

# ***MIELOMA MÚLTIPLO: UMA PERSPECTIVA MULTIDISCIPLINAR***

Daniel Filipe da Costa Marques <sup>(1)</sup>

José Casanova<sup>(2)</sup>

Paulo Tavares<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>(2)</sup> Serviço de Ortopedia – Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor – Hospitais da  
Universidade de Coimbra

## **Correspondência:**

Daniel Filipe da Costa Marques

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*E-mail:* dfcostamarques@gmail.com

# Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	4
1. Introdução .....	5
2. Material e Métodos .....	7
3. Resultados .....	8
4. Discussão.....	14
5. Conclusão .....	17
6. Agradecimentos.....	18
7. Referências Bibliográficas .....	19

## Resumo

**Introdução:** O Mieloma Múltiplo é o tumor ósseo primário mais frequente em idades superiores a 50 anos. Os pacientes apresentam-se frequentemente com dor óssea e anemia e podem desenvolver sintomas relacionados também com hipercalcemia, insuficiência renal e lesões ósseas. O tratamento baseia-se em quimioterapia, tendo a cirurgia e a radioterapia um papel de suporte. **Objectivos:** Análise das características clinicopatológicas em doentes com Mieloma Múltiplo e do impacto na sobrevida das diferentes terapêuticas aplicadas. **Material e Métodos:** O presente estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com Mieloma Múltiplo, que tiveram seguimento nos serviços de Ortopedia e Hematologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Junho de 2006 e Março de 2013. O suporte informático utilizado para análise estatística foi o programa SPSS versão 21. **Resultados:** 46 doentes (52%) eram do sexo masculino e 43 (48%) eram do sexo feminino. A idade mediana ao diagnóstico foi de 61 anos. 62 doentes (70%) apresentavam queixas de dor óssea. 73 doentes (80%) tiveram confirmada anemia à data do diagnóstico. 79 doentes (89%) tinham alterações radiográficas; destes 12 doentes (13%) sofriam de osteopenia generalizada e 67 (76%) possuíam duas ou mais lesões osteolíticas afectando o esqueleto axial e/ou extremidades proximais do esqueleto apendicular; 2 doentes (1%) apresentava lesões osteolíticas nos ossos do antebraço. 35 doentes (39%) possuíam fractura/achatamento vertebral, fractura do colo do fémur ou da extremidade proximal do úmero. Em dez casos (11%), o estudo radiográfico convencional foi normal. 23 doentes (26%) receberam melfalan como terapêutica de indução; 29 doentes (32%) receberam bortezomib; 13 doentes (14%) receberam talidomida; 24 doentes (28%) receberam outros esquemas. 19 doentes (21%) foram submetidos a Radioterapia. 21 doentes (24%) foram sujeitos a cirurgia ortopédica. A Sobrevivência Global aos 5 anos foi de 85%. **Conclusão:** A sobrevivência global foi significativamente maior nos doentes que realizaram auto-transplante de progenitores hematopoiéticos. São, no entanto, necessários mais estudos prospectivos, de larga escala, para confirmar estes resultados.

**Palavras-chave:** Mieloma Múltiplo; Tumores Ósseos Primários; Neoplasias Hematológicas; Auto-transplante de Progenitores Hematopoiéticos.

## Abstract

**Introduction:** Multiple Myeloma is the most frequent primary bone tumor above the age of 50. Patients usually present with bone pain and anemia, and may develop symptoms related to hypercalcemia, renal insufficiency and bone lesions. The treatment is based on chemotherapy, with radiotherapy and surgery having a supportive role. **Objectives:** Analysis of the clinicopathological features in Multiple Myeloma patients and of the treatment impact on overall survival. **Material and Methods:** This study consists on a retrospective analysis of Multiple Myeloma patients, followed at the Departments of Hematology and Orthopedics, between June 2006 and March 2013. The informatic support used for statistical analysis was SPSS version 21. **Results:** 46 patients (52%) were male and 43 (48%) were female. The median age at diagnosis was 61 years. 62 patients (70%) presented with bone pain. 73 patients (80%) had confirmed anemia at diagnosis. 79 patients (89%) had radiographic findings; of these, 12 patients (13%) suffered from generalized osteopenia and 67 (76%) had two or more lytic lesions affecting the axial skeleton or proximal extremities of the appendicular skeleton.; 2 patients (2%) presents lytic lesions in the forearm bones. 35 patients (39%) had vertebral compression fractures, fracture of the neck of the femur or the proximal extremity of humerus. In ten cases (11%), the conventional radiography study was normal. 23 patients (26%) received melfalan as induction therapy; 29 patients (32%) received bortezomib; 13 patients (14%) received thalidomide; 24 patients (28%) received other regimens. 19 patients (21%) received Radiotherapy. 21 doentes (24%) had orthopedic surgery. The overall survival at 5 years was 85%. **Conclusion:** The overall survival was significantly higher in the patients who received autologous stem-cell transplant. Prospective large-scale studies are needed to confirm these results.

