

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Mieloma Múltiplo

Diagnóstico e Terapêutica. Presente e Futuro

Mariana Batalha Dias Alves

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Mieloma Múltiplo

Diagnóstico e Terapêutica. Presente e Futuro

Mariana Batalha Dias Alves

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientadora: Professora Dr^a. Maria Leonor Ferreira Estevão Correia

2017

Índice

1.	RESUMO	5
2.	ABSTRACT	6
3.	ÍNDICE DE FIGURAS	7
4.	ÍNDICE DE TABELAS	8
5.	LISTA DE ABREVIATURAS	9
6.	OBJETIVO	11
7.	INTRODUÇÃO	12
7.1	Maturação dos linfócitos	12
7.2	Produção e constituição das imunoglobulinas	13
7.3	Gamapatias monoclonais	16
7.3.1	Gamapatia monoclonal de significado indeterminado	17
7.3.2	Mieloma múltiplo assintomático	18
7.3.3	Mieloma múltiplo	19
7.3.3.1	Fisiopatologia	20
7.3.3.1.1	Novos biomarcadores moleculares	20
7.3.3.1.2	Microambiente medular	24
7.3.3.2	Epidemiologia e Etiologia	26
7.3.3.3	Marcadores de diagnóstico	27
7.3.3.4	Manifestações clínicas	31

7.3.3.4.1	Doença óssea	31
7.3.3.4.2	Insuficiência renal	32
7.3.3.4.3	Infeções	33
7.3.3.4.4	Anemia	34
7.3.3.4.5	Tromboembolismo venoso	34
7.3.3.4.6	Sintomas neurológicos	34
7.3.3.4.7	Mielosupressão	35
7.3.3.5	Estadiamento e Prognóstico	35
7.3.3.6	Abordagem terapêutica atual	37
7.3.3.6.1	Perspetivas futuras	42
8.	MATERIAIS E MÉTODOS DE PESQUISA	44
9.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
10.	CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	45
11.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

1. Resumo

Mieloma múltiplo: diagnóstico e terapêutica. Presente e futuro

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna, de etiologia desconhecida, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea. O tumor, os seus produtos e a resposta do hospedeiro ao tumor levam a várias disfunções orgânicas e sintomas, incluindo dor óssea ou fratura, insuficiência renal, susceptibilidade às infecções, anemia, hipercalcemia e, ocasionalmente, anomalias da coagulação, sintomas neurológicos e manifestações de hiperviscosidade.

A distinção de mieloma múltiplo sintomático, que requer tratamento imediato, dos estádios precursores de gamapatia monoclonal de significado indeterminado e mieloma múltiplo assintomático é importante, uma vez que nestas condições a observação e acompanhamento é crucial.

O diagnóstico de mieloma múltiplo requer a presença de imunoglobulina monoclonal no soro e/ou na urina, a infiltração medular por plasmócitos anormais e a existência de lesões em órgãos-alvo.

A expressão de moléculas envolvidas na apoptose, no ciclo celular, na angiogénese, nos plasmócitos dos doentes com gamopatias monoclonais, assim como o estado de metilação de genes relacionados com estes mecanismos não estão totalmente conhecidos. Assim, é necessário identificar novos biomarcadores de diagnóstico e de prognóstico, relevantes na etiopatogenia das gamopatias monoclonais e na progressão de gamapatia monoclonal de significado indeterminado para mieloma múltiplo.

Novas classes de fármacos, como inibidores do proteassoma (bortezomibe) e imunomoduladores (talidomida e lenalidomida), têm sido implementados em conjunto com o tratamento tradicional com corticosteróides, agentes alquilantes e antraciclinas e, juntamente com a terapia de altas doses e o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas, levaram a respostas clínicas mais eficazes e duradouras.

Na verdade, uma proporção crescente de pacientes apresenta remissões cada vez mais duradouras, aumentando a possibilidade de cura para esta doença. O sucesso provavelmente dependerá do uso de combinações de fármacos eficazes e do tratamento dos pacientes em fases precoces da doença, como a de mieloma múltiplo assintomático.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; diagnóstico; tratamento; transplante autólogo de células estaminais; novas classes terapêuticas

2. Abstract

Multiple myeloma: diagnosis and therapy. Present and future

Multiple myeloma is a malignant neoplasm of unknown etiology, characterized by clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow. The tumor, its products and the host's response to the tumor lead to various organ dysfunctions and symptoms, including bone pain or fracture, renal failure, susceptibility to infections, anemia, hypercalcaemia and occasionally coagulation abnormalities, neurological symptoms and manifestations of hyperviscosity.

The distinction of symptomatic multiple myeloma, which requires immediate treatment, from the precursor stages of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma is important, since under these conditions observation and follow-up is crucial.

The diagnosis of multiple myeloma requires the presence of monoclonal immunoglobulin in serum and/or urine, the medullary infiltration by abnormal plasma cells and the presence of organ lesions.

Expression of molecules involved in apoptosis, cell cycle, angiogenesis and resistance, plasma cells of patients with monoclonal gammopathies, as well as the methylation status of genes related to these mechanisms are not fully understood. Thus, it is necessary to identify new biomarkers of diagnosis and prognosis, relevant in the etiopathogenesis of monoclonal gammopathies and the progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma.

New classes of drugs, such as proteasome inhibitors (bortezomib) and immunomodulators (thalidomide and lenalidomide), have been implemented in conjunction with traditional corticosteroid, alkylating agents and anthracyclines and, together with high dose therapy and autologous stem-cell transplantation, have led to more effective and long-lasting clinical responses.

In fact, a growing proportion of patients have increasingly lasting remissions, increasing the possibility of cure for this disease. The success will likely depend on the use of effective drug combinations and the treatment of patients in early stages of the disease, as in smoldering multiple myeloma.

Key words: Multiple myeloma; diagnosis; treatment; autologous stem-cell transplantation; new classes of drugs

3. Índice de Figuras

Figura 1 - Genética da imunoglobulina e relação dos segmentos génicos com a proteína do anticorpo. Esta figura mostra as etapas da evolução de segmentos génicos germinativos não contínuos para a formação de uma molécula intacta de anticorpo. Péptido líder (L); segmentos génicos variáveis (V); segmentos génicos de junção (J); região constante de cadeia leve (C_L); região variável de cadeia leve (V_L); segmentos génicos de diversidade (D); região constante de cadeia pesada (C_H); região variável de cadeia pesada (V_H). Retirado de (1).

Figura 2 – Estádios do desenvolvimento da célula da linhagem B, marcados pelo rearranjo e expressão dos genes das imunoglobulinas. Retirado de (2).

Figura 3 - Padrões representativos da eletroforese do soro e imunofixação. Os painéis superiores representam géis de agarose, os painéis centrais representam a análise eletroforética e os painéis inferiores representam os padrões de imunofixação. Retirado de (1).

Figura 4 – As células plasmáticas malignas interagem com as células estromais da medula óssea e com as proteínas da matriz extracelular por meio de moléculas de adesão de superfície, estimulando a sinalização e a produção de citocinas. Em seguida, ocorre a sinalização mediada pelas citocinas que propiciam os efeitos de crescimento celular, de sobrevivência, de resistência aos fármacos e de migração dos plasmócitos do mieloma múltiplo para o ambiente medular. *BMSC*, bone marrow stromal cell; *VCAM1*, vascular cell adhesion protein 1; *CXCL12*, CXC-chemokine ligand 12; *CXCR4*, CXC-chemokine receptor type 4; *VEGF*, vascular endothelial growth factor; *RANKL*, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; *CCL3*, CC-chemokine ligand 3; *ECM*, extracellular matrix; *FN*, fibronectin; *APRIL*, proliferation-inducing ligand; *NF- κ B*, nuclear factor κ B; *PDL1*, programmed cell death ligand 1; *PD1*, programmed cell death protein 1; *DCs*, dendritic cells; *BCMA*, B cell maturation antigen; *CCR1*, CC-chemokine receptor 1; *eCYPA*, extracellular cyclophilin A; *IL-6R*, IL-6 receptor; *MDSC*, myeloid-derived suppressor cell; *OPG*, osteoprotegerin; *Treg*, regulatory T cell. Retirado de (3).

4. Índice de Tabelas

Tabela 1 – Alterações cromossômicas mais relevantes na fisiopatologia do mieloma múltiplo e respectivo gene afetado. *CCND1*, cyclin D1; *FGFR-3*, fibroblast growth factor receptor 3; *MMSET*, multiple myeloma SET domain containing protein; *CCND3*, cyclin D3; *CKS1B*, CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B; *ANP32E*, acidic nuclear phosphoprotein 32 family member A; *MAF*, v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog; *MAFB*, v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B; *Tp53*, tumor protein p53. Adaptado de (4).

Tabela 2 – Critérios de diagnóstico diferencial de gamapatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo assintomático e mieloma múltiplo. GMSI, gamapatia monoclonal de significado indeterminado; MMA, mieloma múltiplo assintomático; MM, mieloma múltiplo; EDM, eventos que definem o mieloma múltiplo; TEP/TC, tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada; CLL, cadeias leves livres; RM, ressonância magnética. Adaptado de (3).

Tabela 3 – Procedimentos a efectuar no diagnóstico de mieloma múltiplo. Adaptado de (4).

Tabela 4 – Critérios de estadiamento, segundo o Sistema de Estadiamento Internacional. LDH, lactato desidrogenase. Adaptado de (4).

Tabela 5 – Estratégia de tratamento do mieloma múltiplo depende da elegibilidade do paciente ao transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. *ASCT*, autologous stem-cell transplantation; *VRd*, velcade (bortezomibe) em combinação com *revlimid* (lenalidomida) e dexametasona; *KRd*, kyprolis (carfilzomibe), *revlimid* (lenalidomida) e dexametasona. Retirado de (3).

5. Lista de Abreviaturas

ANP32E - Acidic nuclear phosphoprotein 32 family member A

APRIL - Proliferation-inducing ligand

CCND1 – Cyclin D1

CCND3 – Cyclin D3

CEMO/ BMSC – Células estromais da medula óssea/ bone marrow stromal cell

CKS1B - CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B

CLL – Cadeias leves livres

CCL3 - CC-chemokine ligand 3

CRAB - Calcium elevation, renal insufficiency, anemia and bone disease

CXCL12 - CXC-chemokine ligand 12

CXCR4 - CXC-chemokine receptor type 4

D - Dexametasona

DMR – Doença mínima residual

ECM - Extracellular matrix

FCVE/ VEGF – Fator de crescimento celular endotelial/vascular endothelial growth factor

FGFR3 - Fibroblast growth factor receptor 3

FISH – Fluorescence in situ hybridization

FN - Fibronectin

FN-kB/ NF-kB – Fator nuclear kappa B/ nuclear factor kappa B

GM – Gamapatias monoclonais

GMSI – Gamapatia monoclonal de significado indeterminado

Ig/s – Imunoglobulina/s

IgH – Gene da cadeia pesada de imunoglobulina

IMWG – International Myeloma Working Group

ISS – International Staging System/ sistema de Estadiamento Internacional

L - Lenalidomida

LDH – Lactato desidrogenase

M – Melfalano

MAF - v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog

MAFB - v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B

MDSC - Myeloid-derived suppressor cell

MM – Mieloma múltiplo
MMA – Mieloma múltiplo assintomático
MMSET - Multiple myeloma SET domain
MO – Medula óssea
NSD2 - Nuclear receptor binding SET domain protein 2
OPG - Osteoprotegerin
P – Prednisona
PD1 - Programmed cell death protein 1
PDL1 - Programmed cell death ligand 1
RANK – Receptor activator of nuclear factor-kB
RANKL - Receptor activator of nuclear factor-kB ligand
RAS – Rat sarcoma virus
RCB – Recetor de células B
RM – Ressonância magnética
SNG – Sequenciação de nova geração
T - Talidomida
TACEH – Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas
TAD – Terapia de alta dose
TEP/TC - Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada
TP53 – Tumor protein p53
VCAM1 - Vascular cell adhesion protein 1

6. Objetivo

O objetivo desta revisão deve-se à pertinência do mieloma múltiplo na atualidade. É considerada a segunda neoplasia hematológica mais comum, sendo cada vez mais prevalente em populações mais jovens.

O mieloma múltiplo permanece ainda uma doença incurável, uma vez que a maioria dos doentes eventualmente recidiva ou se torna refratário aos tratamentos. Neste sentido, é necessário um melhor conhecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pela progressão e resistência farmacológica e apostar em fármacos mais específicos, eficientes e acessíveis a toda a população, que causem menos efeitos adversos e, conseqüentemente, menos manifestações clínicas secundárias. Um maior conhecimento do microambiente medular é fundamental, nomeadamente em doentes jovens, em que os estudos são mais escassos.

O mieloma múltiplo é uma patologia que pode causar várias complicações, devido ao tratamento rigoroso e agressivo e aos efeitos adversos que essa terapia severa pode causar no organismo debilitado e com uma baixa imunidade. Há, assim, um longo caminho a percorrer no sentido de otimizar a terapêutica e, conseqüentemente, obter sobrevidas mais satisfatórias.

Nesta revisão serão abordados os progressos verificados, até ao presente, no domínio do diagnóstico e do tratamento do mieloma múltiplo.

7. Introdução

7.1 Maturação dos linfócitos

Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células vermelhas que transportam oxigénio, as plaquetas que desencadeiam a coagulação sanguínea nos tecidos lesados e as células brancas do sistema imunitário, têm origem nas células estaminais hematopoiéticas pluripotentes da medula óssea (MO).

As células pluripotentes dividem-se para produzir dois tipos: um progenitor linfóide comum, que dá origem aos linfócitos B e T e às células *Natural Killer*, e um progenitor mielóide comum, que dá origem aos diferentes tipos de leucócitos, eritrócitos e megacariócitos (1).

Os linfócitos B e T podem ser distinguidos pelos seus locais de diferenciação, a MO e o timo, respetivamente, e pelos seus recetores de antigénios.

Após a sua maturação, os linfócitos B portadores de recetores de antigénios específicos, migram da MO circulando na corrente sanguínea até aos órgãos linfóides periféricos: os linfonodos, o baço e os tecidos linfóides associados à mucosa, como amígdalas, placas de *Peyer* e apêndice. Estes órgãos são os locais de ativação dos linfócitos pelo antigénio, e os linfócitos circulam entre o sangue e esses órgãos até encontrar o seu antigénio específico (2).

