Mieloma múltiplo (Parte 1) – Atualização sobre epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento sistêmico e prognóstico

Multiple Myeloma (Part 1) – Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis

Alex Guedes[1,2,3] Ricardo Gehrke Becker[4] Luiz Eduardo Moreira Teixeira[5]

[1] Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, BA, Brasil
[2] Serviço de Trauma Ortopédico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
[3] Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil
[4] Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil
[5] Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Endereço para correspondência Alex Guedes, Rua Marechal Floriano 212/401, Canela, 40.110-010, Salvador, BA, Brasil (e-mail: alexguedes2003@yahoo.com.br).

Rev Bras Ortop 2023;58(3):361–367.

Resumo

O mieloma múltiplo (MM) constitui neoplasia maligna de origem hematológica caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea; estas células produzem e secretam imunoglobulina monoclonal anômala, ou um fragmento desta, denominado proteína M. As manifestações clínicas do MM decorrem da proliferação destes plasmócitos, da produção excessiva de imunoglobulina monoclonal e da supressão da imunidade humoral normal, levando à hipercalcemia, destruição óssea, insuficiência renal, supressão da hematopoiese e da imunidade humoral, aumentando o risco para o desenvolvimento de infecções. O aumento na expectativa de vida da população mundial levou a concomitante incremento na prevalência do MM, patologia que habitualmente acomete a população idosa. O objetivo desta revisão é atualizar o leitor sobre a epidemiologia, critérios diagnósticos, diagnóstico diferencial com outras gamopatias monoclonais, tratamento sistêmico e prognóstico do MM.

Palavras-chave
- epidemiologia
- gamopatia monoclonal de significância indeterminada
- mieloma múltiplo
- mieloma múltiplo latente
- plasmocitoma
- prognóstico

recebido
09 de Agosto de 2022
aceito
12 de Dezembro de 2022

DOI https://doi.org/10.1055/s-0043-1770149.
ISSN 0102-3616.

© 2023. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by unregulated and clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow; these cells produce and secrete an anomalous monoclonal immunoglobulin, or a fragment of this, called M protein. The clinical manifestations of MM result from the proliferation of these plasmocytes, the excessive production of monoclonal immunoglobulin and the suppression of normal humoral immunity, leading to hypercalcemia, bone destruction, renal failure, suppression of hematopoiesis and humoral immunity, increasing the risk for the development of infections. The increase in life expectancy of the world population led to a concomitant increase in the prevalence of MM, a pathology that usually affects the elderly population. The aim of this review is to update the reader on epidemiology, diagnostic criteria, differential diagnosis with other monoclonal gammopathies, systemic treatment and prognosis of MM.

Keywords

- epidemiology
- monoclonal gammopathy of undetermined significance
- multiple myeloma
- smoldering multiple myeloma
- plasmacytoma
- prognosis

Introdução

Plasmócitos normais se originam na medula óssea e constituem parte importante do sistema imunológico, especialmente por produzirem anticorpos que auxiliam no combate a infecções e outras doenças.[1–3]

O mieloma múltiplo (MM), também denominado doença de Kähler, mielomatose, e mieloma plasmocitário[1] constitui neoplasia maligna de origem hematológica caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea.[1,2,4–8] Estas células produzem e secretam imunoglobulina monoclonal anômala, ou um fragmento desta, denominado proteína M,[1,3,6–10] que compreende uma classe de cadeia pesada [(imunoglobulina G (IgG) γ, imunoglobulina A (IgA) α, imunoglobulina M (IgM) μ, imunoglobulina D (IgD) δ, ou imunoglobulina E (IgE) ε] e outra de cadeia leve (*kappa*-κ e *lambda*-λ).[9]

O MM foi descrito pela primeira vez na literatura por William Macintyre (1850), que reconheceu proteinúria em amostras obtidas de um paciente que apresentava dores excruciantes no tórax e na região toracolombar por cerca de um ano.[9,11] Estas amostras foram enviadas previamente (1848) a Henry Bence Jones, reconhecido patologista químico, que as analisou em detalhes, confirmando a descoberta.[9,11] A doença, no entanto, não foi reconhecida até 1889, quando Otto Kähler publicou o seguimento de oito anos (1879-1887) de paciente de 46 anos que apresentava achados típicos desta patologia (dor óssea, albuminúria, anemia, cifose grave, infecções brônquicas recorrentes e perda de altura) - Kähler reconheceu que a proteína identificada na urina do paciente tinha as mesmas características descritas por Bence Jones.[11]

