



Rua Jandiatuba, 630 - Torre B - conj. 333
Vila Andrade - São Paulo
CEP: 05716-150
Fone: 11 3726.5037
www.myeloma.org.br



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA
Telephone:
800-452-CURE (2873)
(USA & Canada)
818-487-7455
(worldwide)
Fax: 818-487-7454
TheIMF@myeloma.org
myeloma.org



©2016, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California - u-fihl_PT-BR_2016_k3

Uma publicação da **International Myeloma Foundation Latin America**



Improving Lives **Finding the Cure**[®]

Índice

Mieloma múltiplo e proteína monoclonal	4
O que são cadeias leves livres?	4
O papel do Freelite[®]	5
Níveis normais vs. anormais de cadeia leve	7
A razão kappa/lambda	7
Como o teste Freelite[®] pode ajudar a detectar e monitorar o mieloma?	8
Níveis de Freelite[®] e a avaliação da resposta ao tratamento, incluindo resposta completa estrita	11
Pacientes que mais se beneficiam com o Teste Freelite[®]	15
O que é o teste de cadeia Hevylite[®]?	16
O que é um par de cadeia pesada/leve?	16
Como o teste Hevylite[®] difere de eletroforese de proteína sérica?	17
O teste Hevylite[®] e o monitoramento para recidiva	17
O teste Hevylite[®] e o monitoramento para doença residual	17
Quais são os níveis normais de cadeia pesada/leve?	17
Freelite[®] e Hevylite[®] podem ser usados juntos?	18
Termos e definições	18

Mieloma múltiplo e proteína monoclonal

No mieloma, um câncer das **células plasmáticas na medula óssea**, um plasmócito em particular (um clone) é duplicado em um número muito grande de vezes, causando produção em excesso de um tipo de **imunoglobulina**. Este único tipo de imunoglobulina é chamado de **proteína monoclonal** ou **proteína M**. Outros nomes para a proteína M são proteína do mieloma, paraproteína ou pico M. A identificação de uma proteína M é importante para o diagnóstico e a medição de seu nível é um auxiliar tanto no monitoramento da eficácia do tratamento como na identificação de uma recidiva.

O que são cadeias leves livres?

Do ponto de vista estrutural, as imunoglobulinas normais (abreviadas "Ig") são compostas de unidades menores chamadas de cadeias pesadas e cadeias leves e, juntas, elas formam um grande complexo (ver Figura 1). Existem cinco tipos de

Figura 1. Estrutura de uma imunoglobulina (anticorpo)

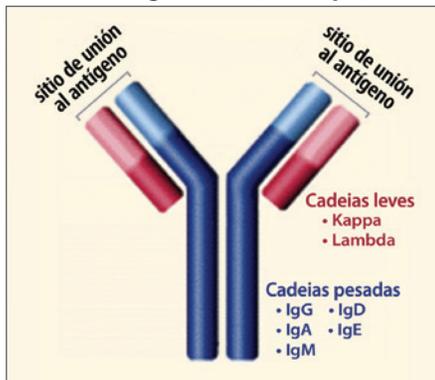


Tabela 1: Subtipos de imunoglobulinas

IgG kappa	IgG lambda
IgA kappa	IgA lambda
IgM kappa	IgM lambda
IgD kappa	IgD lambda
IgE kappa	IgE lambda

cadeias pesadas, cada tipo sendo designado com uma letra específica. Esses cinco tipos são abreviados como **IgG, IgA, IgM, IgD e IgE**.

Existem dois tipos de cadeias leves, e elas são mencionadas como kappa ou κ e lambda ou λ . Cada plasmócito produz um único tipo de cadeia pesada e um tipo de cadeia leve. Juntos, existem 10 subtipos de imunoglobulinas normais (ver Tabela 1).

As cadeias pesadas e leves são produzidas separadamente dentro dos plasmócitos e são montadas para formar uma imunoglobulina inteira ("intacta"). Quando as cadeias leves são conectadas às cadeias pesadas, as cadeias leves são mencionadas como "cadeias leves ligadas". No entanto, quando as cadeias leves não são ligadas às cadeias pesadas, elas são chamadas "cadeias leves livres".

Por motivos desconhecidos, os plasmócitos produzem tipicamente mais cadeias leves do que o necessário para criar imunoglobulinas inteiras ou proteínas monoclonais.

