

Mieloma MÚLTIPLO

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC
com base no artigo original:**

NCCN Multiple Myeloma - Version 2.2014

Instituição: National Comprehensive Cancer Network, EUA

Fonte: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E CONSENSO

Nível 1 — Dados provenientes de informação científica de alta qualidade; existe consenso uniforme no NCCN de que a intervenção é apropriada.

Nível 2A — Dados provenientes de informação científica de menor qualidade; existe consenso uniforme no NCCN de que a intervenção é apropriada.

Nível 2B — Dados provenientes de informação científica de menor qualidade; existe consenso no NCCN de que a intervenção é apropriada.

Nível 3 — Dados provenientes de informação científica de qualquer nível; existe desacordo no NCCN sobre se a intervenção é apropriada.

ABORDAGEM PARA O DIAGNÓSTICO INICIAL

- História clínica e exame físico
- Hemograma completo
- Ureia, creatinina, eletrólitos
- DHL
- Cálcio e albumina
- Beta-2 microglobulina
- Cadeias leves livres no soro
- Quantificação de Ig, EF de proteínas séricas, EF por imunofixação no soro
- Proteinúria em urina de 24 h, EF de proteínas urinárias, EF por imunofixação em urina
- Avaliação esquelética
- Aspirado unilateral e biópsia de MO, incluindo IHQ de MO, citometria de fluxo na MO ou ambas
- Citogenética
- FISH para 13, 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16) e amplificação 1q21

Em certas circunstâncias

- Ressonância magnética
- TC (evitar meios de contraste)
- PET/TC
- Biópsia tecidual para descartar plasmocitoma solitário ósseo ou extraósseo
- Densitometria óssea
- Índice de marcação de células plasmáticas
- Coloração de MO e tecido adiposo para amiloidose
- Viscosidade sérica
- Tipificação de HLA

Apresentação clínica

Plasmocitoma solitário (A)

Lesão assintomática (*smoldering*) (A) (B) (C)

Ativo (sintomático) (A) (D)

Terapia primária de lesão solitária óssea

Terapia primária de lesão solitária extraóssea

Tratamento primário

Abreviaturas: DHL: lactato desidrogenase; EF: eletroforese; Ig: imunoglobulinas; MO: medula óssea; IHQ: imuno-histoquímica; FISH: fluorescência com hibridização *in situ*; TC: tomografia computadorizada; PET: tomografia por emissão de pósitrons; HLA: sistema de antígenos leucocitários humanos

Observações: (A): Consultar sistemas de estadiamento para mieloma múltiplo (B): Consultar seção correspondente ao mieloma assintomático (C): Inclui o estadiamento I de Durie-Salmon (D): Consultar seção correspondente ao mieloma sintomático
Nível de evidência 2A do NCCN

CONDUTA INICIAL E SEGUIMENTO

Apresentação clínica

Tratamento inicial

Seguimento e vigilância

Mieloma assintomático (*smoldering*) (A) (B) (C)

Observar a cada período de 3 a 6 meses (nível de evidência 1) ou participar de estudos clínicos

- Determinação de IgG quantitativa + quantificação do componente M (sérico e urinário)
- Hemograma completo
- Ureia, creatinina, cálcio sérico corrigido
- Avaliação óssea anual ou se houver sintomas
- Aspirado e biópsia de MO, conforme indicação clínica
- Cadeias leves livres séricas, conforme indicação clínica
- Ressonância magnética, se houver indicação
- PET/TC, se houver indicação
- Citometria de fluxo com múltiplos parâmetros, se houver indicação

Progressão para mieloma sintomático (D)

Ver enfoque correspondente

CONDUTA INICIAL E SEGUIMENTO

Apresentação clínica

Mieloma ativo (sintomático) (A) (D)

Tratamento inicial

Terapia do mieloma (E), bifosfonatos + terapia adjuvante conforme indicação

Seguimento e vigilância

- Determinação de IgG quantitativa + quantificação do componente M (sérico e urinário)
- Hemograma completo
- Ureia, creatinina, cálcio sérico corrigido
- Avaliação óssea anual ou se houver sintomas
- Aspirado e biópsia de MO, conforme indicação clínica
- Cadeias leves livres séricas, conforme indicação clínica
- Ressonância magnética, se houver indicação
- PET/TC, se houver indicação

Nova coleta de células-tronco (adequadas para 2 transplantes), se o paciente for candidato a essa terapia (encaminhar para centro especializado)

Resposta

Transplante de células-tronco ou continuar a terapia até atingir a melhor resposta

Sem resposta

Terapia de resgate ou em um estudo clínico

Abreviaturas: Ig: imunoglobulinas; MO: medula óssea; TC: tomografia computadorizada; PET: tomografia por emissão de pósitrons