As manifestações clínicas do MM decorrem da proliferação de plasmócitos neoplásicos, da produção excessiva de imunoglobulina monoclonal e da supressão da imunidade humoral normal.[1,9,10] As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: hipercalcemia,[5,12] destruição óssea (►**Figs. 1** e **2**),[1,4,5,9,10,12] insuficiência renal,[4,12] supressão da hematopoiese[4,10,12] e da imunidade humoral,[9] aumentando o risco para o desenvolvimento de infecções.[4,9,10,12] Aproximadamente 1 a 2% dos pacientes

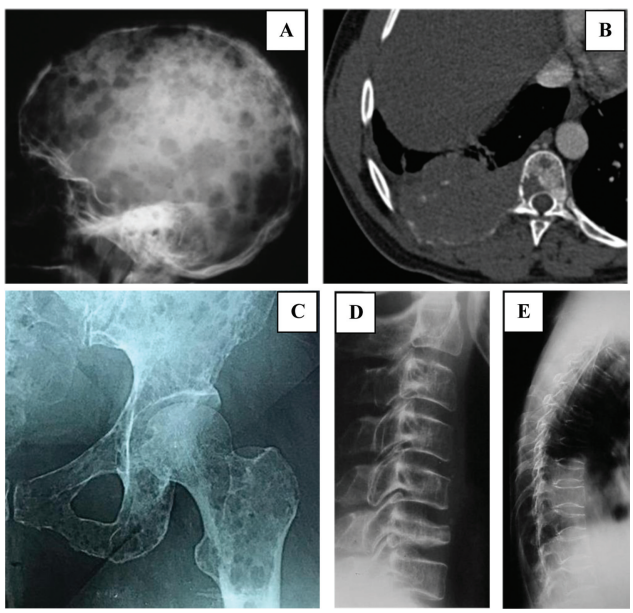

Fig. 1 (**A–E**) Principais localizações anatômicas do MM. (**A**) crânio; (**B**) arcos costais; (**C**) fêmur; e, (**D, E**) coluna.

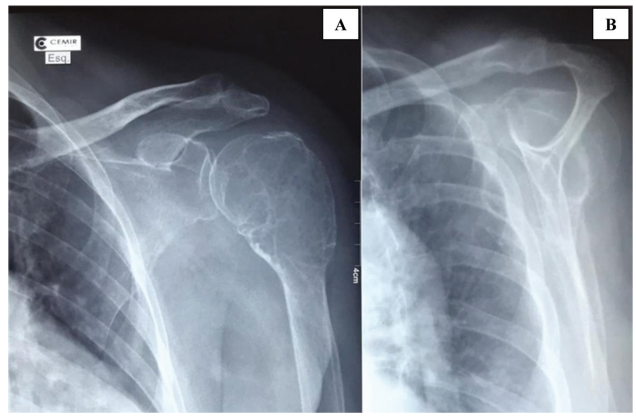

Fig. 2 (**A, B**) Paciente feminina, 68 anos, negra, portadora de MM, apresentando lesão óssea no segmento proximal do úmero esquerdo.

apresentam doença extramedular ao diagnóstico, enquanto 8% desenvolvem esta condição no curso da doença.[12]

O aumento na expectativa de vida da população mundial levou a concomitante incremento na prevalência do mieloma múltiplo, patologia que habitualmente acomete a população idosa.

O objetivo desta revisão é atualizar o leitor sobre a epidemiologia, critérios diagnósticos, diagnóstico diferencial com outras gamopatias monoclonais, tratamento sistêmico e prognóstico do MM.

Epidemiologia

O MM corresponde a 1% de todas as neoplasias malignas.[3,4,9,12] Sua incidência aumenta com a idade e atinge o máximo durante a sétima década de vida.[9] Constitui a segunda neoplasia maligna de origem hematológica em ordem de frequência (inferior apenas aos linfomas),[4,10] correspondendo a aproximadamente 10% do total de casos,[2,10,12] sendo, também, o tumor ósseo maligno primário mais comum (47%).[13] Nos Estados Unidos, com base nos dados obtidos entre os anos de 2017 e 2019, foi estimado que aproximadamente 0,8% dos homens e mulheres terão o diagnóstico de MM em algum momento da vida.[14]