**Key-words:** Multiple Myeloma; Primary Bone Tumors; Hematologic Malignancies; Autologous Stem-cell Transplant.

# 1. Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de plasmócitos, em que estas células proliferam e se acumulam no microambiente da medula óssea. Caracteriza-se por reabsorção óssea, produção de uma proteína monoclonal, detectável no soro e/ou na urina, lesão de órgãos-alvo, e aumento da susceptibilidade a infecções<sup>1</sup>.

O Mieloma Múltiplo constitui o tumor primário do osso mais frequente, com uma incidência de 3 por 100.000 nos Estados Unidos da América<sup>2</sup>. Os pacientes afectados têm geralmente mais de 50 anos de idade, sendo a faixa etária mais comumente afectada a dos 60 aos 65 anos<sup>3</sup>. O sexo masculino é duas vezes mais afectados por esta doença que o sexo feminino<sup>3</sup>.

Esta doença pode surgir de novo ou no seguimento vigiado de uma gamapatia monoclonal de significado indeterminado, havendo ainda um estágio intermédio de Mieloma Múltiplo assintomático<sup>4</sup>. Pensa-se que o desenvolvimento do clone tumoral envolvido é consequência de alterações genéticas múltiplas e cumulativas<sup>5</sup>. São considerados os eventos genéticos primários, as translocações envolvendo o locus IgH (14q32): t(11;14)(q13;q32)<sup>6</sup>, t(4;14)(p16;q32)<sup>7</sup>, e t(14;16)(q32;q23)<sup>7</sup>. Translocações e mutações secundárias, ocorrendo mais tarde durante a evolução da doença, incluem a monossomia ou deleções intersticiais do cromossoma 13<sup>8</sup>, a deleção de 17p13, locus do gene p53<sup>7</sup>, anormalidades do cromossoma 1, activação do NF-kB e mutação do gene Ras<sup>5</sup>.

A dor óssea, especialmente na região lombar, é o sintoma de apresentação mais comum, mas também podem estar presentes sintomas de anemia<sup>3</sup>. O diagnóstico de Mieloma Múltiplo baseia-se na presença de pelo menos 10% de plasmócitos clonais na medula óssea e de uma proteína monoclonal no soro ou na urina<sup>9</sup>. O Mieloma Múltiplo pode classificar-se como assintomático ou sintomático, com base na presença de lesão de órgãos-alvo, o que pode incluir hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas<sup>10</sup>.

Os exames complementares de diagnóstico para esta patologia devem incluir hemograma com leucograma e plaquetas, bioquímica, electroforese e imunofixação das proteínas séricas e urinárias, quantificação da proteína monoclonal, biópsia óssea e medulograma para análise citogenética ou FISH<sup>11</sup>. A radiografia da coluna vertebral, crânio, tórax, pélvis, úmero e fémur, constitui o método padrão para identificar lesões

ósseas. Existem quatro padrões radiográficos no Mieloma Múltiplo: aparentemente normal; osteopenia difusa; lesão osteolítica única; ou várias lesões osteolíticas difusas<sup>3</sup>. Estas lesões, que podem ser de vários tamanhos, são bem definidas (em “saca-bocado”)<sup>3</sup>. O estudo por ressonância magnética nuclear ou tomografia computadorizada reserva-se para os casos com estudo radiográfico convencional normal e para a suspeita de compressão medular por plasmocitoma<sup>10</sup>.

Estudos adicionais incluem o estadiamento da doença, de acordo com o Sistema de Estadiamento Internacional, que define três grupos de risco com base nos níveis séricos de  $\beta_2$ -microglobulina e albumina (tabela 1)<sup>12</sup>. São também consideradas para estratificação do risco, as alterações cromossômicas: t(4;14), t(14;16) e del17p13 indicam doença de alto risco; t(11;14) indica doença de risco padrão; del13q14 indica doença de risco intermédio<sup>12</sup>.