Para a ativação dos linfócitos B são necessários dois sinais. Além de receber um sinal através do recetor do antigénio, os linfócitos recebem um segundo sinal de um linfócito T ativado; e, só assim, proliferam e se diferenciam na sua função efetora. Após o encontro com o antigénio, as células B diferenciam-se em células plasmáticas, também designadas de plasmócitos, que são células secretoras de anticorpos (1).

A apresentação do antigénio aos linfócitos é mediada por células especializadas, tais como, as células dendríticas maduras.

A superfície celular dos linfócitos B possui moléculas de imunoglobulinas (Igs) designadas recetores de células B (RCB) e, após a sua ativação, secretam essa Ig como um anticorpo solúvel; assim, um anticorpo é idêntico ao recetor da célula B que o secretou com exceção de uma pequena porção carboxiterminal da região constante da cadeia pesada (1).

Quando o pequeno linfócito reconhece o seu antigénio específico, ele pára a sua migração e aumenta de tamanho. Em poucas horas, a célula parece completamente diferente, sendo agora denominada de linfoblasto.

Os linfoblastos começam a dividir-se, normalmente de duas a quatro vezes a cada 24 horas, durante três a cinco dias, de modo que um determinado linfócito virgem dá origem

a um clone com cerca de 1000 células-filhas de idêntica especificidade. Posteriormente, diferenciam-se em células efectoras que, no caso das células B, são os plasmócitos capazes de produzir anticorpos. Os plasmócitos têm um tempo de vida limitado, e assim que o antígeno seja removido, a maioria destas células sofre apoptose (1).

7.2. Produção e constituição das imunoglobulinas

Os anticorpos são moléculas em forma de Y, agrupadas numa classe de substâncias conhecidas como Igs. Cada molécula de anticorpo é composta de duas regiões distintas: uma região constante e uma região variável, que é composta por uma grande variedade de sequências, formando estruturas diferentes que determinam a especificidade de ligação a uma variedade igualmente grande de antígenos.

A ligação do anticorpo ao seu antígeno correspondente é altamente específica, e essa especificidade é determinada pela forma e pelas propriedades físico-químicas do sítio de ligação ao antígeno. A região do anticorpo que desempenha as funções efectoras, quando a região variável se ligou ao antígeno, está localizada na outra extremidade final do anticorpo e é conhecida como região constante. Estas regiões interagem com diferentes componentes do sistema imune para induzir a resposta inflamatória e a eliminação do antígeno (2).

Cada molécula de anticorpo possui igualmente um eixo de simetria dupla, sendo composta por duas cadeias pesadas idênticas com peso molecular de cerca de 50.000 Daltons e duas cadeias leves também idênticas com peso molecular de cerca de 25.000 Daltons. Ambas as cadeias, leves e pesadas, possuem regiões constantes e variáveis, e são unidas por pontes dissulfureto e alinhadas de modo que as regiões variáveis fiquem adjacentes umas às outras (3). Existem dois tipos de cadeia leves nos anticorpos, denominadas lambda (λ) e kapa (κ).

Por outro lado, a classe de um anticorpo e, conseqüentemente, a sua função, é definida pela estrutura da sua cadeia pesada. Existem cinco principais classes ou isotipos de cadeia pesada, alguns dos quais possuem várias subclasses, e esses determinam a atividade funcional da molécula de anticorpo. As cinco principais classes de Igs são IgM, IgD, IgG, IgA e IgE. A cadeia pesada de cada classe foi designada pelas letras gregas minúsculas correspondentes ($\mu, \delta, \gamma, \alpha$ e ϵ , respetivamente).

A especificidade dos RCB é determinada pela recombinação aleatória de segmentos génicos e pelo emparelhamento de diferentes cadeias variáveis, as cadeias leves e pesadas das Igs, que atuam durante o desenvolvimento dos linfócitos, na MO. Isso assegura que os milhões de linfócitos do organismo possuam milhões de recetores de antígenos com

especificidades diferentes, designando o repertório de recetores de linfócitos de cada indivíduo e consistindo, no homem, em cerca de 10^{11} moléculas diferentes (1).

Vejam agora, mais detalhadamente, como se processa este mecanismo de rearranjo das regiões variáveis dos RCB (Figura 1). Estas regiões são compostas tanto por cadeias leves como pesadas, as quais são geradas pela recombinação somática de segmentos génicos.

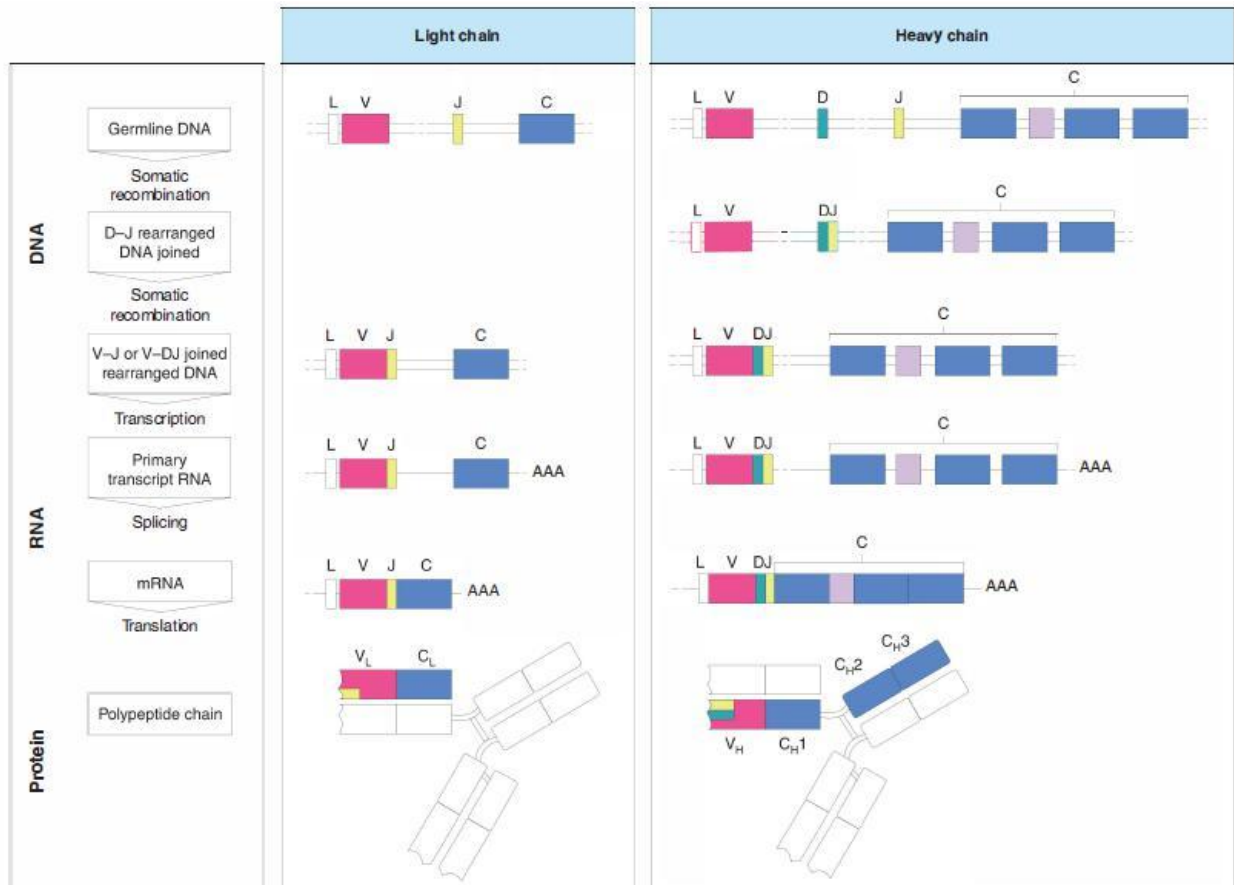


Figura 1 - Genética da imunoglobulina e relação dos segmentos génicos com a proteína do anticorpo. Esta figura mostra as etapas da evolução de segmentos génicos germinativos não contínuos para a formação de uma molécula intacta de anticorpo. Péptido líder (L), segmentos génicos variáveis (V), segmentos génicos de junção (J), região constante de cadeia leve (CL), região variável de cadeia leve (VL), segmentos génicos de diversidade (D), região constante de cadeia pesada (CH), região variável de cadeia pesada (VH). Retirado de (1)

A região variável de cadeia leve (V_L) é formada pela recombinação de dois segmentos de DNA separados (quadro central da figura). Os segmentos génicos variáveis (V) e de junção (J) no DNA genómico são reunidos para formar um exão completo da região V de cadeia leve. As cadeias de Ig são proteínas extracelulares, e o segmento V é precedido por um exão que codifica para o péptido líder (L), o qual direciona a proteína para a via secretora celular e é, então, clivado. A região constante de cadeia leve (C_L) é codificada num exão separado e ligado ao exão da região V, pelo processamento do RNA de cadeia

leve, para remover os intrões L a V e J a C (1),(4).

As regiões V da cadeia pesada são formadas por três segmentos de DNA. Primeiro ligam-se os genes de diversidade (D) e de junção (J) e, então, o segmento do gene V liga-se à sequência D-J, formando um exão V completo. Os genes das regiões C de cadeia pesada são codificados por vários exões, ao contrário das regiões C de cadeia leve.

Os exões da região C, juntamente com a sequência líder, são processados numa sequência de domínio V durante o processamento do RNA transcrito de cadeia pesada. A sequência líder é removida após tradução, e são formadas as pontes dissulfureto que ligam as cadeias polipeptídicas (1),(4).

Após o encontro com o seu antígeno específico, as regiões variáveis do RCB sofrem ainda uma modificação adicional chamada hipermutação somática, na qual os genes arranjados sofrem uma alta taxa de mutações pontuais, gerando a diversidade juncional para o clone de células B produzido.

Na Figura 2 estão representados os estádios do desenvolvimento das células B e a expressão de genes das Igs nas várias etapas.

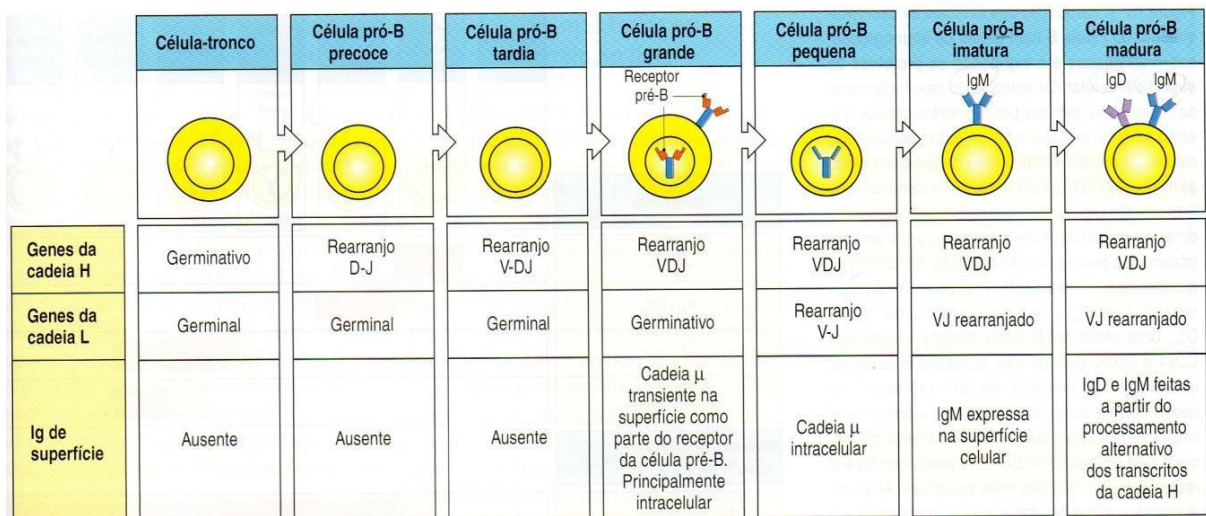


Figura 2 – Estádios do desenvolvimento da célula da linhagem B, marcados pelo rearranjo e expressão dos genes das imunoglobulinas. Retirado de (2).

7.3. Gamopatias monoclonais

As gamopatias monoclonais (GM) são definidas por dois fatores, presença de uma Ig monoclonal no soro e/ou cadeias leves na urina e pela ausência de evidência de progressão para uma doença maligna de linfócitos B ou plasmócitos. A prevalência destas GM é cerca de 1% em indivíduos com 30 anos e aumenta para 10% em indivíduos com 80 anos (5).

Os distúrbios de plasmócitos são neoplasias monoclonais relacionadas entre si pelo seu desenvolvimento a partir de progenitores comuns de linfócitos B. O mieloma múltiplo (MM), a macroglobulinemia de Waldenstrom, a amiloidose primária e as doenças da cadeia pesada compreendem este grupo e podem ser designados por uma variedade de sinónimos como GM, paraproteinémias, discrasias de plasmócitos e disproteinémias. Em circunstâncias normais, a maturação e a proliferação dos plasmócitos secretores de anticorpos são estimuladas pela exposição ao antígeno para o qual a Ig de superfície é específica; no entanto, nos distúrbios plasmocitários, o controlo sobre este processo é perdido (3).

As manifestações clínicas de todas as discrasias plasmocitárias relacionam-se com a expansão das células neoplásicas, com a secreção de produtos celulares e com a resposta do hospedeiro ao tumor.

Na maioria dos plasmócitos, as cadeias leves são sintetizadas em ligeiro excesso, secretadas como cadeias leves livres e eliminadas pelos rins, mas a excreção diária de cadeias leves é inferior a 10 mg (2).

A análise eletroforética permite a separação dos componentes das proteínas séricas. Como existem várias Igs no soro, as suas diferentes mobilidades num campo elétrico formam um pico acentuado na região de γ -globulinas que, em geral, se mostra aumentado nos soros de pacientes com tumores de plasmócitos. No caso das gamopatias policlonais, a região das γ -globulinas apresenta um pico mais amplo (painel central). Nas GM, o predomínio de um produto do mesmo tipo de célula produz um pico agudo nessa região denominado componente M (M de monoclonal), representado no painel à direita da Figura 3.

