

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Mieloma Múltiplo
Diagnóstico e Terapêutica. Novos Marcadores
da Doença

Ana Margarida Murteira Damásio Boieiro Cotovio

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Mieloma Múltiplo
Diagnóstico e Terapêutica. Novos Marcadores da
Doença**

Ana Margarida Murteira Damásio Boieiro Cotovio

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

**Orientador: Professora Auxiliar Maria Leonor Ferreira Estevão
Correia**

2020

I. Resumo

O mieloma múltiplo é uma doença hemato-oncológica, em que ocorre proliferação de células plasmáticas malignas na medula óssea, tendo como consequência o surgimento de uma proteína monoclonal na corrente sanguínea e/ou na urina. A sua incidência é superior em indivíduos afro-americanos e do sexo masculino. A sua etiologia ainda permanece desconhecida, apesar de existirem alguns fatores associados ao seu aparecimento e desenvolvimento.

A presença de alterações genéticas pode ser importante na fisiopatologia do mieloma múltiplo e o microambiente da medula óssea é determinante na mediação da sobrevivência e da proliferação das células plasmáticas malignas, bem como na mediação da resistência à terapêutica e à angiogênese. As principais manifestações clínicas apresentadas pelos doentes são a anemia, a doença óssea, a insuficiência renal, o aumento do cálcio sanguíneo e uma maior predisposição para infecções.

O diagnóstico do mieloma múltiplo baseia-se numa avaliação clínica e laboratorial e requer a presença de, pelo menos, um evento definidor de mieloma, para além de plasmocitose medular clonal $\geq 10\%$ ou plasmocitoma ósseo ou extra-medular, comprovado através de biópsia.

Tal como acontece noutras doenças oncológicas, no mieloma múltiplo a sobrevivência depende das características do doente, da carga e da biologia da doença, assim como da resposta à terapêutica. Esta sobrevivência tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, não só pela disponibilidade de melhores técnicas de diagnóstico, como também pela incorporação do transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas e pela aprovação de novos agentes terapêuticos. Apesar disto, a doença ainda permanece incurável, pelo que muita investigação continua a existir nesta área, quer ao nível de novos biomarcadores, que sejam úteis no diagnóstico e no prognóstico, quer ao nível de novas abordagens terapêuticas. Neste sentido, a imunoterapia, mais especificamente a terapêutica com *chimeric antigen receptor-T cells*, mostra-se muito promissora, com resultados nunca antes observados com qualquer outra abordagem podendo, no futuro, vir a constituir uma alternativa em doentes para os quais todas as terapias atuais disponíveis já não são eficientes.

Palavras-chave: mieloma múltiplo; fisiopatologia; diagnóstico; abordagem terapêutica

I. Abstract

Multiple myeloma is a hematological disease, in which the proliferation of malignant plasma cells occurs in the bone marrow, resulting in the appearance of a monoclonal protein in the blood and/or urine. The incidence is higher in african american and male individuals. The etiology remains unknown, although there are some factors associated with its appearance and development.

The presence of genetic changes can be important in the pathophysiology of multiple myeloma and the bone marrow microenvironment is decisive in mediating the survival and proliferation of malignant plasma cells, as well as in mediating resistance to therapy. The main clinical manifestations presented by patients are anaemia, bone disease, renal failure, hypercalcemia and an increased predisposition to infections.

The diagnosis of multiple myeloma is based on a clinical and laboratory evaluation and requires the presence of, at least, one myeloma defining event, in addition to clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy proven bone or extramedullary plasmacytoma.

As in other cancer diseases, survival in multiple myeloma depends on the patient's characteristics, disease burden and biology, as well as response to therapy. This survival has been increasing over the last few years, not only due to the availability of better diagnostic techniques, but also due to the incorporation of autologous hematopoietic stem cell transplantation and to the approval of new therapeutic agents. Despite this, multiple myeloma still remains an incurable disease and research continues to exist in this area, in terms of new biomarkers, which are useful both in diagnosis and prognosis, and in terms of new therapeutic approaches. In this sense, immunotherapy, more specifically, therapy with chimeric antigen receptor-T cells, is very promising, with results never seen before with any other approach, and may, in the future, become an alternative in patients for whom all current therapies available are no longer effective.

Keywords: *multiple myeloma; pathophysiology, diagnosis; therapeutic approach*

Agradecimentos

Chegada ao fim mais uma etapa no meu percurso acadêmico, quero deixar aqui o meu agradecimento a todos os que fizeram parte dele.

À minha família, o meu sincero obrigada, por acreditarem em mim, me motivarem e apoiarem incondicionalmente.

Aos meus amigos, por fazerem desta difícil caminhada, algo mais alegre e suave.

Por último, e não menos importante, à minha orientadora, Professora Doutora Leonor Correia, por todo o apoio e disponibilidade demonstrados, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

II. Abreviaturas

AcMc - Anticorpo monoclonal

AI - Agentes imunomoduladores

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

BCMA - *B-cell maturation antigen*

Bor - Bortezomib

C - Ciclofosfamida

Car - Carfilzomib

CAR-T cells – *Chimeric antigen receptor-T cells*

CCND1 - *Cyclin D1*

CCND3 - *Cyclin D3*

CEH - Células estaminais hematopoiéticas

CEMO - Células do estroma da medula óssea

CEP - Células endoteliais progenitoras

CLL - Cadeias leves livres

CP – Célula/s plasmática/s

CRAB – *calcium elevation, renal insufficiency, anaemia, bone disease*

CXCL12 - *CXC-chemokine ligand 12*

CXCR4 - *CXC chemokine receptor type 4*

D - Dexametasona

Dara – Daratumumab

DNA - *Deoxyribonucleic acid*

E- Elotuzumab

EC – Ensaio Clínico

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

EDM - Eventos definidores de mieloma

FCT- β - Fator de crescimento transformador- β

FCVE - Fator de crescimento vascular endotelial

FDA - *Food and Drug Administration*

FGFR-3 - Fibroblast growth factor receptor 3

FISH - *Fluorescent in situ hybridization*

GMSI – Gamapatia monoclonal de significado indeterminado

I – Ixazomib

Ig/ Igs – imunoglobulina/imunoglobulinas

IgH – *Immunoglobulin heavy chain*

IMWG - *International Myeloma Working Group*

IP - Inibidores do proteassoma

IR - Insuficiência renal

Isa - Isatuximab

L - Lenalidomida

LDH - Lactato desidrogenase

MAF - *v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog*

MAFB - *v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B*

miRNA - *micro ribonucleic acid*

MM – Mieloma múltiplo

MML- Mieloma múltiplo latente

MMRR – Mieloma múltiplo recidivante/refratário

MMSET - *Multiple myeloma SET domain*

MO – Medula óssea

MPT - Modificações pós-tradução

NF- κ B - *nuclear factor- κ B*

NK - *Natural killer*

NP - Neuropatia periférica

NSD2 - *Nuclear receptor binding SET domain protein 2*

P - Pomalidomida

RANK - *Receptor activator of nuclear factor- κ B*

RANKL - *Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*

RMN - Ressonância magnética nuclear

SEI - Sistema de estadiamento internacional

SEIR - Sistema de estadiamento internacional revisito

SG - Sobrevivência global

SLAMF7 - *Signaling lymphocyte-activating molecule family 7*

SLP – Sobrevivência livre de progressão

SREs - *Skeletal-related events*

T - Talidomida

TACEH - Transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas

TC - Tomografia computadorizada

TEP/TC - Tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada

TEV – Trombo-embolismo venoso

VCAM1 - *vascular cell adhesion molecule 1*

Índice

I. Resumo/Abstract.....	3
II. Abreviaturas	6
III. Objetivo	13
IV. Materiais e Métodos.....	14
V. Introdução.....	15
V.1. Epidemiologia	16
V.2. Etiologia.....	16
V.3. Fisiopatologia	17
V.3.1. Alterações genéticas	17
V.3.2. Microambiente medular	19
V.4. Manifestações Clínicas	22
V.4.1. Doença óssea	22
V.4.2. Anemia	22
V.4.3. Insuficiência renal	23
V.4.4. Neuropatia periférica.....	24
V.4.5. Infecções.....	24
V.4.6. Tromboembolismo venoso	25
V.5. Diagnóstico	25
V.5.1. Clínico.....	25
V.5.2. Laboratorial.....	25
V.5.2.1. Hematológico	26
V.5.2.2. Bioquímico	26
V.5.2.3. Imunológico.....	27
V.5.2.4. Citogenético	28
V.5.2.5. Imagiológico	28
V.5.3. Diferencial	29
V.6. Prognóstico e estratificação do risco.....	32
V.7. Abordagens terapêuticas	35
VII.7.1. Tratamento específico	35
V.7.1.1. Doentes elegíveis para transplante de medula óssea.....	35
V.7.1.2. Doentes não elegíveis para transplante de medula óssea	37
V.7.1.3. Tratamento de recidivas	38
V.7.2. Tratamento de suporte	43

VI. Discussão.....	45
VII. Conclusões.....	48
VIII. Perspetivas futuras	49
IX. Referências bibliográficas	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Microambiente medular tumoral no mieloma múltiplo	19
Figura 2 - Presença de empilhamento de eritrócitos numa amostra sanguínea de um doente com mieloma múltiplo	23
Figura 3 - (a) Medula óssea no mieloma múltiplo, apresentando um grande número de células plasmáticas, com muitas formas anormais; (b) Aglomerados de células plasmáticas a substituir o tecido hematopoiético normal	26
Figura 4 - (a) - Eletroforese de proteínas séricas, com a presença de um pico monoclonal na região das γ -globulinas; (b) - Padrão normal de uma eletroforese de proteínas séricas ..	27
Figura 5 - (a) - Imunofixação com evidência de Imunoglobulinas G; (b) - Imunofixação para controlo.....	28
Figura 6 - (a) Raio-X do crânio, apresentando múltiplas lesões, que são típicas do mieloma múltiplo; (b) Raio-X da coluna lombar, apresentando uma desmineralização grave com colapso parcial da L3; (c) Imagem da coluna por ressonância magnética. Há infiltração e destruição da L3 e da L5 com proeminência da parte posterior do corpo da L3 no canal espinhal comprimindo a cauda equina; (d) Tomografia por emissão de positrões do mesmo doente, mostrando um extenso envolvimento medular e extramedular	29
Figura 7 - Algoritmo de possíveis abordagens para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado, em doentes elegíveis para o transplante de medula óssea.....	32
Figura 8 - Algoritmo de possíveis abordagens para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado, em doentes não elegíveis para o transplante de medula óssea.	38
Figura 9 - Opções sugeridas para o tratamento da primeira recidiva.....	39
Figura 10 - Opções sugeridas para o tratamento da segunda recidiva e subsequentes.	40

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico atualizados para o mieloma múltiplo do <i>International Myeloma Working Group</i>	31
Tabela 2 - Critérios CRAB. C, <i>calcium elevation</i> ; R, <i>renal insufficiency</i> ; A, <i>anemia</i> ; B, <i>bone lesions</i>	32
Tabela 3 - Alterações genéticas no mieloma múltiplo.	33
Tabela 4 - Classificação molecular, curso clínico e prognóstico do mieloma múltiplo.....	34
Tabela 5 - Sistema de Estadiamento Internacional (SEI) e Sistema de Estadiamento Internacional Revisto (SEIR) para o mieloma múltiplo.....	34

III. Objetivo

O objetivo desta revisão bibliográfica consistiu numa melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia do mieloma múltiplo que são importantes, não só para o desenvolvimento de novos fármacos, que garantam uma melhor sobrevida e/ou eventualmente a cura, mas também para o desenvolvimento de novos marcadores, que permitam identificar mais precocemente e/ou retardar o avanço da doença.

Nesta revisão, para além dos progressos que estão a ser verificados no mieloma múltiplo e que mostram ser promissores, foram também abordados os métodos de diagnóstico atualmente utilizados para a deteção da doença, bem como as opções terapêuticas disponíveis e os algoritmos e critérios utilizados, que ajudam na tomada da decisão clínica.

IV. Materiais e Métodos

Para a realização da presente monografia foi efetuada uma pesquisa de artigos nas bases de dados bibliográficas *PubMed* e *ResearchGate*. A seleção e exclusão de artigos foi efetuada com base no título e no resumo dos mesmos, sendo que a pesquisa foi realizada em inglês, tendo sido utilizados, entre outros, os seguintes termos: “*multiple myeloma*”, “*epidemiology*”, “*etiology*”, “*pathophysiology*”, “*diagnosis*” e “*treatment*”. Dado que este é um tema em constante investigação e desenvolvimento, a pesquisa foi restrita aos últimos anos, isto é, ao período compreendido entre os anos 2013 e 2020, tendo esta sido realizada entre outubro de 2019 e outubro de 2020.

De modo a complementar a informação foi ainda consultado o livro “*Hoffbrand's Essential Haematology*”, 7th Edition, 2016, bem como os sítios da internet: IMF (*International Myeloma Foundation*), EHA (*European Hematology Association*) e ASCO (*American Society of Clinical Oncology*).

V. Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação das células plasmáticas (CP) na medula óssea (MO) levando, conseqüentemente, à produção excessiva de imunoglobulinas (Igs) monoclonais no soro e/ou na urina (1).

