

CAPÍTULO 11

MIELOMA MÚLTIPLO PARA ACADÊMICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DE SAÚDE: UMA REVISÃO NARRATIVA

MATHEUS LAVIGNE MARINHO¹

LUIZA MENEZES MARTINS CORDEIRO²

MARIA LUIZA DE SOUZA²

PAULO HENRIQUE COSTA DINIZ³

1. Discente – Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.
3. Docente – Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave: Atenção primária à saúde; Detecção precoce de câncer; Mieloma múltiplo.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Caso clínico

Paciente masculino, 71 anos, negro, procura atendimento médico na UBS acompanhado da filha mais velha devido a duas quedas recentes, lombalgia moderada, surgimento de manchas avermelhadas nas pernas e cansaço frequente. Ao exame físico, nota-se mucosa hipocorada 2+/4+, IMC indicando obesidade grau I e manchas purpúricas difusas em MMII bilateralmente. História familiar sem registro de cânceres. Trabalhou por 35 anos em indústria de agrotóxicos e relata múltiplos episódios de infecção respiratória e gastrointestinal na infância.

1.2. Introdução e epidemiologia

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna determinada pela proliferação clonal de plasmócitos originados na medula óssea, contendo alterações citogenéticas complexas, e que promove repercussões ósseas e sistêmicas características (FIRTH *et al.*, 2019; CASTANEDA & BAZ, 2019; RAJKUMAR, 2019). Apesar de ainda não serem conhecidas as causas que levam ao seu surgimento, geralmente está associado à progressão de estados pré-malignos consecutivos como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e Mieloma Múltiplo Latente. Estas doenças apresentam taxas de transformação progressivas, mas normalmente inferior a 1% por ano, e frequências crescentes de mutações em plasmócitos, diferindo do MM pela inexistência de danos em órgãos alvos como ossos longos, rins e leito vascular (MINNIE & HILL, 2020).

Nesse processo sequencial, a típica produção monoclonal de imunoglobulinas característica do MM é promovida principalmente por alterações cromossômicas como trissomias e translocações de genes relacionados à cadeia

pesada das imunoglobulinas (CASTANEDA & BAZ, 2019). Além dessas mutações genéticas, também são registradas outras de caráter secundário como ganho (1q), deleção (13), mutações no oncogene RAS e translocações do proto-oncogene MYC. A aquisição dessas mutações somada a fatores epigenéticos, como obesidade, infecções e radiação ionizante, assim como imunossupressão por exaustão de linfócitos T permitem o surgimento e a progressão do MM (MINNIE & HILL, 2020; ESLICK & TALAU-LIKAR, 2013; BRIGLE & ROGERS, 2017; GERECKE *et al.*, 2016).

Embora represente cerca de 1% dos tumores malignos, o MM é uma entidade hematológica que merece atenção de profissionais da Atenção Básica de Saúde pela crescente prevalência, acompanhando o envelhecimento populacional (WHO, 2017). Está entre as três neoplasias malignas hematológicas mais prevalentes no mundo, assim como as Leucemias e os Linfomas não Hodgkin. Apesar de, no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA; 2020) omitir dados epidemiológicos por dificuldades metodológicas, o MM assume relevância global frente ao aumento aproximado na incidência para 126% quando comparada a registros de 1990 (MINNIE & HILL, 2020). Ademais, observa-se predominância na população idosa com idade acima de 50 anos (o que representa cerca de 90% dos casos), masculina (proporção homem e mulher de 1,1:1) e negra (proporção negros e não negros 2:1). São raros os registros de MM em adultos com idade inferior a 40 anos e praticamente nula a ocorrência dessa doença em crianças. Países desenvolvidos, como Reino Unido e Alemanha, apresentam incidências similares de 5 a 7 casos a cada 100.000 indivíduos por ano. Apesar disso, é visto que pacientes com MM são diagnosticados, em média, aos 70 anos de idade, o que compromete signi-

ficativamente a sobrevida, tornando-se importante causa de mortalidade (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

1.3. Etiopatogenia

Embora ainda não esclarecida, a etiopatogenia do MM parece seguir a tendência de transformações pré-malignas já citadas. Esse processo resulta de estimulações antigênicas crônicas por infecções, doenças crônicas ou radiação e exposição a substâncias tóxicas como pesticidas e benzol, composto presente em drogas antiparasitárias (BRIGLE & ROGERS, 2017; WHO, 2017).