O excesso de cadeias leves entra na corrente sanguínea como cadeias leves livres (ou seja, não ligadas às cadeias pesadas). Assim, em indivíduos saudáveis e em indivíduos com

mieloma e transtornos relacionados, como **Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (GMSI)**, as cadeias leves em excesso entram na corrente sanguínea como cadeias leves livres. Para pacientes com mieloma, a quantidade de cadeias leves livres produzida está ligada à atividade do crescimento da célula do mieloma: quanto mais células do mieloma, maior a produção de proteína monoclonal.

O papel do Freelite® Como a proteína monoclonal é detectada e aferida?

As proteínas monoclonais podem ser detectadas e aferidas no sangue e/ou urina. Quando as medições são tomadas no sangue, todas as células são removidas da amostra de sangue, deixando apenas o componente amarelo líquido do sangue que é chamado "soro". Diversos testes podem ser solicitados para detectar a proteína M, incluindo **eletroforese de proteína sérica, eletroforese de proteína na urina e teste de cadeia leve livre sérica (Freelite®)**. Se apenas um tipo de cadeia leve (kappa OU lambda e não kappa E lambda) é produzido em excesso, isto significa que as células do mieloma estão secretando proteína monoclonal. Eletroforese de proteína sérica mede a quantidade de proteína monoclonal no sangue e eletroforese de proteína na urina mede a quantidade de cadeia leve monoclonal na urina, mas nenhum desses testes pode identificar o tipo de proteína monoclonal. Isto é feito por eletroforese de imunofixação, que, por sua vez, determina apenas se um tipo particular de proteína monoclonal está presente, mas não o quantifica.

Os pacientes com níveis elevados de cadeias leves livres têm sido tradicionalmente diagnosticados e monitorados usando eletroforese de proteína na urina, e este teste ainda é parte da prática clínica padrão e de todos os estudos clínicos para mieloma. No entanto, um paper de um grupo de estudo francês publicado recentemente na revista *Haematologica*, comparou resultados de Freelite no soro e resultados da eletroforese de proteínas na urina de 24 horas depois de 2 e 4 ciclos de terapia e depois de um transplante de células tronco, em pacientes envolvidos em um estudo do IFM 2007-02. Os autores encontraram uma boa relação entre os métodos de acesso à reposta (depois de 2 ciclos de terapia) mas o teste de cadeias leves livres no soro mostrou sensibilidade maior do que a eletroforese de urina no monitoramento. "Porque as cadeias leves livres são liberadas primeiro no sangue e depois filtradas pelos rins antes de chegar à urina, a eletroforese de proteínas na urina não é um teste altamente sensível. O Freelite é um teste realizado no sangue e que quantifica a quantidade de cadeias leves livres antes das mesmas serem filtradas pelos rins. Além disso, a adesão do paciente ao exame de urina de 24 horas é difícil, e isso não é surpreendente, resultando em uma resposta difícil e comprometendo os resultados dos estudos clínicos. Como resultado desta publicação da *Haematologica*, o IMWG espera modificar as diretrizes para a análise das cadeias leves livres no soro e aceitar o Freelite como sendo o teste a ser utilizado, ao invés da coleta de urina 24 horas e ainda a eletroforese de proteínas na urina. Essas novas diretrizes devem ser publicadas em 2016.



ser detectado no sangue antes de ser detectado na urina. Os estudos em urina ainda são importantes, no entanto, no diagnóstico inicial e no monitoramento subsequente da amiloidose AL. Os estudos em urina mostram outros aspectos da doença do mieloma, como dano renal, e devem ser incluídos na caracterização do mieloma.

Como outros testes que detectam a proteína M, o teste Freelite® tem vantagens e desvantagens. Como discutido acima, uma vantagem é a maior sensibilidade do que a disponível com eletroforese de proteína sérica, eletroforese de proteína na urina e eletroforese de imunofixação. Outra vantagem é que o teste Freelite® é automático e, portanto, requer menos tempo para ser realizado no laboratório do que eletroforese de proteína sérica, eletroforese de proteína na urina e eletroforese de imunofixação.

No entanto, embora o teste Freelite® seja excelente para a detecção de cadeias leves livres, ele não é capaz de detectar imunoglobulinas inteiras. Alguns tipos de mieloma secretam apenas imunoglobulinas inteiras (intactas).