O MM é uma doença progressiva, que se inicia com a proliferação pré-maligna das CP. Esta condição inicial e não maligna é designada por gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que pode progredir para mieloma assintomático ou latente (MML) e, eventualmente, para doença sintomática, que corresponde ao MM. Tanto no MML como no sintomático ocorre a expansão clonal das CP malignas na MO e a produção de Igs monoclonais (também conhecidas por proteínas M). No entanto, o MM sintomático diferencia-se do MML pelo desenvolvimento de sintomas clínicos, como a insuficiência renal, a anemia, a doença óssea e também por elevação do cálcio sérico (2).

Uma característica marcante do MM são as alterações cromossômicas heterogêneas e as mutações que ocorrem numa grande variedade de genes, que tornam a doença muito difícil de gerir terapêuticamente. Para além das implicações ao nível do tratamento, esta heterogeneidade genética é igualmente importante no desenvolvimento de novos biomarcadores. Os existentes atualmente, apesar de continuarem a ser úteis, não entram em linha de conta com esta heterogeneidade clonal. Assim sendo, é necessário o desenvolvimento de biomarcadores mais precisos para uma melhor previsão da doença e monitorização da resposta ao tratamento (3,4).

Com a introdução dos inibidores do proteassoma (IP), dos agentes imunomoduladores (AI) e dos anticorpos monoclonais (AcMc), o cenário terapêutico do MM transformou-se radicalmente, quase triplicando a sobrevida. Este aumento deveu-se à melhor compreensão da fisiopatologia da doença e aos melhores métodos de diagnóstico e prognóstico. Contudo, o MM ainda se mantém uma doença incurável. Por este motivo, continua a ser uma prioridade a procura de novas abordagens terapêuticas (3).

V.1. Epidemiologia

O MM representa 1% das doenças oncológicas e 15% das doenças hemato-oncológicas, sendo a segunda mais comum, depois do linfoma. É ligeiramente mais frequente em indivíduos do sexo masculino e duas vezes mais comum em afro-americanos, comparativamente aos caucasianos. A idade média dos doentes na altura do diagnóstico é de 65 anos, sendo que apenas 2% dos doentes tem menos de 40 anos (4–6).

A incidência do MM na Europa é de 4.5 a 6.0/100 000 habitantes/ano e a mortalidade é de 4.1/100 000 habitantes/ano. Globalmente, a incidência varia e é mais elevada nos países mais desenvolvidos, como os EUA, os da Europa Ocidental e a Austrália, devido à disponibilidade de melhores técnicas de diagnóstico, bem como a uma maior consciência clínica da doença. A prevalência do MM tem aumentado, não só pela existência de melhores técnicas de diagnóstico, como também pela maior sobrevivência dos doentes, devido ao amplo uso do transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TACEH) e ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (7,8).

A taxa de progressão da GMSI para o MM ou para uma neoplasia relacionada é de 1 a 2% ao ano. Como a GMSI é assintomática, cerca de 50% dos indivíduos que são diagnosticados com ela têm a condição há mais de 10 anos. Já o MML progride para MM a uma taxa de aproximadamente 10% ao ano, durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico, 3% ao ano nos 5 anos seguintes e, posteriormente, 1.5% ao ano (4).

V.2. Etiologia

A etiologia do MM permanece desconhecida. No entanto, já foram identificados diversos fatores de risco, sendo a obesidade um dos fatores mais consistentemente relatados. A idade, as infeções crónicas, a exposição a radiação ionizante e a utilização de herbicidas, inseticidas, benzeno e solventes orgânicos na agricultura estão também associados ao aparecimento da doença. A maior incidência da doença em pessoas do sexo masculino, de raça negra e com história familiar sugere também que existem diferenças genéticas e biológicas, que podem desempenhar um papel importante na proliferação das CP (5,8–10).

V.3. Fisiopatologia

V.3.1. Alterações genéticas

O MM é clínica e biologicamente heterogêneo, existindo diferentes alterações genéticas propostas como impulsionadoras da doença. Os eventos genéticos primários associados ao desenvolvimento dos estados precursores e, possivelmente, ao desenvolvimento de MM, correspondem a translocações cromossômicas e a aneuploidia (8).

A translocação t(11;14), que é encontrada em 15% dos doentes com MM, resulta numa expressão aumentada do gene *cyclin D1* (CCND1), que é importante para a progressão do ciclo celular. A translocação t(4;14) é encontrada em 6% dos doentes com MM e leva à sobre-expressão de *nuclear receptor binding SET domain protein 2* (NSD2) - que resulta em desregulação epigenética - e, frequentemente, de *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR-3). Outras translocações recorrentes que envolvem a *Ig heavy chain* (IgH) incluem a t(14;16), a t(14;20) e a t(6;14) (8).

A hiperdiploidia é a forma mais frequente de aneuploidia no MM. É caracterizada pela co-ocorrência de trissomias nos cromossomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21 nos doentes com MM. Apesar da frequência destas anomalias, as trissomias 3 e 5 estão associadas a um bom prognóstico, enquanto que a trissomia 21 está associada a um pior desfecho. O mau prognóstico conferido pela t(4;14) parece ser minimizado pela co-ocorrência das trissomias 3 e 5. Em termos de ploidia, os doentes com hipodiploidia têm o pior prognóstico, seguidos dos doentes com pseudodiploidia e hiperdiploidia (8).

Outras alterações cromossômicas observadas em doentes com MM incluem a perda do braço curto do cromossoma 1 (del 1p), o ganho do braço longo do cromossoma 1 (ganho 1q), a perda do braço longo do cromossoma 13 (del 13q) e a perda do braço curto do cromossoma 17 (del 17p). O aumento da ocorrência da del 17p e da translocação t(8;14) está claramente associada com a progressão do MM recém-diagnosticado para uma doença refratária ou para leucemia (8).

As alterações epigenéticas, como a metilação do *deoxyribonucleic acid* (DNA), a modificação das histonas e a expressão anormal de *micro ribonucleic acid* (miRNA) também têm sido propostas como contribuidoras para a heterogeneidade e plasticidade clonal observadas no MM (11).

A metilação global do DNA é variável no MM; alguns doentes apresentam hipometilação, enquanto outros apresentam hipermetilação, comparativamente com as CP normais. Os níveis de hipermetilação são similares na GMSI e no MM, enquanto que os níveis de hipometilação estão aumentados no MM, sugerindo que poderão estar correlacionados com a progressão da doença e com um mau prognóstico. A metilação do DNA é também considerada como sendo reguladora da expressão de genes do miRNA com funções supressoras de tumor. Contudo, os mecanismos subjacentes aos padrões anormais de metilação do DNA no MM são atualmente desconhecidos (8,11).

Recentemente, as modificações pós-tradução (MPT) das histonas ganharam grande destaque no MM e vários estudos de sequenciação e expressão génica do genoma sustentam a hipótese de as atividades aberrantes dos modificadores de histonas e os seus perfis de MPT serem importantes na patogénese do MM (11).

A análise global da expressão do miRNA no MM também revelou importância clínica, uma vez que poderá haver uma correlação entre a expressão do miRNA e a progressão da doença, o subtipo molecular, a sobrevivência e a resposta ao tratamento. A elevada expressão de onco-miRNAs conduz ao crescimento das células do MM através da inibição da expressão de vários genes supressores, envolvidos em várias vias supressoras de tumores. Estes dados indicam claramente que a desregulação da expressão de miRNA no MM afeta várias vias intrínsecas e extrínsecas, levando a um aumento do crescimento, sobrevivência e propagação das células malignas (11).

V.3.2. Microambiente medular

Foi demonstrado que a interação entre as células do MM e os constituintes do microambiente da MO facilita a diferenciação, a migração, a proliferação e a sobrevivência das células do MM, bem como o desenvolvimento de resistência a medicamentos (Figura 1) (12).

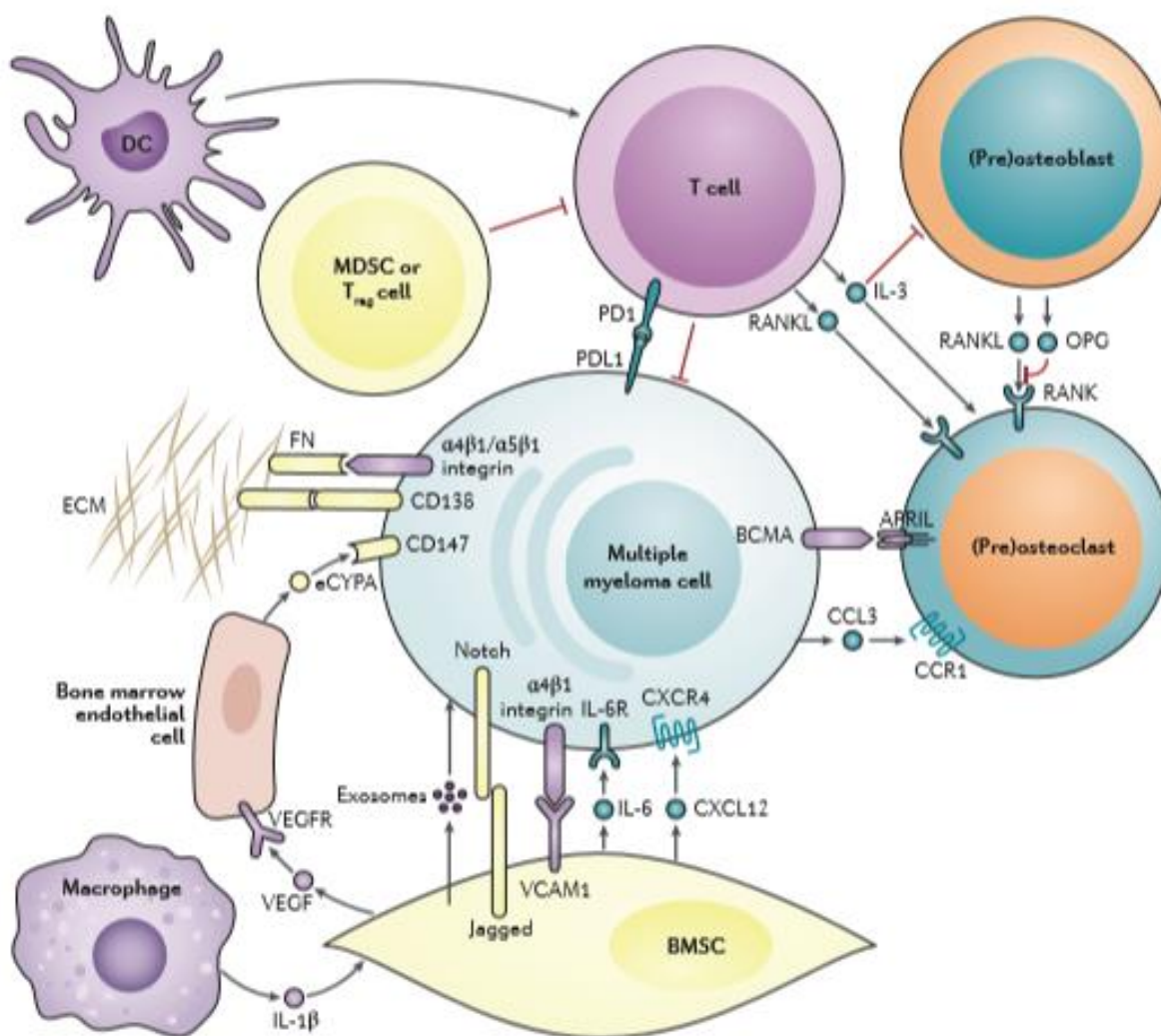


Figura 1 - Microambiente medular tumoral no mieloma múltiplo. BMSC, bone marrow stromal cell; VCAM1, vascular cell adhesion molecule 1; CXCL12, CXC-chemokine ligand 12; CXCR4, CXC chemokine receptor type 4; VEGF, vascular endothelial growth factor; RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; 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; T_{reg} cell, regulatory T cell. Retirado de (8).

No microambiente medular são encontrados vários tipos de células, incluindo células hematopoiéticas, como os linfócitos B, T e *natural killer* (NK), os osteoclastos (que têm um papel importante na reabsorção óssea) e, também, células não hematopoiéticas, como as células do estroma da MO (CEMO), os osteoblastos (que têm um papel importante na formação óssea) e as células endoteliais. Em conjunto, estas células secretam vários fatores que podem contribuir para a migração e proliferação das CP malignas e, também, para danos ao nível do osso (8).

A interação entre a *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM1) na superfície celular das CEMO e as integrinas das células do mieloma resulta na secreção de várias citocinas, que favorecem a proliferação celular no mieloma e inibem a apoptose. A migração das CP malignas para a MO envolve um aumento da expressão do *CXC chemokine receptor type 4* (CXCR4) nestas células, levando à migração em direção ao *CXC-chemokine ligand 12* (CXCL12). As células endoteliais também podem ter um papel importante na migração das CP malignas, pois secretam ciclofilina A extracelular, que se liga à CD147, na superfície das células do MM, favorecendo a sua migração (8).

O fator de crescimento vascular endotelial (FCVE), que é um fator angiogénico forte produzido pelas CEMO, leva a um aumento do fornecimento de oxigénio através de uma maior abundância local de vasos sanguíneos que, clinicamente, foi associada a um pior prognóstico. Desde muito cedo que se considera que existe uma mudança angiogénica na evolução da GMSI para o MM. A GMSI é considerada uma fase avascular, enquanto que o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos é característico do MM (8,13).

