

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE –
UFCSPA**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Luiza Fernandes Corral

**RAZÕES CELULARES SANGUÍNEAS E LACTATO
DESIDROGENASE NA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA
DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2022

Luiza Fernandes Corral

RAZÕES CELULARES SANGUÍNEAS E LACTATO DESIDROGENASE NA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Liane Nanci Rotta

Porto Alegre

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo na Publicação

Corral, Luiza

RAZÕES CELULARES SANGUÍNEAS E LACTATO DESIDROGENASE NA
AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO /
Luiza Corral. -- 2020.

58 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.

Orientador(a): Liane Rotta.

1. Razão monócito-linfócito. 2. Lactato desidrogenase.
3. Mieloma múltiplo. 4. Marcador inflamatório. 5. Fatores
prognósticos, . I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e ao PPG Ciências da Saúde pelas aulas, orientações e apoio para a conclusão deste projeto.

A minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Liane Nanci Rotta, pela paciência na orientação, confiança e pelo grande apoio proporcionado durante todas as etapas deste trabalho. Obrigada por essa oportunidade!

Gostaria de agradecer a minha mãe, Carla, que sempre acreditou em mim, me dando apoio e carinho e não medindo esforços para que eu chegasse nessa etapa da vida, sempre me incentivando e principalmente me dando exemplo de como a educação pode mudar a vida das pessoas. As minhas irmãs, Marina e Thais e a minha dinda, Claudia, que sempre me incentivaram em todos os momentos, principalmente nos de desânimo e cansaço.

Aos meus colegas de profissão e amigos, Nicole, Estefany, Caroline, Carolina e Otávio, presentes que a vida me deu, que me entenderam nos momentos de ausência dedicados a esse projeto e nunca deixaram de me apoiar e incentivar, sempre me ajudando e me dando conselhos para resolver os desafios que surgiram ao longo do desenvolvimento deste projeto.

Também deixo um agradecimento a minha aluna de iniciação científica, Luiza, que sempre se mostrou disposta a me ajudar no desenvolvimento do banco de dados, nas horas que não podia me dedicar, e por realizar essa atividade com muita competência.

Ao meu namorado, Thiago, por todo o carinho, amor e incentivo. Obrigada por aguentar tantos momentos de estresse e ouvir minhas lamentações. Teu apoio foi fundamental para a conclusão deste projeto.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

“O conhecimento nos faz responsáveis.”

(Che Guevara)

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é doença hematológica sistêmica maligna caracterizada pela proliferação de plasmócitos na medula óssea, que é composta principalmente por células inflamatórias. Este fato sugere uma conexão entre inflamação e patogênese e um efeito prognóstico. Isso pode ser observado em alterações nos leucócitos do sangue periférico. Recentemente as razões plaqueta/linfócito (RPL), monócito/linfócito (RML) e neutrófilo/linfócito (RNL) têm se mostrado de grande importância no prognóstico de diversos tumores. **Objetivo:** Investigar o valor prognóstico de RPL, RML, RNL e lactato desidrogenase (LDH), e suas potenciais associações na sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) em pacientes com mieloma múltiplo. **Métodos:** Analisamos retrospectivamente dados de 117 pacientes recém-diagnosticados com MM entre jun/2008-dez/2018 de dois hospitais de Porto Alegre/RS/Brasil. Os valores pré-tratamento (3-7 dias) de LDH e valores absolutos (células/mm³) de leucócitos e plaquetas foram utilizados para calcular RPL, RML e RNL. A área sob a curva (ROC) determinou o valor do ponto de corte associado ao óbito. Análises multivariada e univariada de COX avaliaram a relação RML e LDH com SLD e SG. **Resultados:** RML $\geq 0,43$ (40,7 meses vs. 80,4 meses para RML $< 0,43$; $p < 0,0001$) e LDH $\geq 292,5$ (43,8 meses vs. 85,7 meses para LDH $< 292,5$; $p = 0,004$) foram associados a menor SG; a análise multivariada mostrou que esses valores são fatores prognósticos independentes para predição de SG ($p = 0,033$ e $0,008$, respectivamente). A associação de valores elevados RML e LDH apresenta um RR de 3,61 para óbito. **Conclusão:** LDH e RML podem predizer SG em pacientes recém-diagnosticados com MM e podem ser úteis como marcadores prognósticos simples e custo-efetivos na prática de rotina.

Palavras-chave: razão monócito-linfócito, Lactato desidrogenase, Fatores prognósticos, Mieloma múltiplo, marcador inflamatório.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a malignant blood cancer characterized by proliferation of plasma cells in the bone marrow that is mainly composed by inflammatory cells. This fact suggests a connection between inflammation and pathogenesis and a prognostic effect. This can be observed as alterations in the peripheral blood leukocytes. In the recent years, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) have shown to be of great importance in the prognosis of several tumors. **Objective:** To evaluate the prognostic significance of PLR, MLR, NLR and LDH (lactate dehydrogenase) and their potential associations on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in newly diagnosed multiple myeloma patients. **Methods:** We retrospectively analysed 117 data of newly MM patients diagnosed between Jun/2008-Dec/2018 from two hospitals in Porto Alegre/RS/Brazil. The results of LDH pretreatment (3 to 7 days) and absolute values (cells/mm³) of leukocytes and platelet were collected to calculate PLR, MLR and NLR. Area under curve (ROC) determined the cut off value associated to death. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analyses assessed the relationship of the MRL and LDH to PFS and OS. **Results:** MLR ≥ 0.43 (40.7 vs 80.4 months to MLR >0.43 ; $p < 0.0001$) and LDH ≥ 292.5 (43.8 vs 85.7 to LDH < 292.5 months; $p = 0.004$) were associated with shorter OS, and the multivariate analysis showed that these RML and LDH values are independent prognostic factor for predicting OS ($p = 0.033$ and 0.008 , respectively). The association of higher RML and LDH values present a RR 3.61 to death ($p = 0.02$). **Conclusion:** LDH and MLR can predict clinical outcomes in newly diagnosed MM patients and may serve as a simple and cost-effective prognostic marker in the routine practice.