O MM é mais frequentemente diagnosticado entre pessoas de 65 a 74 anos[14]; pouquíssimos casos ocorrem em indivíduos com idade inferior a 40 anos.[3] Nos Estados Unidos, segundo dados obtidos entre os anos de 2015 e 2019, a mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 69 anos. É pouco mais comum em homens do que em mulheres e duas vezes mais frequente em afrodescendentes, quando comparados aos caucasianos,[3,4,9–12] sendo menos frequente nas populações asiáticas[10] - estudos realizados no Brasil, entretanto, apontam para maior prevalência no sexo feminino e em indivíduos da raça branca.[4,15]

Nos Estados Unidos, a incidência anual de MM foi de 7,1 por 100.000 homens e mulheres entre os anos de 2015 e 2019[14] - todos os anos, mais de 32.000 novos casos são diagnosticados,[12] sendo estimados 34.470 casos em 2022 - em 2019, haviam 159.787 portadores de MM naquele país.[14] Entre os anos de 2015 e 2019 o percentual de mortes por MM foi maior entre as pessoas de 75 a 84 anos (mediana de 75 anos); a taxa anual de mortalidade foi de 3,2 por 100.000 homens e mulheres – quase 13.000 pacientes vêm a óbito anualmente por conta esta doença,[12] com estimativa para 12.640 mortes em 2022, número que corresponde a 2,1% de todas as mortes relacionadas ao câncer estimadas para o corrente ano, naquela nação.[14]

Critérios Diagnósticos

Na suspeita de MM, deve ser feita pesquisa de presença de proteína M mediante exames laboratoriais como eletroforese de proteínas, imunofixação e pesquisa de cadeias leves livres (*free light chains*, FLC) séricas.[5] Aproximadamente 2% dos pacientes apresentam doença não secretiva e, portanto, evidências de proteína M podem ser indetectáveis nestes exames.[12]

Os estudos de medula óssea realizados no momento do diagnóstico inicial devem incluir hibridização fluorescente *in situ* (*fluorescent hibridization in situ,* FISH) com o objetivo de detectar possíveis trissomias t(11;14), t(4;14), t(14;16), t (6;14), t(14;20), e del(17p). Pode ser utilizada cariotipagem convencional para detectar hipodiploidia e deleção 13, porém, se os estudos FISH são realizados, o seu valor adicional na estratificação inicial do risco é limitado. O perfil de expressão genética (*genetic expression profile*, GEP), se disponível, pode fornecer valor prognóstico adicional.[12]

O diagnóstico requer $\geq$10% de plasmócitos clonais na medula óssea ou uma biópsia comprovando plasmocitoma associada a evidência de um ou mais eventos definidores de MM (*multiple myeloma defining events,* MDE): CRAB (hipercalcemia, disfunção renal, anemia e/ou lesões ósseas líticas), características relacionadas à desordem celular plasmática, bem como três biomarcadores específicos: plasmocitose clonal na medula óssea $\geq$60%, proporção de FLC envolvidas/não envolvidas $\geq$100 (desde que as FLC envolvidas sejam $\geq$100 mg/L), ou $>$1 lesão focal detectada na ressonância magnética (RM).[12]

Os critérios revisados (2015) pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG) para o diagnóstico do MM e desordens relacionadas (gamopatias monoclonais) são demonstrados na ►**Tabela 1**.

Outras Gamopatias Monoclonais

Quase todos os portadores de MM evoluem a partir de estágio pré-maligno assintomático denominado gamopatia monoclonal de significância indeterminada (*monoclonal gammopathy of undetermined significance,* MGUS) (►**Tabela 1**),[4,6,12] que constitui a gamopatia monoclonal mais comum,[16] presente em mais de 3% da população acima dos 50 anos,[10,12,16] e em mais de 5%, a partir dos 70 anos.[10,16] É cerca de duas vezes mais prevalente em negros do que em brancos.[12] Aproximadamente 25% dos pacientes portadores de MGUS desenvolvem MM, amiloidose, macroglobulinemia ou outras doenças linfoproliferativas,[10,16] com taxa atuarial de 16% até 10 anos, 33% até 20 anos e 45% até 25 anos.[16] A proteína M predominante é a IgG γ (55,5%), seguida da IgM μ (20%), IgA α (10%), biclonal (8%), cadeia leve (6%) e IgD δ ($<$0,5%)[11,16] - a concentração da proteína M, o tipo de imunoglobulina, a infiltração plasmocitária medular maior que 5% e a presença de cadeia leve monoclonal na urina podem ser utilizados na estratificação de risco na MGUS.[10,16] A MGUS progride para MM ou malignidade relacionada a uma taxa de 1% ao ano.[10,12,16] Como esta patologia é assintomática, acredita-se que $>$50% dos indivíduos diagnosticados já eram portadores desta condição mais de 10 anos antes do seu diagnóstico.[12] Suas variantes de apresentação, de acordo com os critérios diagnósticos (►**Tabela 1**), são: não-IgM MGUS, IgM MGUS e MGUS de cadeia leve.