A interação com as CEMO altera também os níveis dos fatores envolvidos na formação óssea aberrante, incluindo o *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL) e a osteoprotegerina. A doença óssea extensa, em doentes com MM, é causada pelo aumento da atividade e do número de osteoclastos e pela redução da atividade e número de osteoblastos. Uma vez que a osteoprotegerina é secretada pelas CEMO e pelos osteoblastos, os níveis desta irão estar reduzidos nestes doentes. Como consequência, os níveis efetivos de RANKL serão superiores. Este, liga-se ao *receptor activator of nuclear factor- κ B* (RANK), que é expresso pelos pré-osteoclastos, resultando numa maior diferenciação para osteoclastos. O RANKL também se liga à osteoprotegerina, que inibe a sinalização de RANK/RANKL e, por sua vez, a osteoclastogénese. No entanto, na doença óssea metastática, como o MM, este sistema está desregulado, levando ao aumento da osteólise e da reabsorção óssea (8,14).

No microambiente medular, os macrófagos também produzem uma ampla gama de fatores, incluindo a IL-1 β , que atuam nas CEMO e induzem a produção de IL-6, que promove a proliferação das células do MM e a sua resistência à apoptose (8).

A matriz extracelular do microambiente tumoral contém várias proteínas, como a fibronectina, a laminina e o colagénio. O recetor CD138 das células do MM liga-se diretamente à fibronectina, o que parece conferir resistência a certos fármacos, e que se designa por resistência a fármacos mediada por adesão celular (8).

Na interação entre o microambiente medular e as células do MM, os exossomas podem também desempenhar um papel importante. Os exossomas das CEMO apresentam menor conteúdo em alguns miRNAs (como miR-15a) do que os exossomas de indivíduos saudáveis; isto pode afetar o crescimento e desenvolvimento do tumor, já que o miR-15a é considerado um miRNA supressor de tumor e, como tal, induz o crescimento e a proliferação das células do MM (8).

À medida que a doença progride, o sistema imunológico torna-se cada vez mais comprometido e a perda da função anti-tumoral das células T é um marco da progressão de GMSI para MM. Isto mostra que a evolução do MM está associada a um microambiente imunossupressor, que promove a perda da imunidade e o crescimento do tumor. Vários mecanismos podem contribuir para a perda da imunidade, incluindo a apresentação inadequada de antígenos, a resistência à lise por células NK e células imunitárias alteradas (células T, B, NK e dendríticas). Tais deficiências podem ser resultado do aumento da produção de citocinas derivadas do mieloma na MO, incluindo a IL-10, a IL-6 e o fator de crescimento transformador (FCT)- β . De facto, todos estes fatores podem levar a respostas imunes específicas a tumores abaixo do ideal e, assim, promover a progressão da doença (2).

A fase terminal de progressão do mieloma caracteriza-se pela capacidade de crescimento de plasmócitos independente da MO, o que resulta em doenças extramedulares e em leucemia a plasmócitos (12).

V.4. Manifestações Clínicas

O MM caracteriza-se pela presença de destruição óssea, de anemia, de comprometimento renal e imunológico. Associadas a estas complicações estão, também, a dor (devida ao envolvimento dos ossos), a fadiga (devida à presença de anemia) e a perda de peso. Aquando do diagnóstico, a dor óssea está presente em cerca de 58% dos doentes, enquanto a fadiga e a perda de peso são menos comuns (32% e 25%, respetivamente). Todas estas complicações podem levar a um grave comprometimento da qualidade de vida dos doentes e a uma diminuição da sua esperança de vida (15,16).

V.4.1. Doença Óssea

A doença óssea, que compreende lesões osteolíticas e/ou osteopénia difusa, é uma característica comum do MM, que afeta até 80% dos doentes e persiste mesmo na ausência de doença ativa, uma vez que a reparação das lesões ósseas líticas raramente acontece. Afeta predominantemente o esqueleto axial, vértebras (33%), costelas (15%) e esterno (13%). Pode levar a complicações graves ao nível do esqueleto, que incluem compressão medular, fraturas, também há elevação do cálcio sérico e, por vezes, necessidade de cirurgia paliativa ou de radiação. Estas manifestações estão associadas a um aumento significativo da mortalidade em doentes com MM (17).

V.4.2. Anemia

A anemia, que geralmente é normocrómica e normocítica, é uma complicação comum do MM. Está presente em aproximadamente 75% dos doentes no momento do diagnóstico e em praticamente todos os doentes com doença não controlada. Existem vários fatores que contribuem para o seu desenvolvimento, tais como a infiltração da MO pelas células do MM, que leva a um número reduzido de precursores eritróides, a deficiência em eritropoietina, em doentes com insuficiência renal (IR), a diminuição da capacidade de resposta dos pró-eritroblastos à eritropoietina, a utilização de ferro comprometida por aumento da produção de hepcidina, uma vez que existe inflamação crónica e um aumento do volume plasmático induzido pela paraproteína. No entanto, a principal causa de anemia no MM é a indução da

apoptose dos eritroblastos pelas células do mieloma. Para além disso, a terapêutica e a radioterapia também podem causar anemia ou agravar a anemia pré-existente. Na maioria dos casos, a presença de empilhamento de eritrócitos é intensa (Figura 2). A anemia pode também ser acompanhada por trombocitopenia e neutropenia, na doença mais avançada (1,15).

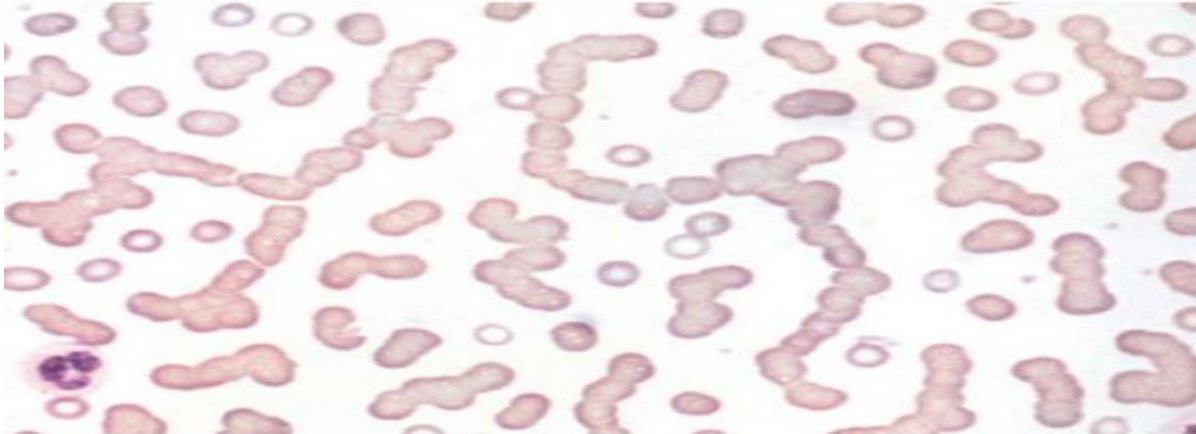


Figura 2 - Presença de empilhamento de eritrócitos numa amostra sanguínea de um doente com mieloma múltiplo. Retirado de (1).

V.4.3. Insuficiência renal

A IR leve, com taxa de filtração glomerular estimada <60 mL/min/1,73 m², pode ser observada em, pelo menos, 25-50% dos doentes durante o curso da doença (1).

A fisiopatologia da IR no MM é complexa e associada a vários processos subjacentes. O principal mecanismo renal são as lesões túbulo-intersticiais, como a nefropatia, que são uma consequência direta da concentração sérica elevada das cadeias leves livres (CLL) das Igs. Em indivíduos saudáveis, estas cadeias são filtradas no glomérulo e reabsorvidas nos túbulos proximais. No MM, a capacidade de reabsorção é excedida, o que leva à acumulação das cadeias no segmento distal do nefrónio, onde podem combinar-se com a glicoproteína urinária Tamm–Horsfall, precipitar e causar obstrução, resultando em IR. Os doentes com MM também podem desenvolver amiloidose (5% dos casos), com possível apresentação de macroglossia, síndrome do túnel do carpo e diarreia. Uma grande variedade de outros processos nefrotóxicos podem também contribuir para danos a nível renal, como é o caso da desidratação, da elevação do cálcio no sangue, de infeções e da exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (1,8,15).

Os sinais e sintomas de IR e/ou aumento do cálcio podem incluir: polidipsia, poliúria, anorexia, vômitos, constipação e transtornos mentais (1).

V.4.4. Neuropatia periférica

A neuropatia periférica (NP) é uma complicação significativa do MM que pode ser causada pela própria doença ou por certas terapêuticas, tais como a administração de talidomida e bortezomib. Uma avaliação clínica completa mostrou que até 20% dos doentes com MM têm NP aquando do diagnóstico e até 75% durante o tratamento (15).

A NP associada ao MM é primariamente sensorial ou sensoriomotora e os sintomas são predominantemente simétricos, incluindo parestesia, dormência, sensação de queimadura e fraqueza, geralmente com intensidade leve. Os sintomas de NP induzidos pelo tratamento são geralmente simétricos e distais, com algumas diferenças entre as terapêuticas. A NP provocada pelo uso de talidomida é cumulativa, dependente da dose e frequentemente permanente, sendo que também pode ocorrer após o término do tratamento. A NP induzida pelo bortezomib está relacionada com a dose, horas e modo de administração e é quase sempre reversível. Os sintomas da NP induzida pelo bortezomib podem começar distalmente e progredir proximalmente (15).

V.4.5. Infecções

O MM está também associado ao aumento da taxa de infeções, que são a principal causa de morte de doentes com mieloma. Os principais agentes etiológicos causadores de infeção são: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, bacilos Gram-negativos e alguns vírus, como o *influenza* e o *herpes zoster* (15).

O aumento da suscetibilidade dos doentes a infeções resulta da própria doença, das terapêuticas e/ou condições relacionadas com a idade e com a doença. A imunodeficiência inata ligada ao mieloma envolve várias partes do sistema imunológico e inclui a disfunção das células B, bem como alterações funcionais das células dendríticas, dos linfócitos T e NK. A disfunção de órgãos associada ao mieloma e ao tratamento, como a IR e/ou pulmonar, o dano da mucosa alimentar e o envolvimento de múltiplos órgãos pela doença de deposição de CLL, também aumenta o risco de infeções. Como o MM afeta doentes mais idosos, que frequentemente

apresentam fragilidade associada à idade, esta população torna-se por este motivo também mais suscetível a infecções (15).

V.4.6. Tromboembolismo venoso

A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) é de aproximadamente 8-22/1000 pessoas/ano. Os fatores de risco ligados à doença incluem a hiperviscosidade, a inibição de anticoagulantes naturais e o estado de hipercoagulabilidade induzido por citocinas inflamatórias. Para além disto, a presença de infeções, a história de TEV prévio, o tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese, a existência de imobilidade, de obesidade, de paraplegia, de comorbilidades, de desidratação e de IR são fatores importantes para o desenvolvimento de TEV (15).

V.5. Diagnóstico

V.5.1. Clínico

Os sintomas apresentados pelos doentes com MM são geralmente inespecíficos e podem ter estado presentes durante um período extenso. Nos doentes em que há suspeita de MM deve fazer-se a sua história clínica, bem como um exame físico. Na história clínica do doente, deve-se ter especial atenção às queixas de dor óssea, sintomas constitucionais, sintomas neurológicos e infeções. O exame físico deve incluir um exame neurológico detalhado (10).

V.5.2. Laboratorial

Para além da história clínica e do exame físico, o diagnóstico de MM também inclui a realização de exames laboratoriais (10).

V.5.2.1. Hematológico

Deverá ser realizado um hemograma completo, bem como a determinação da velocidade de sedimentação, que se encontra elevada nestes doentes, sendo normalmente >100 mm/hora. Como referido anteriormente, a maioria dos doentes com MM apresenta anemia (normocrômica e normocítica), que pode ser acompanhada por um empilhamento de eritrócitos (Figura 2) e, na doença mais avançada, por neutropénia e trombocitopénia. É também importante a realização de uma biópsia e de um aspirado da MO em todos os doentes com suspeita de MM. Através destes exames será possível verificar a presença de um grande número de CP ($>10\%$), eventualmente, com formas anormais (Figura 3) (1,6,18).

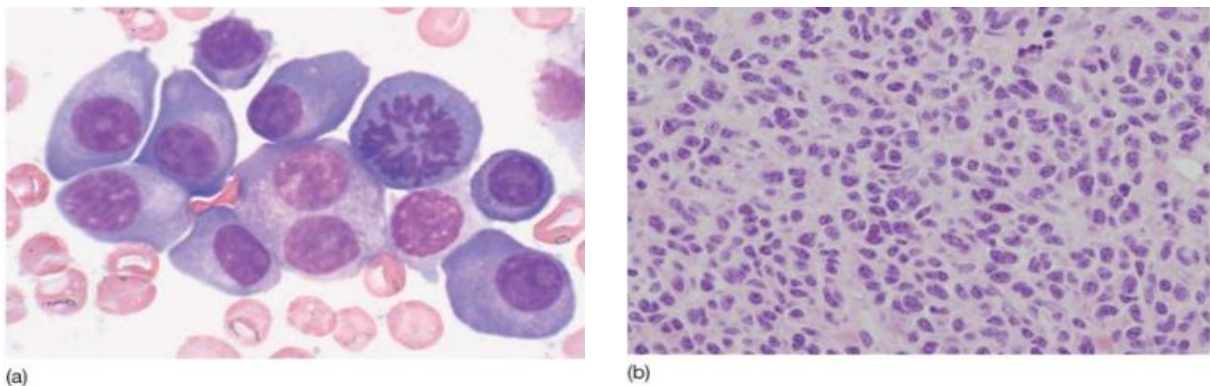


Figura 3 - (a) Medula óssea no mieloma múltiplo, apresentando um grande número de células plasmáticas, com muitas formas anormais; (b) Aglomerados de células plasmáticas a substituir o tecido hematopoiético normal. Retirado de (1).