Na parte medular de ossos longos, pélvicos e esternal, a medula óssea produz e contém células das linhagens hematopoiética e linfoide. Os plasmócitos, células características do MM, surgem de ativação de linfócitos B que se especializam na produção de imunoglobulinas, úteis na resposta humoral. Essas células são reconhecidas na microscopia como células mononucleares com núcleo "em roda de carroça" excêntrico, citoplasma basofílico ovalado e presença de transparência perinuclear representando o aparelho de Golgi, produtor de proteínas e modificações pós-traducionais (FIRTH *et al.*, 2019).

Dessa forma, o MM é caracterizado por dois tipos de evolução subclonal: o primeiro dito linear, com acumulação de novas mutações conforme replicações consecutivas de único clone, e o segundo dito ramificado, no qual há aquisição progressiva de mutações que diferem daqueles presentes na célula-mãe (CASTANEDA & BAZ, 2019). Assim, a transformação maligna resulta do acúmulo e da combinação de fatores genéticos, celulares, sistêmicos e de mudanças no microambiente da medula óssea (MINNIE & HILL, 2020). A nível celular é observado que a disfunção da atividade imunológica de células Natural Killers, células den-

dríticas, macrófagos, linfócitos T helper 17 e linfócitos T citotóxicos permite aos plasmócitos mutados escaparem do reconhecimento e da citotoxicidade do sistema imune e progredirem para condição maligna (MINNIE & HILL, 2020).

Nesse mecanismo de escape tumoral, as mutações adquiridas pelos clones plasmocitários em concordância com modificações parácrinas no estroma da medula óssea desempenham papel fundamental na fisiopatologia do MM. Nessa doença há aumento de expressão do receptor PD-1 inativador de resposta tumoral e as células NK apresentam comprometimento funcional devido à regulação negativa de receptor ativador NKG2D (BRIGLE & ROGERS, 2017). Alterações de metilação no DNA de células precursoras induzem resistência a dexametasona, aumento da adesão celular e distúrbios na sinalização celular. Dentre as vias de sinalização mutadas nas células estromais, destaca-se a inativação do fator nuclear kB (NF-kB), presente em estágios avançados da doença, regulando negativamente moléculas de adesão, e a interação entre células do MM e o estroma medular (BRIGLE & ROGERS, 2017). O NF-kB normalmente regula a secreção de citocinas quimiotáticas como IL-6, proliferativas como IGF-1 e reguladoras da apoptose (BRIGLE & ROGERS, 2017). Portanto, essa contrarregulação favorecedora da proliferação tumoral é propiciada pelo ambiente imunossupressor estimulado pelos linfócitos T reguladores, também vistos no sangue (MINNIE & HILL, 2020).

O objetivo deste estudo é auxiliar acadêmicos da área da saúde a compreender os mecanismos fisiopatológicos do MM e iniciar a nível de atenção primária da saúde o suporte ao paciente.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, LILACS, UpToDate e World Health Organization. Foram utilizados os descritores: mieloma múltiplo, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Para inclusão foram selecionados artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2013 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os resultados foram apresentados em tabelas, gráficos, quadros e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: caso clínico ilustrativo, questionamentos, introdução e epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico, tratamento, fatores prognósticos e conclusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Diagnóstico

O diagnóstico precoce de MM pode ser iniciado na Atenção Primária, sendo fundamental para controle das consequências subsequentes e melhora da sobrevida do paciente. Reconhecidamente, pode ser suspeitado diante a presença características clínicas englobadas pelo acrônimo CRAB em pacientes idosos, pela detecção laboratorial de biomarcadores específicos e pela presença de uma ou mais lesões focais em Ressonância Magnética (RAJKUMAR, 2019; GERECKE *et al.*, 2016). Esses critérios diagnósticos são baseados nas diretrizes do Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma (*International Myeloma Working Group*) e poderão ser compreendidos pela **Tabela 11.1** (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Esses aspectos patológicos da doença resultam especialmente do acúmulo de imunoglobulinas (Ig) de cadeia leve e da interação entre

plasmócitos neoplásicos e a medula óssea (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Tabela 11.1 Aspectos clínicos e de imagem para suspeita inicial de Mieloma Múltiplo.