Recentemente, um novo teste de laboratório chamado Hevylite® se tornou disponível para aferir pares de cadeia pesada/leve da imunoglobulina intacta. Como o Freelite®, o Hevylite® pode ser aferido no soro normal e é mais sensível do que eletroforese de proteína sérica ou eletroforese de imunofixação.

Mais informações sobre Hevylite® podem ser encontradas mais adiante neste livreto.

O teste Freelite®

O teste Freelite® é capaz de detectar cadeias leves livres em seus níveis normais (não elevados) no sangue. Freelite® pode detectar cadeias leves em níveis mais baixos do que a concentração normal (ou seja, de detectar a supressão). É importante notar que este teste pode detectar níveis levemente aumentados de cadeias leves livres mesmo quando esses níveis são indetectáveis por eletroforese de proteína sérica e eletroforese de imunofixação. Isto significa que o mieloma múltiplo poderia ser detectado mais cedo do que poderia ser possível com eletroforese de proteína sérica ou eletroforese de imunofixação. Além disso, o teste Freelite® é particularmente útil em casos em que apenas pequenas quantidades de cadeias leves são produzidas pelo mieloma.

Os testes de cadeia leve livre são melhor realizados no soro do que na urina devido à função de filtração dos rins. Parte da função normal dos rins é prevenir a perda de proteínas do corpo para a urina. Como resultado, um nível elevado de proteína M pode

Níveis normais vs. anormais de cadeia leve

Níveis normais de cadeias leves livres no soro são:

- Kappa: 3.3–19.4 mg/L ou 0.33–1.94 mg/dL*
- Lambda: 5.71–26.3 mg/L ou 0.57–2.63mg/dL*
- Kappa/lambda ratio: 0.26–1.65**

*Obs.: As unidades estão aqui em mg/L e mg/dL; diferentes laboratórios usam unidades diferentes. É importante conferir as unidades usadas ao comparar os números em valores laboratoriais.

**Em pacientes com insuficiência renal, é recomendado que a interpretação dos resultados da razão kappa/lambda seja feita considerando o valor de referência renal de 0.37–3.1.

Na maioria dos casos, cadeias leves produzidas por células do mieloma serão exclusivamente kappa ou lambda, dependendo do tipo de mieloma. Assim, se as células do mieloma produzem cadeias leves kappa, o nível de cadeias leves livres kappa aumentará no sangue. Se, por outro lado, as células do mieloma produzem cadeias leves lambda, o nível de cadeias leves livres lambda irá aumentar no sangue. O seu médico precisará interpretar os resultados do teste Freelite® juntamente com outras informações clínicas para fazer uma interpretação final dos resultados.

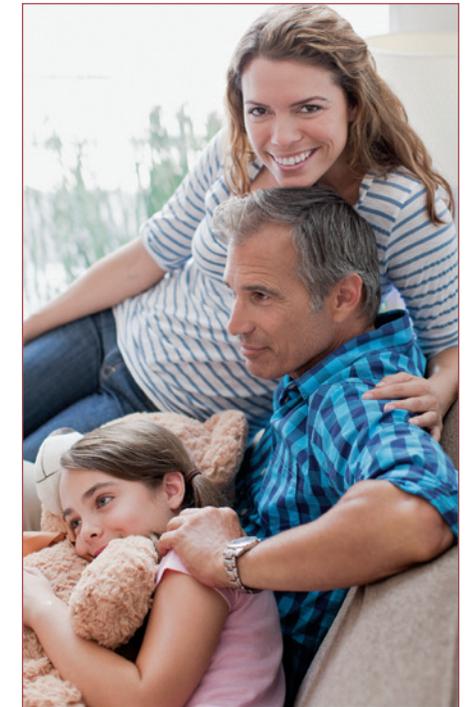
A razão kappa/lambda

A razão kappa/lambda Freelite® é tão importante para o diagnóstico e monitoramento do mieloma quanto são os níveis de cadeias leves kappa e lambda.

Quando o nível de kappa ou lambda é muito alto e a outra cadeia leve é normal ou baixa, então a razão é anormal e indica que o mieloma é ativo.