Keywords: Monocyte to lymphocyte ratio, Lactate dehydrogenase, Prognostic factors, Multiple Myeloma, Inflammation mark.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alterações Genéticas no Mieloma Múltiplo.....	14
Tabela 2. Critérios no Diagnóstico das Gamopatias Monoclonais de Significado Indeterminado (GMSI), Mieloma Múltiplo Indolente e Mieloma Múltiplo Sintomático.	16
Tabela 3. Critérios de Diagnóstico do IMWG Revisado para MM e Desordens de Células Plasmáticas.	18
Tabela 4. Sistemas de Estadiamento Durie-Salmon e International Staging System.	20
Tabela 5. Drogas Quimioterápicas Mais Utilizadas no Tratamento do Mieloma Múltiplo.	22
Tabela 6. Critério de Resposta ao Tratamento para Mieloma Múltiplo do International Myeloma Working Group.	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ABRAAM: Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo
CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
CLL: Cadeias Leves Livres
CRAB: Hipercalcemia, Doença Renal, Anemia, Doença Óssea (*bone*)
DE: Doença Estável
DRd: Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona
DS: *Durie-Salmon*
DVd: Daratumumabe + Bortezomibe + Dexametasona
FISH: *Fluorescent In Situ Hybridization*
GMSI: Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada
Ig: Imunoglobulina
IGH: imunoglobulinas de Cadeias Pesadas
IMGW: *International Myeloma Working Group*
INCA: Instituto Nacional de Câncer
ISS: *International Staging System*
KRd: Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona
LDH: Lactato desidrogenase
MDE: *Mieloma Defining Events*
MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*
MM: Mieloma Múltiplo
MO: Medula Óssea
NK: *Natural Killer*
OMS: Organização Mundial da Saúde
PD: Progressão de Doença
PET-CT: Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PGDF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
RC: Resposta Completa
RDW: Amplitude de Distribuição de Eritrócitos
R-ISS: *Revised International Staging System*

RM: Ressonância Magnética
RML: Razão Monócito-Linfócito
RNL: Razão Neutrófilo-Linfócito
RP: Resposta Parcial
RPBM: Resposta Parcial Muito Boa
RPL: Razão Plaqueta-Linfócito
SG: Sobrevida Global
SLD: Sobrevida Livre de Doença
TANs: Neutrófilos Associados ao Tumor
TC: Tomografia Computadorizada
TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
VCd: Bortezomibe + Ciclofosfamida + Dexametasona
VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VRd: Bortezomibe + Lenalidomida + Dexametasona
VTd: Bortezomibe + Talidomida + Dexametasona

Sumário

1 REFERENCIAL TEÓRICO	11
1.1 Linfócitos, plasmócitos e imunoglobulinas	11
1.2 Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (GMSI) e Mieloma Múltiplo Indolente.....	12
1.3 Mieloma múltiplo (MM)	13
1.3.1 Epidemiologia.....	13
1.3.2 Fisiopatologia	14
1.3.3 Aspectos Clínicos.....	15
1.3.4 Diagnóstico.....	16
1.3.5 Prognóstico.....	20
1.3.6 Tratamento	21
1.3.7 Critérios de Resposta ao Tratamento	23
1.4 Inflamação e Mieloma Múltiplo.....	24
2 JUSTIFICATIVA.....	27
3 OBJETIVOS	29
3.1 Geral.....	29
3.2 Específicos.....	29
4 REFERÊNCIAS.....	30
5 ARTIGO CIENTÍFICO	34
6 CONCLUSÕES	57
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Linfócitos, plasmócitos e imunoglobulinas

Três linhagens celulares constituem o sangue periférico. São elas: glóbulos vermelhos (eritrócitos ou hemácias), glóbulos brancos (leucócitos) e plaquetas (trombócitos). Destas, apenas os leucócitos são células completas em circulação, uma vez que os eritrócitos perdem o núcleo antes de entrar na corrente sanguínea, e as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos dos megacariócitos presentes na medula óssea. Os glóbulos brancos desempenham um papel de defesa do organismo e seus subtipos leucocitários (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos), em conjunto, estruturam o sistema imunológico (ZAGO *et al.*, 2013).

Os linfócitos têm um papel muito importante no auxílio da defesa do organismo contra infecções e outras invasões. Este subtipo leucocitário possui pelo menos três diferentes subpopulações celulares: linfócitos T, linfócitos B e células NK (*Natural Killer*) (ZAGO *et al.*, 2013, MURPHY, 2014 HOFFBRAND *et al.*, 2017). Os linfócitos B e T são os principais responsáveis pela resposta imunológica e podem ser distinguidos de acordo com os seus locais de maturação (medula óssea, Bursa de Fabrici e o timo, respectivamente). Após completarem seus processos de diferenciação, essas células migram para a corrente sanguínea, onde circulam até os órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço e tecidos linfoides associados a mucosa), sendo ativados por meio da estimulação antigênica (ZAGO *et al.*, 2013, MURPHY, 2014 HOFFBRAND *et al.*, 2017).

As células B compreendem cerca de 5 a 15% dos linfócitos circulantes. Produzem endogenamente imunoglobulinas, que se inserem na membrana plasmática funcionando como receptores para antígenos específicos. Estes linfócitos recebem dois sinais para sua ativação. O primeiro é através do receptor de antígeno e o segundo, através de um linfócito T ativado. Assim, maturam para linfócitos B de memória ou plasmócitos (ZAGO *et al.*, 2013, MURPHY, 2014 HOFFBRAND *et al.*, 2017). Os plasmócitos são células secretoras de imunoglobulinas, que circulam no sangue em pouca quantidade, sendo mais facilmente encontrados na medula óssea, no baço e nos linfonodos. Quando essas células são estimuladas pela exposição ao antígeno, aumentam em número tanto no sangue periférico quanto nos linfonodos.

Quando estão em número aumentado na medula óssea, pode estar associado, por exemplo, ao mieloma múltiplo (MM) (ZAGO *et al.*, 2013, HOFFBRAND *et al.*, 2017).

As imunoglobulinas possuem como papel principal a defesa do organismo e existem cinco principais classes ou isotipos: IgG, IgA, IgE, IgD e IgM sendo a primeira a mais predominante no soro (ZAGO *et al.*, 2013). As imunoglobulinas são moléculas compostas por uma estrutura básica em forma de Y possuindo duas regiões distintas. Elas possuem duas cadeias leves idênticas, denominadas *kappa* (*k*) ou *lambda* (*λ*), e duas cadeias pesadas, também idênticas. Para cada subtipo de imunoglobulina há uma cadeia pesada que define a função de cada anticorpo sendo: μ para IgM, δ para IgD, γ para IgG, α para IgA e ϵ para IgE (PAUL, 2012, ZAGO *et al.*, 2013).

Quando há um clone maligno de um plasmócito, essa célula produz um subtipo de imunoglobulina não funcional, que pode ser chamada de paraproteína ou proteína M. O acúmulo dessa célula tem como consequência o desenvolvimento de uma gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI), que geralmente evolui para mieloma múltiplo (MM) ou mieloma múltiplo indolente ou assintomático (PAUL, 2012, ZAGO *et al.*, 2013).