A confirmação do tipo de Ig e de que seja realmente monoclonal é determinada por imunoeletroforese, que revelará um único tipo de cadeia pesada e/ou leve. Portanto, a imunoeletroforese e a eletroforese fornecem a avaliação qualitativa e quantitativa da Ig monoclonal, respetivamente. A quantidade desse componente, no soro, constitui medida confiável da carga tumoral e é um excelente marcador tumoral para orientar a terapia, embora não seja suficientemente específico para ser usado no rastreamento dos pacientes

assintomáticos. A natureza do componente M é variável nas alterações dos plasmócitos. Ele pode ser uma molécula intacta de anticorpo de qualquer subclasse de cadeia pesada ou apenas fragmentos do anticorpo. Podem ser produzidas cadeias leves ou pesadas isoladas. Em cerca de 20% dos mielomas, apenas as cadeias leves serão produzidas e, na maioria dos casos, serão secretadas na urina como proteínas de *Bence Jones* (3).

A frequência dos mielomas de uma classe específica de cadeias pesadas é proporcional à concentração sérica, por isso os mielomas de IgG são os mais comuns.

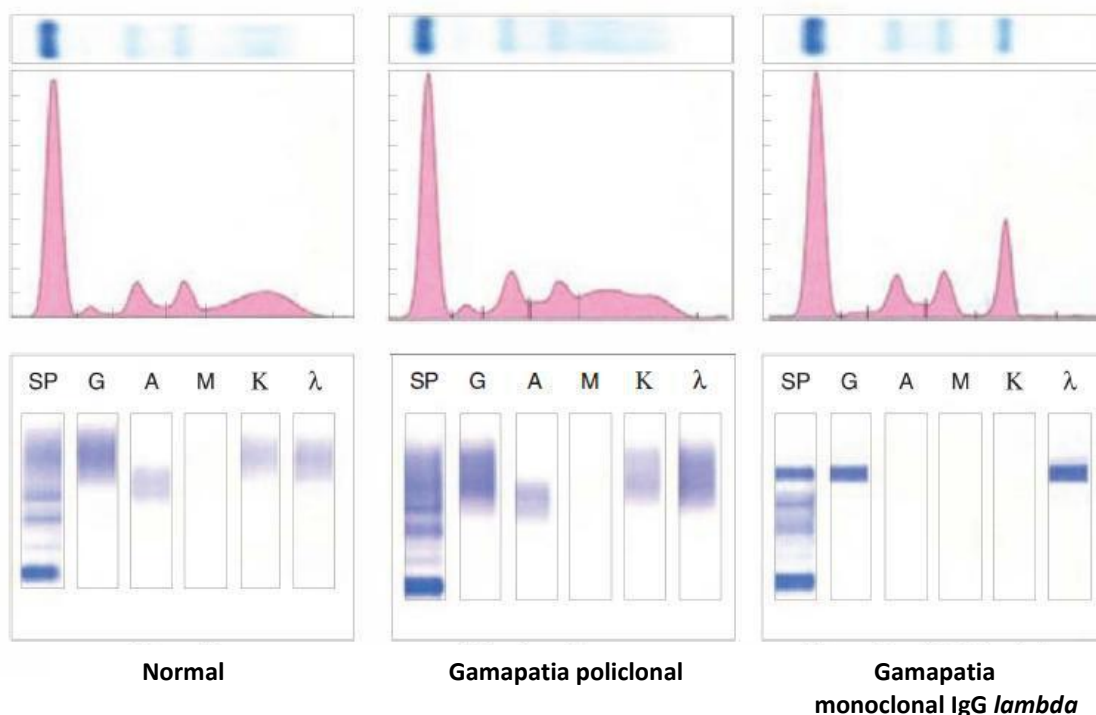


Figura 3 - Padrões representativos da eletroforese do soro e imunofixação. Os painéis superiores representam géis de agarose, os painéis centrais representam a análise eletroforética e os painéis inferiores representam os padrões de imunofixação. Retirado de (1).

7.3.1. Gamapatia monoclonal de significado indeterminado

A gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é considerada uma patologia não maligna assintomática, associada à proliferação monoclonal de plasmócitos e caracterizada pela existência de uma Ig clonal (paraproteína) no soro e/ou urina, com potencial para originar uma doença maligna como o MM, a amiloidose ou a síndrome linfoproliferativa (6). Um diagnóstico preciso é essencial, uma vez que a GMSI requer apenas monitorizações a longo prazo, ao contrário de outros diagnósticos associados a

anticorpos monoclonais que podem exigir tratamento imediato (5).

A GMSI é definida pelos seguintes critérios: plasmocitose medular inferior a 10%; pico monoclonal no sangue periférico inferior a 3 g/dL; proteína de *Bence Jones* na urina de 24 horas inferior a 0,5 g/dL; ausência de envolvimento de órgãos alvo (ossos, rim e MO) e de sintomatologia (7).

Globalmente, a GMSI tem um risco de evolução para MM de 1-2%, por ano (6). Esta evolução para MM pode ser de forma direta ou precedida por um estado intermédio, designado mieloma múltiplo assintomático (MMA). Estima-se que 15% dos pacientes com GMSI progridam para MM e cerca de 20% progridam para MM ou uma patologia relacionada, como a amiloidose, a macroglobulinemia de Waldenstrom ou a síndrome linfoproliferativa, num período de 25 anos (7). Por esta razão, é necessária a vigilância regular dos indivíduos a quem se deteta um pico monoclonal, de forma a antecipar a progressão para doença sintomática e, desta forma, evitar as potenciais complicações resultantes da lesão de órgãos alvo (MM sintomático) (8).

A GMSI é bem mais comum que o MM, ocorrendo em 1% da população com mais de 50 anos e em até 10% dos indivíduos com mais de 75 anos, afetando cerca de 3% caucasianos e 8% de afro-americanos. A prevalência tende a aumentar com o avançar da idade (6).

7.3.2. Mieloma múltiplo assintomático

Cerca de 10% dos pacientes com mieloma são assintomáticos e apresentarão evolução indolente, demonstrando uma progressão bastante lenta da doença durante muitos anos. O MMA é considerado um estadio intermédio de MM definido pela presença de critérios laboratoriais de MM e pela ausência de sintomas clínicos. Caracteriza-se pela presença de proteína M ≥ 3 g/dL no soro e/ou 10-60% de células plasmáticas na MO. O risco de progressão para MM ativo não é linear e vários biomarcadores são utilizados para definir pacientes com um risco elevado de progressão. Recentemente, foi estabelecido que pacientes com um risco de progressão para MM ativo de 80-90%, há mais de 2 anos, são considerados casos ativos de MM e candidatos a tratamento (9).

O MMA tem uma taxa de progressão para MM de 10% ao ano. Esta condição predomina nos indivíduos do sexo masculino e na raça negra, com idade média de 65 anos (10).

7.3.3. Mieloma múltiplo

O MM é uma neoplasia progressiva de linfócitos B maduros, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na MO e pela síntese anómala de Igs monoclonais por estas células (11). Enquadra-se no espectro de doenças designadas por discrasias de células plasmocitárias e pode ser também denominada como Doença de Kähler, mieloma de células plasmáticas, mielomatose e plasmocitoma (quando tem localização extramedular) (12).

O MM é uma doença de evolução lenta, podendo demorar 10 a 15 anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas. Tem início insidioso e, quando é diagnosticada, na sua grande maioria, já se encontra num estadio avançado. Não existe cura para esta patologia, mas é possível obter boa qualidade de vida e controlo da doença, se esta for diagnosticada num estadio inicial e se o doente seguir os esquemas terapêuticos corretamente (11). É uma doença associada a idades mais avançadas, sendo que mais de 80% dos casos ocorre em pessoas com idade superior a 40 anos.

As células plasmáticas malignas residem primariamente na MO porém, com o desenvolvimento da doença podem ser encontradas no sangue periférico e noutros locais extramedulares, como tecidos moles e órgãos. Na maioria dos pacientes, o MM é caracterizado pela secreção de uma Ig monoclonal inteira, também designada proteína M, que é produzida pelas células plasmáticas malignas. Porém, em cerca de 15-20% dos casos, as células de MM secretam apenas cadeias leves livres monoclonais e, em menos de 3% dos casos, estas células não secretam nenhuma proteína monoclonal (7).

No MM, a proliferação anormal de plasmócitos conduz à produção de anticorpos monoclonais imaturos e defeituosos em grande quantidade. Sem qualquer função imunológica, ocupam espaço na MO e interferem na produção de leucócitos, hemácias e de plaquetas (12).

Normalmente, as células plasmáticas constituem uma pequena porção do total de células da MO (menos de 5%). Em pacientes com MM, existe um crescimento descontrolado destas células originando tumores, que podem ser intra ou extramedulares.

Estas células plasmáticas malignas produzem Igs monoclonais, isto é, todas elas derivam de uma única célula cancerígena. Produzem várias citocinas, que estimulam as células do microambiente medular e ativam os osteoclastos, o que conduz às alterações ósseas típicas desta doença (12).

Embora a maioria dos casos de MM evoluam a partir de um estadio precursor de GM, uma pequena proporção de pacientes, geralmente com idade inferior a 30 anos, apresenta *de novo* mieloma, que se caracteriza pela ausência deste estadio precursor (5).

As manifestações clínicas do MM são heterogêneas e incluem formação de massa tumoral, produção de Igs monoclonais, diminuição da produção de Ig por células plasmáticas normais, conduzindo a hipogamaglobulinémia, comprometimento na hematopoiese, doença óssea osteolítica, hipercalcémia, insuficiência renal e aparecimento de anticorpos monoclonais no soro ou urina (3).

Os sintomas são causados pelos efeitos da massa tumoral (compressão medular), pela produção de citocinas diretamente pelos plasmócitos malignos ou, indiretamente, pelas células medulares e ósseas em resposta à adesão de células tumorais e pelo depósito tecidual de cadeias leves das Igs conduzindo a doenças como a amiloidose e a doença de deposição de cadeia leve (5).

Com o reconhecimento de biomarcadores que podem identificar pacientes com alto risco de progressão para doença activa ou MM sintomático, que requer tratamento, os critérios de diagnóstico têm sido sujeitos a inúmeras revisões e permitem que os pacientes iniciem o tratamento o mais precocemente possível.

Na última década, a compreensão das GM sofreu uma mudança exponencial, incluindo uma melhor compreensão da biologia subjacente à doença e a introdução de esquemas terapêuticos e combinações de fármacos mais eficazes. O uso de técnicas genómicas levou a uma melhor compreensão das anomalias genéticas inerentes ao MM, apontando para esta doença não como uma patologia única, mas como um conjunto de patologias com denominador comum (13). A sua prevalência e a sobrevida dos pacientes aumentaram devido a melhores técnicas de diagnóstico, ao uso generalizado de transplantes autólogos de células estaminais hematopoiéticas (TACEH) e ao desenvolvimento de novas classes terapêuticas (13).

7.3.3.1. Fisiopatologia

7.3.3.1.1 Novos biomarcadores moleculares

A pesquisa dos componentes genómicos envolvidos no MM contribuiu muito para a compreensão da sua fisiopatologia e, por outro lado, revelou a enorme complexidade desta doença. Contudo, atualmente, existe ainda uma grande lacuna na literatura sobre a aplicação do conhecimento genómico do MM na prática clínica do dia-a-dia (14).

A compreensão do desenvolvimento das células B e da biologia das células plasmáticas é essencial para compreender a fisiopatologia do MM.

O MM parece progredir quase universalmente do estadio precursor de GMSI.

A base molecular para a transformação inicial das células plasmáticas normais para o estabelecimento de GMSI não é clara, mas a desregulação da família das ciclinas D (D1,

D2 e D3) parece ser uma anomalia presente nos estádios iniciais. Porém, não é suficiente por si só para conduzir à progressão de GMSI para MM (15). Existem vários mecanismos que contribuem para esta desregulação que incluem, translocações de ciclina 1 e ciclina 3 com o gene da cadeia pesada de Ig (IgH), ampliações genéticas específicas de ciclina D, trissomias e outros eventos citogenéticos (15).

Com base no cariótipo, o MM pode ser geralmente caracterizado como hiperdiploide, com mais do que o número diploide de cromossomas, ou não-hiperdiploide, isto é, envolvendo translocações da IgH. Utilizando a técnica de hibridização fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) e a citogenética, a maioria dos casos de MM foram identificados como não-hiperdiploides e envolvem uma translocação precoce da IgH nos cromossomas 4, 8, 11, e 16 (14). Os restantes casos de MM são caracterizados como hiperdiploides, ocorrendo trissomias nos cromossomas 3, 5, 7, 9, 11, 15 e 19. As trissomias 3 e 5 estão associadas a um bom prognóstico, enquanto que a trissomia 21 está associada a um prognóstico menos favorável. De facto, o mau prognóstico associado à t(4;14) parece ser cancelado pela co-ocorrência das trissomias 3 e 5. Em termos de prognóstico, os pacientes com translocações que envolvem IgH têm o pior prognóstico, seguidos por pacientes com pseudodiploidia e hiperdiploidia (7). Num estudo realizado com 965 pacientes com MM, 35% apresentaram menos de 46 cromossomas (ou seja, hipodiploidia), 13% apresentaram 46 cromossomas, (isto é pseudodiploidia) e 14% apresentaram 47-50 cromossomas (ou seja, hiperdiploidia significativa) (16).

Translocações que envolvem IgH e um conjunto de genes como, NSD2 “*nuclear receptor binding SET domain protein 2*” (também designado MMSET “*multiple myeloma SET domain*”), FGFR3 “*fibroblast growth factor receptor 3*” (que codifica o receptor do fator de crescimento de fibroblastos) e o fator que codifica a ciclina D1, representam uma importante classe de eventos primários observados em GMSI, MMA e MM (17).

Uma variedade de alterações cromossómicas tem sido observada em pacientes com mieloma: hiperploidia, deleções de 13q14, translocações t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) e t(14;16), e deleções de 17p13 (3). O mecanismo subjacente às translocações é principalmente devido a erros no mecanismo de *switch* durante o desenvolvimento das células plasmáticas, mas outros mecanismos como o rearranjo V(D)J anormal, também foram implicados nalguns casos. Entretanto não foi esclarecida, até ao momento, qualquer via patogénica molecular.