Em alguns pacientes, pode ocorrer estágio pré-maligno assintomático intermediário, mais avançado, conhecido como MM latente (*smoldering multiple myeloma,* SMM) (►**Tabela 1**).[6,12] O SMM progride para MM a uma razão de aproximadamente 10% ao ano nos cinco primeiros anos após

Tabela 1 Critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG) para o diagnóstico do MM e outras gamopatias monoclonais

Desordem	Definição da Doença
Gamopatia monoclonal de significância indeterminada (Não-IgM MGUS)	Todos os 3 critérios devem ser encontrados: • Proteína sérica monoclonal (Não-IgM) <3 g/dl; • Plasmócitos clonais na medula óssea <10%;[a] • Ausência de danos nos órgãos alvo, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, ou lesões ósseas (CRAB) que possam ser atribuídos à desordem proliferativa de plasmócitos.
Mieloma Múltiplo Latente (SMM)	Ambos os critérios devem ser encontrados: • Proteína sérica monoclonal (IgG ou IgA) ≥3 g/dl, ou proteína urinária monoclonal >500 mg em 24 horas e/ou 10%-60% de plasmócitos clonais na medula óssea; • Ausência de eventos que definam mieloma ou amiloidose.
Mieloma Múltiplo (MM)	Ambos os critérios devem ser encontrados: • Plasmócitos clonais na medula óssea <10% ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado mediante biópsia; • Qualquer um ou mais de um dos eventos que definam mieloma: • Evidência de dano a órgão alvo que possa ser atribuída à desordem proliferativa de plasmócitos subjacente, especificamente: ➢ Hipercalcemia: cálcio sérico >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) mais alto que o limite superior do normal ou >2,75 mmol/l (>11 mg/dl); ➢ Insuficiência renal: *clearance* de creatinina <40 ml por minuto ou creatinina sérica >177 mmol/l (>2 mg/dl); ➢ Anemia: valor da hemoglobina >2 g/dl abaixo do limite inferior ao normal, ou um valor de hemoglobina <10 g/dl; ➢ Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas nas radiografias do esqueleto, tomografia computadorizada (TC), ou tomografia por emissão de pósitrons-CT (PET-CT). • Percentagem de plasmócitos clonais na medula óssea ≥60%; • Razão de cadeia leve sérica (FLC) livre envolvida/não envolvida ≥100 (o nível de cadeia leve livre envolvida deve ser ≥100 mg/l); • >1 lesão focal nos estudos de ressonância magnética (RM) (pelo menos 5 mm de tamanho).
Gamopatia monoclonal de significância indeterminada IgM (IgM MGUS)	Todos os 3 critérios devem ser encontrados: • Proteína sérica monoclonal IgM <3 g/dl; • Infiltração linfoplasmocítica da medula óssea <10% • Sem evidências de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, ou hepatoesplenomegalia que possam ser atribuídas à desordem linfoproliferativa subjacente.
MGUS de Cadeia Leve	Todos os critérios devem ser encontrados: • Proporção anormal de FLC (<0,26 ou >1,65); • Aumento do nível de cadeia leve apropriada envolvida (FLC *kappa* aumentada em pacientes com proporção >1,65 e FLC *lambda* aumentada em pacientes com razão <0,26); • Não há expressão de cadeia pesada de imunoglobulina na imunofixação; • Ausência de danos nos órgãos alvo que possam ser atribuídos à desordem proliferativa de plasmócitos; • Plasmócitos clonais na medula óssea <10%; • Proteína urinária monoclonal <500 mg/24 horas.
Plasmocitoma Solitário	Todos os 4 critérios devem ser encontrados: • Biópsia comprovando lesão solitária no osso ou nos tecidos moles, com evidência de plasmócitos clonais; • Medula óssea normal, sem evidência de plasmócitos clonais; • Investigação normal do esqueleto, RM (ou TC) da coluna e pelve (exceto pela lesão solitária primária); • Ausência de danos nos órgãos alvo, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, ou lesões ósseas (CRAB) que possam ser atribuídos à desordem proliferativa de linfoplasmócitos.
Plasmocitoma Solitário com Mínimo Envolvimento Medular[b]	Todos os 4 critérios devem ser encontrados: • Biópsia comprovando lesão solitária no osso ou nos tecidos moles, com evidência de plasmócitos clonais; • Plasmócitos clonais na medula óssea <10%; • Investigação normal do esqueleto, RM (ou TC) da coluna e pelve (exceto pela lesão solitária primária); • Ausência de danos nos órgãos alvo, tais como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, ou lesões ósseas (CRAB) que possam ser atribuídos à desordem proliferativa de linfoplasmócitos.