1.2 Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (GMSI) e Mieloma Múltiplo Indolente

A GMSI é uma doença hematológica assintomática, sem lesão em órgão alvo, caracterizada pela presença sanguínea da proteína M. Por ser assintomática, o seu diagnóstico na maioria dos casos acontece incidentalmente. Essa doença é geralmente encontrada em 3% a 4% dos adultos acima dos 50 anos e 5% em adultos acima dos 70 anos, e a prevalência tem a tendência de aumentar com o avanço da idade, sendo mais comum na população afrodescendente (KHOURI *et al.*, 2019, MOUHIEDDINE *et al.*, 2019). Embora a GMSI não necessite de tratamento, ela deve ser acompanhada devido ao risco de se tornar MM, que é de cerca de 1-2% ao ano (BRINGLE; ROGERS, 2017).

O mieloma múltiplo indolente ou assintomático é um estágio intermediário entre a GMSI e o MM, e é caracterizado pela falta de sintomas. Ele possui um risco de progressão para MM ativo de 10% ao ano nos primeiros 5 anos após o diagnóstico (BRINGLE; ROGERS, 2017, MATEOS *et al.*, 2020).

1.3 Mieloma múltiplo (MM)

O MM é uma doença sistêmica hematológica maligna, que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) está entre as doenças linfoproliferativas de célula B (GERECKE *et al.*, 2016). É uma doença caracterizada pela produção descontrolada de células plasmáticas na medula óssea, levando a um acúmulo das mesmas e gerando uma superprodução de proteínas monoclonais (MICHELS *et al.*, 2017). A produção de proteína M gerada pelos plasmócitos malignos determinam o subtipo de MM e, são geralmente: cadeias livres (kappa ou lambda em 17% dos casos), IgG (60% dos casos), IgM, IgA (20% dos casos) e raramente IgE, IgD ou biclonal (ZAGO *et al.*, 2013, GERECKE *et al.*, 2016, MICHELS *et al.*, 2017, ROMANO *et al.*, 2017).

1.3.1 Epidemiologia

O MM representa 1% de todos os cânceres e 10% de todas as neoplasias hematológicas. Essa forma de câncer é a segunda malignidade hematológica mais comum (RAJKUMAR *et al.*, 2016, HUSSAIN *et al.*, 2019). No mundo, em 2020, foi estimada pela OMS, uma taxa de incidência de 1,8/100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 1,1/100.000 habitantes (GCO, 2022).

Na América Latina, em 2020, a OMS estimou uma incidência de 2/100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 1,5/100.000 habitantes (GCO, 2022). Quando comparado com países da Ásia, a taxa de incidência e mortalidade de MM é muito maior na América Latina. Essas taxas podem variar de acordo com características biológicas, estágio ao diagnóstico e disponibilidade de terapias (uma vez que em países latinos algumas terapias são aprovadas tardiamente quando comparada aos países europeus e do continente asiático). Consequentemente, devido a esses fatores, há uma variabilidade quanto ao desfecho desses pacientes (HUNGRIA *et al.*, 2016, KAZANDJIAN, 2016).

Em um estudo observacional realizado na América Latina em 5 países (Argentina, Brasil, Peru, México e Chile) e 23 hospitais, Hungria *et al.* (2016) concluíram que a idade média ao diagnóstico dos pacientes com MM nesta região é de 67,4 anos e uma média de sobrevida global de 43 meses, sendo mais comum em homens negros.

No Brasil há poucos dados estatísticos sobre a doença, já que o INCA (Instituto Nacional de Câncer) não faz estimativas anuais, no entanto, segundo a OMS, em 2020 foi observada uma incidência de 2/100.000 habitantes com prevalência de 13.568 casos, em cinco anos (GCO, 2022). Segundo dados da Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo (ABRAMM) é estimado um total de 7.600 mil novos casos ao ano e frequentemente essa doença é diagnosticada no seu estágio avançado (76,5% dos casos no estágio Durie-Salmon III) (KAZANDJIAN, 2016). A taxa de mortalidade por MM em 2020, segundo a OMS, foi de 1,5/100.000 habitantes no Brasil (GCO, 2022).

1.3.2 Fisiopatologia

As causas do MM ainda não são muito bem estabelecidas, entretanto nos últimos anos surgiram diversos estudos relacionando a genética ao MM. Este parece ser um fator decisivo para o desenvolvimento da doença, além de mudanças no microambiente da medula óssea (ZAGO *et al.*, 2013, CASTANEDA; BAZ, 2019).

As alterações genéticas nos plasmócitos neoplásicos são muito complexas e podem envolver translocações, trissomias e alterações cromossômicas com ganho e perda de cromossomos (ZAGO *et al.*, 2013, CASTANEDA; BAZ, 2019) (Tabela 1). No MM, translocações entre os locus das imunoglobulinas de cadeias pesadas (IGH) e oncogenes recorrentes são encontradas em aproximadamente 40% dos pacientes. Já trissomias de cromossomos ímpares (hiperdiploidia) são detectáveis em 60% dos pacientes. Historicamente esses eventos são considerados iniciadores do desenvolvimento tumoral (RUSTAD *et al.*, 2019).

Tabela 1. Alterações Genéticas no Mieloma Múltiplo.

<i>Genes Envolvidos</i>	<i>Frequência no MM (%)</i>
-------------------------	---------------------------------

<i>Trissomias</i>	Cromossomos ímpares: 3, 5, 7, 9, 11, 45 15, 19 or 21	
<i>Translocações</i>	t(11;14): CCND1	15
	t(4;14): FGR3/MMSET	15
	t(6;14): CCND3	2
	t(14;16): MAF	5
	t(14;20): MAFB	1
	t(8;14), t(8;11)	15
<i>Perda de cromossomos</i>	1p: CDKN2C or FAM46C	30
	12p: CD27	15
	14q: TRAF3	10
	16q: CYDL or WWOX	30
	17p:TP53	10
	13q: RB1, DIS3, mir15a or mir16.1	40
<i>Ganho de cromossomos</i>	1q: MCL1, CKS1B, ANP32E or BCL9	40
	8q: MYC	15
	11q: CCND1	15

Fonte: Adaptado de CASTANEDA; BAZ, 2019.

1.3.3 Aspectos Clínicos

Os sintomas do MM são geralmente inespecíficos, no entanto alguns são observados com maior frequência. A invasão de células plasmáticas na medula óssea pode causar anemia, hipercalcemia, dor óssea ou osteoporose, danos em órgãos-alvo e infecções recorrentes (GERECKE *et al.*, 2016, MICHELS *et al.*, 2017, ROMANO *et al.*, 2017).

Pacientes com MM tem 15 vezes mais chance de contrair infecções, quando comparados com indivíduos saudáveis, sendo geralmente causadas pelos patógenos *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Cerca de 20-60% dos pacientes apresentam comprometimento renal devido às cadeias leves monoclonais filtradas que precipitam e provocam uma disfunção tubular. A anemia é observada em 60-73% dos pacientes e está ligada principalmente a insuficiência renal e a inibição da eritropoiese pelas citocinas do microambiente. A dor óssea ou osteoporose é

observada em 58-90% dos casos e a hipercalcemia ocorre em 20% dos pacientes, sendo causada pela reabsorção óssea (ZAGO *et al.*, 2013, GERECKE *et al.*, 2016).