V.5.2.2 Bioquímico

Nos doentes em que se suspeita de MM, é importante pedir um ionograma, pois em 45% dos doentes, existe elevação do cálcio sérico. Na maioria dos casos, o valor da fosfatase alcalina sérica encontra-se normal, exceto após a ocorrência de fraturas patológicas. O valor de creatinina também se encontra elevado em 20% dos casos. Os valores de β_2 -microglobulina e de lactato desidrogenase (LDH) encontram-se frequentemente elevados, sendo também úteis como indicadores de prognóstico. Na doença mais avançada, os valores de albumina sérica irão encontrar-se baixos (1,6,18).

Nos doentes com MM, é característica a presença de um pico monoclonal na eletroforese de proteínas (Figura 4). Neste sentido, é de extrema importância a realização deste ensaio

aquando do diagnóstico, podendo ser utilizadas amostras de soro para a quantificação das proteínas séricas. A Ig monoclonal é considerada mensurável se for $\geq 1\text{g/dL}$ no soro e ou $\geq 200\text{ mg/dia}$ na urina (1,19,20).

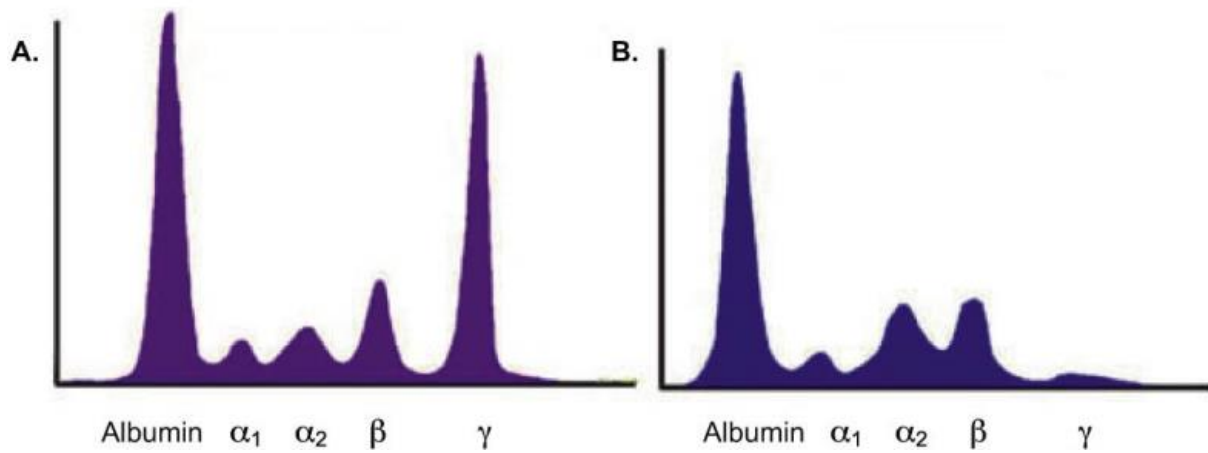


Figura 4 - (a) - Eletroforese de proteínas séricas, com a presença de um pico monoclonal na região das γ -globulinas; (b) - Padrão normal de uma eletroforese de proteínas séricas. Retirado de (39).

V.5.2.3. Imunológico

A eletroforese de proteínas é um exame que pode dar resultados falsos-negativos e, como tal, quando existe uma forte suspeita clínica de MM, devem realizar-se exames mais sensíveis como a imunofixação. Este exame permite determinar qual a classe da Ig que está a ser produzida pelos plasmócitos. A IgG é a Ig mais comum, estando presente em 60% dos casos e, de seguida, a IgA, que está presente em 20% dos casos. A IgD, a IgM e a IgE são menos comuns (Figura 5) (1,19,20)

O ensaio das CLL séricas, bem como a determinação da razão κ/λ são também úteis no diagnóstico e monitorização do MM. Em indivíduos normais, os níveis de CLL são baixos, mas nos doentes com MM estes níveis encontram-se aumentados. A razão $\kappa:\lambda$ normal é de 0,6 (intervalo 0,26-1,65), ficando alterada com um excesso de cadeias κ ou λ . Em dois terços dos casos, é também possível detetar cadeias leves livres na urina, que constituem a chamada proteinúria de Bence Jones (1,19,20).

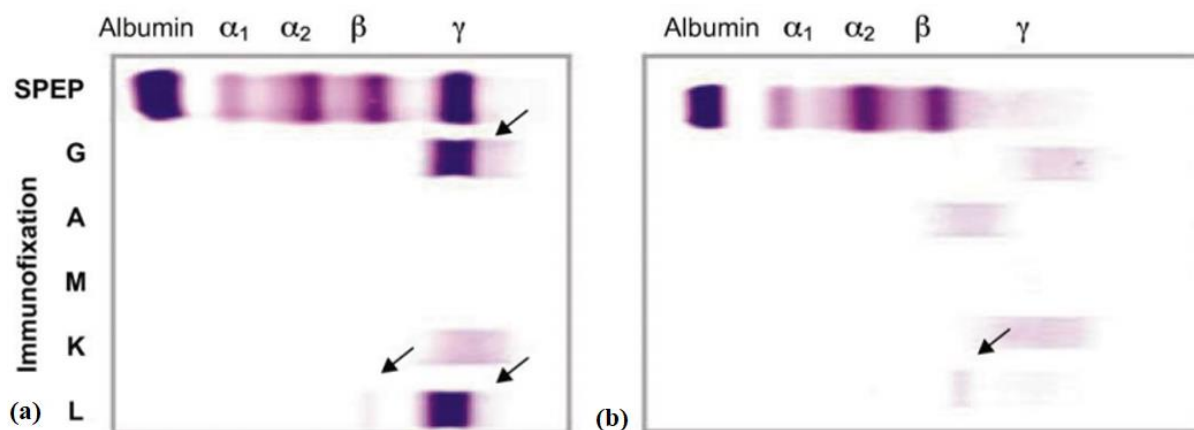


Figura 5 - (a) - Imunofixação com evidência das cadeias gama da IgG; (b) - Imunofixação para controlo. Retirado de (39).

V.5.2.4. Citogenético

O método *fluorescent in situ hybridization* (FISH) é atualmente o método padrão para a análise das alterações citogenéticas, como as translocações, as trissomias e os ganhos ou perdas de regiões cromossómicas. Os resultados obtidos podem ser úteis na avaliação do risco de progressão da doença, bem como no prognóstico do doente (7,16,21).

V.5.2.5. Imagiológico

A investigação radiológica do esqueleto, em doentes com suspeita de MM, revela lesões ósseas, com áreas osteolíticas em 60% dos casos ou osteoporose generalizada em 20%. As fraturas patológicas ou o colapso vertebral são também comuns (Figura 5) (1,10).

As recomendações sobre as técnicas de imagem a utilizar para a deteção de lesões ósseas foram atualizadas, de modo a incluir o uso da tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (TEP/TC), da ressonância magnética nuclear (RMN) e da tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro em baixas doses, uma vez que estas técnicas são mais sensíveis relativamente à pesquisa esquelética convencional. No raio X, as lesões apresentam uma aparência osteolítica perfurada, mas é necessário que, pelo menos, 50% do osso trabecular envolvido esteja destruído para ser visualizado com esta técnica. A TC pode detetar lesões com <5% de destruição óssea trabecular. Além disso, as TC são úteis para avaliar o envolvimento dos tecidos moles circundantes. A RMN é útil em doentes com suspeita de MML, de modo a descartar lesões focais na MO, que podem ser vistas antes que ocorra a verdadeira doença

osteolítica. É também útil na avaliação de doença extramedular, quando há suspeita de compressão da medula ou quando são necessárias imagens detalhadas de uma área sintomática específica. A pesquisa convencional ao esqueleto é recomendada apenas se os recursos para imagens mais avançadas não estiverem disponíveis (16,22–24).

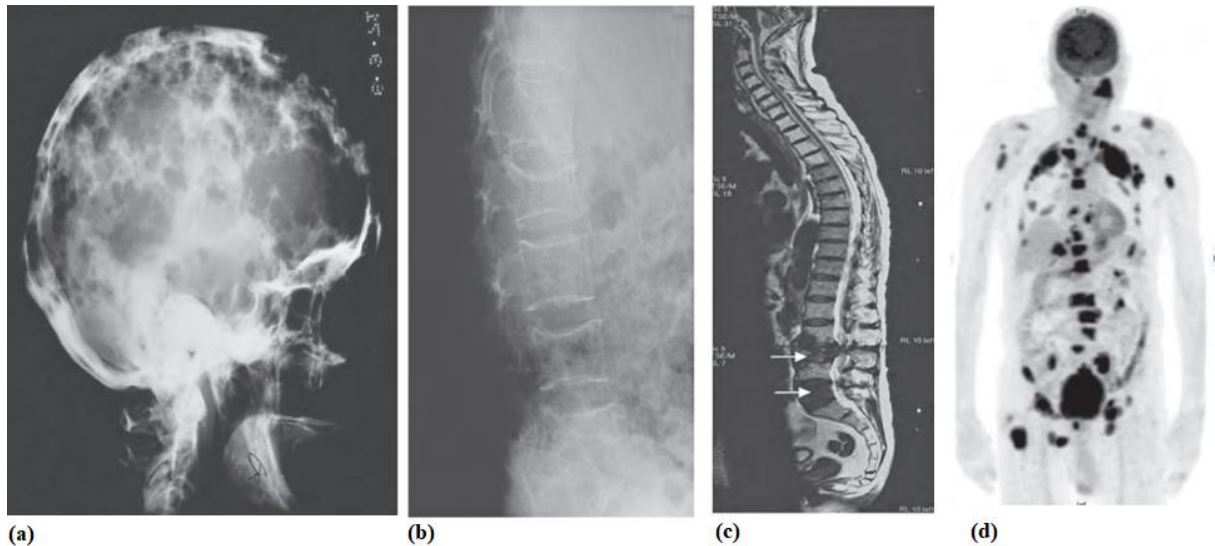


Figura 6 - (a) Raio-X do crânio, apresentando múltiplas lesões, que são típicas do mieloma múltiplo; (b) Raio-X da coluna lombar, apresentando uma desmineralização grave com colapso parcial da L3; (c) Imagem da coluna por ressonância magnética. Há infiltração e destruição da L3 e da L5 com proeminência da parte posterior do corpo da L3 no canal espinhal comprimindo a cauda equina; (d) Tomografia por emissão de positrões do mesmo doente, mostrando um extenso envolvimento medular e extramedular. Adaptado de (1).

V.5.3. Diferencial

Aquando do diagnóstico, é importante distinguir o MM de outras condições, como a GMSI e o MML (7).

A GMSI é definida por uma concentração sérica de proteína M <3 g/dL, razão anormal de CLL (<0.26 ou >1.65), plasmocitose medular clonal <10% e ausência de eventos definidores de mieloma (EDM). A GMSI é frequentemente diagnosticada quando uma paraproteína (proteína monoclonal anormal) é detetada no soro ou na urina (proteína Bence Jones), quando o doente está sob investigação para outras patologias. São realizados testes adicionais para definir o subtipo da doença. Existem 3 subtipos de GMSI, que incluem a GMSI não-IgM, a GMSI IgM e a GMSI de cadeias leves. A GMSI não-IgM pode progredir para MM ou para um plasmocitoma solitário, e a GMSI IgM pode progredir para uma macroglobulinemia de *Waldenström*. A GMSI de cadeias leves pode progredir para MM de cadeias leves, sendo que as três formas de GMSI podem progredir para amiloidose de cadeias leves. Os fatores de

prognóstico de GMSI para MM incluem o subtipo da cadeia leve monoclonal, o nível sérico de proteína monoclonal e uma razão anormal de CLL. A transformação em MM é menor em doentes com uma proteína M sérica <1,5 g/dL, com cadeia pesada da subclasse IgG ou com uma proporção normal de CLL. A GMSI não requer tratamento, mas deve ser monitorizada quanto ao potencial de progressão para MM (16,22).

À medida que a GMSI progride, entra numa fase caracterizada por uma taxa de expansão lenta ou latente e sem manifestação de sintomas. Esta fase designa-se de MML e é geralmente definida com base em critérios laboratoriais: nível de proteína monoclonal >3 g/dL ou plasmocitose medular clonal entre 10% e 60% e ausência de EDM (16).