A translocação t(11;14) é encontrada em cerca de 14% dos pacientes com MM e resulta numa maior expressão de CCND1, cujo produto, ciclina D1, é importante para a progressão do ciclo celular. A translocação t(4;14) é encontrada em 11% dos pacientes com MM e leva à sobre-expressão do NSD2 (que resulta em desregulação de ciclina D2) e muitas vezes FGFR3. Outras translocações recorrentes que envolvem IgH incluem t(14;16),

t(14;20) e t(6;14) (7).

O tempo médio de progressão de MMA para MM é menor em pacientes com translocações t(4;14), cerca de 28 meses, enquanto que em pacientes com t(11;14) o tempo ronda os 55 meses, o que sugere que casos com a translocação t(4;14) estejam mais predispostos a evoluir para MM (18).

Tabela 1 – Alterações cromossómicas mais relevantes na fisiopatologia do mieloma múltiplo e respetivo gene afetado. CCND1, cyclin D1; FGFR-3, fibroblast growth factor receptor 3; MMSET, multiple myeloma SET domain containing protein; CCND3, cyclin D3; CKS1B, CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B; ANP32E, acidic nuclear phosphoprotein 32 family member A; MAF, v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog; MAFB, v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B; Tp53, tumor protein p53. Adaptado de (4).

Classificação de Risco	Alterações Citogenéticas	Cromossoma/Gene afetado	Função afetada
Padrão	Trissomias	Todos os cromossomas alterados excepto 1, 13 ou 21	Múltiplas
Intermédio	t(11;14) t(6;14)	CCND1 FGFR-3; MMSET	Ciclina D1 Apoptose; metilação de DNA
	t(4;14) ganho(1q21)	CCND3 CKS1B; ANP32E	Ciclina D3 Regulação Ciclo Celular; Modificação das histonas
Elevado	t(14;16)	MAF	Factor de transcrição: proto-oncogene
	t(14;20)	MAFB	Factor de transcrição: proto-oncogene
	Del(17p)	Tp53	Supressão tumoral

Para além dos processos que levam à desregulação de uma ou mais proteínas da família das ciclinas, são necessárias mudanças genéticas adicionais para aumentar o potencial das células plasmáticas malignas. Estas mudanças são mediadas por eventos secundários que incluem a perda do cromossoma 13, onde está localizado um gene supressor de tumores, e a aquisição de mutações que levam à ativação dos oncogenes MYC e RAS, *rat sarcoma vírus* (15). Estas mutações mostraram estar presentes em menor número nos casos de GMSI em comparação com o MM. O MYC foi recentemente identificado como um factor desregulador em cerca de 49% dos pacientes com MM, recém-diagnosticados e tratados anteriormente.

Outros eventos citogenéticos frequentes que surgem com o decorrer da doença incluem alterações no cromossoma 1 (perda do braço curto [del(1p)] e/ou ganho do braço longo [ganho(1q)], deleção do braço longo do cromossoma 13 [del(13p)] e perda do braço curto do cromossoma 17 [del(17p)] (7).

A perda de atividade do gene supressor de tumor TP53 é um mau fator prognóstico e ocorre que pela [del(17p)] ou pela presença de mutações inativantes. Mutações que inativam a regulação do factor nuclear kapa B (FN-kB) são comuns em fases tardias da doença. O FN-kB regula a expressão de moléculas de adesão envolvidas na interação das células de MM com as células estromais da MO (CEMO). A perda desta regulação provavelmente contribui para o crescimento extramedular de células de MM (15).

Para além de alterações citogenéticas, alguns eventos epigenéticos, incluindo alterações na metilação do DNA e na metilação e acetilação das histonas são comuns nas fases mais avançadas da doença. A metilação do DNA atua para regular a expressão génica e, à medida que a doença evolui, passa por vários estados. Na transição inicial de GMSI para MM, predomina a hipometilação, enquanto que na fase final, a hipermetilação de genes específicos está mais presente. Estes genes alvo incluem genes ligados à resistência à dexametasona, adesão celular e sinalização celular (15).

Existem evidências de que em fases ainda precoces da doença, os pacientes apresentam variantes subclonais que se desenvolvem a partir do clone primário, fruto de mutações adicionais ao longo do tempo. Estes subclones continuam a adquirir lesões genéticas espontâneas resultando na evolução da doença (3).

À medida que o conhecimento do genoma humano continua a crescer, os métodos para identificar e usar genes de interesse também evoluíram. Anteriormente, as alterações genéticas de interesse foram identificadas com o uso de citogenética, *FISH*, *microarrays* de DNA, citometria de fluxo multiparamétrico ou por perfis de expressão génica (14).

A sequenciação de nova geração (SNG) é uma técnica inovadora que surgiu à cerca de 5 anos e permite aos cientistas visualizar centenas de milhares de variantes genéticas numa única 'corrida'. O uso de SNG permitiu identificar muitas alterações genómicas específicas de MM. NGS é um termo coletivo para novas tecnologias, incluindo reação em cadeia da polimerase, sequenciação de exoma, e sequenciamento de todo o genoma (14).

7.3.3.1.2 Microambiente medular

A compreensão da importância do microambiente medular para o crescimento e sobrevivência das células do MM é essencial. São vários os tipos de células que se encontram neste microambiente, incluindo células hematopoiéticas, como células B, T, *Natural Killer*, células da linhagem mielóide e osteoclastos, que desempenham um papel importante na reabsorção óssea; e células não hematopoiéticas, incluindo as CEMO, os osteoblastos e as células endoteliais. Estas células, em conjunto, secretam vários factores que contribuem para a migração e proliferação das células plasmáticas malignas (15) (Figura 4).

As CEMO são a estrutura central do microambiente medular, envolvida na patogénese do MM. De facto, a interação entre a molécula de adesão celular vascular-1 presente na superfície celular das CEMO, e a integrina presente na superfície das células de MM, resulta na secreção de várias citocinas que favorecem a proliferação de MM e inibem a apoptose (19).

O ligando 12 da quimiocina CXC, também conhecido como factor derivado do estroma da MO, é produzido nas CEMO e liga-se ao receptor 4 da quimiocina CXC presente na superfície das células do MM, o que estimula a sua migração para a MO. As células endoteliais também desempenham um papel importante na migração das células plasmáticas, uma vez que secretam ciclofilina extracelular, que se liga à ciclina 147 na superfície das células de MM, favorecendo a sua migração (7).

Outro fator expresso pelas CEMO é o factor de crescimento vascular endotelial (FCVE), que é um fator fortemente angiogénico, resultando num aumento de aporte de oxigénio, através do aumento da densidade microvascular.

A osteoclastogénese pode ser regulada via activação do sistema RANK/RANKL (receptor ativador do factor nuclear kapa B/ ligando do receptor do NF-kB), que é mediado pelos osteoclastos. RANKL liga-se a RANK, que é expresso pelos pré-osteoclastos, resultando num aumento da diferenciação dos osteoclastos. Sabe-se, também, que o ligando 3 da quimiocina CC está envolvido na diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos maduros. De facto, a interação das células de MM com as CEMO e osteoblastos altera os níveis dos factores envolvidos nas malformações ósseas, causando um aumento na produção de RANKL e níveis reduzidos de osteoprotegerina (3). As lesões ósseas em pacientes com MM são causadas pelo aumento na actividade e número de osteoclastos e redução de actividade e número de osteoblastos.

Assim, um desequilíbrio no número e actividade dos osteoclastos e osteoblastos

resulta no desenvolvimento de doença óssea (15).

Os macrófagos presentes no microambiente medular produzem inúmeros fatores, incluindo IL-1 β , que actua nas CEMO e induz a secreção de IL-6. Para além das CEMO, outro tipo de células como as T, B, monócitos e células de MM, produzem IL-6, promovendo a proliferação de MM e a resistência à apoptose.

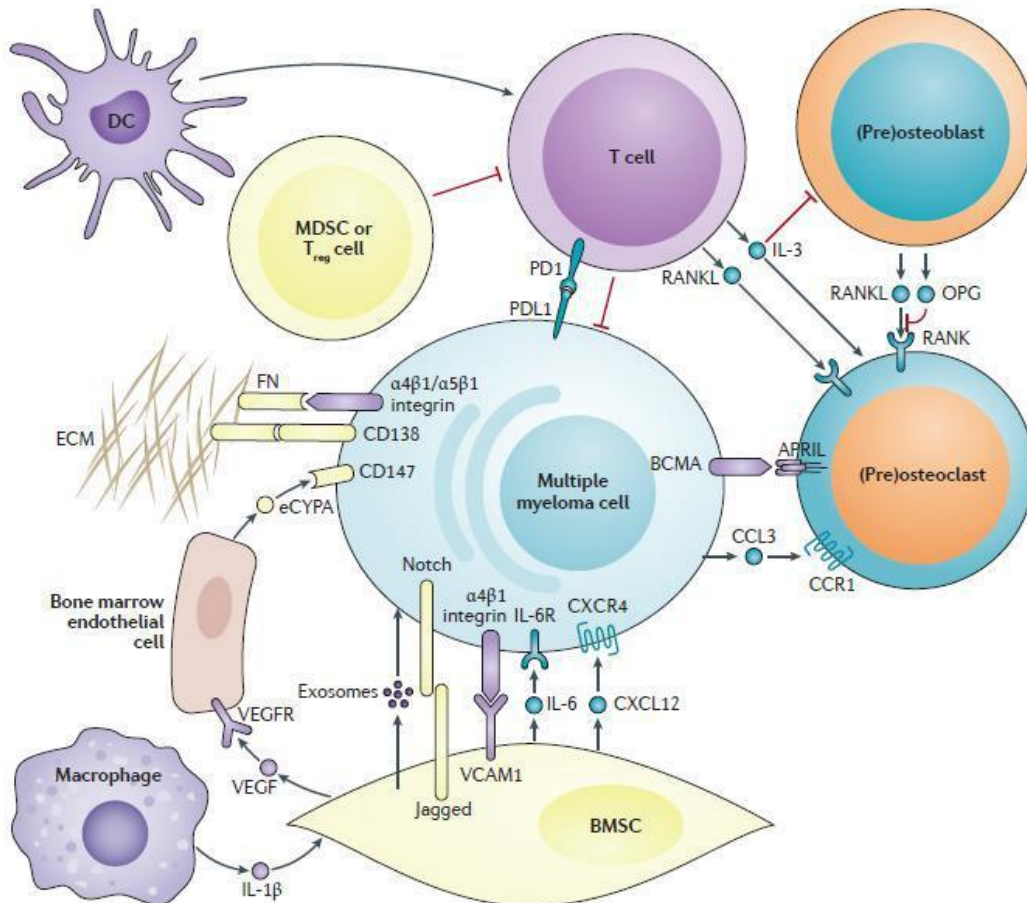


Figura 4 – Microambiente tumoral: As células plasmáticas malignas interagem com as células estromais da medula óssea e com as proteínas da matriz extracelular por meio de moléculas de adesão de superfície, estimulando a sinalização e a produção de citocinas. Em seguida, ocorre a sinalização mediada pelas citocinas que propiciam os efeitos de crescimento celular, de sobrevivência, de resistência aos fármacos e de migração dos plasmócitos do mieloma múltiplo para o ambiente medular. BMSC, *bone marrow stromal cell*; VCAM1, *vascular cell adhesion protein 1*; CXCL12, *CXC-chemokine ligand 12*; CXCR4, *CXC-chemokine receptor type 4*; VEGF, *vascular endothelial growth factor*; RANKL, *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*; CCL3, *CC-chemokine ligand 3*; ECM, *extracellular matrix*; FN, *fibronectin*; APRIL, *proliferation-inducing ligand*; NF- κ B, *nuclear factor κ B*; PDL1, *programmed cell death ligand 1*; PD1, *programmed cell death protein 1*; DCs, *dendritic cells*; BCMA, *B cell maturation antigen*; CCR1, *CC-chemokine receptor 1*; eCYPA, *extracellular cyclophilin A*; IL-6R, *IL-6 receptor*; MDSC, *myeloid-derived suppressor cell*; OPG, *osteoprotegerin*; Treg, *regulatory T cell*. Retirado de (3).

A matriz extracelular no microambiente tumoral consiste em várias proteínas, como fibronectina, laminina e colagénio. O receptor CD138 das células MM liga-se directamente à fibronectina, o que parece conferir resistência a certos fármacos, designada resistência a fármacos mediada por adesão celular. Finalmente, os osteoclastos produzem um ligando indutor de proliferação, com a capacidade de induzir a activação do factor nuclear kapa B, contribuindo para as lesões ósseas. A expressão do ligando 1 da proteína celular de morte programada, nas células de MM afecta negativamente as células T, sendo um dos mecanismos de invasão imunológica pelas células de MM (7).

7.3.3.2. Epidemiologia e Etiologia

O MM representa a segunda neoplasia hematológica maligna mais comum, compreendendo cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e 10% das hematológicas. A sua incidência aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico de 70 anos e, mais raramente, é detetado antes dos 40 anos. Cerca de 80% dos casos ocorre após os 40 anos. Em geral, o sexo masculino é mais afetado do que o feminino (15).

Globalmente, a incidência da doença é mais prevalente em países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América, Europa Ocidental e Austrália. Este facto pode ser explicado, em parte, pela melhoria das técnicas de diagnóstico aliada a um controlo médico mais frequente, bem como ao aumento da esperança média de vida da população (7).

Há estudos que revelam uma prevalência quase duas vezes mais alta em indivíduos de raça negra, de todas as faixas etárias, comparativamente a indivíduos de raça caucasiana e inferior em indivíduos asiáticos e hispânicos (5).

A etiologia do MM é desconhecida. A maioria dos casos evolui da condição de GM, que começa por ser uma neoplasia estável. Os outros casos mais raros de MM, que não são precedidos de uma GM, desenvolvem-se numa população mais jovem (<30 anos) (3).

Consideram-se três tipos de fatores que podem contribuir para a génese desta patologia: ambientais, ocupacionais e genéticos. A exposição ambiental a radiação e químicos tem sido associada ao aumento de incidência de MM. Estudos realizados a sobreviventes expostos à radiação de ogivas nucleares nas cidades de Hiroshima e *Nagasaki*, na Segunda Guerra Mundial, mostram uma prevalência de células de mieloma, após um período de latência de 20 anos. Também parece haver uma correlação positiva entre fazendeiros, trabalhadores que lidam com madeira e couro e entre os expostos aos derivados do petróleo, contudo não é conclusivo se os agentes pesticidas, solventes ou

outros agentes infecciosos estão relacionados com o risco mais elevado de desenvolver MM (5).