1.3.4 Diagnóstico

Os sintomas reportados pelos pacientes geralmente são inespecíficos. Sendo assim, o *International Myeloma Working Group* (IMWG), em 2003 estabeleceu alguns critérios para diagnóstico da doença. Esses critérios consistem na presença de um ou mais “*myeloma defining events*” (MDE) e evidência de 10% ou mais de plasmócitos na medula óssea. OS MDE referem-se ao CRAB: cálcio (cálcio no soro >11 mg/dL), alômbia renal (creatinina no soro >2 mg /dL), aнемia (hemoglobina <10 mg/dL) e mais de uma lesão óssea lítica apresentada no exame de ressonância magnética com 5mm (RM) (GERECKE *et al.*, 2016, RAJKUMAR *et al.*, 2016) (Tabela 2).

Em 2014, ocorreram atualizações nos critérios de diagnósticos definidos pelo IMWG e o MM passou a ser uma doença definida por biomarcadores e não somente por sintomas. Foram incluídos três outros “*Myeloma Defining Events*” (MDE), além dos sinais CRAB, previamente estabelecidos. Eles são: (i) razão entre a cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas ser igual ou maior que 100 e o nível da cadeia leve livre envolvida > 100 mg/L; (ii) >60% de plasmócitos detectados na medula óssea; e (iii) duas ou mais lesões focais detectadas no exame de ressonância magnética (GERECKE *et al.*, 2016, RAJKUMAR *et al.*, 2016).

Tabela 2. Critérios no Diagnóstico das Gamopatias Monoclonais de Significado Indeterminado (GMSI), Mieloma Múltiplo Indolente e Mieloma Múltiplo Sintomático.

	Plasmócitos na medula óssea	Dano ao órgão- alvo (CRAB)	Proteína monoclonal no soro	CRAB
Gamopatias monoclonais de significância indeterminada (GMSI)	<10%	Não	<30 g/L	Ausente

Mieloma múltiplo indolente	>10%	Não	>30 g/L	Ausente
Mieloma Múltiplo	>10%	Presente	Detectável no soro e/ou na urina	Presente

Fonte: Adaptado de IMWG, 2003.

Além da adição de novos MDE, foram atualizados os critérios relacionados à falência renal e lesões ósseas líticas. O critério de falência renal era definido como creatinina no soro >2 mg/dL, entretanto após revisão, foi determinado ser um critério não confiável. A partir disso, foi estabelecido as equações *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) para definir a taxa de filtração glomerular, onde paciente com uma taxa < 40 mL/min atingem o critério de falência renal (GERECKE *et al.*, 2016, RAJKUMAR *et al.*, 2016) (Tabela 3).

O Raio-X simples do esqueleto é o método mais utilizado na detecção de lesões ósseas em paciente com MM, mesmo que ele não seja o método mais sensível para detectar tais anomalias. A rotina desse exame envolve: tórax, coluna cervical, torácica, lombar e sacra, úmero, fêmur, crânio e pelve (ZAGO *et al.*, 2013, GERECKE *et al.*, 2016). No critério revisado de IMWG é estabelecido que as possíveis lesões ósseas podem ser avaliadas através dos seguintes exames: (i) Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT), (ii) Tomografia computadorizada de baixa dose e (iii) Ressonância magnética (RM). Atualmente o PET-CT é o mais indicado por ser mais sensível (RAJKUMAR, 2016).

Com isso, para investigar pacientes com suspeita de MM, geralmente se utilizam os seguintes exames e testes laboratoriais (ROLLIG *et al.*, 2015, GERECKE *et al.*, 2016, MICHELS *et al.*, 2017):

- Testes iniciais:
 - Hemograma completo com diferencial;
 - Parâmetro laboratoriais no soro:
 - Albumina;
 - Cálcio;

- Creatinina;
- Eletrólitos;
- Nitrogênio ureico;
- Testes confirmatórios:
 - Parâmetros laboratoriais no soro:
 - Beta2-microglobulina;
 - Lactato desidrogenase;
 - Imunoglobulinas (determinar o subtipo de MM);
 - Cadeias leves livres;
 - Parâmetros laboratoriais na urina:
 - Proteína (urina 24h);
 - Eletroforese e imunofixação urinária (urina 24h);
 - Aspirado da medula óssea ou biópsia da medula;
 - Análise citogenética (por exemplo *Fluorescent In Situ Hybridization* – FISH);
 - Exames de imagem do esqueleto (TC, RM ou PET-CT).

Tabela 3. Critérios de Diagnóstico do IMWG Revisado para MM e Desordens de Células Plasmáticas.

MM e Desordens de Células Plasmáticas	Critérios
GMSI não-IgM	- Proteína monoclonal sérica (não IgM) < 3 g/dl - Plasmócitos na MO <10% - Ausência de CRAB
GMSI IgM	- Proteína sérica monoclonal IgM < 3 g/dl - Infiltração da MO < 10% - Sem evidências: anemia, linfonodomegalia ou hepatomegalia
GMSI de cadeia leve	- Nível elevado da cadeia leve (kappa e lambda) - Sem expressão de cadeia pesada na imunofixação - Ausência de lesão de órgão alvo - Plasmócitos clonais na MO < 10% - Proteína monoclonal na urina < 500mg/24h
Plasmocitoma Solitário	- MO normal, sem evidência de plasmocitose clonal - Lesão óssea ou de tecido mole, comprovada por

	biópsia, com evidências de células plasmáticas - Radiografia simples, RM da coluna e pelves normais - Ausência de CRAB
Plasmocitoma solitário com envolvimento mínimo da MO	- Plasmócitos na MO < 10% - Lesão óssea ou de tecido mole, comprovada por biópsia, com evidências de células plasmáticas - Radiografia simples, RM da coluna e pelves normais - Ausência de CRAB
MM assintomático	- Proteína monoclonal IgG/IgA > 3 g/dL ou proteína monoclonal urinária > 500 mg/24h ou plasmócitos (MO) 10-60% - Ausência de CRAB
MM	- Plasmócitos na MO > 10% ou plasmocitoma ósseo - Presença de CRAB, ou - Plasmócitos na MO > 60% - Razão das cadeias leves envolvidas e não envolvidas > 100 - > lesão focal na RM

GMSI= Gamopatias Monoclonais de Significância Indeterminada, Ig = Imunoglobulina, MO= Medula Óssea, RM= Ressonância Magnética, MM = Mieloma Múltiplo. Fonte: Adaptado de RAJKUMAR, 2020.