**Tabela 1** – Sistema de Estadiamento Internacional para o Mieloma Múltiplo.

Estadio	Concentração dos Componentes no Soro
I	$\beta_2$ -microglobulina $\leq 3,5$ mg/L e albumina $\geq 3,5$ g/dL
II	$\beta_2$ -microglobulina $< 3,5$ mg/L e albumina $< 3,5$ g/dL, ou $\beta_2$ -microglobulina 3,5–5,5 mg/L
III	$\beta_2$ -microglobulina $> 5,5$ mg/L

A abordagem terapêutica do Mieloma Múltiplo é ditada pela elegibilidade para auto-transplante de progenitores hematopoiéticos e pela estratificação do risco da doença. Em pacientes elegíveis para transplante começa-se tipicamente com dois a quatro ciclos de terapêutica de indução, procedendo-se depois à colheita de progenitores hematopoiéticos<sup>13</sup>. Os regimes de terapêutica de indução mais usados nestes pacientes consistem nos regimes contendo talidomida, lenalidomida ou bortezomib<sup>14</sup>, sendo o último recomendado para doença de alto risco, e os primeiros recomendados para doença de risco padrão<sup>15</sup>.

Em pacientes não elegíveis para transplante, devido à idade ou comorbilidades, a quimioterapia é usada por um período limitado de tempo<sup>13</sup>, até intolerância ou toxicidade. Os regimes mais usados consistem nos contendo melfalan, mais prednisona, com ou sem talidomida.

Os doentes com Mieloma Múltiplo sofrem comumente eventos esqueléticos, resultantes da perda de massa óssea<sup>16</sup>. Estas complicações são causas major de morbidade e mortalidade<sup>17</sup>. Mesmo com a quimioterapia anti-mieloma, pode haver progressão das complicações esqueléticas, sem regressão das lesões osteolíticas, pelo que os doentes com Mieloma Múltiplo necessitam com frequência de radioterapia, cirurgia e analgésicos para controlar a dor<sup>18</sup>. A indicação mais comum para radioterapia é a existência de uma lesão dolorosa<sup>19</sup>, mas esta terapêutica também se tem mostrado eficaz na prevenção de novas fracturas vertebrais<sup>18</sup>. A cirurgia ortopédica tem um papel de suporte na terapêutica do Mieloma Múltiplo, tendo o objectivo de estabilizar fracturas patológicas existentes ou eminentes, em casos de dor refractária, complicações neurológicas ou instabilidade espinhal<sup>28</sup>. Neste âmbito, também os bifosfonatos parecem ser vantajosos, ao inibirem a actividade osteoclástica<sup>20</sup>.

Com este estudo pretende-se fazer uma análise das características clinicopatológicas em uma amostra de doentes com Mieloma Múltiplo, seguidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Junho de 2006 e Dezembro de 2012, e determinar o impacto da idade ao diagnóstico, da cirurgia e do transplante de progenitores hematopoiéticos no prognóstico destes doentes.

## 2. Material e Métodos

O presente estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com Mieloma Múltiplo, que foram admitidos nos serviços de Ortopedia e Hematologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (UTAL-UC), entre Junho de 2006 e Março de 2013. Os casos clínicos foram identificados através de pesquisa na base de dados informatizada do Arquivo dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Aqueles em que os processos clínicos foram considerados incompletos foram excluídos. A população de doentes do presente estudo corresponde a um total de 89 casos, tendo a colheita de dados clínicos incluído: idade, sexo, apresentação clínica, localização anatómica da lesão, plaquetócrito, concentrações sanguíneas de  $\beta$ 2-microglobulina, albumina, LDH, FA,

hemoglobina, creatinina e cálcio, estadiamento, modalidade de tratamento, tipo de cirurgia, esquema de quimioterapia, complicações do tratamento, resposta ao tratamento e tempo de follow up. O estadiamento da doença foi realizado de acordo com o supracitado Sistema de Estadiamento Internacional para o MM. A avaliação do impacto funcional não foi efectuada neste estudo. A definição de sobrevivência global consistiu no tempo (meses) entre a data do diagnóstico e a data da última consulta do doente ou data do óbito. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

#### *Métodos estatísticos*

A curva de sobrevivência global foi obtida de acordo com o método de Kaplan-Meier; este parâmetro foi comparado para os diferentes tratamentos utilizando o teste de Log-Rank. A significância estatística foi considerada quando o valor de p foi inferior a 0,05. O suporte informático utilizado para a análise estatística foi o programa SPSS versão 21.