Se os níveis de cadeias leves kappa e lambda estiverem aumentados, a razão pode estar dentro da faixa normal, mas isto, geralmente, indica uma doença diferente do mieloma, como função renal inadequada. Quando os rins não estão funcionando adequadamente, os dois tipos de cadeias leves são retidos no sangue e não são removidos pelos rins.

Algumas vezes, a razão kappa/lambda pode ser anormal mesmo que os níveis individuais de kappa e de lambda estejam dentro da faixa normal. Isto pode ser indicativo de um baixo nível persistente de mieloma ativo.



Uma razão kappa/lambda normal após o tratamento significa uma resposta particularmente efetiva. Ela é parte da definição de uma “**resposta completa estrita**” (sCR), que também requer resultado negativo de eletroforese de imunofixação na urina/soro e ausência de células clonais na medulla óssea. A normalização da razão kappa/ lambda se correlaciona a possíveis remissões mais longas.

Como o teste Freelite® pode ajudar a detectar e monitorar o mieloma?

Alterações nos níveis Freelite® são úteis para acompanhar o estado de doença em praticamente todas as pessoas com mieloma, não apenas aquelas com mieloma de cadeia leve (Bence Jones) ou doença não secretora. O teste Freelite® pode ajudar na detecção e monitoramento do mieloma pela quantificação de proteína monoclonal em contextos de doença múltipla.

Mieloma Múltiplo de Imunoglobulina Intacta (MMII)

MMII representa mais de 80% dos casos de mieloma. No MMII, os plasmócitos cancerosos produzem um tipo de imunoglobulina intacta, e na maioria desses casos, cadeias leves livres kappa ou lambda também são produzidas. Como as cadeias leves livres são filtradas pelos rins muito rapidamente (dentro de apenas algumas horas), as alterações nos níveis sanguíneos em resposta ao tratamento ocorrem rapidamente. Diminuição nos níveis de cadeia leve livre podem, portanto, ser um indicador muito sensível da resposta inicial no MMII.

Mieloma Múltiplo de Cadeia Leve (MMCL)

MMCL abrange 15–20% de todos os mielomas. No MMCL, os plasmócitos do mieloma produzem apenas cadeias leves. Freelite® tem 100% de sensibilidade comprovada na detecção de cadeias leves nesses pacientes. Ele é um melhor indicador da doença residual mínima e de alterações na doença do que a medição na urina, o que pode ser influenciado pela função renal. O teste Freelite® é também mais sensível para o monitoramento de pacientes com MMCL que não podem secretar proteína suficiente para ser detectada pelos testes de urina.

Mieloma Não Secretor e Oligossecretor

Alguns plasmócitos de mieloma produzem muito pouca ou nenhuma proteína M. No caso em que não existe proteína M, o resultado é mencionado como mieloma não secretor. Quando os plasmócitos do



mieloma secretam um nível muito baixo de proteína M, a doença é chamada de mieloma oligossecretor. Esses tipos de mieloma abrangem uma porcentagem muito pequena de todos os mielomas. Aproximadamente 70% a 80% das pessoas com níveis de proteína M muito baixos para detectar por outros métodos têm proteína M mensurável usando o teste Freelite®.

Freelite® na recidiva

No momento da recidiva, a sensibilidade dos ensaios de cadeia leve livre também é muito importante. Mesmo quantidades muito pequenas de mieloma que começam a crescer como parte da recidiva produzem quantidades mensuráveis de cadeias leves livres na maioria dos casos. Os níveis séricos de cadeias leve livres de kappa ou lambda, dependendo do tipo de mieloma, podem aumentar antes das elevações de IgG e IgA e outras imunoglobulinas poderem ser detectados por eletroforese de proteína sérica ou eletroforese de imunofixação. Outros testes, como biópsia de medula óssea e testes de imagem, como FDG-PET ou PET-CT, também são úteis na avaliação de quantidades mínimas da doença.

Escape de Cadeia Leve

No momento da recidiva, o padrão de produção de imunoglobulina no mieloma pode mudar. Por exemplo, plasmócitos que produziam imunoglobulinas intactas e cadeias leves livres podem mudar de modo que apenas cadeias leves livres sejam produzidas, ou um clone de plasmócitos que produzia imunoglobulina intacta pode ter sido erradicada pela terapia,

enquanto um pequeno subclone que produzia apenas cadeias leves livres podem ter sobrevivido e se expandido. Essas situações resultam no que é chamado Escape de Cadeia leve. O modo mais sensível que o Escape de Cadeia leve pode ser detectado precocemente na recidiva é pela medição no sangue com o teste Freelite®.

Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (GMSI)

Pacientes que foram diagnosticados com GMSI têm algumas características sanguíneas do mieloma, porém não têm doença ativa, e não precisam ser tratados.

Por exemplo, eles podem ter níveis elevados de imunoglobulinas e/ou cadeias leves livres e/ou plasmócitos. Pacientes com GMSI podem ser estratificados por risco para avaliar as suas chances de desenvolver doença ativa. Um estudo da Mayo Clinic mostrou que pacientes com Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (GMSI) que também têm uma razão anormal de cadeia leve livre são mais propensos a progredir e desenvolver mieloma ativo ou uma condição maligna relacionada.

Mieloma Múltiplo Indolente ou Mieloma Múltiplo Assintomático

Pacientes com Mieloma Múltiplo Assintomático têm maiores níveis de imunoglobulinas e/ou cadeias leves livres e/ou plasmócitos no sangue do que pacientes com GMSI. Eles ainda não têm doença ativa e não têm dano sustentado nos ossos, rins ou eritrócitos. No entanto, a chance de desenvolverem doença ativa é muito maior do que em pacientes com GMSI.

Pacientes com Mieloma Múltiplo Assintomático devem ser monitorados em intervalos regulares e devem discutir com seus médicos a frequência com que eles devem ser testados para doença ativa. Uma pequena porcentagem de pacientes com Mieloma Múltiplo Assintomático tem alto risco de progredir para mieloma ativo. Estes pacientes, que tem a razão de cadeia leve livre ≥ 100 ou ≤ 0.01 , $\geq 60\%$ de células plasmáticas na medula óssea, ou mais do que uma lesão focal detectada por ressonância magnética, são agora definidos como pacientes com mieloma ativo pelo IMWG porque eles tem chance de 80% ou mais de progredir para mieloma ativo dentro de 2 anos (Rajkumar et al., *The Lancet*, vol. 15 noo 12., November 2014). Foram iniciados estudos clínicos para determinar se existe algum benefício em tratar pacientes com Mieloma Múltiplo Assintomático de “alto risco” antes de apresentarem sintomas de doença ativa.

Amiloidose AL

Amiloidose de cadeia leve amiloide (AL) é uma doença que ocorre quando as cadeias leves ficam desdobradas em um padrão característico de “beta dobramento” que resulta na deposição de fibrilas amiloides em locais como os rins, coração, fígado, língua e nervos periféricos.

A medição de cadeias leves livres no soro tem sido recomendada para o diagnóstico e monitoramento de amiloidose AL desde 2004.

Inclusão em estudos clínicos

Estudos clínicos são o único meio pelo qual novos medicamentos são



disponibilizados e uma possível cura é descoberta. Pessoas com mieloma podem participar de estudos clínicos para ajudar a testar a segurança e eficácia de novos tratamentos. Para que um paciente com mieloma seja elegível a participar de um estudo, deve haver um modo de monitorar os seus níveis de proteína M no sangue ou urina. Pessoas com doença **hipossecretora** costumavam ser excluídas de estudos clínicos porque não havia um método para monitorar os seus níveis de proteína M. Com a disponibilidade do teste Freelite®, os níveis de proteína M podem ser monitorados no sangue da maioria dessas pessoas. Deste modo, pessoas com doença de baixa secreção são geralmente elegíveis para participar de estudos clínicos.

Avaliação da resposta completa estrita ao tratamento

Uma das metas do tratamento do mieloma é reduzir o nível de proteína M o máximo possível e, algumas vezes, eliminá-la completamente. Se a razão de cadeia leve livre se tornar normal após o tratamento, então isto oferece uma indicação muito boa e sensível de que o tratamento foi altamente

efetivo, e significa que o nível de paraproteína de cadeia leve foi reduzido ao máximo possível. A normalização da razão de Freelite® é um componente da resposta completa estrita (sCR). As atuais diretrizes do consenso do IMWG sobre a avaliação da doença residual mínima definem sCR como:

- Imunofixação (eletroforese de imunofixação) negativa no soro e urina,
- Desaparecimento de qualquer **plasmcitoma** de tecido mole,
- $< 5\%$ de plasmócitos na medula óssea,
- Ausência de células clonais na medula óssea por **imunohistoquímica** ou **imunofluorescência**, e
- Razão normal de cadeia leve livre.