Os critérios para o diagnóstico do MM foram atualizados em 2014 pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG). O diagnóstico do MM requer a presença de, pelo menos, um EDM, para além de plasmocitose medular clonal $\geq 10\%$ ou plasmocitoma ósseo ou extra-medular comprovado através de biópsia. Os EDM consistem em características CRAB (*calcium elevation, renal insufficiency, anaemia, bone lesions*) e em três novos biomarcadores específicos: plasmocitose medular clonal $\geq 60\%$, razão das CLL séricas ≥ 100 (desde que a CLL envolvida seja ≥ 100 mg/L), e mais de uma lesão focal na RMN, sendo que cada uma das lesões focais deve ter ≥ 5 mm em tamanho) (Tabelas 1 e 2). Cada um dos novos biomarcadores está associado a um risco de aproximadamente 80% de progressão para lesão sintomática nos órgãos-alvo, como é referido em dois ou mais estudos independentes. Dado o alto risco de progressão e desenvolvimento de complicações, os doentes com estes biomarcadores são agora tratados da mesma forma que os doentes sintomáticos e são classificados como tendo MM ativo, enquanto anteriormente eram monitorizados ativamente até desenvolverem a doença sintomática. Os critérios atualizados representam assim uma mudança de paradigma, pois permitem o diagnóstico precoce e o início da terapêutica antes da lesão nos órgãos-alvo (7,20,22,24).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico atualizados para o mieloma múltiplo do *International Myeloma Working Group*. CLL- cadeias leves livres; Ig - imunoglobulina; EDM - eventos definidores de mieloma; CRAB - *calcium elevation, renal insufficiency, anaemia, bone lesions*; RMN - ressonância magnética nuclear. Adaptado de (7).

Doença	Definição da doença
Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado não-IgM	<p>Todos os 3 critérios devem ser verificados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proteína M sérica (não-IgM) <3g/dL ▪ Plasmocitose medular clonal <10% ▪ Ausência de lesão de órgão-alvo ou amiloidose atribuíveis ao distúrbio dos plasmócitos
Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado IgM	<p>Todos os 3 critérios devem ser verificados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proteína M IgM sérica <3g/dL ▪ Plasmocitose medular clonal <10% ▪ Ausência de evidência de anemia, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegália, ou outro dano de órgão-alvo atribuível ao distúrbio dos plasmócitos
Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado de cadeias leves	<p>Todos os critérios devem ser verificados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Razão CLL alterada (<0.26 ou >1.65) ▪ Aumento do nível da CLL (aumento da CLL kappa em doentes com razão >1.65 e aumento da CLL lambda em doentes com razão <0.26) ▪ Ausência da expressão de cadeias pesadas de Igs na imunofixação ▪ Ausência de lesão de órgão-alvo ou amiloidose atribuíveis ao distúrbio dos plasmócitos ▪ Plasmocitose medular clonal <10% ▪ Proteína M urinária <500mg/24h
Mieloma Múltiplo Latente	<p>Ambos os critérios devem ser verificados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proteína M sérica (IgA ou IgG) ≥3g/dL, ou urinária ≥500mg/24h e/ou plasmocitose medular clonal de 10-60% ▪ Ausência de EDM ou amiloidose
Mieloma Múltiplo	<p>Ambos os critérios devem ser verificados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmocitose medular clonal ≥10% ou plasmocitoma ósseo ou extra-medular comprovado por biópsia ▪ Um ou mais dos seguintes EDM: <ul style="list-style-type: none"> → evidência de dano no órgão-alvo atribuível ao distúrbio dos plasmócitos subjacente (critérios CRAB; tabela 3) →Biomarcadores de malignidade: <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitose medular clonal ≥60% - Razão de CLL kappa/lambda ≥100 - ≥1 lesão focal na RMN (cada uma com ≥ 5mm de tamanho)

Tabela 3 - Critérios CRAB. C, *calcium elevation*; R, *renal insufficiency*; A, *anemia*; B, *bone lesions*, TC, tomografia computadorizada, TEP, tomografia por emissão de positrões Adaptado de (7).

Critérios CRAB

C = *Calcium elevation*: cálcio sérico > 0.25 mmol/L (>1mg/dL) mais elevado que o limite superior normal > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL)

R = *Renal insufficiency*: Clearance de creatinina (ClCr) <40 ml/min ou creatinina sérica >177 µmol/L (>2mg/dl)

A = *Anaemia*: valor de hemoglobina >20g/L abaixo do limite inferior normal, ou valor de hemoglobina <100g/L

B = *Bone lesions*: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia ao esqueleto, TC, ou TEP/TC

V.6. Prognóstico e estratificação do risco

Dados de ensaios clínicos (EC) randomizados, mostram que a sobrevivência média no MM é de, aproximadamente, 6 anos. Nos doentes elegíveis para TACEH, as taxas de sobrevivência aos 4 anos são superiores a 80%; e a sobrevivência global (SG) é de aproximadamente 8 anos. Nos doentes com idade >75 anos, a SG é mais baixa sendo de aproximadamente 5 anos (23).

Tal como acontece noutras doenças oncológicas, a SG no MM depende das características do doente, da carga da doença (estadio), da biologia (alterações citogenéticas) e da resposta à terapêutica. A carga da doença no MM tem sido tradicionalmente avaliada usando o sistema de estadiamento de Durie-Salmon e o Sistema de Estadiamento Internacional (SEI). A biologia da doença tem por base o subtipo molecular do MM, ou seja, a presença ou ausência de alterações citogenéticas. Em estudos de FISH realizados à MO, aproximadamente 40% dos casos de MM são caracterizados pela presença de trissomias nas CP malignas, enquanto a restante maioria tem uma translocação que envolve o *locus* da IgH no cromossoma 14q32. Uma pequena proporção de doentes apresenta ambos: trissomias e translocações de IgH (Tabela 3). Ambas são consideradas alterações citogenéticas primárias e ocorrem no momento do estabelecimento do MML. Outras alterações citogenéticas, denominadas secundárias, surgem ao longo do curso da doença e incluem o ganho(1q), a del(1p), a del(17p), a del(13), as mutações e translocações secundárias envolvendo MYC. Tanto as alterações citogenéticas primárias como as secundárias podem influenciar o curso da doença, a resposta à terapêutica e o prognóstico. É importante salientar que a interpretação e o impacto das alterações citogenéticas no MM variam consoante a fase da doença em que são detetadas (Tabela 4) (23).

Para além dos fatores de risco citogenético, existem dois outros marcadores associados à biologia agressiva do MM, que são a LDH sérica elevada e a evidência de plasmócitos em circulação. O SIE Revisto (SEIR) combina elementos relacionados com a carga e com a biologia da doença (presença de alterações citogenéticas e LDH), de modo a criar um indicador de prognóstico unificado que ajude no tratamento clínico, bem como na comparação de dados de EC (Tabela 5). No entanto, é importante notar que nenhuma alteração genética, por si só, define o MM como sendo de risco alto e é importante determinar a presença ou ausência de um painel de alterações citogenéticas para identificar adequadamente doentes com um prognóstico desfavorável (3,23).

Tabela 5 – Alterações genéticas no mieloma múltiplo. CCND1- *cyclin D1*; FGFR-3 - *fibroblast growth factor receptor 3*; MMSET - *multiple myeloma SET domain*; MAF - *v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog*; MAFB- *v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B*; CCND3- *cyclin D3*; IgH – *immunoglobulin heavy chain*. Adaptado de (23).

Subtipo	Genes/Cromossoma afetados	% de doentes
Trissomias	Todos os cromossomas ímpares, exeto 1,13 e 21	42
Translocações na cadeia pesada da Ig		30
- t(11;14) (q13;q32)	CCND1	15
- t(4;14) (p16;q32)	FGFR-3 e MMSET	6
- t(14;16) (q32;q23)	C-MAF	4
- t(14;20) (q32;q11)	MAFB	<1
-Outras translocações na cadeia pesada da Ig	CCND3 (ciclina D3) na t(6;14) (p21;q32)	5
Combinações	Presença de trissomias e translocações no mesmo doente	15
Monossomia isolada 14	Poucos casos podem representar as translocações 14q32, envolvendo cromossomas parceiros desconhecidos	4.5
Outras alterações citogenéticas na ausência de trissomias, translocações IgH e monossomia 14		5.5
Normal		3

Tabela 6 - Classificação molecular, curso clínico e prognóstico do mieloma múltiplo. Adaptado de (23).

Anomalia Citogenética	Mieloma Múltiplo Latente		Mieloma Múltiplo	
	Risco	Tempo até à progressão (em anos)	Prognóstico/Risco	Sobrevivência Global (em anos)
Trissomias	Intermédio	3	Bom prognóstico	7 a 10
t(11;14) (q13;q32)	<i>Standard</i>	5	Bom prognóstico	7 a 10
t(6;14) (p21;q32)	<i>Standard</i>	5	Bom prognóstico	7 a 10
t(4;14) (p16;q32)	Elevado	2	Risco intermédio	5
t(14;16) (q32;q23)	<i>Standard</i>	5	Risco elevado	3
t(14;20) (q32;q11)	<i>Standard</i>	5	Risco elevado	3
ganho (1q)	Elevado	2	Risco intermédio	5
del(17p)	Elevado	2	Risco elevado	3
Trissomias+tranlocações	<i>Standard</i>	5	Dependente das translocações	
Monossomia 13 ou 14	<i>Standard</i>	5	Efeito no prognóstico não é claro	
Normal	Baixo	7 a 10	Bom prognóstico	7 a 10

Tabela 7 - Sistema de Estadiamento Internacional (SEI) e Sistema de Estadiamento Internacional Revisto (SEIR) para o mieloma múltiplo. Adaptado de (3).

Estadio	SEI	SEIR
I	$\beta 2$ -microglobulina < 3.5 mg/L e albumina sérica \geq 3.5g/dL	$\beta 2$ -microglobulina < 3.5 mg/L e albumina sérica \geq 3.5g/dL + LDH normal e sem citogenética de risco alto
II	Ausência de critérios que se enquadrem no estadio I ou III	Ausência de critérios que se enquadrem no estadio I ou III
III	$\beta 2$ -microglobulina \geq 5.5mg/L	$\beta 2$ -microglobulina \geq 5.5mg/L e LDH elevada OU citogenética de risco alto*

*Alterações citogenéticas de risco alto: t(4;14), t(14;16) ou deleção 17p

V.7. Abordagens Terapêuticas

O tratamento do MM pode ser dividido em tratamento específico e de suporte (1).

VII.7.1. Tratamento específico

Atualmente, a decisão sobre a terapêutica inicial a instituir ao doente depende substancialmente da elegibilidade do mesmo para transplante, bem como da categoria de risco em que se insere. Os doentes podem ser divididos em dois grupos principais: doentes considerados elegíveis para TACEH e doentes considerados não elegíveis. Esta distinção é arbitrária, mas a idade, as fragilidades e comorbidades fazem parte do processo de tomada da decisão clínica. Geralmente, os doentes com idade superior a 70 anos não são considerados elegíveis para transplante (8,24,25).

V.7.1.1. Doentes elegíveis para transplante de medula óssea

Normalmente, o TACEH é usado após 4 a 6 ciclos de terapia intensiva de modo a reduzir a massa tumoral. A quimioterapia inicial é dada em ciclos repetidos de combinações de dois ou três fármacos, orais ou intravenosos, com mecanismos de ação diferentes contra as células tumorais: bortezomib (Bor) ou um dos novos IP, lenalidomida (L) ou outro AI e dexametasona (D) (Figura 6). Algumas das combinações comuns usadas para doentes que são candidatos a transplante incluem: Bor-LD, carfilzomib (Car)-LD e I(ixazomib)-LD (1).

Outros fármacos, incluindo a talidomida (T) e a ciclofosfamida (C), são também efetivos e ainda usados como opções mais baratas em países mais pobres. Caso a L não possa ser usada na terapêutica inicial ou caso exista IR, podem ser utilizados os regimes Bor-TD ou Bor-CD (20).

No geral, a D em dose baixa (40 mg, uma vez por semana) é desejável em todos os regimes para minimizar a toxicidade. Num estudo conduzido pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), a abordagem com dose baixa de D foi associada a uma SG superior e a uma toxicidade significativamente menor. A neurotoxicidade do Bor pode ser diminuída através da administração do fármaco uma vez por semana e por via subcutânea, em vez de duas vezes por semana e por via intravenosa. De notar que, neste grupo de doentes, o melfalano deve

ser evitado, uma vez que o seu uso prolongado faz com que seja mais difícil fazer a colheita de células estaminais hematopoiéticas (CEH) (1,24).

Após a terapêutica de indução e quando o número de células tumorais tiver sido reduzido, os doentes são submetidos ao TACEH. Faz-se a colheita de CEH do sangue periférico com o suporte do fator estimulador de colónias granulocíticas, com ou sem quimioterapia, seguida de condicionamento mieloablativo e reinfusão das CEH colhidas. Em doentes de risco *standard* que respondem bem à terapêutica, o TACEH pode ser adiado até à primeira recaída, desde que as CEH sejam colhidas no início da doença (1,24).

O tratamento de manutenção após o TACEH com L ou Bor é comum. A L é considerada apropriada na maioria dos doentes, enquanto o Bor é mais benéfico em doentes de risco elevado, com as translocações t(14;16) e t(14;20) ou del(17p). A terapêutica de manutenção com L está associada a um aumento de 2 a 3 vezes no risco de aparecimento de uma segunda neoplasia maligna e os doentes devem ser informados e monitorizados. A T é uma opção mais barata para manutenção pós-TACEH, contudo, apresenta mais efeitos adversos (1,24,25).