Observações: (A): Consultar sistemas de estadiamento para mieloma múltiplo (B): Consultar seção correspondente ao mieloma assintomático (C): Inclui o estadio I de Durie-Salmon (D): Consultar seção correspondente ao mieloma sintomático (E): Consultar seção de tratamento
Nível de evidência 2A do NCCN (exceto se indicado o contrário)

DEFINIÇÕES DE MIELOMA MÚLTIPLO (ASSINTOMÁTICO OU SINTOMÁTICO)

Mieloma Assintomático (*Smoldering*) (1)

Proteína M sérica (IgG \geq 3 g/dL; IgA $>$ 1 g/dL), ou proteína de Bence-Jones $>$ 1 g/24 h,

associada ou não associada com

proliferação clonal de células plasmáticas na medula óssea \geq 10%

Não são observados sintomas nem comprometimento de órgãos ou tecidos (assim como lesões ósseas)

Mieloma Sintomático (Ativo) (1) (2)

É necessário que haja um dos critérios para mieloma assintomático junto com pelo menos um dos seguintes:

- Hipercalemia (cálcio maior que 11,5 mg/dL ou 2,65 mmol/L)
- Insuficiência renal (creatinina sérica maior que 2 mg/dL ou 177 μ mol/L)
- Anemia (hemoglobina menor que 10 g/dL [12,5 mmol/l] ou 2 mg/dL [1,25 mmol/L] abaixo do valor normal)
- Lesões ósseas líticas ou osteopênicas

Observações: (1) O conceito de mieloma assintomático está em processo de mudança. Tem-se observado que certas características (IgG $>$ 3 g/dL, IgA $>$ 2 g/dL, proteinúria de Bence-Jones $>$ 1 g/24 h, quociente alterado de cadeias livres) são fatores independentes de progressão para o mieloma múltiplo sintomático. (2) Outros exemplos de doença ativa são infecções de repetição, amiloidose e hiperviscosidade.

SISTEMAS DE ESTADIAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

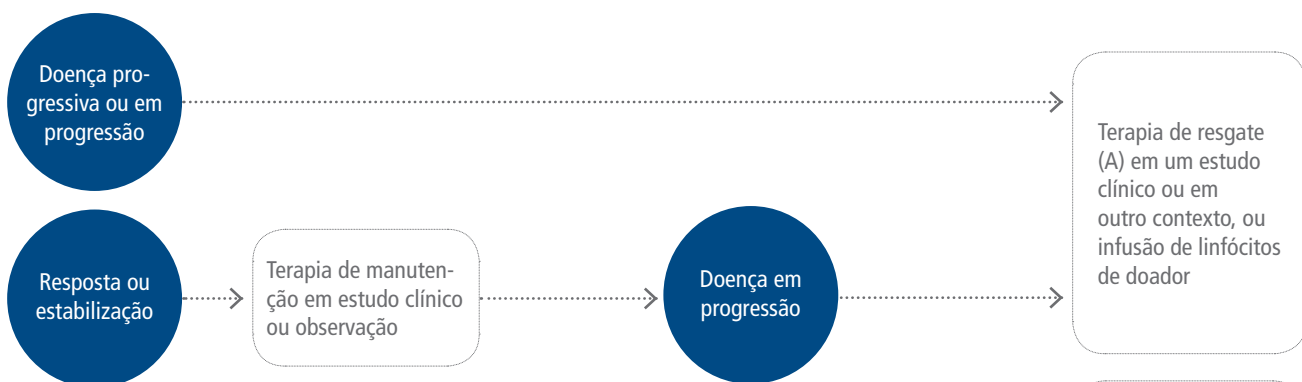
Estadio	Crítérios de Durie-Salmon (1)	Crítérios ISS (2)
I	Todos os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina > 10 g/dl • Cálcio sérico normal ou até 12 mg/dl • Estruturas normais na radiografia óssea ou presença apenas de plasmocitoma ósseo solitário • Baixa taxa de produção do componente M <ul style="list-style-type: none"> o IgG < 5 g/dL o IgA < 3 g/dL o Proteína de Bence-Jones < 4 g/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-2 microglobulina sérica < 3,5 mg/dL • Albumina sérica ≥ 3,5 g/dL
II	<ul style="list-style-type: none"> • Não corresponde ao estadio I ou III 	<ul style="list-style-type: none"> • Não corresponde ao estadio I ou III
III	Um ou mais dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina < 8,5 g/dL • Cálcio sérico > 12 mg/dL • Lesões ósseas líticas avançadas • Elevada taxa de produção do componente M <ul style="list-style-type: none"> o IgG > 7 g/dl o IgA > 5 g/dl o Proteína de Bence-Jones > 12 g/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta-2 microglobulina sérica ≥ 5,5 mg/dL
Critérios de subclassificação (A) Função renal normal (creatinina sérica < 2 mg/dl), (B) Função renal anormal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl)		

(1) Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36(9):842-854. (2) Griep P, San Miguel J, Durie B et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.

