubarão-SC foram: anemia, dor óssea, fraturas, insuficiência renal, hipercalemia e sintomas neurológicos.

## Métodos diagnósticos

Os sintomas apresentados são inespecíficos, fazendo com que o diagnóstico com base em sinais clínicos seja, muitas vezes, incorreto. Por esta razão, é necessário que os profissionais envolvidos com a investigação estejam atentos quanto às características clínicas e laboratoriais comuns da doença.<sup>3</sup> Em decorrência da falta do conhecimento multiprofissional, normalmente são diagnosticados já em estado avançado da doença.<sup>5</sup>

Alguns sinais e sintomas são sugestivos de MM: dor óssea, comumente lombar, associada a lesões osteolíticas observadas em exame radiológico; presença de proteína monoclonal, *rouleaux* no hemograma e aumento da eritrossedimentação; anemia de início insidioso; insuficiência renal, que deverá ser avaliada.<sup>9</sup>

O hemograma no MM demonstra discreta anemia normocítica, sem sinais de regeneração, neutropenia e trombocitopenia leve.<sup>3,5</sup> A agregação excessiva dos eritrócitos (*rouleaux*) é observada em lâmina. Quando a taxa de proteína monoclonal é muito alta, formam-se aglomerados sem delimitação dos contornos celulares, desta forma, a presença de *rouleaux* permite a melhor avaliação e atenção para a presença de plasmócitos, como também interfere acelerando a eritrossedimentação.<sup>9</sup>

Tais fatores sugerem a solicitação de proteinograma e eletroforese com imunofixação para identificar a natureza da imunoglobulina,<sup>3,20</sup> sendo IgG e IgA as mais comumente encontradas. A imunofixação tem sido substituída pela imunoeletroforese, que combina as técnicas de eletroforese e imunoprecipitação, tornando-a mais rápida e sensível. A proteína monoclonal Bence-Jones é detectada na urina pelos mesmos métodos utilizados no soro.<sup>3</sup>

A Imunofenotipagem evidencia células com alta expressão de CD38 e CD56. Ao conhecer as características imunofenotípicas e das células é possível identificar plasmócitos normais, do mieloma múltiplo, da leucemia plasmocitária primária e da gamopatia monoclonal de significado indeterminado e diferenciá-los.<sup>12</sup>

A Citometria de Fluxo permite avaliar as características do ciclo celular, como por exemplo, determinar a porcentagem de plasmócitos neoplásicos na fase S (fase de síntese de DNA preparatória para a divisão celular) e, por consequência, determinar a atividade proliferativa dos mesmos.<sup>12</sup> A utilização dessa técnica para a determinação da alteração cromossômica presente, é um fator prognóstico relevante, entretanto, sua utilização é limitada pela ausência de padronização, alto custo e pouca disponibilidade.<sup>2</sup>

A Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) é utilizada para detectar possíveis alvos que são os marcadores clonais, sendo o principal o rearranjo gênico da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH).<sup>12</sup> As translocações IgH são eventos fundamentais na

patogênese, porém o estudo através de citogenética é dificultado pelo baixo índice mitótico da neoplasia, que apresenta metástase em apenas 20% a 30% dos casos.<sup>3</sup>

A técnica de Hibridização Fluorescente In Situ (FISH) vem sendo utilizada de forma ampla, pois pode ser efetuada a partir de células na interfase, o que elimina as limitações metodológicas da citogenética e tem a vantagem de permitir uma padronização mais direta da análise de dados.<sup>3,13</sup> É o teste “padrão ouro” para detectar anomalias genômicas no MM devido à sua extensa validação por vários grupos clínicos e de pesquisa.<sup>13</sup> A deleção do cromossomo 13 é a anormalidade mais encontrada e está associada a um prognóstico ruim.<sup>3</sup>

Comparando os métodos de Citometria de Fluxo e PCR, o primeiro exige menor tempo de execução, podendo ser utilizado melhor rotineiramente e na monitorização da doença residual mínima. A vantagem da PCR é possuir maior sensibilidade.<sup>12</sup> O quadro 1 demonstra características de cada método diagnóstico bem como as vantagens e desvantagens de sua utilização.