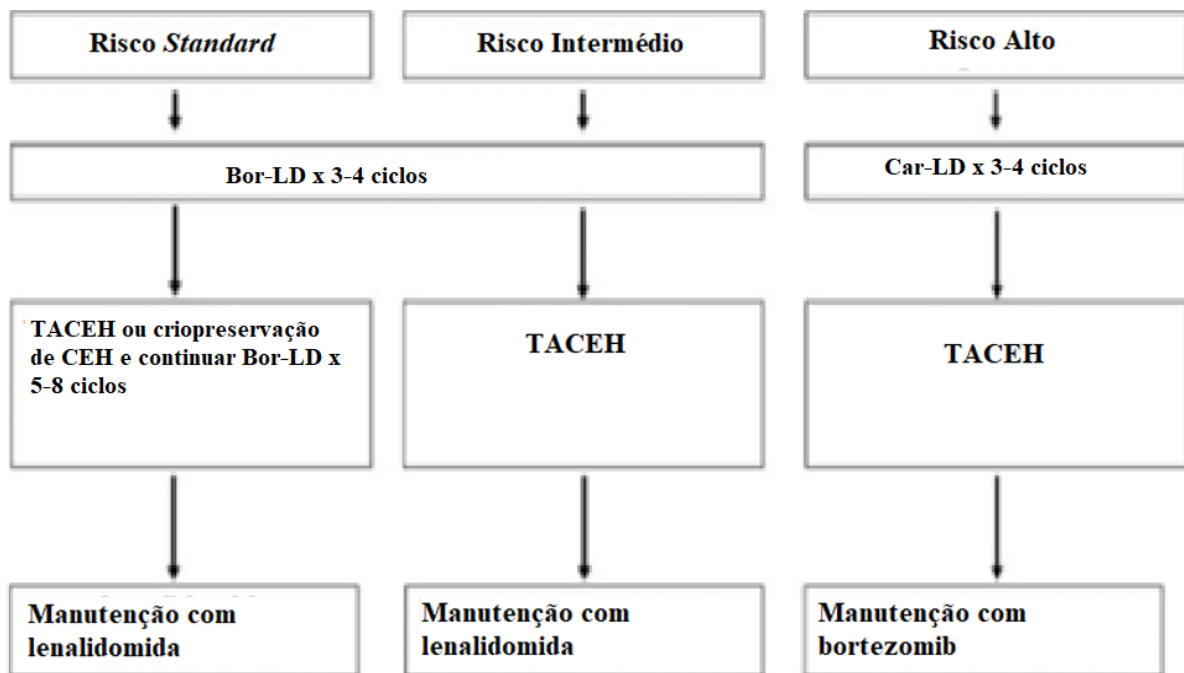


Figura 7 - Algoritmo de possíveis abordagens para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado, em doentes elegíveis para o transplante de medula óssea. Bor-Bortezomib, L-Lenalidomida, Car-Carfilzomib, D-Dexametasona, CEH-Células estaminais hematopoiéticas, TACEH- Transplante autólogo de CEH. Adaptado de (25).

V.7.1.2. Doentes não elegíveis para transplante de medula óssea

Em doentes com MM recém-diagnosticado que não são candidatos ao TACEH, as principais opções para a terapêutica inicial são as mesmas dos doentes elegíveis, referidas anteriormente. Normalmente, o tratamento é realizado com um regime à base de Bor, por aproximadamente 8 a 12 ciclos, seguido de terapêutica de manutenção (Figura 7) (1,24).

O regime Bor-LD mostrou ter um efeito benéfico na sobrevivência comparativamente ao regime RD e, portanto, é preferível como terapêutica inicial. As alternativas ao regime Bor-LD, podem incluir os regimes Bor-CD e Bor-TD, como referido anteriormente. Em doentes cuja terapêutica inicial com o regime Bor-LD não seja possível, principalmente devido a problemas de adesão à terapêutica (dada a necessidade de administração parentérica), o I pode ser considerado como substituto do Bor. O regime LD é uma opção para o tratamento de doentes mais velhos, que não são capazes de tolerar um regime terapêutico triplo, dada a idade avançada, um mau estado geral ou a presença de comorbilidades. A D pode ser iniciada com 20 mg, uma vez por semana, depois reduzida tanto quanto possível após os primeiros 4 a 6 ciclos e, possivelmente, ser descontinuada após o primeiro ano. Neste grupo de doentes, que se enquadram no risco *standard*, pode ser utilizada a L como terapêutica de manutenção. Nos doentes com MM de risco intermédio e alto, a terapêutica de manutenção pode ser feita com Bor, se possível, uma dose a cada duas semanas (1,24).

No geral, os níveis de paraproteína diminuem após o tratamento, as lesões ósseas melhoram e a contagem das células sanguíneas também pode melhorar. Quando o tratamento termina, o doente passa a ser visto periodicamente em ambulatório, sendo que o mesmo pode novamente ser retomado quando a proteína M começar a aumentar (1).

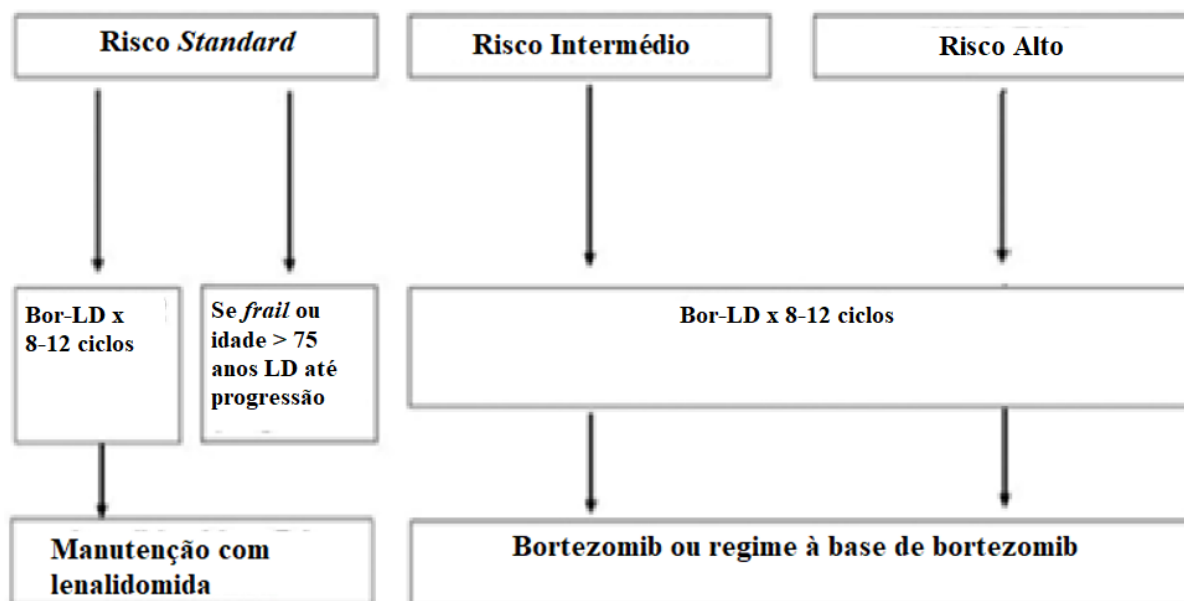


Figura 8 - Algoritmo de possíveis abordagens para o tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado, em doentes não elegíveis para o transplante de medula óssea. Bor - Bortezomib; L-Lenalidomida; D-Dexametasona. Adaptado de (25).

V.7.1.3. Tratamento de recidivas

Após o tratamento, a maioria dos doentes com MM acaba por recair. Os clínicos devem primeiramente decidir se o tratamento é necessário. Em doentes só com progressão bioquímica, é apropriado fazer-se uma monitorização cuidadosa sem iniciar terapêutica farmacológica, mas uma recidiva sintomática exige tratamento. Uma vez tomada a decisão de iniciar tratamento, os objetivos da terapêutica e a combinação dos agentes devem ser definidos. Não existe um algoritmo simples para selecionar os agentes; a combinação ideal e a melhor sequência de tratamentos permanece desconhecida. Os clínicos devem individualizar o tratamento tendo por base vários fatores, como os relacionados com o doente, a doença e a terapêutica. Os fatores relacionados com o doente incluem o seu *status* de desempenho, as suas comorbilidades e a toxicidade prévia. Os fatores relacionados com a doença e a terapêutica incluem a duração da remissão, a primeira recaída *versus* posteriores, a presença de doença de risco alto, a refratariedade a certos agentes, a conveniência do regime (oral vs. intravenoso) e os efeitos adversos esperados. Todos estes fatores podem ajudar à seleção dos fármacos (26).

Os objetivos da terapêutica podem variar muito de um doente para outro. Em doentes idosos e frágeis, a estabilização da doença, enquanto se limitam os efeitos adversos, poderá ser adequada. Em doentes jovens, poderá ser apropriado o início de uma terapêutica agressiva com o objetivo de alcançar uma resposta profunda, como a doença residual mínima negativa (26).

Os doentes que são elegíveis para TACEH devem ser considerados para o procedimento, se nunca tiverem sido submetidos a um, ou caso tenham tido uma grande duração de remissão (pelo menos, 36 meses ou mais, com terapêutica de manutenção) com o primeiro TACEH (24).

Em termos de terapêutica farmacológica, deve ser considerado um regime triplo contendo, pelo menos, dois novos fármacos para os quais o doente não é refratário. Se a recidiva ocorrer mais de 6 meses após a interrupção do tratamento, o regime terapêutico inicial que controlou com sucesso o MM pode ser restabelecido quando possível (24).

As abordagens para o tratamento do MM recidivante são apresentadas nas Figura 8 e 9. Estas, podem incluir fármacos que foram aprovados durante a última década e que representam grandes avanços ao nível do tratamento do MM recidivante (23).

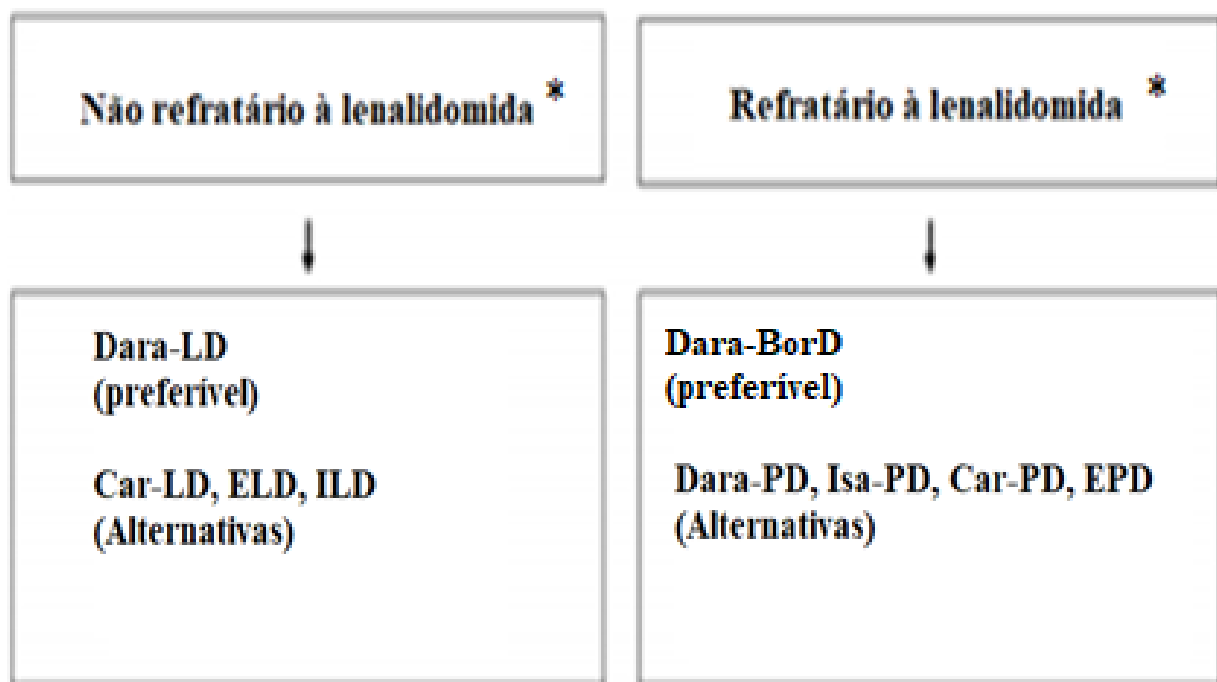


Figura 9 - Opções para o tratamento da primeira recidiva. Dara- daratumumab, L-lenalidomida, D-dexametadona, Car-carfilzomib, E-elotuzumab, I-ixazomib, P-pomalidomida, Isa-isatuximab, Bor-bortezomib; *Considerar TACEH em doentes elegíveis, que não tenham sido transplantados anteriormente; considerar 2º TACEH se elegíveis e duração da remissão >36 meses com terapêutica de manutenção, desde o primeiro TACEH. Adaptado de (23).