1.3.5 Prognóstico

Antes de iniciar um plano de tratamento é importante determinar o estágio e a classificação do prognóstico de cada paciente. A partir disso, o primeiro sistema de estadiamento de MM foi definido. Conhecido como sistema *Durie-Salmon* (DS), o estudo foi publicado em 1975 e contou com a participação de 71 pacientes (41 homens e 30 mulheres) baseando-se na análise de fatores de risco da doença, relacionados com a resposta ao tratamento e sobrevida (DURIE; SALMON, 1975).

No sistema *Durie-Salmon* são levados em consideração a concentração de cálcio, de hemoglobina, do componente monoclonal no sangue e a quantidade de lesões ósseas, correlacionados com a massa tumoral. São considerados três estádios: I, II e III, com sobrevida mediana de 62, 49 e 29 meses respectivamente. Atualmente esse sistema é menos utilizado, pois avanços tanto na biologia, como no tratamento da doença, indicam que com esse estadiamento não é possível relacionar

adequadamente a sobrevida global ao tempo livre de doença (DURIE; SALMON, 1975, GERECKE *et al.*, 2016, MICHELS *et al.*, 2017).

Em 2005, foi publicado o *International Staging System* (ISS) que leva em consideração os níveis séricos de albumina e beta2-microglobulina, sendo um sistema simples e confiável. Esse novo sistema foi estabelecido por meio de um estudo multicêntrico, com 10.750 pacientes de países da América do Norte, Europa e Ásia, obtendo dados dos anos 1981 a 2002. É um sistema com três estádios: I, II e III (Tabela 4) com sobrevida mediana de 62, 44 e 29 meses respectivamente (GREIP *et al.*, 2005, ZAGO *et al.*, 2013).

Em 2015 foi realizado um estudo com 4.455 pacientes de diversos países que resultou em uma revisão do ISS (R-ISS), uma vez que com o avanço da tecnologia novos tratamentos foram aprovados e melhoraram significativamente a qualidade de vida dos pacientes com MM e uma melhor definição do seu subgrupo era essencial para definir o melhor tratamento (PALUMBO *et al.*, 2015). Essa revisão incluiu no sistema de estadiamento a análise citogenética, utilizando os resultados do exame FISH e o nível de desidrogenase láctica no soro (LDH) (GERECKE *et al.*, 2016, WONGRAKPANICH *et al.*, 2016).

Tabela 4. Sistemas de Estadiamento Durie-Salmon, International Staging System e R-ISS.

Estádio	Critérios <i>Durie-Salmon</i>	Critérios ISS	Critérios R-ISS
I	Hemoglobina > 10 g/dL Cálcio – normal IgG < 5 g/dL IgA < 3 g/dL Proteína urinária monoclonal < 4 g/24 h Ausência ou lesão óssea única	Beta2-microglobulina <3,5mg/dL Albumina sérica >3,5g/dL	LDH normal Risco padrão no método FISH Beta2-microglobulina <3,5mg/dL Albumina sérica >3,5g/dL
II	Não se encaixa no critério I e nem no III	Não se encaixa no critério I e nem no III	Não se encaixa no critério I e nem no III

II	Hemoglobina > 8,5 g/dL Cálcio > 12 mg/dL IgG < 7 g/dL IgA < 5 g/dL Proteína urinária monoclonal < 12 g/24 h Múltiplas lesões ósseas	Beta2-microglobulina >5,5mg/dL	Beta2-microglobulina >5,5mg/dL Níveis altos de LDH Risco elevado pelo método FISH
Subclasse	A: Creatinina < 2 mg/dL B: Creatinina > 2 mg/dL	Não possui	Não possui

ISS = International Staging System, Ig = Imunoglobulina, R=Revised. Fonte: Adaptado de DURIE; SALMON, 1975, GREIP et al., 2005.

Com relação às alterações genéticas, as trissomias t(11;14) e t(6;14) estão relacionadas com um bom prognóstico e com sobrevida global (SG) de 7 a 10 anos. Pacientes com t(4;14) e ganho de cromossomos (1q21) tem uma média de SG de 5 anos e pacientes com t(14;16) (q31;123) e Del(17p) estão relacionados com um pior prognóstico e uma média de 3 anos de SG (RAJKUMAR *et al.*, 2016). O FISH, apesar de ser um exame que permite uma estratificação mais adequada, no Brasil ainda é de difícil acesso, tanto no setor privado quanto no público, em razão do seu alto custo.

De acordo com o R-ISS, no estágio I foi incluído o nível de LDH normal e risco padrão no método FISH e no estágio III níveis altos de LDH e risco elevado pelo método FISH. Portanto, valores séricos de LDH acima do valor de referência estão associados a um pior prognóstico. De acordo com os autores, utilizando esse sistema revisado, apenas 26% dos pacientes com MM seriam estratificados no estágio errado, por ser um sistema simples e confiável (PALUMBO *et al.*, 2015).

1.3.6 Tratamento

O MM não tem cura, entretanto existem tratamentos para que os pacientes tenham uma maior sobrevida, induzindo a um período de remissão (HUSSAIN *et al.*, 2019, JEWELL *et al.*, 2015). Atualmente existem diversas opções para o tratamento, são elas: terapia inicial, transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), se

elegível, terapia de manutenção ou consolidação, terapia de mieloma recidivado e radioterapia (RAJKUMAR *et al.*, 2016).

Nos anos 60 o tratamento para o MM era restrito ao melfalano e prednisona; nos anos 70 as combinações de terapias eram o mais indicado, e nos anos 80 e 90 o tratamento padrão envolvia uma alta dose de quimioterápicos, sendo ela uma combinação de duas ou três drogas, seguida de um transplante autólogo de medula óssea (ANDERSON, 2016, MICHELS *et al.*, 2017). Desde o final dos anos 90 vários novos quimioterápicos surgiram no mercado, para melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com MM (Tabela 5), e isso se deve principalmente à colaboração entre pesquisadores da academia, indústrias farmacêuticas e autoridades regulatórias (ANDERSON, 2016).

Em um primeiro momento deve-se avaliar se o paciente possui lesões ósseas; caso a resposta seja positiva, deve ser considerada a realização de radioterapia. Em seguida deve ser avaliado se o paciente é elegível para transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas, de acordo com a sua idade, comorbidades e preferência. Para os que são elegíveis para TCTH, o tratamento inicial consiste em um tratamento quimioterápico com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd). Caso a lenalidomina não esteja disponível, outros regimes podem ser utilizados, como: bortezomibe + talidomida + dexametasona (VTd) ou bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (VCd). Após 3-4 ciclos de indução ocorre o TCTH e em seguida a terapia de manutenção com lenalidomida (ROLLIG *et al.*, 2015, RAJKUMAR 2019, DIMOPOULOS *et al.*, 2020).

Tabela 5. Drogas Quimioterápicas Mais Utilizadas no Tratamento do Mieloma Múltiplo.