Quadro 1- Características, vantagens e desvantagens dos principais métodos diagnósticos do Mieloma Múltiplo

MÉTODO	PRINCÍPIO	VANTAGENS	DESvantagens
<b>Citometria de Fluxo</b>	Avaliar característica do ciclo celular	Determina atividade proliferativa, como também o cariótipo do paciente, menor tempo de execução, cerca de 2 a 3 horas. <sup>12</sup>	Ausência de padronização, alto custo e pouca disponibilidade. <sup>2</sup>
<b>Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR)</b>	Pesquisa molecular do rearranjo da imunoglobulina (IgH), detecção e quantificação das alterações nos cromossomos	Detecta marcadores clonais, possui maior sensibilidade. <sup>12</sup>	Maior tempo de realização, cerca de 2 a 3 dias. <sup>15</sup> Falha de aplicabilidade (75% dos pacientes apenas), baixo índice mitótico da neoplasia. <sup>21</sup>
<b>Hibridização Fluorescente in situ (FISH)</b>	Detecção de anormalidades genômicas através de sondas compatíveis	Utilização de células abolindo limitações da citogenética, melhor padronização. <sup>3,13</sup>	Não detecta marcadores clonais alterados. <sup>21</sup>

Para que haja confirmação diagnóstica do MM é necessário detectar um número superior a 10% de plasmócitos atípicos no aspirado medular, entretanto o percentual varia de acordo com o sítio e quantidade do material aspirado.<sup>8</sup>

A Organização Mundial da Saúde e o *International Myeloma Working Group* (IMWG) definiram os critérios diagnósticos para as neoplasias de células plasmáticas. O MM é caracterizado quando: houver detecção de proteína

monoclonal no soro/urina, a infiltração medular pelos plasmócitos clonais for maior ou igual a 10%, houver pelo menos uma lesão de órgão alvo (comprovada pela hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesão óssea), estiver presente um indício biológico de agressividade, dentre eles: infiltração plasmocitária maior que 60%, duas lesões osteolíticas maiores que cinco milímetros.<sup>22</sup>

**Estadiamento e Fatores Prognósticos**

Os fatores prognósticos irão depender da fase da doença e são determinados pelo sistema padrão de Estadiamento de Durie e Salmon (DSS). Este sistema correlaciona exames laboratoriais como

hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, e radiológicos, como acometimento ósseo, com a massa tumoral. Este método classifica o MM em três estágios e subclassifica em A ou B de acordo com a função renal (Quadro 2).<sup>9</sup>

Quadro 2- Critérios para avaliação no Sistema de Estadiamento de Durie e Salmon

ESTÁGIO	CRITÉRIOS
<b>I</b>	Baixa massa tumoral; Hb > 10g/dl; cálcio normal; IgG < 5g/dl; IgA < 3g/dl; Proteína urinária monoclonal < 4 g/24 h; ausência ou lesão óssea única lesão
<b>II</b>	Intermediário entre os Estádio I e III
<b>III</b>	Alta massa tumoral; Hb < 8,5 g/dl; cálcio > 12 mg/dl; IgG > 12 g/dl; IgA > 5 g/dl; proteína urinária monoclonal > 12 g/24 h; múltiplas lesões osteolíticas e fraturas
<b>IV</b>	A - quando a creatinina sérica for < 2 mg/dl (Função renal relativamente normal) B - quando a creatinina sérica for > 2 mg/dl (Função renal anormal)

O estadiamento clínico é uma ferramenta importante para prognosticar e ajudar na escolha do tratamento. A  $\beta$ -2-microglobulina sérica é um fator prognóstico muito significativo no MM, quando associada à albumina sérica formam um sistema de estadiamento mais confiável, o Sistema

*International Staging System/ISS*.<sup>16</sup> O mesmo é um esforço colaborativo de 17 instituições em todo o mundo e vem sendo mais utilizado, pois a avaliação de sobrevida em cada estágio é melhor.<sup>9,20</sup> Os pacientes são classificados em três grupos de risco conforme o quadro 3.