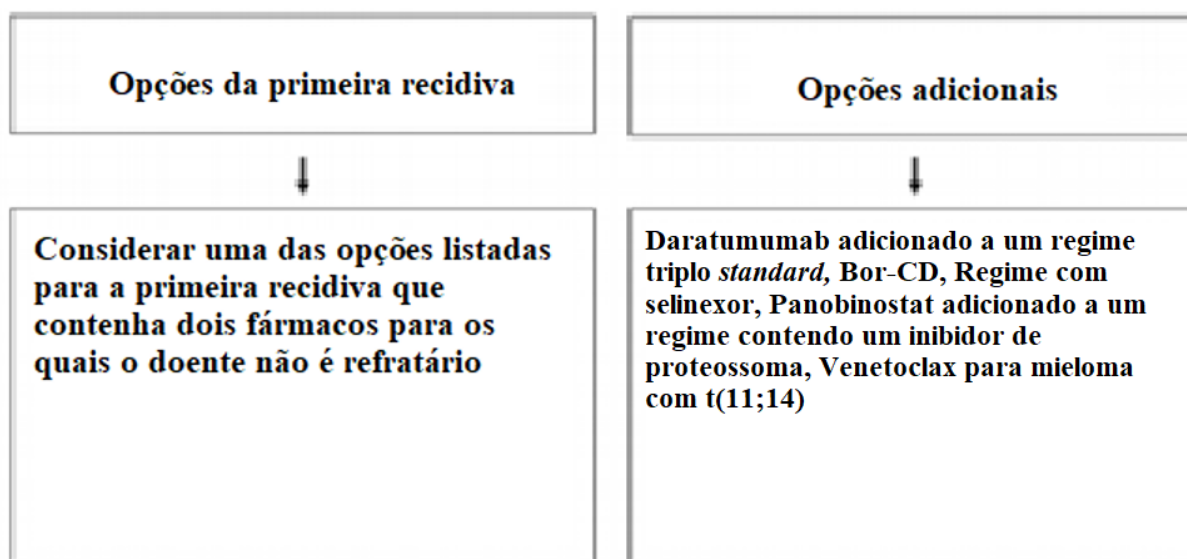


Figura 10 - Opções sugeridas para o tratamento da segunda recidiva e subsequentes. Bor- Bortezomib, C-Ciclofosfamida, D-Dexametasona. Adaptado de (23).

O daratumumab (Dara) é um AcMc que se liga ao CD38, uma molécula da superfície celular que é expressa pelas CP malignas. Foi aprovado em 2015 pela FDA para o tratamento de doentes com MM que tenham recebido, pelo menos, três linhas de tratamento anteriores, incluindo um IP e um AI, ou que sejam duplamente refratários a um IP e a um AI. Subsequentemente, foram aprovadas pela FDA outras 3 combinações contendo Dara: Dara-LD, Dara-BorD e Dara-PD. Os vários regimes triplos disponíveis para uso na doença recidivante não foram comparados em paralelo, mas os regimes contendo Dara parecem apresentar maior redução no risco de progressão e podem ser preferidos para a primeira recidiva, estando sujeitos a condições de custo e de disponibilidade (23).

O Car é um IP aprovado em 2013 para o tratamento de MM refratário recorrente em doentes que foram previamente tratados com L e Bor. O regime Car-LD demonstrou ser eficaz num ensaio randomizado e uma opção importante no tratamento do MM recidivante. Noutro ensaio randomizado, Car-D foi associado a uma melhoria na SLP e SG em comparação a Bor-D. No entanto, a dose de Car utilizada neste ensaio é o dobro da dose padrão e isso acarreta um custo muito superior comparativamente ao Bor. Este fármaco possui um risco inferior de neurotoxicidade em relação ao Bor, mas uma pequena proporção de doentes (5%) pode apresentar efeitos adversos cardíacos graves. Os regimes à base de Car são opções terapêuticas

importantes na recidiva e podem funcionar bem, mesmo em doentes refratários a um regime contendo Bor (23).

A pomalidomida (P) é um análogo da L e da T, aprovado em 2013, para o tratamento do MM refratário recorrente. A taxa de resposta com PD em doentes refratários à L e ao Bor é de aproximadamente 30%. Num ensaio randomizado, PD foi considerado superior à D em dose alta, em doentes refratários a outras formas de tratamento no MM. Os regimes triplos contendo P, como Dara-PD e Car-PD, são opções importantes na recidiva em doentes que são considerados refratários à L. Em doentes frágeis e nos que tiveram recaída indolente, o regime PD é uma opção razoável (23).

O elotuzumab (E) é um AcMc humanizado cujo alvo é a *signaling lymphocyte-activating molecule family 7* (SLAMF7). Ao contrário do Dara, o E não tem atividade como agente único, mas mostra atividade sinérgica quando combinado com LD. Este fármaco é bem tolerado e foi inicialmente aprovado em 2015 pela FDA para ser administrado em combinação com LD, no tratamento de doentes com MM que tenham recebido uma a três terapias anteriores. No entanto, pode ser mais ativo em combinação com P do que com L. Num ensaio randomizado conduzido em doentes refratários a L e a um IP, o regime EPD foi superior ao regime PD (média de SLP 10.3 *versus* 4.7 meses). Com base neste estudo, o EPD foi aprovado pela FDA para doentes com MM que tenham recebido, pelo menos, duas linhas de tratamento anteriores, incluindo L e um IP (23).

O I é um IP, ativo tanto no quadro refratário recidivante como no MM recém-diagnosticado. Tem a vantagem de ser administrado por via oral, uma vez por semana. Em comparação com o Bor, tem mais efeitos adversos gastrointestinais, mas menor risco de neurotoxicidade. Num EC randomizado, o ILD mostrou melhorar a SLP em comparação com LD. Tendo por base estes resultados, o I foi aprovado em 2015, pela FDA, em combinação com LD para o tratamento do MM em doentes que tenham recebido, pelo menos, um tratamento anterior (23).

O selinexor foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento de doentes com MM refratário recidivante (MMRR) que receberam, pelo menos, quatro terapias anteriores e cuja doença é resistente a, pelo menos, dois IP, dois AI e um AcMc anti-CD38. Este fármaco leva à acumulação de várias proteínas supressoras de tumor e à inibição do NF-kB. Num ensaio de fase II, o regime selinexor+dexametasona apresentou uma taxa de resposta de 26% nos doentes

refratários a, pelo menos, um IP, um AI e Dara. Os principais efeitos adversos incluem trombocitopenia, fadiga, náuseas e anorexia (23,27,28).

O isatuximab (Isa) é um AcMc cujo alvo é o CD38, que mostrou ser promissor no MMRR. Num ensaio randomizado, Isa-PD foi associado a uma melhor SLP comparativamente a PD em doentes com MMRR; média de SLP de 11.5 meses versus 6.5 meses. Com base nestes dados, foi aprovado pela FDA para o tratamento de MMRR em doentes que receberam, pelo menos, duas linhas de tratamento anteriores, incluindo L e um IP. Isa fornece uma alternativa ao Dara no MM, e mais estudos definirão o seu lugar no tratamento do MM (23,29,30).

O panobinostat é um inibidor da histona desacetilase, que foi aprovado em 2015, tanto nos EUA como na Europa, para o uso em combinação com L e D para o tratamento de doentes com MMRR, que tenham recebido pelo menos dois regimes terapêuticos prévios, incluindo Bor e um AI. A aprovação foi feita com base num subconjunto de doentes do estudo randomizado de fase III, no qual a combinação de Bor/D+panobinostat foi associada a uma SLP superior, comparativamente à combinação Bor/D+placebo. No entanto, a terapêutica com panobinostat foi associada a diarreia de grau 3 em aproximadamente 25% dos doentes e, portanto, devem ser tomados cuidados ao usar este fármaco (23).

O venetoclax não está aprovado para uso no MM, mas está disponível comercialmente e parece ter atividade como agente único em doentes com t(11;14). No entanto, os resultados de um ensaio randomizado recente mostraram uma mortalidade significativamente maior com o uso de venetoclax no MM recidivante, apesar de produzir respostas mais profundas e apresentar uma melhor SLP. Portanto, a utilização de venetoclax deve ser restrita a doentes com t(11;14) que apresentam MM recidivante e opções terapêuticas limitadas (23,27,31).

A duração da terapêutica no MM recidivante é algo que não tem sido muito abordado e, em alguns regimes, como os que utilizam IP parentéricos, pode ser aceitável interromper o tratamento uma vez atingida a estabilização da doença, a fim de limitar os riscos de toxicidade grave (24).

V.7.2. Tratamento de suporte

Para além do tratamento que visa as células malignas, os doentes com MM também podem necessitar de tratamento para os sintomas subjacentes à doença (8).

Em relação às lesões ósseas líticas ou osteopénia grave, os bisfosfonatos (como o pamidronato ou o ácido zoledrónico) são eficazes na diminuição da progressão das lesões ósseas líticas, podem prevenir fraturas e, inclusive, melhorar a SG (1,8).

As vertebroplastias (isto é, a injeção de cimento ósseo nas vértebras fraturadas) e a cifoplastia com balão (uma cirurgia minimamente invasiva usada para alinhar na posição correta as vértebras fraturadas) são os procedimentos padrão para controlar a dor em doentes com fraturas vertebrais (25,32).

A radioterapia também pode ser eficaz no tratamento das dores associadas às fraturas vertebrais. A dor deve ser avaliada regularmente em todas as fases da doença e, caso esteja presente, o tratamento deve iniciar-se com analgésicos não opióides, evitando o uso de AINE devido ao risco de IR. Os analgésicos opióides devem ser adicionados, quando necessário, para alcançar o controlo ideal da dor (8).

Caso ocorra paraplegia por compressão da medula espinhal, os tratamentos de escolha são a descompressão cirúrgica por laminectomia. Também costuma ser utilizada radioterapia nas primeiras 48h, nas lesões ósseas, ou tratamento com corticosteróides (1).

Para evitar o surgimento de IR, é recomendável que os doentes ingiram, pelo menos, 3 litros de líquidos por dia, durante todo o curso da doença, a fim de limitar a acumulação de paraproteína nos rins. Em alguns doentes que já apresentam IR, o tratamento deve incluir hidratação e atenção a possível hipercalcémia ou hiperuricémia. A hipercalcémia aguda é tratada com hidratação com solução salina isotónica, diuréticos e corticosteróides, seguidos de um bifosfonato. A diálise, se necessária, geralmente, é bem tolerada (1).

Se o doente apresentar uma concentração de hemoglobina inferior a 10g/dL, deve iniciar-se o tratamento com eritropoetina, sendo que os valores de hemoglobina devem manter-se entre 10 e 12g/dL. Caso não ocorra um incremento de pelo menos 1g nos valores de hemoglobina em 4 semanas de tratamento, deve suspender-se o mesmo (33).

Se o doente apresentar síndrome de hiperviscosidade pode ser tratado com plasmaferese, apenas se for sintomático (33).

Relativamente à elevada probabilidade de ocorrência de infeções nos doentes com MM, a profilaxia antibiótica pode ser útil, pelo menos, durante os primeiros 3 meses de tratamento, e a profilaxia antiviral é obrigatória em doentes a fazer tratamento com IP, dado o risco de infeções herpéticas com estes fármacos. A combinação de infusão intravenosa profilática de Ig com antibióticos de largo espectro, por via oral, e de agentes antifúngicos pode ser necessária em infeções recidivantes. O aparecimento de qualquer infeção, requer tratamento específico de imediato (1).

VI. Discussão

O MM é uma doença progressiva, existindo diversas alterações genéticas propostas como impulsionadoras da doença. Em dois estudos transversais independentes, verificou-se que o tempo médio de progressão de MML para MM é menor em doentes com a t(4;14) (28 meses) do que em doentes com a t(11;14) (55 meses), sugerindo que os casos com a t(4;14) poderão estar mais predispostos a sofrerem um evento secundário necessário para a progressão (2,8).

As interações entre as CP e o microambiente da MO são também importantes na evolução da doença, uma vez que facilitam a sobrevivência e proliferação das CP, bem como o desenvolvimento da resistência à terapêutica, da angiogênese tumoral e da doença óssea, características do MM (12).

Para o diagnóstico do MM, os principais testes utilizados são hematológicos, imagiológicos, imunológicos e bioquímicos. Para a detecção das lesões ósseas, a TEP/TC, a RMN e a TC de corpo inteiro em baixas doses são técnicas de imagem mais sensíveis e, como tal, preferíveis à pesquisa esquelética convencional, como os raios-X. Os restantes exames que permitem o diagnóstico do MM incluem a realização de um hemograma completo, a determinação da velocidade de sedimentação, a realização de uma biópsia e de um aspirado da MO, a determinação dos níveis séricos de cálcio, de creatinina, de albumina, de LDH e de β 2-microglobulina. Aquando do diagnóstico, é também importante a realização de uma eletroforese e de uma imunofixação de proteínas séricas. Poder-se-á, ainda, utilizar a citogenética, através do método FISH, para a deteção de trissomias e translocações. Contudo, a parte genética não é considerada, atualmente, a mais importante para fazer o diagnóstico, sendo mais relevante para a estratificação do risco e prognóstico da doença (1,6,7,18–21).

A sobrevivência média no MM é de, aproximadamente, 6 anos. Contudo, este número poderá ser uma subestimativa da probabilidade de sobrevivência atual, uma vez que não entra em linha de conta com a utilização dos anticorpos monoclonais e de outros agentes que foram introduzidos nos últimos 3 a 5 anos. Por outro lado, e uma vez que os dados derivam de EC randomizados, onde os doentes com comorbilidades são tipicamente excluídos, estes poderão estar a sobrevalorizar a verdadeira sobrevivência populacional. Uma estimativa mais precisa do prognóstico requer uma avaliação de vários fatores, tais como as características do doente, a carga e biologia da doença e a resposta à terapêutica (3).