[a]A biópsia da medula óssea pode ser adiada em pacientes com MGUS de baixo risco (IgG, proteína M <15 g/l, com proporção de cadeia leve livre normal) nos quais não existam características clínicas relacionadas a MM.

[b]Plasmocitoma solitário com 10% ou mais plasmócitos clonais é considerado como MM.

Fonte: Traduzido a partir de Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2020;95 (5):548-567.

o diagnóstico, 3% ao ano pelos cinco anos seguintes e daí em diante, 1,5% ao ano. Esta razão de progressão é influenciada pelo perfil citogenético subjacente: pacientes com translocação t(4;14), deleção del(17p) e gain(1q) possuem maior risco de progressão de MGUS ou SMM para MM.[12]

O plasmocitoma solitário (PS) (►**Tabela 1**) é um tipo incomum de discrasia plasmocitária,[17,18] representando aproximadamente 2-5% de todas as gamopatias monoclonais.[17,18] Caracteriza-se pela proliferação localizada de plasmócitos neoplásicos,[16–18] sem evidência de outras lesões esqueléticas aos exames de imagem, ausência de sinais e sintomas relacionados ao MM e biópsia de medula óssea morfologicamente normal (variante plasmocitoma solitário) ou com infiltração clonal plasmocitária muito baixa (<10%, variante plasmocitoma solitário com mínimo envolvimento medular) (►**Tabela 1**).[17,18] O PS pode ser subdividido em duas entidades: PS ósseo e PS de tecidos moles (extramedular).[16–18] A incidência de PS ósseo é aproximadamente 40% maior que a de PS extramedular.[17,18] O PS ósseo ocorre mais frequentemente no esqueleto axial,[16,19] sendo duas vezes mais frequente na coluna vertebral do que em outros sítios, além de constituir o tumor primário maligno mais comum nesta localização (30% de todos os casos),[19] enquanto o PS extramedular é observado mais frequentemente na cabeça e pescoço.[16–19] As variantes possuem curso clínico e prognóstico bem diferentes entre si, particularmente quanto à progressão para MM, sendo pior no PS ósseo.[17] A mediana de idade ao diagnóstico de PS (55-60 anos) é significativamente menor do que a observada em pacientes com MM; e a distribuição por gênero demonstra predomínio masculino, variando entre 1,2 a 2:1.[17,19] O PS possui maior incidência na raça negra, sendo cerca de 30% mais frequente que na raça branca, e possui menor incidência na população asiática.[18]

A confirmação da presença da proteína monoclonal é essencial para diferenciar as gamopatias monoclonais das gamopatias policlonais, uma vez que as primeiras são entidades neoplásicas ou potencialmente neoplásicas enquanto as últimas resultam de processos inflamatórios ou infecciosos.[19]

Tratamento Sistêmico

É importante entender que o MM é tratável, porém não curável. Os planos de tratamento variam e são feitos sob medida para cada indivíduo - parâmetros básicos, como a idade do paciente, o padrão de progressão da doença, o prognóstico, e a preferência do paciente devem ser aplicados neste planejamento.

O transplante autólogo de células-tronco (TACT) constitui a primeira opção de tratamento no MM. A partir da perspectiva do tratamento e prognóstico, os portadores de MM são estratificados em três grupos: (1) aqueles recentemente diagnosticados e elegíveis para TACT, (2) aqueles recentemente diagnosticados e não elegíveis para TACT, e (3) aqueles com MM recidivado e/ou refratário.[9]

