

Artigo / Article

Fatores prognósticos no Mieloma Múltiplo

Prognostic factors in Multiple Myeloma

Gracia A. Martinez

Nos últimos dez anos, grandes mudanças ocorreram no tratamento do MM com a utilização de novas drogas. Frente a estas novas opções de tratamento é essencial reconhecermos parâmetros clínicos ou biológicos que orientem a melhor escolha terapêutica. Mais recentemente foi validado um novo e simples sistema de estadiamento, International Staging System (ISS), baseado nos valores da β_2 microglobulina e albumina sérica. Os pacientes são classificados em três grupos de risco: Estádio I: $\beta_2M < 3,5$ mg/dl e albumina $\geq 3,5$ g/dl. Mediana de sobrevida de 62 meses; Estádio II: $\beta_2M < 3,5$ mg/l e albumina $< 3,5$ g/dl ou $\beta_2 \geq 3,5 - < 5,5$ mg/l. Mediana de sobrevida 49 meses; Estádio III: $\beta_2 \geq 5,5$ mg/l. Mediana de sobrevida de 29 meses. Atualmente, a citogenética e achados moleculares estão sendo amplamente reconhecidos como fatores de prognóstico. A deleção do cromossomo 13/13q-, translocação t(4;14), deleção p53 e, mais recentemente, a amplificação da banda cromossômica 1q21 estão associadas a prognóstico reservado. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29 (1):27-30.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; fatores prognósticos; ISS; DNA ploidia; citogenética molecular.

Fatores prognósticos relacionados à massa tumoral

O estadiamento de Durie & Salmon¹ (DSS) é ainda o método padrão para a identificação de pacientes segundo o risco. Esse sistema de estadiamento clínico baseia-se numa combinação de fatores (hemoglobina, cálcio sérico, concentração do componente monoclonal e acometimento ósseo) que se correlaciona com a massa tumoral. Neste trabalho, os autores determinaram que a associação da massa tumoral com a creatinina sérica é indicador de sobrevida. Por este motivo, os estádios foram subclassificados em A ou B dependente da função renal (Quadro 1).

Exames de imagem como ressonância magnética, PET (Positron Emission Tomography) têm permitido estadiamento mais preciso da doença.² A inclusão destes novos métodos ao DSS determinou um novo estadiamento denominado Durie & Salmon PLUS,³ que quantifica o número de lesões em cada estágio e tem demonstrado valor prognóstico. Todavia, a radiografia de esqueleto continua sendo o exame padrão.

Mais recentemente vem sendo proposto sob a organização da International Myeloma Foundation um novo estadiamento, International Staging System (ISS), baseado nos valores da β_2 microglobulina (β_2M) e albumina sérica. Este novo sistema é simples, podendo ser utilizado para comparar dados clínicos de diferentes instituições. Os pacientes são classificados em três grupos de risco⁴:

- Estádio I: $\beta_2M < 3,5$ mg/l e Albumina $\geq 3,5$ g/dl. Mediana de sobrevida de 62 meses.
- Estádio II: $\beta_2M < 3,5$ mg/l e Albumina $< 3,5$ g/dl ou $\beta_2 3,5 - < 5,5$ mg/l. Mediana de sobrevida 49 meses.
- Estádio III: $\beta_2 \geq 5,5$ mg/l. Mediana de sobrevida de 29 meses.

Estudo brasileiro multicêntrico aplicou este estadiamento em 1.017 pacientes. A mediana de sobrevida do estágio I não foi alcançada; nos estádios II e III foi de 57,5 e 24,6 meses respectivamente.⁵ Neste estudo, onde a maioria dos pacientes foi diagnosticada em estádios avançados da doença segundo DSS, o ISS permitiu uma melhor avaliação de

Médica assistente do Serviço de Hematologia HC-FMUSP.