Foram relatadas oito famílias com dois ou mais familiares de primeiro grau com MM. Além disso, o risco de desenvolver GMSI, em parentes de primeiro grau de pacientes com MM, está aumentado em duas vezes (5).

Estudos de associação genómica, identificaram inúmeros *loci* genéticos associados a um risco aumentado de MM, bem como *loci* associados a um aumento da mortalidade em pacientes diagnosticados. Num dos estudos, identificaram oito novos *loci* associados ao risco de MM. Vários polimorfismos de nucleótido único que poderiam levar à ativação MYC (que está associada à progressão do MM) também foram identificados. Outros estudos identificaram *loci* associados a uma sobrevida inferior, como 6p25 e 16p13. Além disso, alguns polimorfismos de nucleótido único foram associados à apresentação clínica da doença ou ao desenvolvimento de toxicidade relacionada com os fármacos, como a neuropatia induzida por bortezomibe (7).

7.3.3.3. Marcadores de diagnóstico

Os critérios de diagnóstico mais amplamente aceites são os critérios actualizados do *International Myeloma Working Group (IMWG)*. Portanto, o diagnóstico deve ser feito de acordo com esses critérios, que se baseiam nos níveis séricos de proteínas monoclonais, na infiltração medular por células de MM e em critérios que incluem hipercalcémia, insuficiência renal, anemia e destruição óssea (critérios *CRAB* – *calcium elevation, renal insufficiency, anemia and bone disease*) (5). A presença de eventos que definem o estado de MM é a principal característica que permite distinguir o MM de GMSI ou MMA. Pode ser necessária uma avaliação adicional para confirmar que as características *CRAB* são atribuíveis ao MM e não a outras comorbilidades (7). O diagnóstico diferencial mais importante em pacientes com MM envolve a sua distinção dos indivíduos com GMSI ou MMA. Os critérios de diagnóstico para GMSI, MMA e MM estão descritos na Tabela 2 (3).

O diagnóstico de GMSI é definido por uma concentração sérica de proteína M < 3 g/dL, uma razão alterada de cadeias leves livres (CLL) (<0,26 ou > 1,65), <10% de células plasmáticas clonais na MO e ausência de eventos que definem MM.

O diagnóstico de MM inclui a plasmocitose medular (>10%), a presença do componente M no soro e/ou urina e o comprometimento de órgãos (critérios *CRAB*).

O diagnóstico de MMA inclui proteína M sérica >3 g/dL, infiltração medular de células de MM 10-60% e ausência de eventos que definem o MM, que incluem ausência de lesões nos órgãos alvo e de biomarcadores malignos (15).

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico diferencial de gamapatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo assintomático e mieloma múltiplo. GMSI, gamapatia monoclonal de significado indeterminado; MMA, mieloma múltiplo assintomático; MM, mieloma múltiplo; EDM, eventos que definem o mieloma múltiplo; TEP/TC, tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada; CLL, cadeias leves livres; RM, ressonância magnética. Adaptado de (3).

Critério	GMSI	MMA	MM
Níveis séricos de proteína monoclonal	<3 g/dL e	≥3 g/dL e/ou	-----
Infiltração medular por células plasmáticas	<10%	10-60%	≥10% ou diagnóstico de plasmocitoma através biópsia
Sintomatologia	Ausência de critérios CRAB	Ausência de EDM ou amiloidose	Presença de EDM

Critérios CRAB

- **Hipercalecemia:** níveis séricos de cálcio >1 mg/dL acima dos seus valores normais (>11 mg/dL);
- **Insuficiência Renal:** clearance de creatinina <40 mL/min ou níveis séricos de creatinina >2 mg/dL;
- **Anemia:** níveis de hemoglobina >2 g/dL abaixo do limite mínimo dos níveis normais (<10 g/dL);
- **Lesões ósseas:** presença de uma ou mais lesões osteolíticas detetadas por radiologia convencional ou TEP/TC

EDMs

- **Critérios CRAB**
- **Infiltração medular por células plasmáticas ≥60%**
- **Razão sérica de CLL ≥100**
- **Duas ou mais lesões localizadas detetadas por RM**

Os fatores prognósticos para a progressão de GMSI para MM incluem o subtipo monoclonal de cadeia pesada, os níveis de proteína M no soro e a razão alterada de CLL (20). O subtipo não IgG, uma proporção anormal das CLL kappa/lambda e uma proteína M sérica > 15 g/L (1,5 g/dL) estão associados à maior incidência de

progressão de GMSI para MM. A ausência de três características prediz uma probabilidade de 5% de progressão, enquanto o risco mais elevado de GMSI na presença de todas as três características prediz uma probabilidade de 60% de progressão ao longo de 20 anos (3).

Enquanto que os fatores prognósticos responsáveis pela progressão do MMA para MM são a plasmocitose da medula óssea >10%, a proporção anormal entre as cadeias kappa/lambda e uma concentração sérica de proteína M >30 g/L (3g/dL). Pacientes com uma dessas três características apresentam uma probabilidade de progressão de 76% (3).

Os biomarcadores que prevêm alto risco de desenvolvimento de MM incluem infiltração medular pelas células plasmáticas malignas >60%, uma razão elevada de CLL no soro e a presença de lesões ósseas observadas em ressonância magnética (RM) (15).

A avaliação clínica dos pacientes com MM inclui história médica e familiar detalhada, além do exame físico. A história familiar deve ser focada em parentes de primeiro grau com diagnóstico de neoplasias malignas hematológicas, especialmente linfoma, leucemia linfocítica crônica e discrasias de células plasmáticas. A história médica passada deve basear-se em comorbidades e doenças concomitantes que possam afetar as decisões de tratamento, como hipertensão, diabetes mellitus e doença renal (7).

Quando procuram aconselhamento médico, os pacientes com MM apresentam sintomas inespecíficos que, na maioria, já estão presentes há um longo período de tempo. No entanto, estes sintomas são específicos desta doença e incluem dor, devido ao envolvimento ósseo, anemia, fadiga, perda de peso, insuficiência renal e hipercalemia (21). No diagnóstico, a dor óssea está presente em cerca de 58% dos pacientes, enquanto a fadiga e a perda de peso são menos comuns (32% e 25%, respetivamente). A disfunção renal ocorre em 20% dos pacientes recém-diagnosticados, enquanto os relatórios de anemia variam de 39% a 70%. Outros sintomas incluem hipercalemia (10%-19%) e fraturas ósseas (30%) (15).

Na Tabela 3 estão representados os procedimentos a efectuar para o diagnóstico de MM, incluindo testes laboratoriais, biópsias à MO e exames radiológicos.

O hemograma completo com contagem diferencial pode revelar anemia. Também devem ser realizados testes bioquímicos de função hepática e renal (incluindo taxa de filtração glomerular, electrólitos, cálcio, creatinina, lactato desidrogenase e níveis de albumina). A velocidade de sedimentação globular mostra-se sempre elevada. Os níveis séricos de cálcio, ureia, creatinina e ácido úrico podem estar elevados (3). A eletroforese das proteínas e a quantificação das Igs séricas e das CLL, quer no soro quer na urina, são úteis na deteção e caracterização dos picos monoclonais, suplementadas pela imunoeletroforese, especialmente sensível para a identificação das baixas concentrações de componente M, não detetável pela eletroforese das proteínas (7). A amostra urinária de 24 horas é necessária para quantificar a excreção da proteína de *Bence Jones*. Também se mostra importante quantificar a β_2 -microglobulina e a albumina

séricas. Os níveis de β_2 -microglobulina são incluídos nos critérios de estadiamento de MM (22).

A medição dos níveis séricos de CLL é igualmente recomendado pelo *IMWG*. Cerca de dois terços dos pacientes com componente M no soro apresentam igualmente cadeias leves na urina. O isotipo de cadeia leve pode ter um impacto na sobrevida. Os pacientes que secretam as cadeias leves lambda possuem sobrevida global significativamente menor em comparação com os pacientes que secretam as cadeias leves kappa. Ainda não foi definido se isso decorre de algum determinante geneticamente importante da proliferação celular ou se as cadeias leves lambda são mais propensas a causar lesão renal e formar amiloidose do que as cadeias leves kappa. O isotipo de cadeia pesada também pode ter impacto no tratamento do paciente. Metade dos pacientes com paraproteínas IgM desenvolve hiperviscosidade em comparação com apenas 2 a 4% dos pacientes com componentes monoclonais constituídos por, IgA e IgG (3).

A biópsia da MO é importante para o diagnóstico e inclui imuno-histoquímica e/ou citometria de fluxo, análise de *FISH* e citogenética. As sondas *FISH* devem detectar, no mínimo, a presença de del 13, del 17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16) e amplificação 1q21 (15).

A doença óssea deve ser avaliada aquando do diagnóstico de acordo com as recomendações do *IMWG*. Num diagnóstico inicial, é comum a utilização de métodos de imagem como raios-X simples ou tomografia computadorizada por emissão de positrões (TEP/TC) (7). No raio-X, as lesões de MM têm uma aparência osteolítica perfurada, contudo pelo menos 50% do osso trabecular envolvido precisa de ser destruído para a deteção das lesões (15). O objetivo é utilizar técnicas mais sensíveis, como tomografia computadorizada ou TEP/TC, com a vantagem de detetar lesões com <5% de destruição trabecular. De facto, a presença de pelo menos uma lesão (> 5 mm de tamanho) indica MM.

A RM, idealmente de corpo inteiro, é uma técnica de imagem bastante sensível e específica para detetar a doença óssea e o envolvimento dos tecidos moles, usada em doentes com suspeita de MM mas com ausência de características de *CRAB* e em pacientes com GMSI. No entanto, as RM corporais não estão amplamente disponíveis e, como tal, a TEP/TC está a ser utilizada de forma mais generalizada, por ter a capacidade de detetar lesões extramedulares, ao contrário de outras técnicas de imagem (7). O número de lesões focais detetadas pela RM e sua atividade metabólica, determinada por TEP/TC, demonstraram estar associadas a doença de alto risco (15).

Tabela 3 – Procedimentos a efetuar no diagnóstico de mieloma múltiplo. Adaptado de (4).

Testes laboratoriais: <ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo com contagem diferencial• Eletrólitos• Creatinina• Lactato desidrogenase• Proteína C-reativa• β_2-microglobulina• Albumina• Eletroforese sérica do pico monoclonal• Quantificação de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD)• Cadeias leves livres séricas• Imunofixação
Testes urinários: <ul style="list-style-type: none">• Amostra urinária de 24 horas
Aspirado Medular: <ul style="list-style-type: none">• Mielograma• <i>FISH</i> (del13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), amplificação 1q21)
Radiografia: <ul style="list-style-type: none">• Pesquisa esquelética• Tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro• Ressonância Magnética (RM) de corpo inteiro ou TEP/TC• Densidade óssea

7.3.3.4 Manifestações clínicas

7.3.3.4.1 Doença óssea

Os principais sintomas de MM são anemia, lesão óssea, insuficiência renal e deficiência imunológica. A anemia, com fadiga associada, é a característica mais frequente, bem como a dor óssea associada à doença osteolítica. A hipercalecemia, relacionada com a doença óssea e insuficiência renal, pode exigir tratamento imediato. A disfunção do sistema imunitário resulta num maior risco de infeções. Todos estes sintomas geralmente melhoram com a resposta do doente à terapia (13).

Algumas das manifestações clínicas do MM advêm da própria doença, como por exemplo, hipercalecemia, dor óssea, insuficiência renal, anemia e infeção; ou das reações adversas relacionadas com o tratamento, que incluem mielosupressão, eventos

tromboembólicos venosos, neuropatia periférica, problemas gastrointestinais e cardiotoxicidade.

A dor óssea é o sintoma mais comum no MM, acometendo quase 70% dos doentes e é precipitada pelo movimento. Existem três causas principais que estão na origem destas lesões ósseas: proliferação das células tumorais, ativação dos osteoclastos que destroem o osso e supressão dos osteoblastos que formam o novo osso (3).

A destruição óssea conduz a lesões osteolíticas, fraturas patológicas, compressão da medula espinal, hipercalcemia e dor óssea. As lesões ósseas de natureza lítica ocorrem principalmente devido a um desequilíbrio entre os osteoblastos, que favorecem a formação óssea, e os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea; e à interação das células de MM com as células do microambiente medular, levando à libertação de citocinas, que lesam o osso (23). A lise óssea leva à mobilização substancial de cálcio dos ossos e consequente aumento dos níveis séricos de cálcio – hipercalcemia (3).

A atividade aumentada dos osteoclastos é mediada pelos fatores ativadores dos osteoclastos produzidos pelas células do MM (a atividade dos fatores ativadores dos osteoclastos pode ser mediada por várias citocinas, como a IL-1, a linfotóxina, o FCVE, o ativador do recetor do NF-Kb, fator inibidor dos macrófagos e fator de necrose tumoral (3). Desta forma, existe uma ameaça constante de hipercalcemia, hipercalcúria e hiperuricemia, devida à destruição esquelética, pois as células de MM estimulam os osteoclastos.

Por outro lado, as fraturas esqueléticas aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes.

As lesões ósseas localizadas podem-se expandir até ao ponto em que se palparam lesões expansivas, em especial no crânio, clavículas e esterno, e o colapso das vértebras pode ocasionar a compressão da medula espinal (23).

7.3.3.4.2 Insuficiência renal

A insuficiência renal ocorre em cerca de 25% dos doentes com MM (3). A hipercalcemia é a causa mais comum da insuficiência renal. Depósitos glomerulares de substância amiloide, hiperuricemia, infeções recorrentes, uso frequente de agentes anti-inflamatórios não esteróides para o controlo da dor, utilização de contraste iodado para técnicas de imagem, utilização de bifosfonatos e infiltração ocasional do rim por células de mieloma podem contribuir para a disfunção renal. Entretanto, a lesão tubular associada à excreção das cadeias leves está quase sempre presente. Normalmente, as cadeias leves são filtradas, reabsorvidas nos túbulos e depois catabolizadas. Com o aumento da quantidade de cadeias leves apresentadas aos túbulos, as células tubulares ficam

sobrecarregadas com essas proteínas, e a lesão tubular resulta diretamente dos efeitos tóxicos das cadeias leves (13).