Para os pacientes elegíveis para TACT, o primeiro passo no tratamento consiste na introdução de coquetel triplo incluindo quimioterápico, inibidor da proteassoma, e corticoide (e.g., bortezomib, lenalidomida, e dexametasona).[9] Os pacientes são tratados mediante três a quatro ciclos de terapia de indução antes da coleta das células-tronco.[12] As células-tronco são então coletadas através de acesso venoso central, e, na sequência, é iniciada quimioterapia em altas doses.[9] Os pacientes podem submeter-se imediatamente à TACT ou retomar à terapia de indução, retardando a TACT até a primeira recaída. Há muitas opções para a terapia inicial - esses regimes também podem ser utilizados no momento da recaída. Em geral, a dexametasona em doses baixas (40 mg, uma vez por semana) é preferido em todos os regimes de tratamento, por minimizar a toxicidade.[12]

Nos pacientes com MM recém-diagnosticado e inelegíveis para TACT devido à idade ou outras comorbidades, o plano de tratamento consiste em controlar os efeitos colaterais da MM e sua progressão o máximo possível.[9] Normalmente, o tratamento é realizado utilizando regime baseado na utilização de um agente quimioterápico, como a lenalidomida, que reduz a produção de proteínas monoclonais, especialmente nas recaídas, e o bortezomib[9] ou o daratumumab,[12] como terapia aditiva à dexametasona - esta ação combinada resulta em maior letalidade para os plasmócitos anômalos.[7] Embora os regimes à base de melfalan tenham sido extensivamente testados nesses pacientes, eles não são recomendados devido a preocupações referentes aos danos às células-tronco, síndrome mielodisplásica secundária e leucemia.[12]

Quase todos os portadores de MM passam por recaídas. A duração da remissão nestas recaídas diminui a cada regime. As medianas de progressão de sobrevida livre de doença e de sobrevida geral nos pacientes com MM recidivado, refratário à lenalidomida e bortezomib, eram baixas antes da introdução de daratumumab. A escolha do regime de tratamento em uma recaída é complicada e afetada por diversos fatores, incluindo tempo de recaída, resposta à terapia prévia, agressividade da recaída e *performance status*. Os pacientes elegíveis para TACT devem ser considerados para o procedimento se nunca o fizeram, ou se apresentaram duração de remissão excelente (36 meses ou mais) com manutenção do tratamento. Em termos de terapia medicamentosa, um regime tríplice, contendo pelo menos duas novas drogas às quais o paciente não seja refratário, deve ser considerado. Pacientes tratados previamente com lenalidomida muitas vezes têm recaídas quando se utiliza um regime contendo a mesma droga - em pacientes refratários ao tratamento com lenalidomida, uma opção é considerar regimes à base de pomalidomida.[12]

Recentemente, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) a primeira imunoterapia *chimeric antigen receptor* (CAR) *T-cell* (células T) para MM. Trata-se do idecabtagene vicleucel (Abecma) indicado para portadores de MM refratário ou recidivado após pelo menos quatro tipos diferentes de tratamento. O Abecma possui como alvo o *B-cell maturation antigen* (BCMA) presente na superfície das células neoplásicas. As células T do sistema imunológico são coletadas, geneticamente modificadas, multiplicadas e reinfundidas no paciente, onde se ligam ao BCMA, levando à morte das células tumorais por apoptose. A principal vantagem para o paciente é a infusão única, que requer, no

máximo, duas semanas de internação; além disso, as células T modificadas podem persistir no organismo do paciente por longo período, reconhecendo e atacando as células neoplásicas se e quando houver recaídas.

Prognóstico

A sobrevida geral no MM, afetada por características do portador da patologia, carga tumoral, presença de anormalidades citogenéticas e resposta à terapia, melhorou significativamente nos últimos 15 anos. O impacto inicial veio da introdução da talidomida, bortezomib e lenalidomida. Na última década, carfilzomib, pomalidomida, panobinostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab e selinexor foram aprovados para o tratamento das recaídas, prometendo melhorar ainda mais os resultados.[12]

A idade dos pacientes portadores de MM constitui fator importante na classificação prognóstica. Pacientes acima de 65 anos possuem taxa de sobrevida muito baixa quando comparados a pacientes mais jovens.[10] Achados semelhantes são observados nos portadores de PS com idade acima dos 60 anos.[18]

A carga tumoral no MM tem sido tradicionalmente avaliada utilizando o *Durie-Salmon Staging* (DSS) e o *International Staging System* (ISS).[12]