Quadro 3- Critérios para classificação no Sistema Internacional de Estadiamento (*International Staging System - ISS*) do mieloma múltiplo

ESTÁGIO	GRUPO DE RISCO	SOBREVIDA
<b>I</b>	B2M < 3,5 mg/l e Albumina > 3,5 g/dl	62 meses
<b>II</b>	B2M < 3,5 mg/l e Albumina < 3,5 g/dl ou B2M 3,5 - < 5,5 mg/l	49 meses
<b>III</b>	B2M $\geq$ 5,5 mg/l	29 meses

Existem fatores prognósticos que podem afetar a resposta a uma terapia, são eles: idade, estágio segundo o ISS, concentração de hemoglobina, quantidade de creatinina sérica, cálcio, albumina, subtipo da imunoglobulina e envolvimento da medula óssea, tornando-os necessários para a seleção de fármacos e o tipo do tratamento.<sup>20</sup>

O acompanhamento da Desidrogenase Láctica (LDH) também é um fator fundamental para o prognóstico, pois seu nível elevado evidencia a atividade da doença, ocorrendo de 2% a 10% em portadores de MM.<sup>3,9</sup>

A avaliação das células da medula óssea é uma forma padrão de avaliar a carga tumoral, como também é um indicador de prognóstico e da resposta ao tratamento. As células plasmáticas circulantes

(CPC) também possuem valor prognóstico no MM e na Gamopatia Monoclonal de Significação Obscura, pois mostram o tempo de progressão do tumor.<sup>21</sup> A morfologia dos plasmócitos circulantes, o LDH e a proteína C-reativa são fatores de risco para a sobrevivência.<sup>20</sup>

A reincidência da doença é devido a presença de plasmócitos neoplásicos residuais na medula óssea, chamada de doença residual mínima (DRM).<sup>12</sup>

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo<sup>22</sup> separam os pacientes em três grupos diferentes de prognóstico:

1. Grupo de maior risco: caracterizado pela presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21[84], com estimativa de sobrevida de 2 anos;
2. Grupo que possui características intermediárias: são definidos como risco padrão, com sobrevida de 7 anos;
3. Grupo de menor risco: representado pela idade inferior a 55 anos, classificação ISS I/II e ausência dos marcadores citogenéticos mencionados acima.

## Tratamento

Por se tratar de uma doença ainda sem tratamento curativo, o principal objetivo do tratamento é alargar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, por isso abordagens intensivas vêm sendo utilizadas.<sup>14</sup>

O paciente que está na fase latente e possui baixa carga tumoral deve permanecer sob vigilância clínica, sem tratamento imediato ou recebendo um imunomodulador como a talidomida (20 mg/dia) com objetivo de atrasar a progressão da doença. Para aqueles que possuem plasmocitose medular de 60% ou mais, o tratamento deve ser igual ao de portadores sintomáticos de MM. Os sintomáticos devem receber antineoplásicos logo após o diagnóstico, considerando sempre que as populações mais idosas e os portadores de múltiplas comorbidades possuem menor tolerância ao tratamento, sendo necessário o ajuste das doses para evitar efeitos adversos e a interrupção precoce do tratamento promovendo a diminuição na eficácia do mesmo.<sup>22</sup>

Em pacientes que não apresentam sintomas em estágio I, a indicação é observar e acompanhar até a progressão com sintomas e lesões em órgão alvo para começar o tratamento. Já para os pacientes que não podem fazer o transplante de medula óssea (TMO), idosos ou com um mau desempenho, a recomendação é a utilização em combinação do melfalan, talidomida e prednisona em doses já padronizadas. Para aqueles que possuem a

possibilidade de fazer o TMO, com idade inferior a 60 anos e com desempenho favorável, o tratamento inicial inclui talidomida, dexametasona e o uso de bortezomibe.<sup>23</sup>