Ferramentas para Diagnóstico de Mieloma Múltiplo		
Clínica: CRAB	Biomarcadores	Ressonância Magnética
Hipercalemia (C)	População de plasmócitos na Medula Óssea \geq 60%	Presença de uma ou mais lesões focais (região de hipodensidade)
Insuficiência Renal (R)	Razão de cadeias livres (FLC) no plasma \geq 100	
Anemia (A)		
Lesões osteolíticas (B)		

Legenda: Acrônimo B representa bone, osso em inglês; FLC - free light chain, cadeia leve livre de imunoglobulinas em inglês. Fonte: adaptado de Eslick R, Talaulikar D. (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Assim, a suspeita clínica é reforçada pela história clínica, exame físico e exames complementares como urinálise de 24 horas, radiografia e biópsia da medula óssea (BRIGLE & ROGERS, 2017).

3.2. Anamnese e exame físico

O espectro sintomatológico promovido pelo MM pode ser compreendido entre sinais e sintomas comuns e raros (FIRTH *et al.*, 2019; GERECKE, *et al.*, 2016). Dos sintomas mais comuns, sintetizados na **Tabela 11.2**, a palidez mucocutânea por anemia normocrômica e normocítica, podendo apresentar leve macrocitose, é identificada em 70% dos pacientes, devido à depleção de populações hematopoiéticas na medula óssea (SILVA, 2008). Dores ósseas, especialmente na coluna lombar, e fraturas patológicas correspondem a cerca de 58% dos casos e resultam de lesões osteolíticas por desbalanço das atividades de osteoblastos e osteoclastos (ESLICK & TALAULIKAR, 2013). Disfunção renal ocupa a terceira posição em prevalência, ocorrendo entre 20 e 40% dos pacientes, e se deve, dentre causas sistêmicas e

drogas nefrotóxicas, à deposição de cadeias leves de Ig em túbulos distais e coletores. O comprometimento renal também se associa a elevação sérica de creatinina, hipercalcemia, uremia e oligúria (SILVA, 2009).

Tabela 11.2 Sinais e sintomas relacionados ao Mieloma Múltiplo.

Sinais e Sintomas relacionados ao Mieloma Múltiplo		
Comuns		Raras
Anemia (palidez)	Hipercalcemia	Síndrome da Hiperviscosidade
Dor óssea e fraturas patológicas	Infecções recorrentes	Amiloidose
Insuficiência Renal	Sangramentos anormais (púrpuras)	

Fonte: adaptado de Medical Masterclass contributors, Firth J. (FIRTH *et al.*, 2019).

Além dos sintomas supracitados, deve-se suspeitar de MM quando se identifica sinais e comorbidades associadas e menos específicas como infecções recorrentes, perda ponderal inexplicada e púrpuras cutâneas (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017; GERECKE *et al.*, 2016). Menos frequentemente, são observadas síndromes e doenças sistêmicas secundárias à produção monoclonal e abundante de Igs no plasma sanguíneo. Dentre elas, citam-se a Síndrome da hiperviscosidade associada a eventos isquêmicos, insuficiência cardíaca e alterações neurológicas e doenças por deposição, como amiloidose, levando à Síndrome do túnel do carpo (FIRTH *et al.*, 2019).

3.3. Propedêutica inicial

Frente às consequências do MM, na avaliação inicial, é recomendado solicitar hemograma (para análise da anemia), taxa de hemossedimentação (para estimar a neutralização do ácido siálico presente na membrana eritrocitária) e parâmetros para avaliar a função renal como creatinina, sódio, potássio e cálcio. Especialmente quando há relatos de dor ou fratura óssea,