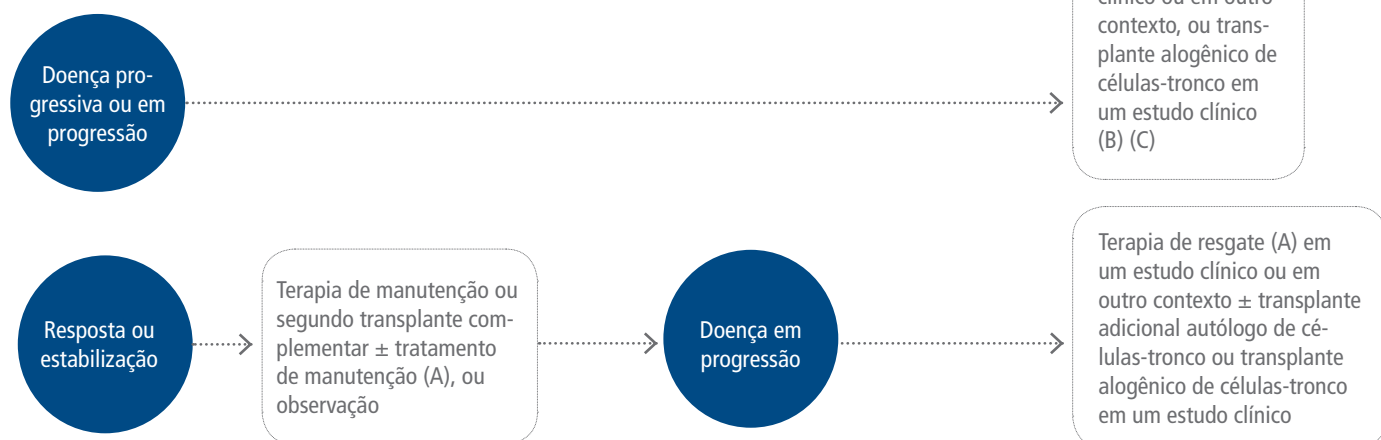
Abreviatura: Ig: imunoglobulina

TERAPIA ADICIONAL PARA O MIELOMA ATIVO

Após o transplante alogênico de células-tronco:



Após o transplante autólogo de células-tronco:



Observações: (A): Ver tratamento do mieloma (B): O transplante alogênico de células-tronco pode ser realizado sem a mieloablação após o transplante autólogo, ou com mieloablação no contexto de um estudo clínico. Os dados atuais não permitem fundamentar o transplante isolado, sem a mieloablação. (C): Nível de evidência 3 em comparação com a terapia convencional e estudo clínico Nível de evidência 2A do NCCN (exceto se indicado o contrário)

TRATAMENTO DO MIELOMA (1) (2) (3)

	Esquemas de escolha	Outros protocolos
Terapia de primeira escolha em candidatos a transplante (avaliar resposta após dois ciclos)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomibe + dexametasona (nível 1) • Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona • Bortezomibe + doxorubicina + dexametasona (nível 1) • Bortezomibe + lenalidomida (4) + dexametasona • Bortezomibe + talidomida + dexametasona (nível 1) • Lenalidomida (4) + dexametasona (nível 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomibe (6) + lenalidomida (4) + dexametasona • Dexametasona (nível 2B) • Doxorubicina lipossomal + vincristina + dexametasona (DVD, nível 2B) • Talidomida + dexametasona (nível 2B)
Terapia de primeira escolha em pacientes que não são candidatos a transplante (avaliar resposta após dois ciclos)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomibe + dexametasona • Lenalidomida + baixas doses de dexametasona (nível 1) • Melfalano + prednisona + bortezomibe (MPB, nível 1) • Melfalano + prednisona + lenalidomida (MPL, nível 1) • Melfalano + prednisona + talidomida (MPT, nível 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona (nível 2B) • Doxorubicina lipossomal + vincristina + dexametasona (DVD, nível 2B) • Melfalano + prednisona (MP) • Talidomida + dexametasona (nível 2B) • Vincristina + doxorubicina + dexametasona (VAD, nível 2B)
Terapia de manutenção	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomibe • Lenalidomida (5) (nível 1) • Talidomida (nível 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomibe + prednisona (nível 2B) • Bortezomibe + talidomida (nível 2B) • Interferon (nível 2B) • Esteroides (nível 2B) • Talidomida + prednisona (nível 2B)
Terapia de resgate (7)	<ul style="list-style-type: none"> • Repetir a terapia inicial de indução (nas recidivas com mais de seis meses) • Bortezomibe (nível 1) • Bortezomibe + dexametasona • Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona • Bortezomibe + doxorubicina lipossomal (nível 1) • Bortezomibe + talidomida + dexametasona • Carfilzomibe (8) • Ciclofosfamida + bortezomibe + dexametasona • Ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona • Dexametasona + ciclofosfamida + etoposídeo + cisplatino (DCEP) • Dexametasona + talidomida + cisplatino + doxorubicina + ciclofosfamida + etoposídeo (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) • Ciclofosfamida em altas doses • Lenalidomida + dexametasona (9) (nível 1) • Pomalidomida (8) + dexametasona (9) • Talidomida + dexametasona (9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustina • Bortezomibe + vorinostat • Lenalidomida + bendamustina + dexametasona