### 3. Resultados

Foram consultados os processos de 120 doentes com o diagnóstico de Mieloma Múltiplo, seguidos nos serviços de Hematologia e Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Junho de 2006 e Março de 2013. Foram excluídos 31 casos por falta de dados.

#### *Características Clinicopatológicas*

Quarenta e seis doentes eram do sexo masculino e quarenta e três do sexo feminino. A idade mediana à data do diagnóstico foi de sessenta e um anos, variando entre trinta e noventa anos. Dezassete doentes tinham idade superior a setenta anos. Quatro doentes tinham idade inferior a quarenta anos.

À apresentação, 62 doentes (70%) apresentavam queixas de dor óssea. Destes, 47 (53%) doentes negavam outros sinais ou sintomas, e 15 (17%) reportavam perda ponderal significativa associada. Dos doentes que referiam perda ponderal, apenas 2



negavam astenia. À data do diagnóstico, 5 doentes (6%) tinham história de infecções respiratórias de repetição e 2 (2%) relatavam febre com mais de dois meses de evolução. Em 10 doentes (11%), a forma de apresentação foi fractura patológica. Seis doentes (7%) tinham documentada anemia de longa duração e 2 (2%) tinham antecedentes pessoais de gamapatia monoclonal de significado indeterminado. Um doente (1%) teve como apresentação clínica proteinúria na urina das 24 horas. Apenas um doente era completamente assintomático.

Além dos cinco doentes supracitados que foram referenciados à consulta de especialidade para estudo de anemia, mais 66 (73%) tiveram comprovado este diagnóstico, através de hemograma (valores de hemoglobina inferiores 13 g/L no sexo masculino, e 12 g/L no sexo feminino). Em dois casos (2%) a anemia era macrocítica, sendo nos restantes normocítica normocrômica.

A contagem de plaquetas foi inferior a 150 G/L, em 18 pacientes (20%).

A velocidade de sedimentação estava aumentada (acima de 20 mm/h) em 52 pacientes (58%).

Após estudo radiográfico de todo o esqueleto, verificou-se que 79 doentes (89%) apresentavam alterações radiográficas: 12 doentes (13%) sofriam de osteopenia generalizada e 67 (76%) possuíam duas ou mais lesões osteolíticas afectando o esqueleto axial e/ou extremidades proximais do esqueleto apendicular. Destes, 1 doente apresentava lesões osteolíticas também na ulna, e outro apresentava concomitantemente lesões osteolíticas na ulna e rádio. Dos 79 doentes com alterações radiográficas do esqueleto, 35 (39%) possuíam fractura/achatamento vertebral, fractura do colo do fémur ou da extremidade proximal do úmero. Em dez casos (11%), o estudo radiográfico convencional foi normal.

No painel bioquímico, foram pesquisados os níveis séricos da albumina,  $\beta$ 2-microglobulina, Lactato Desidrogenase, Fosfatase Alcalina, creatinina e cálcio. Os níveis de albumina sérica estavam diminuídos (abaixo de 3,5 g/dL) em 27 casos (30%). Os níveis de  $\beta$ 2-microglobulina estavam acima do valor de referência (0,2 mg/L) em 100% dos casos, variando entre 1,45 mg/L e 34,2 mg/L. A Lactato Desidrogenase sérica estava aumentada (acima de 333 UI/L) em 16 doentes (18%). A Fosfatase Alcalina sérica estava aumentada (acima de 120 UI/L) em 11 doentes (12%). A creatininemia estava aumentada (acima de 1,2 mg/dL) em 18 doentes (20%), encontrando-se acima de 2 mg/dL em 8 pacientes (9%). Ocorreu hipercalemia (cálcio sérico superior a 11,5 mg/dL) em 9 casos (10%).

A electroforese com imunofixação das proteínas séricas foi positiva em 84 casos (94%). Apenas um doente tinha hipogamaglobulinemia, tendo os restantes um exame normal. Verificou-se redução das imunoglobulinas não envolvidas em 16 pacientes (18%). Os resultados deste exame estão explicitados na tabela 2.

**Tabela 2** – Resultados da electroforese com imunofixação das proteínas séricas.

Imunoglobulina envolvida	Cadeia leve	Número (%)
IgG	k	44 (49%)
	λ	15 (17%)
IgA	k	13 (14%)
	λ	3 (3%)
IgD	λ	1(1%)
Só cadeias leves	k	2 (2%)
	λ	6 (7%)
Não secretor		5 (5%)
Total		89 (100%)

O medulograma foi negativo (menos de 10 % de plasmócitos no aspirado de medula) em 25 casos (28%), tendo o diagnóstico de Mieloma Múltiplo sido obtido através de biópsia da lesão suspeita, que foi positiva para plasmocitoma em todos estes casos.