O comportamento biológico da doença guarda relação com o subtipo molecular do MM e a presença ou ausência de anormalidades citogenéticas secundárias, como del(17p), gain(1q), ou del(1p). Além dos fatores de risco citogenéticos, dois outros marcadores associados à agressividade da doença são a desidrogenase lática elevada, e a presença de plasmócitos circulantes detectados em esfregaços de sangue periférico (leucemia plasmocitária). Cada um dos biomarcadores utilizados no diagnóstico do MM (plasmocitose clonal na medula óssea $\geq$60%, proporção de FLC envolvidas/não envolvidas $\geq$100, ou $>$1 lesão focal detectada na RM) está associado a um risco de aproximadamente 80% para progressão de danos sintomáticos em órgãos-alvo - a atenção a estes critérios permite o diagnóstico precoce e o início da terapia antes que ocorram estes danos.[12]

Tabela 2 O R-ISS para MM constitui algoritmo para estratificação de risco que possui poder prognóstico melhorado quando comparado aos três indicadores de prognóstico amplamente utilizados que incorpora: (1) ISS, determinado pelos níveis séricos de β2-microglobulina e albumina; (2) a presença de qualquer uma ou mais de uma das três anormalidades cromossômicas específicas [del(17p), e/ou translocação t(4;14), e/ou translocação t(14;16)] detectadas através de iFISH; e (3) nível de DHL. Em pacientes com MM recém-diagnosticado, o R-ISS permite a identificação de três entidades distintas de mieloma, com desfechos de sobrevida significativamente diferentes

Determinação do estágio ISS do paciente	
Estágio ISS	**Critérios**
I	β2-microglobulina sérica $<$3.5 mg/l Albumina sérica $\geq$3.5 g/dl
II	Não ISS I ou ISS III β2-microglobulina sérica $\geq$3.5 mg/l, porém $<$5.5 mg/l ou Albumina sérica $<$3.5 g/dl
III	β2-microglobulina sérica $\geq$5.5 mg/l
Determinação do risco, de acordo com as anormalidades cromossômicas detectadas pelo iFISH.	
Risco	Critérios
Rico Padrão	Anormalidades cromossômicas sem alto risco
Alto Risco	Presença de del(17p), e/ou translocação t(4;14), e/ou translocação t(14,16)
Determinação do risco, de acordo com o nível de desidrogenase lática (DHL)	
Risco	Critérios
Risco Padrão	DHL sérica normal, $<$ que o limite superior ao normal como definido pelo laboratório
Alto Risco	DHL sérica alta $>$ que o limite superior ao normal como definido pelo laboratório
Identificação do estágio R-ISS do paciente, de acordo com os critérios determinados acima	
Estágio R-ISS	Critérios
I	ISS estágio I e risco padrão para anormalidades cromossômicas pelo iFISH e DHL normal
II	Não R-ISS I ou R-ISS III
III	ISS estágio III e/ou alto risco para anormalidades cromossômicas pelo iFISH ou DHL alta

Abreviações: DHL, desidrogenase lática; iFISH, interphase fluorescence in situ hybridization; ISS, International Staging System; MM, mieloma múltiplo; R-ISS, Revised International Staging System.
Fonte: Traduzido e adaptado a partir de Managing Myeloma [Internet]. Medicom Worldwide, Inc. Links; c2020. Revised International Staging System for Multiple Myeloma [cited 2020 Mar 12]. Available from: https://www.managingmyeloma.com/tools/revised-international-staging-system-for-multiple-myeloma?task=download.file&format=raw&dlid=1042.

Alguns achados nos exames laboratoriais realizados rotineiramente em portadores de MM permitem indicar doença mais ativa: níveis altos de ß2 microblobulina, níveis baixos de albumina sérica, creatinina sérica acima do normal, desidrogenase lática acima do normal, proteína C reativa acima do normal, hemoglobina abaixo do normal e contagem de plaquetas abaixo do normal. Outros exames especiais como o índice de marcação das células plasmáticas (*plasma cell labeling index*, PCLI) indicando alta percentagem de plasmócitos, iFISH (*interphase fluorescence in situ hybridization*, teste citogenético) demonstrando ausência do cromossomo 13 e/ou outras anormalidades citogenéticas e a avaliação da densidade microvascular (*microvascular density,* MVD) da medula óssea demonstrando crescimento de novos vasos sanguíneos na medula óssea, também sugerem doença mais ativa.

A sobrevida pode variar de alguns meses até mais de uma década.[10] Nos Estados Unidos, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos foi de 57,9% entre os anos de 2012 e 2018.[14] Segundo a *American Cancer Society*,[2] seguindo o sistema de estadiamento revisado para MM (2015) pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG)[20,21] (►**Tabela 2**), a sobrevida no estágio I não foi determinada; no estágio II foi de 83 meses; e, no estágio III, foi de 43 meses.