Classe do Fármaco	Exemplos
Corticosteroides	Dexametasona e Prednisona
Agentes Alquilantes	Melfalano e Ciclofosfamida
Fármacos Imunomoduladores	Talidomida e Lenalidomida
Inibidores de Proteossoma	Carfilzomibe e Bortezomibe

Anticorpos monoclonais (Imunoterapia)	Daratumumabe e Elotuzumabe
--	----------------------------

Fonte: Adaptado de MICHELS *et al.*, 2017.

O tratamento inicial para pacientes não elegíveis para transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas é composto de 8 -12 ciclos de VRd, ou alternativas como VTd ou VCd. Após é seguido de uma terapia de manutenção com lenalidomida (RAJKUMAR 2019, DIMOPOULOS *et al.*, 2020).

Com o passar dos meses após o tratamento inicial, eventualmente todos os pacientes com mieloma múltiplo progridem. Após a progressão da doença, eles são tratados novamente com as seguintes combinações de drogas quimioterápicas: daratumumabe + lenalidomina + dexametasona (DRd), daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd), carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona (KRd), entre outras (RAJKUMAR 2019, DIMOPOULOS *et al.*, 2020).

1.3.7 Critérios de Resposta ao Tratamento

A avaliação de resposta ao tratamento é realizada de acordo com os critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG). Para realizar a avaliação em um tempo adequado é necessário que a realização periódica de exames laboratoriais: cálcio, hemograma, creatinina, proteína M no soro, eletroforese e imunofixação sérica e urinária (urina 24 horas) (LANDGREN; RAJKUMAR, 2016; DIMOPOULOS *et al.*, 2018) (Tabela 6).

Tabela 6. Critério de Resposta ao Tratamento para Mieloma Múltiplo do International Myeloma Working Group.

Categoria da resposta	Critério da resposta
Resposta completa (RC)	Imunofixação negativa no soro e urina, sem plasmocitoma e <5% de plasmócitos na MO.

Resposta parcial muito boa (RPMB)	Proteína M detectável por imunofixação no soro e urina, mas não por eletroforese, ou redução de $\geq 90\%$ no componente M sérico e urinário < 100 mg/24h
Resposta parcial (RP)	Redução $\geq 50\%$ da proteína M sérica e urinária de 24h de $\geq 90\%$ ou para < 200 mg/24h; Se proteína M sérica e urinária não mensuráveis = redução $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis de cadeias leves envolvida e não envolvida; Se a proteína M sérica e urinária e redução de cadeias leves não forem mensuráveis = redução de $\geq 50\%$ nos plasmócitos da MO, desde que a percentagem basal tenha sido $\geq 30\%$; Além disso, é necessário que haja uma redução de $\geq 50\%$ no tamanho de plasmocitomas. Não pode ter havido evidências de progressão ou de novas lesões ósseas
Doença estável (DE)	Não preenche os critérios para RC, RPMB, RP ou PD
Progressão de doença (PD)	Aumento de 25% na resposta em um dos seguintes critérios: Componente M sérico - aumento absoluto de $\geq 0,5$ g/dl ou de ≥ 1 g/dl, se o inicial for ≥ 5 g/dl; Componente M urinário - aumento absoluto de ≥ 200 mg/24h; Se níveis de proteína M sérica e urinária não mensuráveis - aumento absoluto de > 10 mg/dl na diferença entre as cadeias livres; Se níveis de proteína M sérica e urinária e cadeias livres não mensuráveis - Plasmócitos na MO $\geq 10\%$; Nova(s) lesão(ões), aumento de $\geq 50\%$ do nadir da soma dos produtos máximo das lesões medidas de > 1 lesão, ou $\geq 50\%$ no maior diâmetro de uma lesão prévia > 1 cm no menor eixo;

Fonte: Adaptado de DIMOPOULOS *et al.*, 2018.

1.4 Inflamação e Mieloma Múltiplo

No século XIX Rudolph Virchow observou a presença de leucócitos entre as células tumorais, tornando possível a relação entre o sistema inflamatório e o câncer (ZENG *et al.*, 2018). A inflamação sistêmica é uma das principais características do câncer e é considerada um componente crítico na progressão tumoral já que as células inflamatórias são indispensáveis para o processo neoplásico, de proliferação, sobrevivência, migração e principalmente no aumento da oncogênese (LEE *et al.*, 2018, BęBNOWSKA *et al.*, 2021).

As células do sangue periférico que refletem o sistema inflamatório são: proteína

C-reativa, albumina, citocinas, leucócitos (neutrófilos, monócitos e linfócitos) e plaquetas. Nos últimos anos a relação entre essas células e o microambiente tumoral foi muito estudada e parece ser um importante fator na progressão e metástase do tumor, uma vez que os níveis dessas células são alterados de forma significativa diante de tais eventos, representando potenciais marcadores na progressão tumoral (PIROZZOLO *et al.*, 2019, BęBNOWSKA *et al.*, 2021).

A atividade de células cancerígenas dá origem a um infiltrado peritumoral denominado “neutrófilos associados ao tumor” (TANs, do inglês *Tumor Associated Neutrophils*), no qual os neutrófilos fazem parte, sugerindo que eles estão associados à progressão do tumor, angiogênese e tolerância imunológica. Os TANs são estimulados para liberar proteases no microambiente tumoral facilitando a invasão e a metástase. Além disso, os neutrófilos estão relacionados com esses processos, pois suprimem a atividade de resposta dos linfócitos e células-T (PIROZZOLO *et al.*, 2019, KUZUCU *et al.*, 2020).

Todas essas alterações na resposta imune causam uma neutrofilia. A neutrofilia está relacionada com a estimulação da secreção de citocinas, como VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que acelera a progressão tumoral. Quando os neutrófilos aumentam ou os linfócitos diminuem, a capacidade de matar células tumorais ativadas, pela linfopenia, é suprimida e a tendência de metástases distantes é aumentada, ou seja, essa razão pode contribuir para um pior prognóstico (LI *et al.*, 2017).

A trombocitose também desempenha um papel importante na progressão tumoral. O aumento do número de plaquetas pode ativar o sistema de coagulação e aumentar a tendência de metástase das células tumorais, pois secreta vários fatores de crescimento, como por exemplo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF) e fator de crescimento de células endoteliais derivados de plaqueta, que aumentam a atividade do câncer. Por outro lado, pode ativar uma variedade de mecanismos de transdução de sinal e promover a proliferação e metástase dessas células, simultaneamente (LI *et al.*, 2017, KIM *et al.*, 2019).

No MM o microambiente é orquestrado por células inflamatórias como macrófagos, células dendríticas, mastócitos e células supressoras derivadas de origem mieloide que são fontes de citocinas na medula óssea infiltrada, mediando a imunossupressão que influencia nos resultados de sobrevida dos pacientes (SHI *et al.*, 2017). Esse microambiente hostil é composto por células defeituosas, tendo como

consequência um sistema imunológico descompensado (ROMANO *et al.*, 2017).