O grau de insuficiência renal aguda ou crónica é avaliado através do aumento do nível sérico de creatinina, redução da taxa de filtração glomerular $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ e depuração da creatinina sérica $<50 \text{ mL/min}$ (23). Os pacientes com MM são suscetíveis a desenvolver insuficiência renal aguda em casos de desidratação (3).

O prognóstico de pacientes com insuficiência renal está fortemente ligado à sua reversibilidade. A sobrevivência mediana de pacientes com insuficiência renal reversível é semelhante à dos pacientes com função renal normal, enquanto os pacientes com insuficiência renal irreversível têm uma sobrevida média de menos de 6 meses (13).

7.3.3.4.3 Infeções

A suscetibilidade às infeções bacterianas é outro problema clínico bastante comum e uma das principais causas de morte entre os doentes. As mais comuns são as pneumonias e a pielonefrite, sendo os patogénios mais frequentes o *Streptococcus pneumoniae*, o *Staphylococcus aureus* e a *Klebsiella pneumoniae* nos pulmões, bem como a *Escherichia coli* e outros microrganismos Gram-negativos no trato urinário (23).

Várias causas contribuem para a maior suscetibilidade às infeções. Em primeiro lugar, os doentes com MM apresentam neutropénia e hipogamaglobulinémia difusa quando o componente M é excluído. A hipogamaglobulinémia está relacionada com a diminuição da produção e com o aumento da destruição dos anticorpos normais. Além disso, alguns doentes produzem uma população de células reguladoras circulantes em resposta ao mieloma capazes de suprimir a síntese de anticorpos normais (3).

Alguns agentes terapêuticos utilizados, como a dexametasona, suprimem a resposta imune e aumentam a suscetibilidade às infeções bacterianas e fúngicas, e o bortezomibe predispõe à reativação do herpes-vírus. Por conseguinte, o uso profilático de agentes antivirais é recomendado especialmente em pacientes transplantados.

A educação dos pacientes, no que diz respeito à notificação precoce de sinais ou sintomas de infeção, imunizações regulares, boas técnicas de lavagem de mãos, minimização do contacto com pessoas com infeções virais ou bacterianas activas, é de extrema importância. Os centros de controlo e prevenção de doenças têm recomendações específicas para a vacinação sazonal contra a gripe, bem como vacinação pneumocócica, em doentes com MM (23).

7.3.3.4.4 Anemia

A anemia normocítica e normocrômica ocorre em cerca de 70% dos doentes com MM (23). Está relacionada com a substituição da MO normal por células tumorais em expansão, com inibição da hematopoiese por fatores tumorais, com a produção reduzida de eritropoetina pelo rim e com os efeitos da terapia prolongada. Além disso, um grau leve de hemólise pode também contribuir para a anemia. Uma fração de pacientes maior que a esperada pode apresentar anemia megaloblástica em função da deficiência de folato ou vitamina B12. A granulocitopénia e a trombocitopénia são raras, exceto quando induzidas pela terapêutica. As anomalias da coagulação podem advir da falha das plaquetas revestidas por anticorpos, da interação do componente M com os fatores de coagulação I, II, V, VII ou VIII, anticorpos antifatores de coagulação; ou da lesão amiloide no endotélio (3).

7.3.3.4.5 Tromboembolismo venoso

O risco de tromboembolismo venoso aumenta em pacientes oncológicos, e os pacientes com neoplasia hematológica apresentam maior risco de trombose. Em pacientes com MM, a incidência de tromboembolismo venoso varia de 3-10% (13). Esta, é observada com o uso de talidomida, lenalidomida ou pomalidomida em combinação com dexametasona. O fenómeno de Raynaud e a redução da circulação poderão ocorrer se o componente M formar crioglobulinas, e as síndromes de hiperviscosidade podem surgir de acordo com as propriedades físicas do componente M (mais comum com as paraproteínas IgM, IgG3 e IgA). A hiperviscosidade é definida com base na viscosidade relativa do soro comparada com a da água. A viscosidade relativa normal do soro em comparação com a água é de 1,8. Os sintomas de hiperviscosidade surgem num nível superior a 4 centipoise, que em geral é alcançado com concentrações de paraproteínas de cerca de 40 g/L de IgM, 50g/L de IgG3 e 70 g/L de IgA (3).

7.3.3.4.6 Sintomas Neurológicos

Os sintomas neurológicos ocorrem numa minoria dos doentes com MM e podem ter muitas causas resultantes da progressão da doença ou da exposição prolongada a terapia neurotóxica (23). A hipercalcémia pode conduzir a letargia, fraqueza, depressão e confusão. A hiperviscosidade poderá levar a cefaleia, fadiga, falta de ar, exacerbação ou precipitação de insuficiência cardíaca, distúrbios visuais, ataxia, vertigem, retinopatia, sonolência e coma. A lesão e o colapso ósseos podem levar à compressão da medula espinal, dor radicular e incontinência fecal e urinária. A infiltração dos nervos periféricos por

substância amiloide pode ser uma causa de síndrome do túnel do carpo e outras mono e polineuropatias sensorimotoras (3). A neuropatia associada à GMSI e ao MM é mais frequentemente sensorial do que motora e está mais associada à IgM do que aos outros isotipos (13). Em mais de 50% dos pacientes com neuropatia, a proteína monoclonal IgM é direcionada contra a globulina associada à mielina. A neuropatia sensorial é também um efeito colateral da terapia com talidomida e bortezomibe (3).

7.3.3.4.7 Mielossupressão

A mielossupressão ocorre com bastante frequência em pacientes com MM e é um efeito colateral esperado em quase todas as terapias. Pode ter um impacto negativo no tratamento, no prognóstico clínico e na qualidade de vida do paciente e pode levar à redução de dose de terapias efetivas, atraso no tratamento ou cessação da terapia (23).

As características do paciente, como o número de comorbidades, o estado da doença (refractária ou recidiva) e tratamentos atuais ou anteriores (agentes de alquilação ou TACEH) devem ser considerados aquando da estratificação do risco de mielossupressão.

Os pacientes com celularidade limitada na MO, fibrose extensa, aplasias subjacentes ou malignidades secundárias têm uma capacidade reduzida para recuperar para uma hematopoiese normal e apresentam alto risco de mielossupressão.

7.3.3.5. Estadiamento e Prognóstico

Vários fatores, incluindo a presença de algumas anomalias citogenéticas e biomarcadores, podem atuar como fatores prognósticos em pacientes com MM (14).

Os biomarcadores citogenéticos devem ser avaliados na MO de todos os pacientes com MM; a deleção do cromossoma 17p e a translocação em t(4;14) são considerados os marcadores citogenéticos mais informativos em termos de mau prognóstico (7) e a coexistência de outras alterações genéticas pode agravar o perfil de risco, como as trissomias do cromossoma 3 ou 5, que tendem a piorar o prognóstico associado a del(17p) e t(4;14) (16). O alto índice proliferativo, os plasmócitos circulantes, o estado de desempenho e os altos níveis de lactato desidrogenase também estão associados a um mau prognóstico. Outros fatores que podem influenciar o prognóstico são a hipodiploidia pelo cariótipo, e outras translocações em t(14;16) e t(14;20) (24).

O Sistema de Estadiamento Internacional (ISS, *International Staging System*), em conjunto com as alterações citogenéticas, é o método mais amplamente utilizado para a avaliação de prognóstico (tabela 4) (15).

Tabela 4 – Critérios de estadiamento, segundo o Sistema de Estadiamento Internacional. LDH, lactato desidrogenase. Adaptado de (4).

Estadio	Sistema de Estadiamento Internacional	Sistema de Estadiamento Internacional Revisto <u>Todos os critérios devem constar:</u>
I	<ul style="list-style-type: none"> Níveis séricos de β_2-microglobulina < 3.5 mg/L Albumina sérica \leq 3.5g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis séricos de β_2-microglobulina < 3.5 mg/L Albumina sérica \leq 3.5g/dL Níveis normais de LDH Ausência de alterações citogenéticas de risco: t(4;14), t(14;16) ou del(17p)
II	Ausência de critérios que se enquadrem no estadio I ou III	Ausência de critérios que se enquadrem no estadio I ou III
III	<ul style="list-style-type: none"> Níveis séricos de β_2-microglobulina > 5.5 mg/L 	<u>Todos os critérios devem constar:</u> <ul style="list-style-type: none"> Níveis séricos de β_2-microglobulina > 5.5 mg/L Presença de alterações citogenéticas de risco: t(4;14) OU t(14;16) OU del(17p) OU níveis séricos elevados de LDH

A combinação dos níveis séricos de β_2 -microglobulina e albumina representam a base para o ISS, que distingue três subgrupos de pacientes com diferentes prognósticos (3).

Para criar uma medida de prognóstico mais robusta, o ISS foi revisto em 2015 e foram adicionadas medidas de risco genético (a presença de mutações t(4;14), t(14;16) e del(17p), juntamente com os níveis de LDH (15).

A β_2 -microglobulina é o fator isolado mais poderoso para prever a sobrevida e pode substituir o estadiamento. É uma proteína com o peso molecular de 11.000 daltons, que apresenta homologias com a região constante das Igs, que é a cadeia leve dos antígenos principais de histocompatibilidade do tipo I na superfície de todas as células. Os pacientes com níveis de β_2 -microglobulina < 0,004 g/L possuem sobrevida média de 43 meses, e os com níveis > 0,004 g/L possuem sobrevida média de apenas 12 meses (3).

Com o uso de terapia de alta dose (TAD) e com os novos agentes, o sistema de estadiamento de *Durie-Salmon* é incapaz de prever o prognóstico e, portanto, não é o mais utilizado (24).

7.3.3.6. Abordagem terapêutica atual

Antes do aparecimento de classes de fármacos como os imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e os inibidores do proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe) no início do século XXI, a esperança média de vida para pacientes com MM era cerca de 2-3 anos. O uso combinado destas duas classes de fármacos, bem como a contínua pesquisa de terapêutica eficiente para esta patologia, aumentaram a sobrevida em cerca de 5 anos (25).

Os objetivos iniciais da terapêutica incluem o controle rápido e efectivo do MM, reverter as complicações ou sintomas relacionados com a doença e permitir a colheita das células estaminais hematopoiéticas em pacientes que são elegíveis para TACEH (7).

Atualmente, a estratégia inicial de tratamento depende da elegibilidade do paciente ao TACEH e existem diferentes fármacos já disponíveis para pacientes elegíveis para transplante (Figura 5) (7).

No caso de GMSI, não há nenhuma intervenção terapêutica específica a implementar, contudo o acompanhamento anual ou menos frequente é adequado e deverão ser realizados a cada seis meses o hemograma completo, a eletroforese das proteínas séricas e o doseamento de creatinina e do cálcio (3). Um paciente com GMSI e polineuropatia severa será considerado para intervenção terapêutica se houver uma relação causal estabelecida, em especial na ausência de quaisquer outras causas potenciais para a neuropatia. A terapia pode incluir plasmaférese e ocasionalmente rituximabe em pacientes com GMSI IgM ou terapia semelhante ao MM naqueles com doença IgG ou IgA (3).

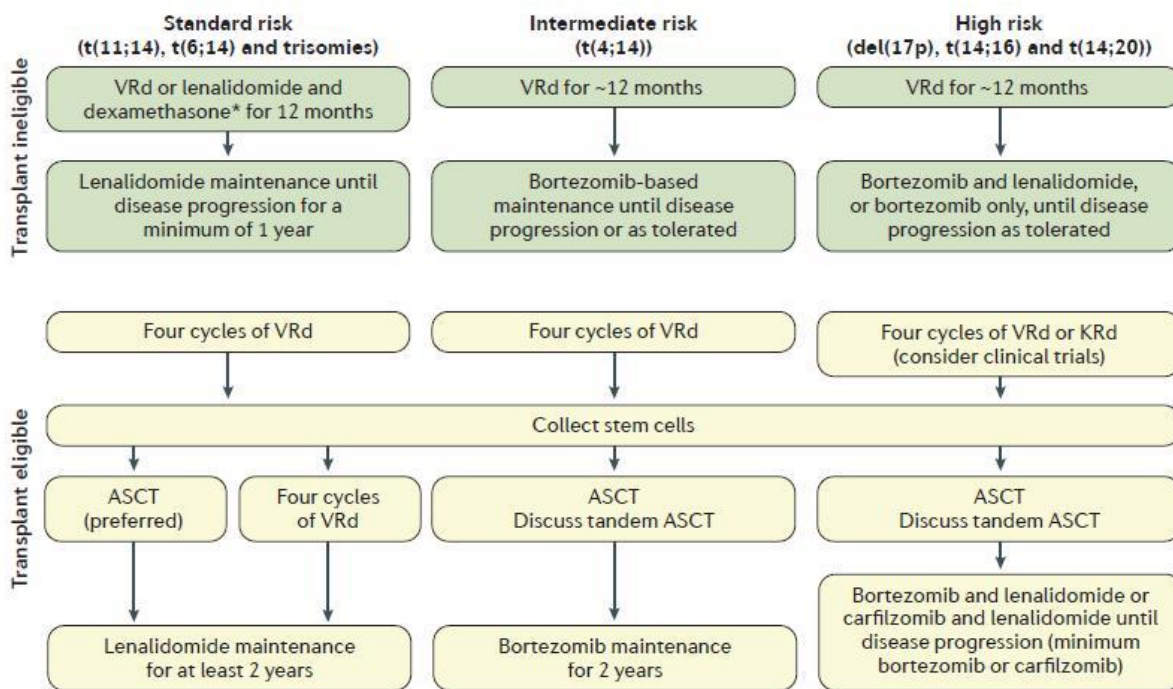
No caso de MMA, nenhuma intervenção terapêutica específica é indicada, embora a intervenção precoce com lenalidomida e dexametasona possa prevenir a progressão de MMA de alto risco para MM ativo. Atualmente, pacientes com MMA apenas necessitam de terapia antitumoral quando a doença se torna sintomática com o desenvolvimento de anemia, hipercalcémia, lesões ósseas líticas progressivas, disfunção renal ou infeções recorrentes (3).

Pacientes com MM sintomático e/ou progressivo necessitam de intervenção terapêutica. Essa terapêutica é feita de duas formas: terapia sistémica para controlar a progressão do mieloma e tratamento de apoio sintomático para prevenir a morbilidade grave causada pelas complicações da doença. O tratamento pode prolongar significativamente a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (26).