Considerações Finais

O mieloma múltiplo (MM) constitui neoplasia de células plasmocitárias caracterizada por proliferação clonal anormal de plasmócitos na medula óssea, com produção de imunoglobulinas monoclonais, associadas a disfunções orgânicas. Representa 1% de todas as neoplasias malignas, e costuma afetar a população idosa, em torno dos 70 anos. A sobrevida geral no MM é afetada por características do portador da patologia (sobretudo idade, pior >65 anos), carga tumoral, presença de anormalidades citogenéticas e resposta à terapia, que melhorou significativamente nos últimos 15 anos. A adequada compreensão sobre os critérios diagnósticos e o tratamento adequado a cada paciente portador de MM é muito importante para obtenção do máximo controle possível sobre os efeitos colaterais da doença e sua progressão.

Suporte Financeiro
Não houve financiamento.

Conflito de Interesses
Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1 U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. USA.gov [Internet]. Rockville: NIH National Cancer Institute; c2022. NCI Dictionary of Cancer Terms; Definition of Multiple Myeloma [cited 2022 Abr 16]. Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/multiple-myeloma
2 American Cancer Society [Internet]. Atlanta American Cancer Society; c2020. About multiple myeloma [cited 2020 Mar 12]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html
3 American Academy of Orthopaedic Surgeons [Internet]. Orthoinfo; c2020. Diseases & Conditions: Multiple Myeloma/Plasmacytoma [cited 2020 Mar 12]. Available from: https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases–conditions/multiple-myelomaplasmacytoma
4 Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev Bras Hematol Hemoter 2009;31(02):63–68
5 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78(01): 21–33
6 Katsekis KS, Kelham AS. Orthopaedic management of multiple myeloma lesions. JBJS J Orthop Physician Assist 2018;6(04):e40
7 Guedes A, Moreira FD, Mattos ESR, Freire MDM, Guedes AAL, Freire ANM. Abordagem ortopédica das metástases ósseas de carcinoma e mieloma múltiplo. Rev SBC 2022;23(62):83–90
8 Guedes A. Mieloma múltiplo. In: Oliveira LG. Tratado de doenças osteometabólicas. Goiânia: Kelps; 2020:795–818
9 Ponte FM, Garcia Filho RJ, Hadler MB, Korukian M, Ishihara HY. Avaliação do tratamento ortopédico no mieloma múltiplo. Rev Bras Ortop 2002;37(05):162–170
10 Sucro LV, Silva JCML, Gehlen GW, Eldin JFS, Amaral GA, Santana MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Rev Med Minas Gerais 2009;19(01):58–62
11 Kyle RA. Multiple myeloma: how did it begin? Mayo Clin Proc 1994;69(07):680–683
12 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2020;95(05):548–567
13 Guedes A, Barreto BG, Andrade RM. Metástase de carcinoma, mieloma múltiplo e fraturas patológicas do esqueleto apendicular. In: Daltro GC. Saúde do idoso: Aparelho locomotor, condição física e envelhecimento. Salvador: Ed. do Autor; 2016:227–231
14 U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. USA.gov [Internet]. Rockville: NIH National Cancer Institute; c2022. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; Definition of Multiple Myeloma [cited 2022 Abr 16]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html
15 Hungria VTM, Maiolino A, Martínez G, Coelho EOM, Bittencourt R, Souza CA. South American Multiple Myeloma Study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. Haematologica 2005;90(s1): abstract 521
16 Faria RMD, Silva ROP. Gamopatias monoclonais – critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. Rev Bras Hematol Hemoter 2007;29(01):17–22
17 Grammatico S, Scalzulli E, Petrucci MT. Solitary Plasmacytoma. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017;9(01):e2017052
18 Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, Terjanian T. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. BMC Cancer 2017;17(01):13
19 Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al; Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum British Committee for Standards in Haematology British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol 2004;124(06):717–726
20 Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015;33(26):2863–2869
21 Managing Myeloma [Internet]. Medicom Worldwide, Inc. Links; c2020. Revised International Staging System for Multiple Myeloma [cited 2020 Mar 12]. Available from: https://www.managingmyeloma.com/tools/revised-international-staging-system-for-multiple-myeloma?task=download.file&format=raw&dlid=1042