Observações: (1) Não estão incluídos todos os esquemas (2) Recomenda-se a profilaxia para herpes zoster em pacientes tratados com bortezomibe ou carfilzomibe. Considerar a administração subcutânea de bortezomibe em pacientes com alto risco ou diagnóstico de neuropatia periférica. (3) Recomenda-se a anticoagulação profilática nos pacientes que recebem tratamentos baseados em talidomida ou lenalidomida com dexametasona. (4) Considerar obter amostras de células-tronco circulantes antes da exposição prolongada à lenalidomida. (5) A manutenção com lenalidomida após o transplante parece se associar com o aumento do risco de segundas neoplasias; assim, deve-se discutir com os pacientes os riscos e os benefícios da terapia. (6) Não está definida a dose ótima desse esquema. (7) A escolha depende do contexto da recidiva. (8) Indica-se aos pacientes que receberam pelo menos dois esquemas prévios que incluíram bortezomibe e um imunomodulador e que apresentaram progressão em até sessenta dias do tratamento. (9) Para os indivíduos que não toleram corticosteroides, considerar a monoterapia com lenalidomida, pomalidomida ou talidomida. Todas as recomendações são de nível 2A, exceto se a indicação for diferente.

COMENTÁRIOS PRINCIPAIS

- Em casos selecionados, pacientes com mieloma ativo (sintomático) recebem como esquema terapêutico altas doses de quimioterapia com posterior terapia com células-tronco autólogas. Assim, as nitrosureias e os agentes alquilantes devem ser evitados nos pacientes candidatos a transplante de células-tronco.
- Um dos primeiros passos para a avaliação do paciente com mieloma múltiplo avançado é definir se ele é candidato ao tratamento com altas doses de quimioterapia e transplante, em função da idade e de doenças concomitantes. Do mesmo modo, é necessário o enfoque adjuvante nas complicações, como comprometimento ósseo, insuficiência renal, hipercalemia, hiperviscosidade e trombose.
- Entre os principais esquemas terapêuticos em pacientes candidatos a transplante, destaca-se o uso de bortezomibe, um inibidor dos proteossomas que não atua apenas nas células do mieloma, mas também sobre a interação entre essas células tumorais e o microambiente da medula óssea. Como o bortezomibe interfere nas vias intrínsecas e extrínsecas de sinalização, é fundamental sua associação com dexametasona, já que este corticosteroide atua apenas sobre as vias intrínsecas.
- Com base nos resultados dos estudos clínicos disponíveis e no consenso do *Multiple Myeloma Panel Members* do NCCN, a administração de bortezomibe e dexametasona é considerada a principal opção (nível 1) em pacientes candidatos a transplante. Recomenda-se a profilaxia para herpes nesses pacientes.
- Por outro lado, em razão dos dados do estudo HOVON-65/GMMG-HD4 e de acordo com especialistas do NCCN, a associação de bortezomibe, doxorubicina e dexametasona é definida como opção de nível 1 em indivíduos candidatos a transplante.
- Muitos dos protocolos sugeridos para os pacientes que serão submetidos a transplante podem ser indicados também aos pacientes não candidatos ao transplante. No entanto, os esquemas que incluem melfalano devem ser administrados apenas em indivíduos que não podem receber transplante, devido à sua toxicidade sobre as células-tronco.
- O esquema melfalano, prednisona e bortezomibe correlaciona-se com resposta terapêutica mais rápida e com maiores índices de resposta completa, em comparação com os protocolos que adotam melfalano e prednisona. A combinação dos três fármacos é considerada, pelo NCCN, um esquema de nível 1 no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo não candidatos a transplante. O uso de bortezomibe e dexametasona, sem melfalano, é considerado um esquema de nível 2A para esses pacientes.