A sobrevivência dos doentes que se incluem na categoria de risco alto pode aproximar-se da de doentes com doença de risco *standard*, quando tratados adequadamente. Num EC, em que se fez terapêutica de indução à base de Bor, TACEH precoce e terapêutica de manutenção com Bor, a SG de doentes com del(17p) foi de, aproximadamente, 8 anos (taxa de sobrevivência de 8 anos, 52%) e foi idêntica à de doentes com MM de risco *standard*. Em contrapartida, a sobrevivência foi menor para doentes com translocação t(4;14) (taxa de sobrevivência de 8 anos, 33%) e para doentes com alteração de ganho (1q) (taxa de sobrevivência de 8 anos, 36%). Estes resultados realçam as limitações dos modelos de estratificação de risco atuais no contexto da terapia moderna e destacam a necessidade de estratificar o MM com base em grupos citogenéticos individuais, em vez de em categorias de risco heterogéneo arbitrárias. Para além disto, todos os modelos prognósticos atuais usam apenas fatores de pré-tratamento para fazer o prognóstico, embora seja cada vez mais reconhecido que a resposta pós-tratamento é um importante marcador prognóstico de sobrevivência, sendo que esta é afetada por inúmeros fatores. Vários estudos recentes mostram que uma recaída precoce após o TACEH é mais poderosa, em termos de prognóstico, do que o SEI e a citogenética (3,23).

Atualmente, a decisão sobre a terapêutica a instituir ao doente depende da elegibilidade do mesmo para transplante e da categoria de risco em que se insere. Nos doentes elegíveis para o transplante, utiliza-se preferencialmente o regime Bor-LD durante 3 a 4 ciclos, seguido de transplante e terapêutica de manutenção com Bor ou L. Em doentes de risco *standard*, que respondem bem à terapêutica, o TACEH pode ser adiado até à primeira recaída, desde que as CEH sejam colhidas no início da doença. Nos doentes não elegíveis, o regime recomendado é também o Bor-LD, mas durante 8 a 12 ciclos, seguido de terapêutica de manutenção com Bor ou L. Contudo, a maioria dos doentes com MM acaba por recair. Nestes casos, a melhor sequência de tratamento ainda permanece desconhecida e, como tal, aquando da escolha da terapêutica a instaurar, os clínicos devem ter em conta fatores relacionados com o doente, com a doença e com a terapêutica (1,8,23–26).

No tratamento de suporte, o denosumab é um fármaco que possui potenciais benefícios sobre o ácido zoledrónico, pois pode ser usado com segurança em doentes com IR. Este fármaco liga-se ao RANKL, evitando a ativação do RANK e reduzindo os *skeletal-related events* (SREs) associados a lesões ósseas ou metástases em doentes com tumor sólido. Embora o denosumab não tenha atividade antitumoral direta, melhora os resultados, tendo em conta um estudo realizado em 1718 doentes com mieloma recém-diagnosticado, com uma ou mais lesões líticas que receberam ácido zoledrónico ou denosumab. O estudo mostrou uma não inferioridade do

denosumab em relação ao tempo para o primeiro SRE, e houve uma melhoria na SLP de 10,7 meses, e uma tendência a favorecer a SG (25,32).

Apesar de ter havido uma melhoria significativa na sobrevivência e na disponibilidade de novos fármacos durante as últimas 2 décadas, o MM permanece ainda uma doença incurável, dada a heterogeneidade clínica e biológica que apresenta, o que o torna muito difícil de gerir terapêuticamente. Assim, é necessário o desenvolvimento de novos fármacos, que garantam uma maior SG e, eventualmente, a cura da doença. O desenvolvimento de novos biomarcadores, que permitam uma melhor previsão da doença, bem como uma melhor adaptação da terapêutica a cada doente e a previsão da sua resposta, será também importante (3,24).

VII. Conclusões

- O MM é uma doença clínica e biologicamente heterogénea. Existem diferentes alterações genéticas propostas como impulsionadoras da doença, das quais as trissomias e as translocações cromossómicas são as mais relevantes. Os doentes cuja alteração citogenética seja uma trissomia, a t(11;14) ou a t(6;14) apresentam um bom prognóstico. Por outro lado, os doentes que apresentam a t(4;14), a t(14;16), a del 17p ou o ganho 1q apresentam um mau prognóstico.
- A interação entre os plasmócitos e os constituintes do microambiente medular desempenha um papel importante na evolução da doença.
- As principais manifestações clínicas apresentadas pelos doentes encontram-se descritas no algoritmo CRAB. No entanto, existem outras menos frequentes, como o aumento do número de infeções, a síndrome de hiperviscosidade, a amiloidose, o TEV e a NP.
- Para além do diagnóstico clínico, que engloba a história clínica do doente e o exame físico, são também utilizados testes hematológicos, imagiológicos, imunológicos, bioquímicos e citogenéticos. O diagnóstico diferencial também é importante, pois permite distinguir o MM de outras condições, sendo esta informação relevante ao nível do prognóstico e tratamento.
- O tratamento do MM está em constante mudança, devido ao desenvolvimento de novos fármacos, que garantem melhores respostas. A terapêutica inicial é dada em ciclos repetidos, com combinação de fármacos de diferentes classes, com mecanismos de ação diferentes contras as CP malignas. O tratamento dos sintomas subjacentes à doença também desempenha um papel essencial, pois melhora a qualidade de vida dos doentes e das suas família, através da prevenção e alívio do sofrimento pela identificação, avaliação e tratamento precoces da dor e outros problemas físicos e psicossociais, tanto nos estadios iniciais da doença, como quando a mesma não pode ser mais tratada.
- Nos últimos anos, a sobrevivência e a disponibilidade de novos fármacos tem vindo a aumentar, no entanto, o MM ainda permanece uma doença incurável. Torna-se, portanto, essencial o desenvolvimento de novos biomarcadores que permitam prever a doença mais precocemente, bem como o desenvolvimento de fármacos dirigidos a moléculas que estejam envolvidas na progressão da mesma.

VIII. Perspetivas Futuras

No MM, existe uma grande variedade de biomarcadores, utilizados não só para o diagnóstico, como também para o prognóstico. No entanto, e dada a heterogeneidade clínica e biológica característica da doença, são necessários biomarcadores mais sensíveis, que permitam identificar quem poderá progredir de uma GMSI para MM. Além disso, com o aumento do conhecimento sobre o MM e de opções terapêuticas disponíveis, a existência de novos biomarcadores poderá ajudar os médicos a identificar os doentes que irão beneficiar mais de uma determinada opção terapêutica e a resposta que os mesmos poderão apresentar à mesma. Neste sentido, as células endoteliais progenitoras (CEP), que têm um papel central na vasculogénese e cuja origem é a mesma das CEH, têm vindo a ser estudadas como um potencial biomarcador para o MM. Estas células podem ser isoladas e avaliadas de uma forma menos invasiva, a partir de uma amostra de SP. Foi demonstrado que os níveis de CEP circulantes estão mais elevados no MM do que em indivíduos saudáveis, sendo que estes valores estavam correlacionados com os níveis de proteína M e de β 2-microglobulina. Mesmo nos estadios iniciais do MM, com na GMSI, foi demonstrado que a mobilização e proliferação de CEP na MO é significativa, em comparação com indivíduos saudáveis, estando já aumentadas antes da doença ativa. Por outro lado, os doentes com MM que entraram em remissão após o tratamento apresentaram níveis iniciais mais baixos de CEP do que os doentes com MM que não atingiram remissão (13).

Ao nível das abordagens terapêuticas, a imunoterapia está a emergir como uma estratégia nova e a mudar o panorama atual no MM. Neste campo, a terapêutica com *chimeric antigen receptor-T* (CAR-T) cells mostra-se muito promissora. Existem vários alvos sob investigação, como a CD38, a CD138 e a SLAMF7. No entanto, o antigénio que tem sido o alvo mais frequente nos ensaios com CAR-T cells no MM é o *B-cell maturation antigen* (BCMA), com resultados nunca antes vistos com qualquer outra abordagem terapêutica. Dado que os doentes com MM apresentam níveis elevados de BCMA, este também poderá ser considerado um potencial biomarcador sanguíneo de modo a monitorizar os doentes, bem como servir para prognóstico, pois pensa-se que os níveis séricos de BCMA são preditivos de resultados clínicos, como SLP e SG. O interesse em relação a este antigénio, como um alvo para imunoterapia no MM, vai além das CAR-T cells, com anticorpos bi-específicos anti-BCMA e anticorpos conjugados anti-BCMA a demonstrarem ser também promissores (34–36).

Uma vez que a angiogénese é um dos eventos fundamentais para a progressão da doença, a terapêutica deve também ser direcionada neste sentido. Existem vários fármacos em desenvolvimento e que se mostram promissores na inibição da mesma, entre os quais, o pazopanib, que demonstrou inibir a proliferação de células endoteliais e a angiogénese tumoral, bem como ter efeitos anti-proliferativos e pró-apoptóticos diretos nas células malignas (37).

Numa outra vertente, foi estudada a combinação de plerixafor (um inibidor do CXCR4) com o Bor. Neste EC de fase I/II, foi demonstrado que esta combinação era bem tolerada e que era atingida uma taxa de resposta forte, mesmo em doentes recidivantes/refratários, tratados anteriormente com Bor. Este ensaio representa um dos primeiros testes de quimiossensibilização no MM e um dos primeiros que visa, especificamente, a interação das células malignas com o microambiente da MO, por forma a superar a resistência à terapêutica. São necessários mais estudos, em EC maiores, de modo a confirmar estes resultados (38).

IX. Referências Bibliográficas

1. Hoffbrand VA, Moss PHA. Hoffbrand's Essential Haematology. Seventh Edi.2016; 21(2):229-241
2. Al Hujaily EM, Oldham RAA, Hari P, Medin JA. Development of novel immunotherapies for multiple myeloma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).
3. Levin A, Hari P, Dhakal B. Novel biomarkers in multiple myeloma. *Transl Res.* 2018;201:49–59.
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1091–110.
5. Das C, Lucia MS HK and TJ. Multiple Myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
6. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101–19.
7. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(SUPPL.6).
8. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1–20.
9. Andreotti G, Katz M, Hoering A, Van Ness B, Crowley J, Morgan G, et al. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(6):1450–9.
10. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27–28):470–6.
11. Alzrigat M, Párraga AA, Jernberg-Wiklund H. Epigenetics in multiple myeloma: From mechanisms to therapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:101–15.
12. Nikesitch N, Ling SCW. Molecular mechanisms in multiple myeloma drug resistance. *J Clin Pathol.* 2016;69(2):97–101.
13. Tenreiro M. Endothelial progenitor cells and associated pathways in multiple myeloma

- [master's thesis]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa-Faculdade de Farmácia; 2016.81p.
14. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: Pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1364(1):32–51.
 15. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254–66.
 16. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(3):225–36.
 17. Vallet S, Filzmoser JM, Pecherstorfer M, Podar K. Myeloma bone disease: Update on pathogenesis and novel treatment strategies. *Pharmaceutics.* 2018;10(4):1–22.
 18. Medical Masterclass, C. Firth J. (2019). Haematology: multiple myeloma. *Clin. Med. (Lond)* 19 (1), 58-60.
 19. MSD Manual Professional Version. Multiple Myeloma. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/plasma-cell-disorders/multiple-myeloma>.
 20. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):62–5.
 21. Morrison T, Booth RA, Hauff K, Berardi P, Visram A. Laboratory assessment of multiple myeloma. 1st ed. Vol. 89, *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier Inc.; 2019. 1–58 p.
 22. Chavda SJ, Yong K. Multiple myeloma. *British Journal of Hospital Medicine.* 2017;78(2):1–86.
 23. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548–67.
 24. Maxson & Mitchell. Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Managemen. *Physiol Behav.* 2019;176(1):139–48.
 25. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust.* 2019;210(8):375–80.
 26. Martin T, Huff CA. Multiple Myeloma: Current Advances and Future Directions. *Clin*

- Lymphoma, Myeloma Leuk. 2019;19(5):255–63.
27. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: Novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252–62.
 28. Chen C, Siegel D, Gutierrez M, Jacoby M, Hofmeister CC, Gabrail N, et al. Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2018;131(8):855–63.
 29. Sonneveld P, De Wit E, Moreau P. How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112(January):153–70.
 30. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia*. 2020;11.
 31. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, Agarwal AB, Facon T, Kumar S, et al. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood*. 2017;130(22):2392–400.
 32. Kunacheewa C, Orlowski RZ. New Drugs in Multiple Myeloma. *Annu Rev Med*. 2019;70(1):521–47.
 33. Viegas E; Falcão F. Hemato-oncologia: Mieloma múltiplo. Universidade de Lisboa-Faculdade de Farmácia, 2018.10p.
 34. D’Agostino M, Raje N. Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better? *Leukemia*. 2020;34(1):21–34.
 35. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA, Terpos E. Anti-BCMA antibodies in the future management of multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(4):319–26.
 36. Gagelmann N, Riecken K, Wolschke C, Berger C, Ayuk FA, Fehse B, et al. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(9):2317–32.
 37. Lee ATJ, Jones RL, Huang PH. Pazopanib in advanced soft tissue sarcomas. *Signal*

- Transduct Target Ther. 2019;4(1):1–10.
38. Ghobrial IM, Liu CJ, Zavidij O, Azab AK, Baz R, Laubach JP, et al. Phase I/II trial of the CXCR4 inhibitor plerixafor in combination with bortezomib as a chemosensitization strategy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1244–53.
 39. Caldeira I. Mieloma Múltiplo: Diagnóstico e Abordagem Terapêutica [master's thesis]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa-Faculdade de Farmácia; 2019.56p.