Níveis de Freelite® e a avaliação da resposta ao tratamento, incluindo resposta completa estrita

Um dos objetivos do tratamento do mieloma é reduzir a quantidade de proteína M o máximo possível, e algumas vezes eliminá-la por completo. Níveis de cadeias leves livres, medidas pelo teste Freelite, podem ser utilizados da mesma maneira como a quantificação da proteína monoclonal para acessar a resposta ao tratamento, mas eles podem também serem utilizados mais frequentemente nas primeiras semanas de tratamento.

Com o advento de técnicas laboratoriais mais novas e sensíveis, pequenas quantidades de “doença de mieloma” podem ser quantificadas por citometria de fluxo ou análise por

sequenciamento genômico de amostras provenientes de biópsia medula óssea. Esta pequena quantidade é chamada de Doença Residual Mínima ou DRM, e o teste para a DRM deve ser potencialmente feito somente depois de outros testes de laboratório para detecção da proteína M (por exemplo eletroforese de proteínas, Freelite, Hevylite) demonstrando nenhuma doença detectada. A tabela 2 indica os detalhes do critério para acesso à resposta do paciente ao tratamento, incluindo a resposta completa estrita e a quantificação da DRM. Se a razão das cadeias leves livres estiver normal depois do tratamento, isto poderá indicar uma indicação sensível que o tratamento foi altamente efetivo, e significa que os níveis de paraproteína de cadeia leve foram reduzidos ao máximo.

A normalização da razão do Freelite é um componente da resposta completa estrita. Critérios atualizados do IMWG para o acesso da DRM definindo a resposta completa estrita incluem:

- IFE negativa no soro ou na urina,
- Desaparecimento de qualquer plasmcitoma de tecido mole,
- $< 5\%$ células plasmáticas nos aspirados de medula óssea,
- Ausência de células clonais na medula óssea por imunohistoquímica (razão $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ para pacientes κ e λ , respectivamente, depois contagem de ≥ 100 de células plasmáticas ou 2–4 cores por citometria de fluxo nos aspirados da medula óssea e
- Normalização da razão de cadeias leves livres.

Tabela 2. Critérios atualizados do IMWG para resposta ao tratamento dos pacientes

Subcategoria de resposta	Critério de resposta ¹
Critérios de negatividade para DRM pelo IMWG (requer CR como definida a seguir)	
DRM mantida negativa	DRM negativa na medula óssea (Próximo-Generation Flow ou Next-Generation Sequencing) e por imagem como definido a seguir, confirmando um ano de intervalo. ² Avaliações subsequentes podem ser utilizadas para especificar além da duração da negatividade
DRM negativa por Flow	Ausência de células plasmáticas clonais por citometria de fluxo nos aspirados de medula óssea utilizando os padrões de Euroflow para detecção de DRM em Mieloma Múltiplo (ou validado por método equivalente) com uma sensibilidade mínima de 1 em 10 ⁵ ou mais células nucleadas
DRM negativa por sequenciamento	Ausência de células plasmáticas clonais por sequenciamento nos aspirados de medula óssea nos quais a presença de um clone é definido como menos de 2 leituras de sequenciamento idênticas obtidas depois do sequenciamento do DNA dos aspirados da medula óssea utilizando a plataforma Lymphosight® (ou validado por método equivalente) com uma sensibilidade mínima de 1 em 10 ⁵ ou mais células nucleadas ⁵
DRM negativa por imagem	<ul style="list-style-type: none"> • DRM negativa como definida por Next-Generation Flow ou Next-Generation Sequencing PLUS • desaparecimento de toda área de aumento captada e encontrada no basal ou em um exame de PET/CT³ anterior
Critério de resposta padrão do IMWG⁶	
sCR (Resposta completa estrita)	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta completa como definida MAIS • Razão FLC normal¹⁰ E • Ausência de células clonais na medula óssea de biópsias por imunohistoquímica (Razão κ/λ ≤ 4:1 ou ≥ 1:2 para pacientes κ e λ, respectivamente, depois da contagem, células plasmáticas ≥ 100⁷ ou 2- para 4- cores em citometria de fluxo nos aspirados de medula óssea⁵)
CR (resposta completa)	<ul style="list-style-type: none"> • Imunofixação negativa no soro e na urina E • Ausência de qualquer tecido de plasmacitoma E • < 5% de células plasmáticas nos aspirados de medula óssea (se DRM será feita, o primeiro aspirado da medula óssea deve ser considerado para DRM, avaliação morfológica não é mandatória)
VGPR (resposta parcial muito boa)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína- M detectada no soro e urina por imunofixação, mas não na eletroforese OU • ≥ 90% de redução da proteína-M no soro MAIS • Nível de proteína-M na urina < 100 mg por 24 horas
PR (resposta parcial)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50% de redução da proteína-M no soro e redução da proteína-M na urina de 24 horas em ≥ 90% ou < 200 mg em 24 horas • Se a proteína-M é indetectável no soro e na urina, ≥ 50% de diminuição na diferença da cadeia envolvida e não envolvida de FLC e é requerida como critério no lugar da proteína-M • Se a proteína-M é indetectável no soro e na urina, assim como as cadeias leves livres, ≥ 50% de redução nas células plasmáticas é requerida ao invés da proteína-M, provendo um basal de células plasmáticas na medula óssea de ≥ 30% • Além disso, somado aos critérios acima descritos, se houver valores basais, ≥ 50% de redução no tamanho do plasmacitoma de tecido mole também é requerido
MR (resposta mínima)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 25% mas ≤ 49% de redução da proteína-M no soro e redução da proteína-M na urina de 24 horas em 50%–89% • Em conjunto com os critérios acima, ≥ 50% de redução no tamanho do tecido de plasmacitoma também é requerido