Correspondência: Gracia A. Martinez
Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 10º andar
05403-000 – São Paulo-SP – Brasil
E-mail: gramartinez2@hotmail.com

Quadro 1. Estadiamento de Durie & Salmon

Estádio	Crítérios
I	Baixa massa tumoral (< 0,6 células x 10 ¹² /m ²) Todos os seguintes: Hb > 10 g/dl; cálcio normal IgG < 5g/dl, IgA < 3g/dl. Proteína urinária monoclonal < 4g/24h Ausência ou lesão óssea única
II	Intermediário (entre os estádios II e III)
III	Alta massa tumoral (1,2 células x 10 ¹² /m ²) Qualquer um dos seguintes: Hb < 8,5 g/dl; cálcio > 12 mg/dl; IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl; proteína urinária monoclonal > 12g/24h Múltiplas lesões osteolíticas, fraturas
Subclasse	A - se creatinina < 2 mg/dl B - se creatinina ≥ 2 mg/dl

sobrevida para os diferentes estádios, o que não ocorreu no estadiamento de Durie e Salmon para os estádios I e II.

Outro fator prognóstico no MM é a desidrogenase láctica. Valores elevados de DHL ocorrem em 2% a 10% dos pacientes e estão associados à presença de doença extra-óssea, resposta pobre ao tratamento e sobrevida curta mesmo em pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea.^{6,7}

Fatores intrínsecos ao plasmócito

Para melhor compreensão do comportamento biológico da doença é importante o estudo das características intrínsecas do plasmócito maligno.

Entre estas características, o índice de proliferação dos plasmócitos (*plasma cell labeling index*) obtido por auto-radiografia é um dos principais fatores de prognóstico. Valores de PCLI > 1% indicam pior prognóstico.⁸ Este fator não é avaliado rotineiramente devido a dificuldades para sua realização. Mais recentemente, este índice vem sendo determinado, em lâminas, por imunofluorescência, utilizando-se o anticorpo monoclonal anti 5-bromo-2' deoxiuridina, que é ativamente incorporado ao DNA em plasmócitos proliferantes.⁹

Devido ao baixo índice mitótico dos plasmócitos, alterações cromossômicas são detectadas em apenas 30% dos casos pela citogenética convencional. Mais recentemente, empregando-se citometria de fluxo para determinação do conteúdo de DNA (DNA ploidia) e citogenética molecular (FISH), observam-se alterações cromossômicas na maioria dos casos, senão na totalidade dos pacientes.

Em estudo realizado por Garcia-Sanz,¹⁰ com 156 pacientes, o conteúdo de DNA foi determinado por citometria de fluxo. Aneuploidia ocorreu em 58% dos casos, sendo 56% hiperdiplóides e 2% hipodiplóides. Quarenta e dois por cento dos pacientes apresentaram conteúdo de DNA corres-

pondente à quantidade diplóide. A mediana de sobrevida do grupo hiperdiplóide e diplóide foi de 46 e 21 meses respectivamente (p=0,02). Apesar de este método indicar variação do conteúdo de DNA e apresentar correlação com sobrevida, não identifica as anormalidades cromossômicas.

As anormalidades cromossômicas passaram a ser identificadas pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e pela citogenética convencional, que, nos últimos anos, passou a ser obtida em maior número de casos. O cariótipo é complexo na maioria dos casos.

Em estudo do Grupo Francês de Citogenética Hematológica foram obtidas metafases em 66% dos pacientes, sendo 45% hipodiplóide/pseudodiplóide e 55% hiperdiplóide.¹¹ As medianas de sobrevida foram de 12,6 vs 33,8 meses respectivamente (p<0,001). O grupo de pacientes com hiperdiplóidia apresenta alterações numéricas, sendo as mais frequentes a adição dos cromossomos 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21, incidência baixa de deleção do cromossomo 13 e 40% de translocações envolvendo o locus IgH.

No grupo hipo/pseudodiplóide predominam as anormalidades estruturais. Frequentemente são translocações que envolvem o locus da cadeia pesada de imunoglobulinas (IgH) localizado no cromossomo 14q32 com um dos seguintes cromossomos parceiros: 11q23, 4p16.3, 16q23, 6p21q e 20. O prognóstico depende do parceiro envolvido.¹¹

O prognóstico favorável relatado em pacientes portadores da t(11;14) submetidos a altas doses de quimioterapia não é compartilhado por todos os grupos. A associação com outras anormalidades como a deleção do cromossomo 13/13q- pode alterar, para pior, o prognóstico.¹² Em estudo da Clínica Mayo, a mediana de sobrevida deste grupo de pacientes, tratados com quimioterapia convencional, foi de 49,6 meses.¹³