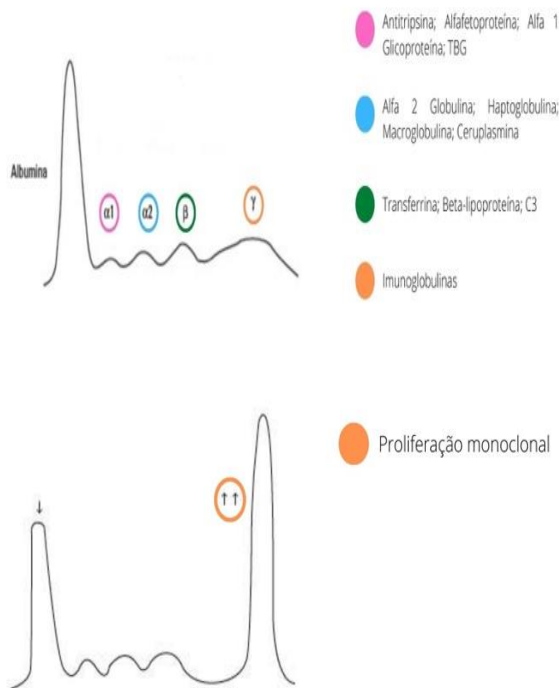
a radiografia de esqueleto axial e apendicular se mostra útil para detecção inicial de lesões líticas (FIRTH *et al.*, 2019; GERECKE *et al.*, 2017). Apesar de serem exames pouco específicos, na presença de achados osteolíticos, a ressonância magnética com recuperação de inversão de tau curto (RM-STIR) ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) 18F-FDG podem esclarecer a etiologia subjacente (BRIGLE & ROGERS, 2017). Nos casos de forte suspeita de MM, é essencial o encaminhamento precoce para centro de hematologia a fim de confirmar a hipótese diagnóstica e iniciar condutas que influenciarão na sobrevida dos pacientes.

3.4. Propedêutica direcionada

O profissional hematologista dispõe de recursos e conhecimentos adicionais para o adequado manejo de MM. Essa propedêutica especializada se constitui de punção aspirativa da medula óssea, eletroforese de proteínas séricas, representado graficamente na **Figura 11.1**, e análises citogenéticas e imunohistoquímicas (SILVA, 2008). Apesar de o diagnóstico apresentar maior acurácia através do aumento populacional de plasmócitos (>10%) na medula óssea, a detecção plasmática, em excesso, de cadeias leves (kappa ou lambda), assim como proteína M e imunoglobulinas (IgG e IgA, principalmente), demonstra a proliferação monoclonal relacionada a lesões típicas (FIRTH *et al.*, 2019; GERECKE *et al.*, 2016).

A eletroforese de proteínas séricas é um importante exame hematológico pouco visto durante a graduação. Para interpretá-lo adequadamente, é preciso conhecer o processo de separação das proteínas por suas propriedades elétricas e as proteínas correspondentes a cada pico ou banda eletroforética.

Figura 11.1 Comparação entre eletroforeses de proteínas séricas normal e clássica do Mieloma Múltiplo.



Legenda: Acima, proporção regular de proteínas e abaixo, pico monoclonal da banda gama, com base fina e elevada amplitude, correspondendo à proliferação de imunoglobulinas. **Fonte:** adaptado de Silva ROP, Lopes AF, de Faria RMD (SILVA, 2008).

O diagnóstico de MM é corroborado pelo pico monoclonal, aumento homogêneo e fusiforme da fração gama, correspondente à produção excessiva de IgG. Em situação de maior síntese e secreção de IgA, o pico monoclonal pode ser visto na fração beta (WHO, 2017). A elevação de IgM é uma condição rara no MM, sendo mais sugestivo de linfoma linfoplasmocítico ou macroglobulinemia de Waldenström (SILVA, 2008). A concordância dessas avaliações séricas, citológicas e radiológicas conferem sensibilidade de aproximadamente 98% (SILVA, 2008).

Além da precisão diagnóstica, o hematologista é capaz de estadiar a condição clínica do

paciente por meio do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) utilizando valores séricos de albumina, β 2-microglobulina e lactato desidrogenase (SILVA, 2008).