O estadiamento dos doentes estudados, de acordo com o Sistema de Estadiamento Internacional, encontra-se na Tabela 3.

**Tabela 3** – Estadiamento segundo o Sistema de Estadiamento Internacional.

Estadio	Número (%)
I	41 (46%)
II	24 (27%)

III	24 (27%)
Total	89 (100%)

Apesar de o painel de FISH ser um procedimento universal, só estava disponível o resultado deste exame em 34 casos. A translocação (11;14)(q13;q32) estava presente em 2 casos; a translocação (4;14)(p16;q32) estava presente em 2 casos; a deleção 13q14 estava presente em 6 casos; a deleção 17p13 estava presente em 2 casos; o rearranjo 14q32 1F1R1G estava presente em 2 casos. Este exame foi negativo para as mutações mais comuns em 20 casos. Todos os casos apresentavam genoma hiperdiploide, com várias trissomias, de entre as quais, a única especificada foi a trissomia 17, presente em 3 casos.

#### *Tratamento*

Todos os pacientes foram sujeitos a quimioterapia. Como terapêutica de primeira linha, 23 pacientes (26%) receberam regimes contendo melfalan; 29 pacientes (32%), regimes contendo bortezomib; e 13 pacientes (14%), regimes contendo talidomida. Os restantes foram sujeitos a outros esquemas não baseados em nenhum dos fármacos anteriores, a saber ZDex (10%), CVAD ou VAD (7%), VBCMP/VBAD (6%) e CyDex (5%).

Dezanove pacientes (21%) foram sujeitos a radioterapia. A dose mais utilizada foi a de 20 Gy em 10 fracções (14%), seguida da de 40 Gy em 20 fracções (5%). Um doente (1%) recebeu a dose de 30 Gy em 15 fracções, e outro (1%) recebeu 8 Gy em 2 fracções.

Cinquenta e um doentes (57%) receberam bifosfonatos. Destes, vinte e quatro (27%) receberam pamidronato, dezoito (20%) receberam ácido zoledrónico, oito (9%) receberam clodronato, e um (1%) recebeu alendronato.

Apenas vinte e um doentes (24%) foram sujeitos a cirurgia. Entre as intervenções cirúrgicas a que a presente amostra foi sujeita, a mais frequente foi encavilhamento do fémur (N=4), seguida de encavilhamento do úmero (N=3), artroplastia da articulação da anca com prótese total (N=3), e vertebroplastia (N=2).

Outras cirurgias realizadas: descompressão do nervo ciático, corpectomia C4 com fixação anterior C3-C5 e artrodese, hemipelvectomy com colocação de prótese, ressecção e artroplastia total do cotovelo, operação de Girdlestone com posterior colocação de prótese de anca, laminectomia e artrodese C5-D1. Dois doentes foram sujeitos a biópsia óssea. Não houve mortalidade operatória.

Quarenta e três doentes (48%) foram sujeitos a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos, não tendo havido mortalidade relacionada com este tratamento.

### *Outcome*

A sobrevivência global mediana foi de 45 meses, variando entre 1 e 283 meses. Da amostra final, setenta e três doentes (82%) encontram-se vivos, tendo morrido dezasseis doentes (18%). Não houve mortalidade relacionada com o tratamento. A causa de morte mais frequente foi pneumonia (17%), tendo um doente (1%) falecido por hemorragia endocraneana polifocal espontânea. A sobrevivência aos cinco anos foi de 85%