(Continua na próxima página)

Subcategoria de resposta	Critério de resposta ¹
Critério de resposta padrão do IMWG⁶	
SD (doença estável)	<ul style="list-style-type: none"> • (Não recomendado para uso como indicador de resposta, estabilidade da doença é a melhor descrição para fornecer informações sobre o tempo de progressão estimado) • Nenhum critério para CR, VGPR, PR, MR, ou doença progressiva (PD)
PD (doença progressiva)^{8,9}	<p>Um ou mais critérios descritos a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 25% da mais baixa resposta em um ou mais dos seguintes critérios de resposta a seguir: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína-M no soro (aumento absoluto deve ser ≥ 0.5 g/dl) • Aumento da proteína-M no soro ≥ 1 g/dl, se mais baixo, o componente M ≥ 5 g/dl • Proteína-M na urina (aumento absoluto deve ser ≥ 200 mg/24 h) • Em pacientes com proteína-M indetectável no soro e na urina, utilizar a diferença entre as FLC envolvida e não envolvida (aumento absoluto deve ser > 10 mg/dl) • Em pacientes com proteína-M indetectável no soro e na urina e também FLC indetectável, porcentagem das células plasmáticas da medula óssea independentemente do status basal (% de aumento absoluto deve ser ≥ 10%) • Aparecimento de uma ou mais lesões, ≥ 50% de aumento do ponto mais baixo no SPD (soma dos diâmetros perpendiculares) de mais do que uma lesão, ou ≥ 50% aumento no maior diâmetro de uma lesão anterior > 1 cm no eixo menor • ≥ 50% de aumento em células plasmáticas circulantes (mínimo de 200/mcl)
Recidiva Clínica	<p>Recidiva clínica requer um ou mais critérios descritos a seguir:</p> <p>Indicadores diretos de aumento da doença e/ou disfunção orgânica (características de CRAB) relacionados com a desordem proliferativa clonal de células plasmáticas subjacentes. Não é usado no cálculo do tempo até à progressão ou sobrevivência livre de progressão, mas está listada como algo que pode ser opcionalmente ou relatado para utilização na prática clínica.</p> <p>Desenvolvimento de um novo tecido de plasmacitoma ou lesão óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento definido do tamanho de plasmacitomas de tecido mole existentes ou lesões ósseas • Um aumento definitivo é caracterizado como uma redução de 50% (e de pelo menos 1 cm) do aumento medido em série pela soma dos produtos dos diâmetros transversais da lesão mensurável • Hipercalcemia (≥ 11.5 mg/dl) • Diminuição da hemoglobina em ≥ 2 g/dl não relacionada à terapia • Aumento da creatinina no soro em 2 mg/dl ou mais • Hiperviscosidade relacionada à paraproteína no soro
Recidiva da resposta completa (usada somente se o ponto final é livre de doença [DFS])	<p>Um ou mais critérios descritos a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reparecimento da proteína-M no soro ou urina por imunofixação ou eletroforese • Desenvolvimento de ≥ 5% de células plasmáticas na medula óssea • Aparecimento de um ou qualquer sinal de progressão (exemplo: novo plasmocitoma, lesão óssea ou hipercalcemia, veja a seguir)
Recidiva de DRM negativa (a ser utilizado somente se o ponto final é DFS)	<p>Um ou mais critérios descritos a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda do estado negativo da DRM (evidência de células plasmáticas em Next-generation flow ou sequencing), ou imagens positivas em estudo de recorrência de mieloma • Reparecimento da Proteína-M no soro ou urina por imunofixação ou eletroforese • Desenvolvimento de ≥ 5% de células plasmáticas na medula óssea • Aparecimento de um ou qualquer sinal de progressão (exemplo: novo plasmocitoma, lesão óssea ou hipercalcemia)