Estudo de Fonseca, em pacientes submetidos à quimioterapia convencional, estabeleceu três grupos de risco de acordo com os achados da FISH: prognóstico pobre: t(4;14), t(14;16) e -17; prognóstico intermediário: deleção do cromossomo 13; bom prognóstico: ausência destas alterações. As medianas de sobrevida foram de 24,7 meses, 42,3 meses e 50,5 meses respectivamente.¹⁴

Pacientes com a t(4;14) apresentam prognóstico reservado mesmo quando submetidos a altas doses de quimioterapia.^{15,16,17} Neste grupo de pacientes, a concomitância com a deleção do cromossomo 13 é alta. O grupo de Toronto investiga o uso de novos agentes para tratamento destes pacientes.¹⁷

A deleção do cromossomo 13/13q é descrita em 15% a 20% dos pacientes utilizando a citogenética convencional e em 50% dos pacientes utilizando FISH. Esta alteração cromossômica determina prognóstico reservado tanto nos pacientes submetidos à quimioterapia convencional como ao transplante. Estudo da Clínica Maio com 213 pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia demonstrou que a mediana de sobrevida nos pacientes com ausência da

deleção do 13 e com esta deleção foi de 47,8 e 26,4 meses respectivamente. Quando a deleção do cromossomo 13 esteve associada com PCL1 > 1%, a mediana de sobrevida destes pacientes foi de 13,7 meses.¹⁸ Estudos demonstram que estes pacientes respondem ao tratamento com inibidor de proteossoma, bortezomibe.¹⁹

O Grupo Francês de Estudos do MM (IFM) estabeleceu grupos de risco baseado em duas variáveis: β_2M e alterações do cromossomo 13. As medianas de sobrevida para os pacientes de alto risco ($\beta_2M \geq 2,5$ mg/dl e deleção do cromossomo 13), risco intermediário (presença de uma variável alterada) e baixo risco (ausência de alterações) foram de 25,3, 47,3, 111 meses respectivamente.²⁰ A partir destes resultados, o IFM estabeleceu protocolos de tratamento diferentes adequados ao grupo de risco.

Pacientes com deleção do p53 (17p13) submetidos a altas doses de quimioterapia apresentam prognóstico desfavorável com medianas de sobrevida de 14,7 meses.¹⁵

As alterações cromossômicas descritas acima são observadas desde a gamopatia monoclonal de significado indeterminado,²¹ portanto, eventos adicionais devem levar à progressão da doença. Atualmente, é motivo de estudo a amplificação da banda 21 do cromossomo 1. Em estudo do grupo de Arkansas, com 500 pacientes, esta alteração não foi observada nos portadores de GMSI, ocorreu em 45% dos casos de *smoldering mieloma*, em 43% dos MM e em 72% dos pacientes recidivados. Nos pacientes com MM que ao diagnóstico apresentam esta amplificação, a sobrevida livre de eventos e sobrevida total aos cinco anos foi inferior quando comparada aos pacientes com ausência da amplificação (38%/52% vs 62%/78%). A talidomida determinou melhor sobrevida livre de eventos aos cinco anos nos pacientes onde não ocorreu esta amplificação, mas não naqueles com a amplificação.²²

Concluindo, a citogenética não afeta diretamente a escolha de tratamento individual, mas protocolos de tratamento, segundo grupos de risco, estão em investigação em ensaios clínicos.

Apesar da importância da citogenética molecular, poucos centros brasileiros têm acesso a este exame; sugerimos, portanto, a realização do ISS para estratificar os pacientes segundo grupo de risco e comparação dos resultados entre os vários centros brasileiros.

Recomendações

- A importância do estudo de fatores de prognóstico é avaliar a expectativa de vida do paciente e adequar a terapia segundo grupo de risco.
- Atualmente, a citogenética (convencional ou molecular) e achados moleculares estão sendo amplamente reconhecidos como fatores de prognóstico,

todavia, não são rotineiramente avaliados em nosso meio devido às dificuldades para sua realização e ao seu custo. A execução destes exames fica restrita a alguns Centros de Referência.

- O novo sistema de estadiamento, baseado nos valores da β_2 microglobulina e albumina sérica, ISS, pode ser utilizado para comparar dados clínicos de diferentes instituições. No nosso meio, pela maior possibilidade de realização, este estadiamento deve ser adotado.