O tratamento com bortezomibe e lenalidomida promovem a cicatrização óssea, como também desempenham ação antimieloma potente. As estatinas redutoras de colesterol também podem ser utilizadas, pois podem aumentar atividade osteoblástica.<sup>14</sup>

O uso de inibidores do proteassoma (bortezomib de primeira classe) e compostos imunomoduladores (IMiDs, de primeira classe como talidomida e lenalidomida) trazem grande melhoria ao paciente, porém a maioria, senão a totalidade deles, acaba sendo refratária a todas as drogas existentes, incluindo esses agentes eficientes. Em meio a essa situação, há necessidade do desenvolvimento da próxima geração de inibidores de proteassoma e IMiDs, bem como novas classes de medicamentos. Nesse perfil de fármacos encontramos a pomalidomida, recentemente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), é a próxima geração de ImiD que vem sendo utilizada em pacientes com MM recidivo ou refratário que tenham recebido as terapias citadas acima e tenham progressão da doença.<sup>24</sup>

Uma estratégia terapêutica atual é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH autólogo ajuda na melhora da resposta ao tratamento além de prolongar a sobrevida dos pacientes, porém muitos deles irão recair durante a evolução da doença. Por isso o TCTH é uma das etapas de todo um conjunto de tratamentos, que deve estar associada à arsenais terapêuticos pós-transplantes para obtenção de melhores resultados.<sup>25</sup>

Estudo realizado em 12 pacientes pós-TCTH, de janeiro a junho de 2012, demonstrou que os pacientes tiveram resultados positivos, com melhora de 100% no grau de dependência que alguns apresentavam anteriormente, sendo observado o reaparecimento da doença em 25% dos entrevistados.<sup>26</sup>

O Grau de resposta do tratamento quimioterápico é um dos principais indicadores de prognóstico nas doenças neoplásicas. Esses são avaliados através de métodos convencionais como a avaliação da morfologia de células da medula óssea, pesquisa de lesões em órgãos-alvo da doença (alterações renais e ósseas principalmente), eletroforese e imunofixação de proteínas no soro e urina.<sup>12</sup>

O mieloma suprime a resposta imune como um todo, liberando moléculas imuno-supressivas e citocinas. A função prejudicada de vários tipos de

células imunes favorece a fuga do tumor da vigilância imunológica e, portanto, seu crescimento e sobrevivência.<sup>27,28</sup> Na última década, a imunoterapia celular usando células dendríticas, células *natural killer* (NK) e células (linfócitos) T geneticamente modificadas representa uma nova era terapêutica. A aplicação desses tratamentos está crescendo rapidamente, com base em sua capacidade de erradicar o MM.<sup>28</sup> O objetivo da imunoterapia do câncer é ativar, restaurar e aumentar as células efectoras citotóxicas no local do tumor para efetivamente mata-lo, por meio da indução segura de células citotóxicas que reconhecem e matam células tumorais.<sup>29</sup>

A imunoterapia celular oferece grande esperança para o tratamento do mieloma, dados os resultados encorajadores dos estudos pré-clínicos e clínicos. A imunoterapia contra o câncer usando *Dendritic Cells* (DC), células NK e células T geneticamente modificadas tem se mostrado promissora para o tratamento do MM. As tecnologias de rápido desenvolvimento suportam estratégias avançadas, incluindo aquelas que dependem da modificação genética de células efectoras, drogas anti-mieloma e anticorpos.<sup>28</sup>