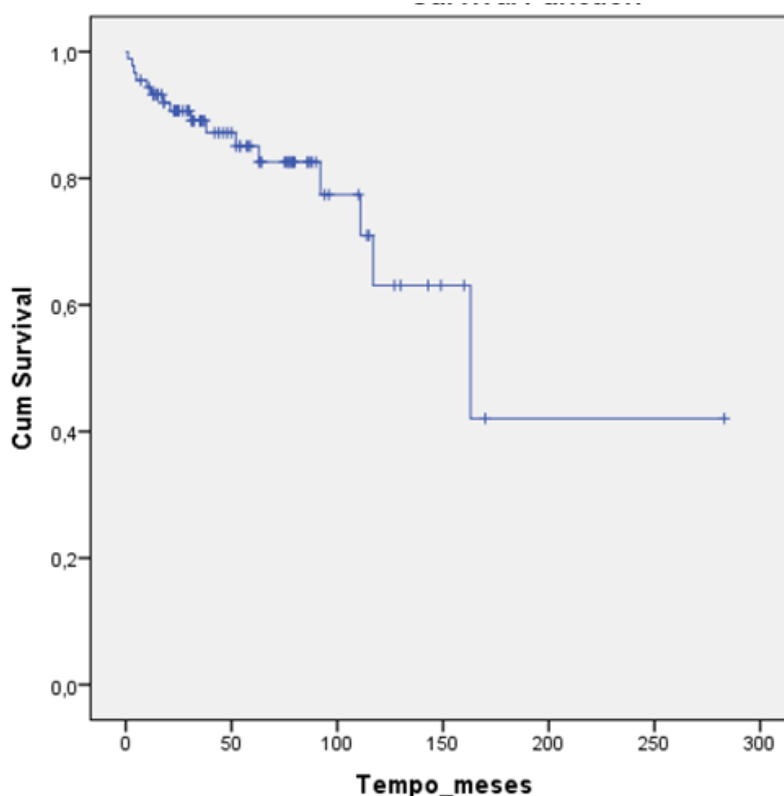


Figura 1 – Curva de Sobrevivência Global dos doentes com Mieloma Múltiplo.

Dois dos doentes tratados com esquema de quimioterapia baseado em melfalan desenvolveram toxicidade medular, com aplasia. Um doente tratado com bortezomib

desenvolveu neuropatia periférica sensitiva. Dois dos doentes tratados com talidomida sofreram trombose venosa dos membros inferiores, tendo um deles sofrido uma tromboembolia pulmonar. Não houve mortalidade relacionada com estas complicações do tratamento em todos estes esquemas, tendo-se no entanto optado por suspender a administração do fármaco em causa.

Considerando todos os esquemas de quimioterapia aplicados, apenas quatro doentes (4%) não atingiram no mínimo resposta parcial, necessitando de um novo esquema de terapia de indução: em um caso, o novo esquema de terapêutica de indução utilizado foi Lenalidomida mais dexametasona; em dois casos, o esquema utilizado foi bortezomib mais dexametasona; em um caso foi utilizado bortezomib sozinho.

Dos quarenta e três doentes sujeitos a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos, sete (8%) encontram-se a fazer terapêutica de manutenção com talidomida e um (1%) com Lenalidomida mais dexametasona, por não terem atingido resposta completa após transplante.

A sobrevivência global mediana do grupo de doentes sujeitos a cirurgia foi de 57 meses, sendo a do grupo não sujeito a cirurgia de 38 meses. Comparou-se a sobrevivência global dos doentes sujeitos a cirurgia com a dos doentes que não foram sujeitos a ela, não se encontrando diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,092$ ).

A sobrevivência global mediana do grupo sujeito a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos foi de 52 meses, sendo a do grupo não sujeito a este tratamento de 36 meses. Comparou-se a sobrevivência global dos doentes sujeitos a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos com a dos doentes que não foram sujeitos a ele, encontrando-se diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,002$ ).

A sobrevivência global mediana do grupo sujeito a radioterapia foi de 42 meses, sendo a do grupo não sujeito a este tratamento de 45,5 meses. Comparou-se a sobrevivência global dos doentes sujeitos a radioterapia com a dos doentes que não foram sujeitos a ela, não se encontrando diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,635$ ).

## 4. Discussão

O Mieloma Múltiplo é a segunda neoplasia hematológica mais frequente, sendo responsável por 1% de todos os cânceros e 13% das neoplasias hematológicas<sup>20</sup>.

Neste estudo analisou-se as características clinicopatológicas à apresentação, os tratamentos efectuados e, sumariamente, o resultado desses tratamentos, em uma amostra de 89 doentes com o diagnóstico de Mieloma Múltiplo. Nesta amostra, na altura do diagnóstico, apenas 4% dos doentes tinham idade inferior a 40 anos, o que está de acordo com a percentagem de 2% de pacientes com idade inferior a 40 anos, reportada no estudo de Robert et al.<sup>22</sup>. O mesmo estudo reporta uma percentagem de pacientes com idade superior a 70 anos ao diagnóstico de 38%, o que contrasta com a encontrada na nossa amostra (19%). A idade é um factor importante, pois permite-nos prever a maior ou menor susceptibilidade aos efeitos secundários da quimioterapia de indução, e alguns estudos sugerem a idade de 70 anos, como a idade limite para a realização de transplante de progenitores hematopoiéticos<sup>23</sup>. Além disso, vários estudos reportam melhor prognóstico em idade jovens<sup>29</sup>.