3.5. Avaliação patológica

A partir da biópsia de medula óssea, a anatomia patológica contribui para o correto diagnóstico através do reconhecimento de população anormal de plasmócitos, precursores imaturos e processos de neoangiogênese com aumento da densidade microvascular na medula óssea, desde as lesões pré-malignas. Ademais, análises de painel imunohistoquímico, citogenético e hibridização in situ (FISH) permitem detectar as anomalias presentes e direcionar para tratamentos mais eficazes (FIRTH *et al.*, 2019; ESLICK & TALAULIKAR, 2013; SILVA, 2008).

3.6. Avaliação molecular e genética

Uma das etapas fundamentais na avaliação patológica é reconhecer algumas das principais mutações genéticas envolvidas na etiopatogenia do MM, como visto na **Tabela 11.3**. Esse perfilamento citogenético dos plasmócitos neoplásicos do paciente possibilita prever o prognóstico e auxiliar na escolha da melhor conduta terapêutica (CASTANEDA & BAZ, 2019; RAJKUMAR, 2019).

Estudos genéticos recentes têm mostrado o papel da secreção de exossomos (vesículas nanométricas contendo proteínas, lipídios e microRNAs) por células do estroma da medula óssea que, em sinergia com fenômenos epigenéticos, provocam mecanismos de modulação na proliferação de células do MM e resistência a drogas (ESLICK & TALAULIKAR, 2013).

Tabela 11.3 Genes frequentemente mutados no Mieloma Múltiplo.

Gene	Frequência (%)	Função
KRAS	20-25	Via de sinalização MAPK (sobrevivência e crescimento celular)
NRAS	23-25	Via de sinalização MAPK (sobrevivência e crescimento celular)
TP53	8-15	Supressor de tumor envolvido na resposta ao dano no DNA e apoptose
DIS3	11	Endoribonuclease do exossomo
FAM46C	11	Indefinido
BRAF	6-15	Via de sinalização MAPK (sobrevivência e crescimento celular)
TRAF3	3-6	Via de sinalização ND-kB (sobrevivência e proliferação celular)
ROBO1	2-5	Receptor transmembrana envolvido com o crescimento celular através de cross-talk com sinalização MET
CYLD	2-3	Via de sinalização ND-kB (sobrevivência e proliferação celular)
EGR1	4-6	Fator de transcrição
SP140	5-7	Mecanismos de resposta ao antígeno em células B maduras
FAT3	4-7	Membro da superfamília da caderina (adesão celular)
CCND1	3	Progressão do ciclo celular

Fonte: adaptado de Castaneda O, Baz R e Brigle K, Rogers B. (CASTANEDA & BAZ, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017).

3.7. Diagnóstico diferencial

A menos que haja lesões patognomônicas ou critérios bem robustos para afirmar determinado diagnóstico, é aconselhável excluir alguns dos principais diagnósticos diferenciais. No caso do MM, destacam-se as discrasias plasmocitárias como as lesões pré-malignas no MM, plasmocitoma ósseo solitário, amiloidose primária ou síndrome POEMS (polineuropatia, visceromegalia, endocrinopatia, doenças de células plasmáticas monoclonais e alterações cutâneas) (CASTANEDA & BAZ, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017). Além desses, é importante avaliar condição de imunossupressão como AIDS e outras doenças malignas como linfoma, leucemia crônica linfocítica ou plasmocítica e macroglobulinemia de Waldenström (FIRTH *et al.*, 2019).

3.8. Tratamento

O avanço nas modalidades terapêuticas para MM atualmente já até permite a remissão completa e prolongada da doença. Contudo, a cura definitiva ainda é uma meta a ser alcançada

(FIRTH *et al.*, 2019). Em conjunto com A decisão do tratamento, tomada em conjunto com o paciente, é baseada nas suas condições (idade e presença de comorbidades) e no estadiamento tumoral, e ele pode envolver, conjunto ou isoladamente, a quimioterapia, o transplante, a imunoterapia ou o tratamento suportivo (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017).