A inflamação sistêmica, no MM, está associada a alterações dos leucócitos presentes no sangue periférico, podendo ser observada por meio da contagem absoluta de leucócitos, neutrófilos e da razão entre as células sanguíneas: neutrófilo-linfócito (RNL), monócito-linfócito (RML) e plaqueta-linfócito (RPL). No MM essas razões se alteram significativamente, fornecendo um bom marcador prognóstico da função imunológica (SHI *et al.*, 2017).

A RNL é calculada pela divisão da contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos (ALC); a RML é a divisão da contagem absoluta de monócitos pela ALC, e a RPL é a contagem absoluta de plaquetas pela ALC. O aumento na RNL e na RML, e a diminuição na RPL são considerados indicativos de mau prognóstico no MM. Com isso é possível considerar o uso destes biomarcadores para estimar a sobrevida global (SG) e progressão livre de doença (SLD) em pacientes diagnosticados com MM (LI *et al.*, 2017, TIAN *et al.*, 2018, LIU *et al.*, 2019).

A enzima lactato desidrogenase (LDH) também está envolvida com o desenvolvimento de tumores, principalmente nas fases de iniciação e metabolismo. Uma das principais características do metabolismo das células cancerígenas é o aumento da glicólise, e a LDH está envolvida nesse processo (GU *et al.*, 2017, FENG *et al.*, 2018, LIU *et al.*, 2020). A LDH está presente em diversos tecidos, como coração, fígado, rins e músculos e contribui para a reposição de NAD⁺, importante para a glicólise. Além disso, ela também converte o piruvato em lactato, que contribui para a progressão tumoral e sua associação com o prognóstico já foi comprovada em diversos tumores hematológicos, como linfoma não Hodgkin, a leucemia crônica linfocítica e o MM (GU *et al.*, 2017, FENG *et al.*, 2018, LIU *et al.*, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

Um prognóstico preciso e efetivo é muito importante e benéfico para pacientes diagnosticados com MM. Atualmente é utilizado o sistema ISS associado ao método FISH para prever a SLD (sobrevida livre de doença) e a SG (sobrevida global) (ROMANO *et al.*, 2017, ZENG *et al.*, 2018).

Para criar o ISS foram utilizados dados de paciente entre 1981 e 2002, quando ainda não haviam sido introduzidos no tratamento do MM, quimioterápicos inibidores de proteossoma como o carfilzomibe e o bortezomibe, e outros como a talidomida e a lenalidomida. Além disso, o ISS não leva em consideração o microambiente do tumor, que tem demonstrado ser muito importante para definir um melhor prognóstico (ROMANO *et al.*, 2015). A citogenética também tem sido muito utilizada, mas o custo e a conveniência do teste limitam a sua aplicação, tornando seus resultados nem sempre disponíveis (ZENG *et al.*, 2018).

O prognóstico colabora na indicação da intensidade do tratamento inicial do paciente, sendo muito importante que ele seja preciso (ROMANO *et al.*, 2017). Tendo isso em vista, são necessários novos métodos para determiná-lo, com um baixo custo, mas que levem em conta o seu microambiente tumoral e que possam ser facilmente adquiridos, permitindo ampla aplicação. As razões celulares entre neutrófilo-linfócito (RNL), monócito-linfócito (RML) e plaqueta-linfócito (RPL) são pouco exploradas no MM, porém já foi comprovada em vários tumores sólidos como o câncer de pâncreas, bexiga, mama, esôfago, rim, ovário e de pulmão, podendo ser um complemento ou alternativa aos métodos atuais de prognóstico do MM (KIM *et al.*, 2019, PIROZZOLO *et al.*, 2019, SALMAN *et al.*, 2019, SHUSTERMAN *et al.*, 2019, TJOKROWIDJAJA *et al.*, 2019, ZHANG *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2019).

Para considerar essas razões celulares no uso de rotina com vistas ao prognóstico de pacientes diagnosticados com MM elas devem ser reproduzíveis de forma consistente em diversos grupos de pacientes. Nesse sentido, o Brasil carece de dados reais sobre as características dos pacientes portadores de MM, bem como de resultados associados aos tratamentos e das razões celulares sanguíneas na avaliação do prognóstico da doença. De forma que, conhecer as características de nossa população portadora de MM pode auxiliar na tomada de decisões clínicas. Quando utilizamos dados internacionais tentando transpor para a realidade clínica brasileira, observamos uma divergência de informações especialmente relacionadas

a dados demográficos e de estadiamento (talvez por diagnóstico tardio no Brasil, falta de acesso ao sistema de saúde, etc.). Nesse sentido, torna-se importante investigar marcadores de prognóstico como as razões entre as células sanguíneas, na população brasileira, a fim de investigar a utilidade destes marcadores como fatores de prognóstico em pacientes portadores de MM.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar o valor prognóstico das razões neutrófilo-linfócito, monócito-linfócito, plaqueta-linfócito e da lactato desidrogenase (LDH) em pacientes com mieloma múltiplo.

3.2 Específicos

- i. Identificar características epidemiológicas dos pacientes com MM;
- ii. Avaliar isoladamente os parâmetros razão neutrófilos/linfócitos (RNL), razão plaquetas/linfócitos (RPL), razão monócitos/linfócitos (RML) e lactato desidrogenase (LDH) em pacientes com MM;
- iii. Comparar a associação entre a RNL, RPL, RML e LDH com o prognóstico associado aos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. *In: Survival Rates by Stage for Multiple Myeloma*. Fevereiro 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Acesso em: 11 nov. 2019.
- ABRAMM, Associação Brasileira de Mieloma Múltiplo. Disponível em: <https://abramm.org.br>. Acesso em: 10 ago. 2021.
- ANDERSON, Kenneth C. *et al.* **Progress and Paradigms in Multiple Myeloma**. *Clinical Cancer Research*, v. 22, n. 22, p. 5419-5427, 2016.
- BęBNOWSKA, Dominika *et al.* **Immunological Prognostic Factors in Multiple Myeloma**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 7, p. 3587, 2021.
- BRIGLE, Kevin; ROGERS, Barbara. **Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma**. *Seminars In Oncology Nursing*, v. 33, n. 3, p. 225-236, 2017.
- CASTANEDA, Omar; BAZ, Rachid. **Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review**. *Acta Medica Academica*, v. 48, n. 1, p. 57, 2019.
- DIMOPOULOS, Meletios A. *et al.* **Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma**. *Blood Cancer Journal*, v. 10, n. 2, p. 17, 2020.
- DIMOPOULOS, M., FACON, T., TERPOS, E. **Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms**, 1ª Ed., Springer, 2018.
- DURIE, Brian G. M.; SALMON, Sydney E. **A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival**. *Cancer*, v. 36, n. 3, p. 842-854, 1975.
- FENG, Yangbo *et al.* **Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy**. *Cancer Medicine*, v. 7, p. 6124-6136, 2018.
- GERECKE, C. *et al.* **The diagnosis and treatment of multiple myeloma**. *Deutsches Arzteblatt Internacional*, v.113, p.470-476, 2016.
- GLOBAL CANCER OBSERVATORY. GCO. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/404>. Acesso em: 09 Jul. 2022.
- GREIPP, Philip R. *et al.* **International Staging System for Multiple Myeloma**. *Journal Of Clinical Oncology*, v. 23, n. 15, p. 3412-3420, 2005.
- GU, Yan *et al.* **High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma**. *Oncotarget*, v. 8, n. 29, p. 48350-48361, 2017.
- HOFFBRAND, P.A.H., Moss,J.E. Pettit. **Fundamentos em Hematologia**, 7ª Ed.,