A terapia do MM inclui um regime de indução inicial seguido pela terapia de

consolidação e/ou manutenção e, nalguns casos, pelo controle da doença recorrente ou refratária. A terapia é principalmente orientada pela idade e pelas comorbilidades do paciente, que poderão afetar a sua capacidade de se submeter a um tratamento de alta dose e a um transplante de MO (3).

Tabela 5 – Estratégia de tratamento do mieloma múltiplo depende da elegibilidade do paciente ao transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. ASCT, autologous stem-cell transplantation; VRd, velcade (bortezomibe) em combinação com revlimid (lenalidomida) e dexametasona, KRd, kyprolis (carfilzomibe), revlimid (lenalidomida) e dexametasona. Retirado de (3).



A combinação de um inibidor de proteassoma com um fármaco imunomodulador é actualmente uma das abordagens mais eficazes em pacientes com MM recentemente diagnosticados. De facto, o uso de bortezomibe em combinação com lenalidomida e dexametasona é considerado o tratamento inicial de escolha para todos os pacientes que são capazes de tolerar uma terapêutica polifarmacológica (7). A combinação de lenalidomida, bortezomibe e dexametasona alcançou uma taxa de resposta próxima de 100% e uma taxa de resposta completa de 30%, tornando-a um dos regimes de indução preferidos nos pacientes elegíveis para transplante (3). Outras combinações semelhantes de três fármacos (bortezomibe, talidomida e dexametasona ou bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) também alcançaram uma taxa de resposta >90%.

Em pacientes não candidatos ao TACEH devido à idade fisiológica > 70 anos, a

problemas cardiopulmonares significativos ou a outras comorbilidades; as mesmas combinações de dois ou três fármacos já descritas são consideradas como padrão de tratamento como terapia de indução, baseando-se principalmente no melfalano e na prednisona (3). Estudos demonstraram que a combinação de bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona mostrou excelente tolerabilidade e altas taxas de eficácia em vários ensaios de fase II. Num estudo de fase III, o bortezomibe, a ciclofosfamida e a dexametasona foram comparados com bortezomibe, talidomida e dexametasona em pacientes elegíveis para TACEH e demonstraram taxas de resposta inferiores, mas uma incidência reduzida de neuropatia clinicamente relevante (7).

Anteriormente, era usado um tratamento de pulsos intermitentes de melfalano (M), um agente alquilante, com prednisona (P) (MP; melfalano, 0,23 mg/Kg por dia, e prednisona, 1 mg/kg por dia, durante 4 dias) a cada 4 a 6 semanas. Entretanto, uma série de estudos associou novos agentes à combinação de MP e registaram-se respostas e sobrevidas superiores. Em pacientes com idade > 65 anos, a combinação de talidomida (T) com MP obteve maiores taxas de resposta e sobrevida global, quando comparada com a terapia isolada com MP. Da mesma forma, foi observado um aumento significativo na resposta (71 vs. 35%) e na sobrevida global (sobrevida em três anos de 72 vs. 59%) com a combinação de bortezomibe e MP, quando comparado com o uso isolado de MP. A adição de lenalidomida (L) à combinação MP, seguida por manutenção com L, também prolongou a sobrevida livre de progressão, quando foi mais uma vez comparada à terapia isolada com MP.

Essas combinações de novos agentes com MP também atingiram altas taxas de resposta completa (MPT, cerca de 15%; MP mais bortezomibe, cerca de 30%; MP mais L, cerca de 20% e MP isolada cerca de 2-4%).

Embora as combinações de MP com os novos agentes representem uma alternativa para esses pacientes, a maioria dos estudos favorece a terapia contínua com regimes sem MP (p.ex., lenalidomida mais dexametasona) devido ao perfil de segurança prolongado e à eficácia (3).

Em pacientes candidatos ao TACEH, os agentes alquilantes, como o M, devem ser evitados, pois lesam as células estaminais hematopoiéticas, levando à diminuição da capacidade de colheita dessas células para o transplante (3).

A TAD e a consolidação/manutenção representam a prática corrente na maioria dos pacientes elegíveis. Estudos randomizados, comparando a terapia com M em dose-padrão e a TAD com suporte de célula estaminal hematopoiética, mostraram que a TAD alcançou taxas elevadas de resposta global, com até 25 a 40% de respostas completas adicionais e sobrevida global prolongada sem progressão da doença. Embora duas terapias de altas doses sucessivas (transplantes duplos) sejam mais eficientes do que uma única

TAD, o benefício apenas é observado na subpopulação de pacientes que não alcançou uma resposta parcial completa ou muito boa ao primeiro transplante, o que é raro. Além disso, um estudo randomizado não conseguiu provar qualquer diferença significativa na sobrevida global entre o transplante precoce após a terapia de indução *versus* o transplante tardio na fase de recorrência. Esses dados fornecem uma opção para se retardar o transplante, em especial com a disponibilidade de um número maior de agentes e respectivas combinações (3).

O TACEH foi introduzido como uma abordagem de consolidação no MM há mais de duas décadas e demonstrou proporcionar maior sobrevivência global em vários ensaios (27). Para se preparar para o TACEH, os pacientes passam por uma colheita de células estaminais do sangue periférico com o suporte do factor de crescimento dos granulócitos com ou sem quimioterapia, seguido de condicionamento mieloablativo e re-infusão de células estaminais colhidas. Normalmente, o TACEH é proposto após 4-6 ciclos de terapia inicial (isto é, terapia de indução) e demonstrou melhorar a resposta (28).

Inevitavelmente, os pacientes com MM acabam por desenvolver resistências aos agentes terapêuticos disponíveis e cada vez mais se verificam recidivas da doença. À medida que os pacientes passam por múltiplas recaídas, a eficácia dos regimes refratários é mais reduzida, o que está associado a uma redução da duração das respostas (29). Essa redução na eficácia é impulsionada pela crescente complexidade genômica dos tumores e pela aquisição de mutações e alterações epigenéticas, destacando-se a necessidade de novas classes de medicamentos com diferentes mecanismos de ação (30).

Os pacientes não precisam reiniciar imediatamente a terapia. Os fatores que indicam que a terapêutica deverá ser iniciada incluem, pacientes com doença de alto risco, aumento rápido dos níveis de proteína monoclonal, níveis séricos elevados de CLL e pacientes que apresentam complicações neurológicas (31).

O mieloma refratário pode ser tratado com vários agentes, como a L e/ou o bortezomibe. Estes agentes, em combinação com a dexametasona (D), podem atingir uma taxa de resposta parcial de até 60% e uma taxa de resposta completa de 10 a 15% em pacientes com doença recorrente. A combinação de bortezomibe e doxorubicina lipossomal é ativa no mieloma recorrente. A T, caso não tenha sido utilizada como terapia inicial, pode alcançar respostas em casos refratários. O inibidor de proteassoma de segunda geração carfilzomibe e o agente imunomodulador pomalidomida mostraram-se eficazes no MM recorrente, mesmo no MM refratário à lenalidomida e ao bortezomibe. O M em altas doses e o TACEH, se não tiverem sido usados mais cedo, também apresentam atividade como terapia de salvamento em pacientes com doença refratária (3).

Um estudo retrospectivo demonstrou que a esperança média de vida após

recidiva da doença, com tratamento anterior com L e bortezomibe, é de apenas 9 meses. Novas classes de fármacos mais eficientes são cruciais para melhorar o prognóstico da doença (25).

O uso de anticorpos monoclonais direcionados contra os antígenos específicos das células tumorais é uma nova modalidade de tratamento em pacientes com MM refratário que tem sido utilizada nas últimas duas décadas para pacientes com linfomas de células B. Em 2015, foram aprovados dois anticorpos monoclonais para esta situação: elotuzumabe e daratumumabe, representando um novo guia terapêutico para pacientes em que o tratamento anterior falhou.

A terapia de apoio às complicações inerentes à doença pode ser tão importante quanto o tratamento antitumoral primário. A hipercalcemia responde bem a bisfosfonatos, glicocorticóides, hidratação e raramente necessita de calcitonina. Os bisfosfonatos (p.ex., 90 mg de pamidronato ou 4 mg de zoledronato uma vez mensalmente) reduzem a reabsorção óssea osteoclástica, preservam o estado de desempenho e a qualidade de vida, diminuem as complicações relacionadas com os ossos e podem, também, apresentar efeitos antitumorais. Os tratamentos visando o fortalecimento do esqueleto, como fluoretos, cálcio e vitamina D, com ou sem androgênios, foram sugeridos, mas não possuem eficácia comprovada.

A deteriorização iatrogénica da função renal pode ser prevenida por meio da ingestão hídrica elevada, para prevenir a desidratação, e pelo aumento da excreção das cadeias leves e do cálcio (13).

Embora o *pneumococo* seja um patógeno temido em pacientes com mieloma, as vacinas antipneumocócicas polissacarídicas podem não deflagrar resposta humoral. A administração profilática de preparações intravenosas de γ -globulina é usada nos casos de infecções graves recorrentes. A profilaxia crónica com antibióticos orais não se justifica.

Os pacientes que manifestam sintomas neurológicos nos membros inferiores, dor intensa localizada no dorso ou problemas de controle intestinal ou vesical podem necessitar de RM e radioterapia local de emergência e glicocorticóides, caso seja identificada compressão da medula. A maioria das lesões ósseas responde a analgésicos e à terapia sistémica, mas algumas lesões dolorosas podem responder mais rapidamente à radioterapia localizada. A anemia associada ao mieloma pode responder à eritropoetina em conjunto com os hematínicos (ferro, folato, cobalamina). A patogénese da anemia deve ser determinada, e o tratamento específico deve ser instituído assim que possível (32).

Os critérios de resposta ao tratamento foram desenvolvidos pelo *IMWG* e basearam-se nos resultados das punções da MO e na avaliação laboratorial das proteínas monoclonais no soro e/ou urina. Estes incluíram definições para resposta completa rigorosa,

resposta completa, resposta parcial muito boa, resposta parcial, resposta mínima, doença estável e doença progressiva (15).

7.3.3.6.1. Perspetivas futuras

A sobrevida global média dos pacientes com mieloma é de 7 a 8 anos, com subpopulações de pacientes mais jovens sobrevivendo por mais de 10 anos.

As principais causas de morte são o mieloma progressivo, a insuficiência renal, a septicémia ou a mielodisplasia relacionadas com a terapêutica. Cerca de 25% dos pacientes morrem de enfarto de miocárdio, doença pulmonar crónica, diabetes ou acidente vascular encefálico, e de doenças relacionadas mais com a idade do paciente do que com o tumor (33).

Atualmente, têm vindo a ser feitos avanços substanciais no sentido de controlar e possivelmente curar esta patologia, apostando no progresso do tratamento do MM e consequentemente, tem-se observado uma melhoria significativa na sobrevida dos pacientes. A aplicação de tecnologias genómicas inovadoras permitiu uma melhor compreensão da biologia subjacente, o que possibilitou a individualização de terapias (34). Contudo, muito trabalho ainda precisa de ser feito, já que a maioria dos pacientes continua a ter recidivas da doença e uma minoria substancial continua a ter pouco benefício com os avanços recentes.

Quase um quarto dos pacientes com MM atinge uma curta duração das respostas ao tratamento com alguns dos regimes terapêuticos mais efetivos e possui uma média de sobrevivência global de cerca de 3 anos. Embora alguns dos fatores prognósticos conhecidos, como as anormalidades genómicas, possam prever o curso clínico, uma proporção substancial desses pacientes não possui características identificáveis de alto risco no diagnóstico. Como tal, é necessário fazer mais trabalho para identificar esses pacientes com antecedência, de modo que abordagens terapêuticas mais recentes e diferentes possam ser estudadas. Alguns passos iniciais foram feitos, revelando traços de expressão génica específicos que identificam pacientes de alto risco e painéis de mutação que podem avaliar novas mutações (35).

O trabalho contínuo nesta área precisará de abordar o microambiente tumoral em pacientes com MM e a sua contribuição para o fenótipo clínico da doença. Em particular, o perfil imunológico dos pacientes pode ter um papel crucial no comportamento clínico, uma hipótese que é fortemente apoiada pelo sucesso das terapias baseadas na imunidade. As tecnologias emergentes, como o sequenciamento de célula única e a citometria de fluxo, podem desempenhar um papel importante na contribuição individual dos diferentes tipos de células. Compreender esses fatores também ajudará a desenvolver estratégias de tratamento específicas para esses pacientes, onde as abordagens atuais continuam a falhar.

Um dos maiores avanços terapêuticos no MM centra-se na introdução de terapias imunes, incluindo anticorpos monoclonais, inibidores de pontos de controle e terapias baseadas em células T (25). O daratumumabe, um anticorpo monoclonal que alveja a CD38 na superfície celular do MM, tem, em combinação com fármacos imunomoduladores ou inibidores do proteassoma, resultado em doença mínima residual negativa em pacientes com recidivas (36).

Os avanços na terapia também mostraram as desvantagens dos critérios de resposta, que se limitam a medir os níveis de proteína monoclonal e a avaliar a MO usando testes de baixa sensibilidade (37).

O *IMWG* reviu os critérios uniformes de resposta para incluir as definições de doença mínima residual (DMR) no MM, que podem ser testadas usando sequenciamento ou abordagens baseadas em técnicas de citometria de fluxo (37).

O exame da MO e da imagem da TEP/TC foram incorporadas nos critérios para descartar a presença de doença extramedular. Estão a ser feitos progressos na quantificação de células circulatórias de MM, bem como de DNA livre de células tumorais. Embora a relação entre DMR e a sobrevivência seja clara há algum tempo, na clínica, o uso foi limitado ao prognóstico. A próxima geração de ensaios clínicos irá debruçar-se nesta questão, se tomar uma decisão clínica com base no estatuto de DMR, como mudar a terapia, intensificar a terapia ou interromper a terapia, irá alterar os resultados.