O sintoma de apresentação mais comum foi dor óssea, reportada por 70% dos pacientes. A percentagem de pacientes com esta queixa foi superior à de 58%, encontrada no estudo de Robert et al.<sup>22</sup>. Apesar de apenas 7% dos pacientes da nossa amostra terem documentada anemia previamente ao diagnóstico, esta verificou-se em 80% dos pacientes, o que está de acordo com outros estudos<sup>22,26</sup>, que relatam a sua presença em cerca de dois terços dos pacientes com mieloma múltiplo. Várias causas estão implicadas, a saber, a anemia de doenças crónicas [anemia], a deficiência relativa de eritropoietina, devida à insuficiência renal, ou a substituição das células da medula óssea por plasmócitos malignos.

Apenas 9% dos doentes da nossa amostra tinham a creatininemia em valores superiores a 2 mg/dL, o que indica a presença de insuficiência renal franca. Além destes, 11% tinham valores de creatininemia entre 1,2 mg/dL e 2 mg/dL, o que faz pensar que poderiam já sofrer de algum grau de insuficiência renal, ainda que ligeiro. A principal etiologia da insuficiência renal radica na toxicidade renal das cadeias leves monoclonais<sup>25</sup>. Outras causas de insuficiência renal à apresentação são a hipercalcemia e a hiperuricemia.

A electroforese com imunofixação das proteínas séricas foi positiva em 94% dos pacientes, podendo-se concluir que tem uma elevada sensibilidade para detecção dos casos de Mieloma Múltiplo.

A radiografia convencional revelou alterações em 89% dos pacientes, consistentes com lesões líticas bem definidas (76%) e osteopenia generalizada (13%). Verificou-se presença de fractura em 39% dos doentes, sendo esta a forma de apresentação em apenas 11%. É no contexto das alterações radiográficas que entram a Radioterapia e a Ortopedia.

A Radioterapia tem como objectivo a diminuição do tamanho das lesões ósseas e o tratamento de massas de tumorais sintomáticas. Como não é um tratamento isento de riscos, os pacientes a ela sujeitos devem ser escolhidos caso-a-caso<sup>26</sup>. Esta deverá ter sido a razão pela qual apenas 21% dos pacientes terem sido sujeitos a Radioterapia. Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas, quando comparadas as sobrevivências globais do grupo sujeito a radioterapia e do grupo não sujeito a este tratamento. Esta conclusão poderá dever-se ao facto de a radioterapia ser usada no tratamento de lesões localizadas e de não impedir o desenvolvimento de eventuais novas lesões.

As principais indicações para cirurgia ortopédica são o debulking tumoral, para alívio de complicações neurológicas, e a fixação óssea em fracturas patológicas eminentes ou patentes<sup>26</sup>, devendo haver referenciação a esta especialidade sempre que os doentes se apresentem desta forma. Não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevivência global dos grupos sujeito a cirurgia e não-sujeito a cirurgia, no entanto o p-valor obtido situa-se perto do limiar de significância estatística, traduzindo uma tendência para a superioridade do tempo de sobrevivência global no grupo sujeito a cirurgia. A razão para isso poderá estar no rápido retorno à mobilidade activa dos pacientes sujeitos a cirurgia, e no tratamento de causas de morbidade e mortalidade, que são as fracturas ósseas.

O tratamento com bifosfonatos também está recomendado nos casos de lesões osteolíticas activas e osteoporose, não tendo, no entanto, impacto na sobrevivência global, embora diminua a incidência de eventos relacionados com o esqueleto<sup>20</sup>.

O esquema de quimioterapia Melfalan mais prednisona, introduzido nos anos 1960, foi o gold-standard do tratamento do mieloma múltiplo até ao final dos anos 1990, altura em que emergiram esquemas mais complexos, como VAD ou o VCMBP/VBAD, que pouco mudaram em termos de sobrevida. [13] No início dos anos

2000, surgiram no tratamento do mieloma múltiplo, o inibidor do proteassoma Bortezomib, e os agentes imunomoduladores Talidomida e, mais recentemente, Lenalidomida, que vieram aumentar a taxa de resposta à terapêutica de indução. Actualmente, para candidatos a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos, começa-se por 2 a 4 ciclos de terapêutica de indução com esquemas baseados em Bortezomib ou Talidomida<sup>27</sup>, recolhendo-se seguidamente stem-cells para transplante. Neste estudo, apenas 48% dos doentes foram sujeitos a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos, o que poderá estar relacionado com o mau estado geral e com o facto de terem uma idade superior à idade limite para a realização deste tratamento. A sobrevivência global do grupo sujeito a transplante foi significativamente superior à do grupo que a ele não foi sujeito, o que vem demonstrar o benefício deste tratamento.