Artmed, 2017.

HUNGRIA, Vania T. M. *et al.* **Observational study of multiple myeloma in Latin America.** *Annals of Hematology*, v. 96, n. 1, p. 65-72, 2016.

HUSSAIN, Azhar *et al.* **Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients.** *Cureus*, v. 11, n. 5, p. e4716. 2019.

IMWG. **Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international myeloma working group.** *British Journal of Haematology*, v. 121, n. 5, p. 749-757, 2003.

JEWELL, Sarah *et al.* **Multiple Myeloma: Updates on Diagnosis and Management.** *Federal Practitioner*, v. 32, n. Suppl 7, p. 49S-56S, 2015.

KAZANDJIAN, Dickran. **Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy.** *Seminars in Oncology*, v. 43, n. 6, p. 676-681, 2016.

KHOURI, Jack *et al.* **Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a primary care guide.** *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 86, n. 1, p. 39-46, 2019.

KIM, Hee Yeon *et al.* **The Role of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio in Predicting Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer.** *Journal of Breast Cancer*, v. 22(3), p. 425-438, 2019.

KUZUCU, İhsan *et al.* **Increased neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in malignant parotid tumors.** *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 86, n. 1, p. 105-110, 2020.

LANDGREN, Ola; RAJKUMAR, S. Vincent. **New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma.** *Clinical Cancer Research*, v. 22, n. 22, p. 5428-5433, 2016.

LEE, Gyeong-Won *et al.* **The Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Transplantation Ineligible Patients with Multiple Myeloma.** *Acta Haematologica*, v. 140, p. 146-156, 2018.

LI, Yanjie *et al.* **Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma.** *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 31, n. 5, p. e22107, 2017.

LIU, Siwei *et al.* **Prognostic Significance of The Inflammatory Index-Based Scoring System In Patients Preliminarily Diagnosed With Multiple Myeloma In The Bortezomib-Based Chemotherapy Era.** *Cancer Management and Research*, v. 11, p. 9409-9420, 2019.

LIU, Yang *et al.* **Serum Lactate Dehydrogenase Can Be Used as a Factor for Re-Evaluating First-Relapsed Multiple Myeloma.** *Acta Haematologica*, v. 143, n. 6, p. 559-566, 2020.

MATEOS, María-Victoria *et al.* **International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM).** *Blood Cancer Journal*, v. 10, n. 10, p. 102, 2020.

MICHELS, Thomas C. *et al.* **Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment.** *American Family Physician*, v. 95, n. 6, p. 373-383, 2017.

MOUHIEDDINE, Tarek H. *et al.* **Monoclonal gammopathy of undetermined significance.** *Blood*, v. 133, n. 23, p. 2484-2494, 2019.

MURPHY, K., **Imunobiologia de Janeway**, 8ª Ed., Artmed, 2014.

PALUMBO, Antonio *et al.* **Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from international myeloma working group.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 26, p. 2863-2869, 2015.

PAUL, W., **Fundamental Immunology**, 5ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

PIROZZOLO, Giovanni *et al.* **Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Thoracic Disease*, v.11, n. 7, p.3136-3145, 2019.

RAJKUMAR, S. Vincent *et al.* **Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management.** *American Journal of Hematology*, v.91, p.719-734, 2016.

RAJKUMAR, S. Vincent. **Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk :stratification and management.** *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 5, p. 548-567, 2020.

RAJKUMAR, S. Vincent *et al.* **Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment.** *Mayo Clinic Proceedings*, v.91, p.101-119, 2016.

RAJKUMAR, S. Vincent. **Multiple myeloma: Every year a new standard?** *Hematological Oncology*, v. 37, n. 1, p. 62-65, 2019.

RAJKUMAR, S. Vincent. **Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma.** *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, n. 36, p. 418-423, 2016.

ROLLIG, Christoph *et al.* **Multiple myeloma.** *Lancet*, v.385, p.2197-2208, 2014.

ROMANO, Alessandra *et al.* **The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents.** *Blood Cancer Journal*, v. 7, n. 12, p.649, 2017.

RUSTAD, Even H. *et al.* **Timing the initiation of multiple myeloma.** *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 1917, 2020.

SALMAN, Lina *et al.* **Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in**

advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 148, n. 1, p. 102-106, 2019.

SHI, Lihui *et al.* **Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma.** *Oncotarget*, v. 8, p.18792-18801, 2017.

SHUSTERMAN, Michael *et al.* **The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Prognostic Biomarker in an Ethnically Diverse Patient Population with Advanced Pancreatic Cancer.** *Journal of Gastrointestinal Cancer*, v. 51, n. 3, p. 868-876, 2019.

TIAN, Ying *et al.* **Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Useful Prognostic Factor in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.** *Biomedical Research International*, v. 2018, p. 1-8, 2018.

TJOKROWIDJAJA, Angelina *et al.* **The impact of neutrophil-lymphocyte ratio on risk reclassification of patients with advanced renal cell cancer to guide risk-directed therapy.** *Acta Oncologica*, v. 59, n. 1, p. 20-27, 2019.

WANG, Yan *et al.* **Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index (SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis.** *Annals of Translational Medicine*, v.7, n. 18, p. 443, 2019.

WONGRAKPANICH, Supakanya *et al.* **The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Patients with Multiple Myeloma.** *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v.30, p.1208-1213, 2016.

ZAGO, Mário Antonio, Falcão, Rogerio Passeto, Pasquini, Ricardo. **Tratado de Hematologia**, São Paulo, 1^a ed., Atheneu, 2013.

ZENG, Qiang *et al.* **Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological characteristics for multiple myeloma.** *Medicine*, v.97, n. 41, p. e12678, 2018.

ZHANG, Wentao *et al.* **Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy.** *Annals of Translational Medicine*, v.7(18), p. 431, 2019.