Abstract

Over the last 10 years, great changes have occurred in the treatment of multiple myeloma (MM) due to the use of new drugs. Considering the new options, it is essential to recognize clinical and biological parameters to arrive at the best therapeutic choice. More recently the new International Staging System (ISS) for multiple myeloma was validated which utilizes two straight forward laboratory parameters: the β_2 microglobulin (β_2M) and albumin levels. Stage I: $\beta_2M < 3.5$ mg/L and albumin level ≥ 3.5 g/dL with a median survival of 62 months; stage II: $\beta_2M < 3.5$ and albumin < 3.5 g/dL or $\beta_2M > 3.5$ to < 5.5 g/dL with a median survival of 49 months; stage III: ≥ 5.5 g/dL with a median survival of 29 months. The importance of cytogenetics and molecular features as prognostic factors is being recognized. Deletion of chromosome 13 or 13q, the t(4:14) translocation, p53 deletion and amplification of chromosome band 1q21 are all associated with poor prognosis. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):27-30.

Key words: Multiple myeloma; prognostic factors; ISS; DNA ploidy; molecular cytogenetic.

Referências Bibliográficas

1. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
2. Mulligan ME. Imaging Techniques used in the diagnosis, staging, and follow-up of patients with myeloma, *Acta radiologica* 2005; 7: 716-24.
3. Durie B, Kyle R, Belch A, *et al.* Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-98.
4. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, *et al.* International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 20:3.412-20.
5. Hungria V, Maiolino A, Martinez G, *et al.* Multiple Myeloma in Brazil: clinical and demographic feature and the utility of ISS in 1017 patients, mostly with advanced disease. *Haematologica* 2006; 91(suppl 1):96.
6. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high grade lymphoma like myeloma. *Ann Intern Med* 1989;110:521-25.

7. Attal M, Harousseau JL, Facon T, *et al.* Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2.495-03.
 8. Durie BGM, Salmon SE, Moon TE. Pre-treatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. *Blood* 1980; 55: 364-72.
 9. Greipp PR. Plasma cell labeling index. *Methods Mol Med* 2005; 113:25-35.
 10. Garcia-Sanz R, Orfão A, Gonzalez M, *et al.* Prognostic implications of DNA aneuploidy in 156 untreated multiple myeloma patients *Br J Haematol* 1995;90:106-12.
 11. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, *et al.* Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:229-38.
 12. Kaufmann H, Baldia C, Ackermann, *et al.* Favorable survival of multiple myeloma with t(11;14) plus normal chromosome 13q. *Haematologica* 2005;90(suppl 1):73.
 13. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, *et al.* Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for biologically defined unique subset of patients. *Blood* 2002;99:3.735-41.
 14. Fonseca R, Blood E, Montserrat R, *et al.* Clinical and biological implications of recurrent genomic aberrations in Myeloma. *Blood* 2003;101:4.569-75.
 15. Gutierrez NC, Castellanos M, Hernandez, *et al.* Biological and prognostic implications of IgH, RB and p53 abnormalities in multiple myeloma: a study of myeloma Spanish Group (GEM-2000). *Haematologica* 2005;90(suppl 1):105.
 16. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, *et al.* Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p163q32) and 17p13 deletions in myeloma patients treated with high dose therapy. *Haematologica* 2005;90(suppl 1):72.
 17. Jaksic W, Trudel S, Chang H, *et al.* Clinical outcomes in t(4;14) Multiple Myeloma: A chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005;23:7.069-73.
 18. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, *et al.* Deletion 13 by fluorescent in situ hybridization provides prognostic information on overall survival and time to progression independent of serum beta2 microglobulin and bone marrow plasma cell labeling index in myeloma patients undergoing stem cell transplantation. *Haematologica* 2005;90(suppl 1):80.
 19. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, *et al.* Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:2.977-81.
 20. Facon T, Avet-loiseau H, Guillermin G, Moreau P, *et al.* Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001;97:566-71.
 21. Fonseca R, Bayley RJ, Ahmann GJ, *et al.* Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002;100:1.417-24.
 22. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, *et al.* Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem cell transplantation. *Blood* 2006;108:1.724-1732.
- O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.
- Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.
- Recebido: 25/11/2006
Aceito: 15/01/2007