Uma área que vai ver progressos substanciais na próxima década é o conceito de intervenção precoce. Durante décadas, temos tido conhecimento dos estádios precursores do MM, incluindo GMSI, que tem um alto risco de transformação no MM ativo. Por várias razões, incluindo a toxicidade farmacológica, o custo, o efeito sobre a qualidade de vida e, mais importante, a falta de benefício de sobrevivência para o tratamento precoce, a intervenção terapêutica foi instituída apenas para o desenvolvimento de características do *CRAB*. Com a revisão mais recente dos critérios de diagnóstico *IMWG*, a presença de biomarcadores que prevêm um alto risco de progressão (cerca de $\geq 80\%$ em 2 anos) foi adicionada ao critério de definição de mieloma, passando assim a barreira de tratamento de indivíduos assintomáticos (37). A crescente disponibilidade de medicamentos seguros e altamente eficazes e os estudos que demonstraram uma melhoria na sobrevida global em pacientes com GMSI de alto risco, após o tratamento precoce, criaram imenso interesse em explorar abordagens de tratamento precoce (38).

O conceito de intervenção precoce para prevenir a progressão da GMSI para MM também levantou a hipótese de que, juntamente com o uso de combinações intensivas de múltiplos fármacos que são usados na doença ativa, pode fornecer uma oportunidade realista na erradicação do clone maligno e, potencialmente, curando a doença.

Ensaio clínico estão a ser projetados no sentido de responder a esta questão, porém, demorará muito para chegar a conclusões.

Alguns pacientes não sobrevivem à doença recaída, para os quais novas opções terapêuticas são essenciais.

Alguns estudos em curso tentam desvendar o mecanismo de resistência aos medicamentos e identificar novas classes farmacológicas mais eficazes. Novas classes terapêuticas estão em investigação clínica, incluindo inibidores seletivos de histona desacetilase, imunoterapia e fármacos que visam as vias metabólicas alteradas. O sucesso contínuo dependerá de uma abordagem multifactorial centrada na cura da doença, ao mesmo tempo que se desenvolve novas opções de tratamento, direccionadas à fisiopatologia da doença.

8. Materiais e métodos de pesquisa

A literatura foi pesquisada usando o PubMed e livros selecionadas das bibliotecas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL) e da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL). Cada banco de dados foi pesquisado usando o termo médico "multiple myeloma" mais o operador booleano 'and' combinado individualmente com o seguinte: "*diagnostic*", "*treatment*", "*therapeutic agents*" e "*ASCT*". Uma vez que é um tema bastante abrangente e em constante inovação, a pesquisa foi restrita ao período compreendido entre 2012 e 2017 e a artigos editados na língua inglesa. Inicialmente, a pesquisa deu um total de 24.720 artigos. Com a evolução do trabalho, foram sendo adicionados termos mais específicos, juntamente com o termo médico inicial e foram filtrados os artigos que apresentavam aspetos mais relevantes.

9. Resultados e Discussão

Dadas as excelentes taxas de resposta com os novos agentes terapêuticos, o papel do TACEH como terapia de rotina em todos os pacientes elegíveis foi questionada. A questão de realizar o TACEH numa fase mais precoce ou tardia, nesta era dos novos agentes, foi investigada numa série de estudos randomizados. Num dos ensaios, o *Intergroupe Francophone du Myélome* juntamente com o *Dana-Farber Cancer Institute* tratou os pacientes elegíveis ao transplante com três ciclos de indução de L, D e bortezomibe, seguido de TACEH numa fase precoce num dos grupos versus TACEH numa fase tardia no outro grupo. Os resultados preliminares do grupo *Intergroupe Francophone du Myélome* indicaram um benefício de sobrevivência livre de progressão para os pacientes submetidos a um ASCT precoce, embora sem vantagem em termos de tempo de sobrevida.

Em conclusão, o benefício em termos de sobrevivência livre de progressão dado por um TACEH precoce, mesmo após a terapêutica de indução com os novos agentes terapêuticos, foi uniformemente demonstrado em múltiplos estudos randomizados, confirmando o papel benéfico do TACEH precoce (27).

Num artigo recente, *Leukemia & Lymphoma*, Sun et al., demonstrou-se a continuação na melhoria da sobrevivência em MM nas últimas três décadas, o que confirma a magnitude do sucesso alcançado e expõe algumas realidades perturbadoras sobre o impacto do status socioeconómico na sobrevida dos pacientes. Foi analisada uma grande amostra de mais de 33.000 pacientes diagnosticados entre 1981 e 2010, e a taxa de sobrevivência nas populações mais pobres foi inferior (34,8%) comparativamente às populações mais abastadas (44,2%), indicando que os pacientes com MM pertencentes a um nível económico inferior não beneficiaram completamente dos avanços tecnológicos, quer nos métodos de diagnóstico quer nas novas opções terapêuticas (39).

O progresso terapêutico no MM acarretou um impacto financeiro significativo, tanto para os pacientes, como para a sociedade. A maioria dos novos medicamentos que foram aprovados para MM, nos últimos anos, custam mais de \$100.000, por ano, de terapia. O custo acumulado do tratamento pode chegar aos \$500.000, incluindo terapêutica de indução, consolidação e manutenção. Como esta proporção provavelmente continuará a aumentar à medida que os pacientes têm uma esperança de vida maior e vão consumir uma maior parcela dos recursos com os cuidados de saúde, é cada vez mais importante realizar avaliações económicas para identificar a classe terapêutica mais adequada e com a melhor relação efectividade/custo (40).

10. Conclusões e perspectivas futuras

Nos últimos anos, verificaram-se grandes avanços na compreensão e gestão do MM que, por sua vez, levaram a resultados de sobrevivência sem precedentes, para os pacientes. Os critérios de diagnóstico e de resposta à terapêutica foram revistos recentemente. A compreensão da evolução clonal permitiu explorar as escolhas terapêuticas mais adequadas para os pacientes. As taxas de resposta à indução inicial com terapias modernas contendo inibidores de proteassoma e imunomoduladores fizeram dessa abordagem o padrão global para o tratamento inicial (27).

Com vários novos agentes terapêuticos aprovados para o MM nos últimos anos e muitos agentes promissores em desenvolvimento é, sem dúvida, um momento positivo para esta malignidade hematológica, geralmente incurável (39).

Um dos principais factores para o declínio da mortalidade tem sido a adopção do TACEH, que tem sido o principal suporte da terapia há mais de 2 décadas. No entanto, quase todos os pacientes recidivam após o transplante e as estratégias actuais concentram-se na melhoria da sobrevivência livre de progressão, utilizando terapias de consolidação após o TACEH (27).

Os ensaios atuais visam melhorar os componentes de indução e manutenção com a adição de anticorpos monoclonais ou inibidores de proteassoma de nova geração. É claro que a heterogeneidade multiclonal de MM requer abordagens multi-direcionadas, para efetuar uma remissão ou cura duradoura (27).

Os métodos de SNG, sequenciação do exoma e sequenciação completa do genoma contribuíram para uma melhor compreensão da complexidade da heterogeneidade intraclonal de MM. Centenas de novos genes têm sido descobertos graças à técnica de SNG, contudo apenas alguns foram estabelecidos como marcadores de diagnóstico, prognóstico e tratamento (14). Com o aumento da informação genómica, os cientistas e clínicos precisarão de identificar as mutações mais significativas em detrimento das milhares de mutações passageiras. Novas pesquisas envolvendo tamanhos de amostra maiores focados na variação genómica no MM são sugeridas em várias revisões científicas (14).

Sabe-se agora que um maior número de mutações genómicas está associada a uma sobrevivência mais baixa. A colheita da MO deve ocorrer durante o tratamento, uma vez que a heterogeneidade intraclonária mostrou estar presente em cada etapa de MM. Por esta razão, muitos cientistas sugeriram o uso de tratamentos multidirecionados para erradicar os clones variantes e os subclones (41).

11. Referências Bibliográficas

1. Janeway, Charles A.; Travers, Paul; Walport, Mark; Shlomchik MJ. *Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença*, 6ª edição, *ARTMED*. 2007, 14-28.
2. Paul, W. *Fundamental Immunology*, 5ª edição, *Lippincott Williams & Wilkins*. 2003, 203-252.
3. Kasper, D.L.; Fauci, A.S.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.; Jameson, J.L.; Loscalzo, J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19ª edição, *McGraw Hill Education*. 2015,1018-1027.
4. González, D.; Van Der Burg, Mirjam; García-Sanz, Ramón; A. Fenton, James; W. Langerak, Anton; González, M; Dongen, Jacques *et al.* Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2016, 110, 3112-3122.
5. Lichtman, Marshall A.; Beutler, Ernest; Kipps TJ. *et al.* *Williams Hematology*, 7ª edição, *McGraw Hill Medical*. 2006, 1488-1524.
6. Lemieux-Blanchard, É. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Biological Treatments: What Should We Do? *Joint Bone Spine*. 2017, 17, 297-319.
7. Kumar, S.; Rajkumar, V; Kyle, R; Van Duin, M.; Sonneveld, P. *et al.* Multiple myeloma. *Nature Publishing Group*. 2017, 3, 1-20.
8. Sigurdardottir, E.; Turesson, I. *et al.* The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *Journal American Medical Association*. 2015, 1, 168-174.
9. Mateos, M.V.; González-Calle V. Smoldering Multiple Myeloma: Who and when to treat. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017, 17, 2152-2650.
10. Mateos, M.V.; Landgren, O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. *Journal American Medical Association*. 2016, 1, 1-30.
11. Shead, D.; Hanisch, L.; Marlow, L.; Clarke, R.; Kidney, S. Multiple Myeloma. *NCCN Guidelines*. 2016, 1, 1-86.
12. Lee, R. *et al.* *Wirtrobe's Clinical Hematology*, 10ª edição, 1998, 2631-2664.

13. Gay, F.; Palumbo, A. Management of disease and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Humana Press*. 2010, 27, 43-52.
14. Weaver, C.; Tariman, J. Multiple Myeloma Genomics: A Systematic Review. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017, 1, 1-17.
15. Brigle, K.; Rogers, B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017, 1, 1-12.
16. Chretien, M.; Corre, J; Lauwers-Cances, V.; Magrangeas, F.; Cleyne, A.; Yon, E. *et al.* Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*. 2016, 126, 2713-2720.
17. Morgan, G.J.; Walker, B.A.; Davies, F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Publishing Group*. 2012, 12, 335-348.
18. Rajkumar, S.V.; Gupta, V.; Fonseca, R.; Dispenzieri, A.; Gonsalves, WJ; Larson, D. *et al.* Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013, 27, 1738-1744.
19. Bianchi, G.; Munshi, N.C. Pathogenesis beyond the cancer clones in multiple myeloma. *Blood*. 2016, 125, 3049-3059.
20. Keats, J.; Derome, M.; Yesil, J.; Auclair, D.; Lonial, S.; Cho, H.J. *et al.* Integrative network analysis identifies novel drivers of pathogenesis and progression in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2017, 1-37.
21. Lewis, H. Postgraduate Haematology, 3ª edição, 1990, 474-500.
22. Dimopoulos, M.; Kyle, R.; Fermand, J.; Rajkumar, S.V.; Miguel, J.S.; Chanan-khan, A. *et al.* Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2014, 117, 4701-4705.
23. Bertolotti, P.; Pierre, A.; Rome, S.; Faiman, B. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017, 1, 1-16.
24. Smith, D.; Yong, K. Advances in understanding prognosis in myeloma. *British Journal of Haematology*. 2016, 1-14.

25. Sherbenou, D.W.; Mark, T.M.; Forsberg, P. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: A New Wave of the Future. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017, 1-34.
26. Mailankody, S.; Korde, N.; Lesokhin, A.M.; Lendvai, N.; Hassoun, H. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015, 12, 286-295.
27. Hari, P. Recent Advances in Understanding Multiple Myeloma. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017, 1-18.
28. Ribakovsky, E.; Genuardi, M.; Cafro, A.; Marcatti, M.; Catalano, L.; Offidani, M. *et al.* Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2014, 371, 895-905.
29. Sk, Kumar; JR, Michael; Fk, Buadi *et al.* Phase 1b trial of atacicept , a recombinant protein binding BLYS and APRIL, in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2012, 26, 841-844.
30. Keats, J.J.; Chesi, M.; Egan, J.B.; Garbitt, V.M.; Palmer, S.E.; Braggio, E. *et al.* Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012, 1, 1-34.
31. Gonsalves, W.I.; Rajkumar, S.V.; Gertz, M.A. *et al.* Clinical course and outcomes of patients with multiple myeloma who relapse after autologous stem cell therapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2016, 1, 1-3.
32. Snowden, J.A.; Ahmedzai, S.H.; Ashcroft, J.; Littlewood, T.; Low, E. *et al.* Guidelines for supportive care in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2011, 154, 76-103.
33. Terpos, E.; Kleber, M.; Engelhardt, M.; Zweegman, S.; Gay, F.; Kastiris, E. *et al.* European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications Bone disease. *Haematologica*. 2015, 100, 1254-1266.
34. Walker, B.A.; Boyle, E.M.; Wardell, C.P.; Murison, A.; Begum, D.B.; Dahir, N.M. *et al.* Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, 1, 1-12.
35. González-Calle, V.; Keane, N.; Braggio, E.; Fonseca, R. Precision medicine in myeloma: Challenges in defining an actionable approach. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017, 1-32.

36. Minnema, M.C.; Lassen, U.; Krejcik, J.; Palumbo, A.; Basse, L. *et al.* Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2015, 1, 1-13.
37. Kumar, S.; Paiva, B.; Anderson, K.C.; Durie, B.; Landgren, O.; Moreau, P. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2016, 17, 328-346.
38. Paiva, B.; Mateos, V.; Sanchez-abarca, L.I.; Puig, N.; Corchete, L.A.; Hernandez, M.T. *et al.* Immune status of high-risk smoldering multiple myeloma patients and its therapeutic modulation under LenDex: a longitudinal analysis. *Blood*. 2016, 127, 1151-1163.
39. Chakraborty, R.; Gertz, M.A. Will we be able to afford a cure in multiple myeloma? *Leukemia & Lymphoma*. 2017, 1-3.
40. Chen, Y.; Lairson, D.R.; Chan, W.; Huo, J.; Du, X.L. Cost-Effectiveness of Novel Agents in Medicare Patients with Multiple Myeloma: Findings from a U.S. Payer's Perspective. *Academy of Managed Care Pharmacy*. 2017, 23, 831-843.
41. Peterson, E.A.; Bauer, M.A.; Chavan, S.S.; Ashby, C.; Weinhold, N.; Heuck, C.J. *et al.* Enhancing cancer clonality analysis with integrative genomics. *BMC Bioinformatics*. 2015, 16, 1-17.