## Discussão

Apesar de o Sistema de Estadiamento de Durie e Salmon ser o método mais mencionado na literatura para avaliação da sobrevida, o mesmo possui certas limitações, como a baixa capacidade de relacionar a sobrevida global com o tempo livre da doença.<sup>25</sup> Outro inconveniente dele é que um dos elementos importantes para avaliação dos estágios é quantidade de lesões líticas presentes em radiografias de rotina, cuja interpretação é dependente do profissional, proporcionando maiores erros de classificação.<sup>30</sup>

O ISS superou essas limitações e dividiu os pacientes em três fases distintas da doença associando a média de sobrevivência dos pacientes. Nos estágios I, II e III a mediana de sobrevivência é respectivamente 62, 49 e 29 meses.<sup>20</sup> O recurso utilizado é a  $\beta$ -2-microglobulina, que é um teste laboratorial facilmente reprodutível.<sup>30</sup> O ISS possui desempenho mais apurado que o DSS no Brasil, tendo a hipercalemia como fator prognóstico adicional independente.<sup>22</sup>

A informação das propriedades imunofenotípicas dos plasmócitos do mieloma múltiplo e dos plasmócitos normais permite a caracterização de células tumorais residuais e a comparação da eficácia de diferentes terapias.<sup>12</sup> Um estudo retrospectivo avaliou o impacto da expressão de CD28, CD56 e CD117 nas características clínicas e no prognóstico de 110 pacientes recém-

diagnosticados tratados com terapia baseada em bortezomibe. As taxas de expressão de CD28, CD56 e CD117 na amostra estudada foram de 68, 71 e 6%, respectivamente. A falta de expressão de CD56 nas células do mieloma diminui a sua aderência à matriz celular e está associada a níveis mais elevados de infiltração da medula óssea e envolvimento do sangue periférico, portanto a sua presença é um fator prognóstico na doença.<sup>31</sup>

O prognóstico da neoplasia é determinado pela quantidade e propriedades específicas como taxa de crescimento, de produção de proteína monoclonal, de produção de citocinas e substâncias químicas capazes de danificar e comprometer tecidos das células do mieloma.<sup>28</sup> Segundo Granell et al.,<sup>32</sup> a quantidade de plasmócitos circulantes também é uma maneira de avaliar a sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo. Pacientes que apresentaram 5 a 20% de plasmócitos circulantes tiveram menor contagem de plaquetas, maior infiltração de medula óssea e, mais importante, menor sobrevida independente de outros fatores prognósticos clínicos conhecidos.

A falta de conhecimento do profissional é demonstrada por Paula e Silva et al.<sup>10</sup> por meio de um inquérito epidemiológico avaliando cinco principais questões envolvidas no MM, onde menos da metade dos médicos responderam adequadamente, sendo as duas últimas inteiramente ligadas ao diagnóstico do MM (interpretação da eletroforese e quadro clínico apresentado). Batalha e Boechat<sup>33</sup> constataram em um estudo de caso, que as complicações apresentadas por um paciente com diagnóstico tardio do MM poderiam ser evitadas ou retardadas. A caracterização da doença deve ser amplamente divulgada, pois, na prática clínica, pacientes idosos que apresentam anemia, dor óssea, insuficiência renal e sintomas neurológicos oriundos da compressão medular apresentam grande possibilidade de ter MM, e devem iniciar o tratamento de forma mais rápida possível.

A fim de atingir o objetivo de aumentar a sobrevida e qualidade de vida, o tratamento deve ser realizado de forma intensiva, induzindo remissões mais prolongadas ou permitindo que a neoplasia atinja um curso mais lento.<sup>26</sup> No passado a sobrevida era curta, pois a evolução da doença levava a manifestações como falência renal, infecções e morte. A sobrevida média não alcançava mais que três anos. Depois da introdução de novos fármacos, como a talidomida, lenalidomida, bortezomibe e do transplante de medula óssea autólogo no tratamento, houve um acréscimo de quatro anos na sobrevida dos pacientes.<sup>34</sup>