O tratamento sistêmico, utilizando agentes alquilantes e corticosteroides, é indicado somente quando há lesões decorrentes do mieloma, como a sintomatologia CRAB e fraturas ósseas (BRIGLE & ROGERS, 2017). Atualmente, para pacientes não elegíveis ao transplante que será abordado adiante, o esquema inicial preferido tem sido a combinação tríplice (IRd), endovenosa, de Ixazomibe, Lenalidomida e Dexametasona. Contudo, quando não suportado pelo paciente, pode-se adotar o esquema duplo (Rd): Lenalidomida 25 mg VO MID, nos dias 1 e 21, e Dexametasona 40 mg VO MID, nos dias 1, 8, 15 e 22, em ciclos mensais de 28 dias (KYLE & RAJKUMAR,

2021). Neste esquema, o corticosteroide em pulsoterapia é utilizado para minimizar os efeitos adversos, porém deve ser interrompido após nove ciclos, mantendo a lenalidomida isoladamente na fase de manutenção (RAJKUMAR, 2019; KYLE & RAJKUMAR, 2021). Apesar de eficiente para controle do MM, o mecanismo de ação desta droga ainda não está totalmente elucidado, sendo associada a atividade antiangiogênica. Além disso, outras possibilidades terapêuticas utilizam a combinação de esteroide imunomodulatório, como talidomida e lenalidomida, com corticoide e o inibidor de proteassomo, bortezomibe (FIRTH *et al.*, 2019; RAJKUMAR, 2019).

Durante o tratamento e na fase de manutenção, é possível haver efeitos adversos por toxicidade sistêmica ou mielotoxicidade pelas drogas utilizadas, podendo também levar a emergências agudas. Por isso, é fundamental acompanhar e monitorar regularmente os pacientes e conhecer os principais eventos para o manejo correto. Dentre os mais comuns, para ocorrência de tromboembolismo venoso por uso de esteroide é indicado anticoagulante; para dores ósseas decorrentes da atividade osteolítica do MM, uso de AINEs e opioides; para controle da hipercalemia, é sugerido uso de bifosfonatos; e administração de transfusão sanguínea e antibióticos para controle de anemia e infecções secundárias (FIRTH *et al.*, 2019). Os eventos emergenciais prevalentes são insuficiência renal aguda, hipercalemia, compressão de medula vertebral e síndrome da hiperviscosidade, conduzidos, respectivamente, com encaminhamento para nefrologia, uso de bifosfonatos quelantes de cálcio, radioterapia e plasmaférese (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017).

Embora haja divergência na indicação de transplante de células hematopoiéticas autólogas em pacientes com idade acima de 70 anos, essa modalidade terapêutica é ainda relacionada

a melhores desfechos na sobrevida (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017). A indicação principal é para aqueles indivíduos com idade inferior a 70 anos e boas condições gerais, exceto em caso de recorrência tumoral após quimioterapia em alta dose, sendo assim preferível o tratamento convencional (BRIGLE & ROGERS, 2017). Em se tratando de paciente jovem, hígido e com doador compatível, o transplante de células tronco alogênicas é uma alternativa menos comum, com elevada taxa de resposta, e recorrência relativamente mais frequente (FIRTH *et al.*, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2017). Nesses casos de recorrência tumoral agressiva, é indicado regime contendo antraciclinas (RAJKUMAR; 2019).

Estudos recentes têm mostrado resultados promissores com uso de imunoterápicos para restabelecimento de equilíbrio imunológico e prevenção de escape imune pelas células do MM (RAJKUMAR, 2019; MINNIE & HILL, 2020). Essas novas drogas atuam na estimulação de linfócitos T à secreção de fatores das células NK ou no bloqueio da interação entre receptor e ligante de PD-1, envolvido no escape tumoral do sistema imune (MINNIE & HILL, 2020; ESLICK & TALAULIKAR, 2013). Outros agentes em investigação clínica são linfócitos T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) direcionadas ao antígeno de maturação de linfócitos B (BCMA) (RAJKUMAR, 2019).

3.3. Fatores prognósticos

Embora as perspectivas sobre o prognóstico de MM tenham progredido significativamente nos últimos 15 anos, ela ainda é considerada uma doença incurável (CASTANEDA & BAZ, 2019; RAJKUMAR, 2019). Com o advento de novas terapias e do aprimoramento de transplante de células tronco hematopoiéticas autólogas, as taxas de respostas terapêuticas propiciam o controle estável na secreção de proteínas

monoclonais e remissão da doença, especialmente em pacientes diagnosticados com MM em estadiamento baixo ou moderado (FIRTH *et al.*, 2019; MINNIE & HILL, 2020). Atualmente os cuidados em saúde bucal com bifosfonatos e a quimioterapia mieloablativa proporcionam aos pacientes sobrevida média de 5 anos ou mais, dentre outros fatores elencados na **Tabela 11.4** (FIRTH *et al.*, 2019; MINNIE & HILL, 2020; SILVA, 2008).