A razão pela qual uma percentagem relativamente tão elevada de doentes terá sido submetida a quimioterapia de indução baseada em Melfalan e outros esquemas (como VAD), radicar-se-á no facto de o diagnóstico de muitos dos doentes estudados (11%) datar de antes do ano 2003. O mesmo terá sido a causa de só 48% dos doentes ter sido submetido a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos.

#### *Limitações*

A natureza retrospectiva deste estudo e o pequeno tamanho da amostra são limitações significativas deste estudo. No entanto, considerando que o Mieloma Múltiplo é um tumor frequente, que afecta maioritariamente indivíduos de idade avançada a análise retrospectiva dos dados obtidos numa única Instituição de Referência é importante para colocar em evidência os parâmetros clinicopatológicos, abordagem terapêutica e outcome desta doença.



## 5. Conclusão

O sintoma mais frequente do Mieloma Múltiplo é dor óssea, estando a anemia presente numa elevada percentagem de doentes. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global entre os doentes sujeitos a cirurgia e os não sujeitos a cirurgia, e entre os doentes sujeitos a radioterapia e não sujeitos a este tratamento. A sobrevivência global dos doentes sujeitos a auto-transplante de progenitores hematopoiéticos foi significativamente superior à dos doentes não sujeitos a esta terapêutica.

São necessários mais estudos, nomeadamente para avaliar o impacto dos novos esquemas de quimioterapia na sobrevivência global dos doentes com Mieloma Múltiplo.

*Os autores negam qualquer conflito de interesses.*

## 6. Agradecimentos

Aos Exmos. Senhores,

Professor Doutor José Casanova

Dr. Paulo Tavares,

um sincero agradecimento pela cooperação e ensinamentos prestados.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 2004; 351:1860-1873.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adami H; Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple Myeloma: A review of epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120, 40-61.
3. Teo HEL, Peh WCG. Primary bone tumors of adulthood. *Cancer Imaging* 2004; 4, 74-83.
4. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple Myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 175-87.
5. Fonseca R, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23(12): 2210-2221.
6. Hoyer JD, Hanson CA, Fonseca R, Greipp PR, Dewald GW, Kurtin PJ. The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res* 2007; 67:2982-2989.
7. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and Biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101:4569-4575.
8. Fonseca R, Oken MM, Harrington D, Bailey RJ, Van Wier SA, Henderson KJ, et al. Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. *Leukemia* 2001; 15:981-986.
9. Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from scientific advisors of International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4:379-98.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:3-9.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-73.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-20.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2013; 88:226-235.

14. Stewart AK, Richardson PG, San Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009; 114:5436-43.
15. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 2011; 364:1046-60.
16. Mundy GR, Bertoline DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13:291-9.
17. Kyle RA. Multiple Myeloma: review of 869 patients. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:29-40.
18. Yeh HS, Berenson JR. Treatment for myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6279-6284.
19. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in treatment of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:1363-9.
20. Mhazkar R, Redzepovic J, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma (review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 3.
21. Raab MS, Podar K, et al. Multiple Myeloma. *Lancet* 2009; 374:324-39.
22. Robert AK, Gertz MA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21-33.
23. Blanes M, La Rubia J. Role of autologous bone marrow transplant in multiple myeloma. *Curr Opin Oncol* 2012, 24:733-741
24. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004 Apr; 2(4):233-41.
25. Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med.* 1994; 124(4):484.
26. Mavrogenis AF, Angelini A, Pala E, Zinzani P, Ruggieri P. The role of surgery for haematologic neoplasias of bone. *Acta Orthop Belg*, 2012; 78:382-392.
27. San Miguel JF, Mateos MV, Ocio E, Garcia-Sanz R. Multiple Myeloma: treatment evolution. *Hematology* 2012; Vol 17 Suppl 1.
28. Utzschneider S, Schmidt H, et al. Surgical therapy of skeletal complications in multiple myeloma. *International Orthopaedics* 2011; 35:1209-1213.
29. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Greipp PR, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10

549 patients from the International Myeloma Working Group. Blood 2008 Vol.111,  
No.8, 4039-47.