A PCR e a FISH são duas das técnicas diagnósticas mais aplicadas em função da detecção e quantificação das alterações nos cromossomos e de

permitir a detecção de anormalidades genômicas através de sondas compatíveis, no entanto, a PCR requer mutação de genes fixa e estável ou fragmento de gene de fusão para o seguimento individual dos pacientes, não podendo ser aplicada a todos dos portadores da neoplasia.<sup>12,21</sup> Além disso, o alto custo desses ensaios e a complexidade da análise de dados precisam ser considerados antes da incorporação definitiva dessas tecnologias na prática clínica.<sup>13</sup>

O risco de desenvolver MM aumenta com a idade, não tem cura, sendo que a média de vida é de três a quatro anos e menos de 10% vivem mais do que 10 anos em função da descoberta tardia da doença, em estágio já avançado.<sup>4,20,25</sup> A taxa de sobrevivência é menor em idade superior a 65 anos.<sup>2,3</sup> Mesmo que o diagnóstico seja preciso, o resultado do tratamento irá variar de acordo com o estágio da doença e dos fatores prognósticos independentes.<sup>20</sup>

Esses fatores são determinados após o fechamento do diagnóstico.<sup>3</sup>

## Conclusão

A literatura analisada deixa claro que uma demora prolongada para estabelecimento do diagnóstico e, conseqüentemente, do tratamento, está associada com um impacto significativo no decurso clínico do mieloma múltiplo. Desta forma, para que haja melhor prognóstico, é necessário que o diagnóstico seja confirmado nas fases iniciais da neoplasia, evitando assim complicações oriundas da evolução da doença e possibilitando melhor eficácia no tratamento. Muitos pesquisadores acreditam, hoje, que uma fração significativa de portadores de MM pode ser curada se submetidos, sem demora, ao tratamento.

## Referências

1. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. London. 2007; 100(10):635-40. DOI: 10.1093/qjmed/hcm077.
2. Sucro LV, Silva JCML, Gehlen GW, Eldin JFS, Amaral GA, Santana MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. *RMMG*. 2009;19(1):58-62.
3. Dias AG, Bonfim AB, Ferreira JB, Campos LA, Santos A. Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. *Revista Uningá Review*. 2015;21(1):11-6.
4. Sakae TM, Santos NAF, Baldessar MZ. Sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina, Brasil entre 1998 e 2008. *RSBCM*. 2010;8(3):216-21.
5. Paula e Silva RO, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009;31(2):63-8. DOI: 10.1590/S1516-84842009005000013.
6. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. Massachusetts, 2011;364(11):1046-60. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
7. Goldschmidt N, Zamir L, Poperno A, Kahan NR, Paltiel O. Presenting signs of multiple myeloma and the effect of diagnostic delay on the prognosis. *J Am Board Fam Med*. Israel, 2016;6(29):702-9. DOI: 10.3122/jabfm.2016.06.150393.
8. Hungria VTM. Doença óssea no mieloma múltiplo. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(1):60-6.
9. Quach H, Prince M coordinated on behalf of the MSAG. Clinical practice guideline: multiple myeloma. Disponível em: [www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=55A0pOby0WQ%3d&tabid=84](http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=55A0pOby0WQ%3d&tabid=84). Acesso em: 10.08.2017.
10. Paula e Silva RO, Faria RMD, Côrtes MCJW, Clementino NCD, Faria JR, Moraes TEC, et al. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(6):437-44.
11. Maiolino A, Solza C, Barros JC, Coelho E, Magalhães R, Bittencourt R, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em gamopatias monoclonais. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(1):115-24. DOI: 10.1590/S1516-84842010005000017.
12. Falcão RP, Dalmazzo LFF. O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(1):3-9.
13. Segges P, Braggio E, Minnicelli C, Hassan R, Zalberg IR, Maiolino A. Genetic Aberrations in Multiple Myeloma characterized by cIg-FISH: a Brazilian context. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(5):1-5. DOI: 0.1590/1414-431X20155034.
14. International Myelome Foudation. Revisão Concisa da doença e opções de tratamento. Edição 2017. Elaborado por Durie, BGM. Disponível em: [file:///C:/Users/carvalho/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge\\_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/final\\_cr\\_port\\_2017\\_g3%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/carvalho/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/final_cr_port_2017_g3%20(1).pdf). Acesso em 15.10.2017.