Estudos recentes mostram correlações entre o prognóstico de MM e:

- status negativo para doença residual mínima (MRD), estimado por citometria de fluxo (RAJKUMAR, 2019);
- uso de dexametasona em baixa dose com baixa toxicidade (RAJKUMAR, 2019);
- manutenção de Lenalidomida, apesar da toxicidade e Ácido Zoledrônico intravenoso mensalmente (SILVA, 2008).

Tabela 11.4 Fatores prognósticos do Mieloma Múltiplo

Avaliação prognóstica de Mieloma Múltiplo Índice Prognóstico Internacional (IPI)			
	Estágio I	Estágio II	Estágio III
Sobrevida média (meses)	62	44	29
β 2-microglobulina (mg/L)	< 3.5	$\geq 3,5$ e $\leq 5,5$	> 5.5
Albumina sérica (g/L)	> 35	< 35	< 35
Lactato desidrogenase sérico (LDH)	Normal	Aumentado	Aumentado
Estratificação de risco por mutações citogenéticas (ISS) (FISH, IHQ)			
	Cromossomos	Genes	Função
Baixo	t (11;14) t (6;14)	CCND1 FGFR-3	Ciclina D1 Apoptose
Intermediário	t (4;14) ganho (1q21)	CCND3 CKS1B	Ciclina D3 Regula ciclo celular
Alto	t (14;20) deleção(17p)	MAFB Tp53	Proto-oncogene Supressão tumoral

Legenda: IPI- International Prognostic Index, ISS- International Staging System, FISH- Fluorescence in situ Hybridization, IHQ- imunohistoquímica. **Fonte:** adaptado (CASTANEDA & BAZ, 2019; BRIGLE & ROGERS, 2016)

A combinação de imunoterapias direcionadas para células do MM com vacinação padrão atualizada para idade permite restabelecer o equilíbrio imunológico e duração prolongada do controle da doença (MINNIE & HILL, 2020).

4. CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença hematológica maligna com prevalência crescente e predominante na população idosa, masculina e negra. É caracterizado pela identificação de plasmócitos monoclonais e aumento de imunoglo-

bulinas monoclonais no plasma ou na urina. O diagnóstico precoce utilizando o critério CRAB e painel de biomarcadores citogenéticos, em concordância com exames de imagem e biópsia de medula óssea, é fundamental para promover melhor sobrevida aos pacientes. O reconhecimento inicial pode ser realizado em centros de atenção primária, devendo ser encaminhado para hematologia no intuito de concluir diagnóstico e iniciar tratamento antineoplásico e de suporte adequado ao paciente (ESLICK & TALLAULIKAR, 2013; BRIGLE & ROGERS, 2017).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRIGLE K. & ROGERS B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, v. 33, p. 225-236, 2017.

CASTANEDA O. & BAZ R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Medica Academica*, v. 48, p. 57-67, 2019.

ESLICK R. & TALAULIKAR D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician*, vol. 42, p. 684, 2013.

GERECKE C., *et al.* The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 113, p. 470-476, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: maio de 2022.

MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS, FIRTH J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine (London, England)*, v. 19, p. 58-60, 2019.

MINNIE A.S. & HILL G.R. Immunotherapy of multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, p. 1565-1575, 2020.

RAJKUMAR, V.S. & KYLE, R.A. Multiple myeloma: Overview of management 2021, Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overview-of-management?search=multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

RAJKUMAR V.S. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematology & Oncology*, vol. 37 Suppl 1, p. 62-65, 2019.

SILVA ROP, *et al.* Seric proteins electrophoresis: clinical interpretation and correlation. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 18, p. 116-122, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. "Plasma cell myeloma. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017 (Beta)" Retrieved from <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/39/124>, 2021, May 22.