15. International Myeloma Foundation. Manual do Paciente. Edição 2015. Elaborado por Durie, BGM. Disponível em: [file:///C:/Users/carvalho/AppData/Local/Packages/MicrosoftEdge\\_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/manual-do-paciente-2015-final%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/carvalho/AppData/Local/Packages/MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/manual-do-paciente-2015-final%20(1).pdf). Acesso em 15.10.2017.
16. Avanzi O, Landim E, Meves R, Caffaro MFS, Lima MV. Fratura na coluna vertebral por mieloma múltiplo: correlação entre sobrevida e índices de Tomita e Tokuhashi. *Coluna/Columna*. 2009;8(1):73-9. DOI: 10.1590/S1808-18512009000100014.
17. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(1):86-91.
18. Oliveira AL, Nucci M. Infecção em Mieloma Múltiplo. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(1):77-85.
19. Cançado RD. Mieloma Múltiplo e anemia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007;29(1):67-76.
20. Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: New staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2007;20(4):665-680. DOI: 10.1016/j.beha.2007.10.002.
21. Li J, Wang N, Tesfaluul N, Gao X, Liu S, Yue B. Prognostic value of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: A meta analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181447. DOI: 10.1371/journal.pone.0181447.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
23. Maiolino A, Hungria VTM, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LCO, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2012;87(10):948-52. DOI: 10.1002/ajh.23274.
24. Fouquet G, Bories C, Guidez S, Renaud L, Herbaux C, Javed S, et al. Pomalidomide for multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):719-31. DOI: 10.1586/17474086.2014.966074.
25. Klaus DG, Carvalho DCD, Baldessar MZ. Caso clássico de mieloma múltiplo: uma revisão. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2009;38(4):110-3.
26. Silva FC, Araújo LS, Frizzo MN. Neoplasias hematológicas no idoso: uma revisão. *Rev Saúde Integrada*. 2016;8(15-16):177-93.
27. Guillerey C, Nakamura K, Vuckovic S, Hill GR, Smyth MJ. Immune responses in multiple myeloma: role of the natural immune surveillance and potential of immunotherapies. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:1569-89. DOI: 10.1007/s00018-016-2135.
28. Vo M-C, Lakshmi TJ, Jung S-H, Cho D, Park H-S, Chu T-H, et al. Cellular immunotherapy in multiple myeloma. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3904/kjim.2018.325.
29. Lim WA, June CH. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell*. 2017;168:724-40. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.016.
30. Kyle R, Rajkumar S. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America. Leukemia Research Fund*. 2009;23(1):3-9. DOI: 10.1038/leu.2008.291.
31. Skerget M, Skopec B, Zadnik V, Zontar D, Podgornik H, Rebersek K, et al. CD56 Expression Is an Important Prognostic Factor in Multiple Myeloma Even with Bortezomib Induction. *Acta Haematol*. 2018;139:228-34. DOI: 10.1159/000489483.
32. Granell M, Calvo X, Garcia-Guiñón A, Escoda L, Abella E, Martínez CM. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica*. 2017;102(6):1099-104. DOI: 10.3324/haematol.2016.158303.
33. Batalha RTR, Boechat TO. O impacto do diagnóstico tardio do mieloma múltiplo na população idosa: Relato de caso. *Rev. Saúde*. 2017;8(1):34-5.
34. Maiolino A. Panorama do mieloma múltiplo. *Revista Onco& [online]*. 2013 mai-jun 20-22. Disponível em: <http://revistaonco.com.br/wpcontent/uploads/2013/05/MIELOMA.pdf>.