Abreviaturas: DRM, doença residual mínima; RC, resposta completa; FLC, cadeia leve livre; PR, resposta parcial; SD, doença estável; SCR, resposta completa rigorosas; VGPR, resposta parcial muito boa.

Notas de rodapé da tabela 2.

1. Todas as categorias de resposta requerem duas avaliações consecutivas feitas a qualquer momento antes do início de qualquer nova terapia; para DRM não há necessidade de duas avaliações consecutivas, mas a informação sobre DRM depois de cada fase de tratamento é recomendada (ex: após a indução, HDT / TACT, consolidação, manutenção). Testes para DRM devem ser iniciados apenas no momento da suspeita de CR. As primeiras indicações de estudos sugerem que aspirados de medula óssea para testes DRM pelo fluxo só devem ser feitos se houver normalização do ensaio Freelite e Hevylite. A medula óssea só deve ser utilizada dois meses após CR atingida, a fim de assegurar que a medula óssea tenha tido tempo para refletir o estado negativo. Todas as categorias de resposta e de DRM também não exigem evidência conhecida de lesões ósseas progressivas ou novos, se foram realizados estudos radiográficos. No entanto, estudos radiográficos não são obrigados a compreender os requisitos de resposta, exceto para a exigência de FDG-PET se o estado negativo de imagem DRM é relatado.
2. DRM negativa sustentada quando relatada, também deve marcar o método utilizado, por exemplo, Flow para DRM negativa sustentada, Sequenciamento negativo sustentado, etc.
3. Critérios utilizados por Zamagni et al, que, até agora, foi o único que mostrou o valor prognóstico da PET / CT no contexto de DRM.¹⁰⁶ Testes de imagem em DRM devem ser realizados uma vez que a negatividade de DRM for determinada pelo MFC ou NGS.
4. Citometria de fluxo de células da medula óssea deve seguir os critérios da Next Generation Flow (NGF).²⁹ O método de referência NGF é um método de 8 cores para análise celular que tem sido extensivamente validado. A abordagem melhora a coerência e a sensibilidade devido à aquisição de um maior número de células. A tecnologia 8 cores é amplamente disponível a nível mundial e o método de NGF já foi adotado em muitos laboratórios de fluxo em todo o mundo. O método 8 cores completo é mais eficiente para utilizar a mistura liofilizada de anticorpos que reduz os erros, tempo e custos. Recomenda-se 5 milhões de células para avaliação. A citometria de fluxo deve ter uma sensibilidade de detecção das células no plasma de pelo menos 1 em cada 10⁵.
5. Ensaio de sequenciamento do DNA em aspirado de medula deve utilizar o Lymphosight® (Sequenta) como teste, uma vez que este é o único validado até o momento.
6. Derivado de critérios de resposta uniforme Internacionais para o mieloma múltiplo. Durie BG, et al. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. Definição de resposta e esclarecimentos descritos por Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5. Para a codificação de CR VGPR em pacientes nos quais a única doença mensurável é por níveis séricos de FLC: CR em tais pacientes indica uma relação de FLC normal do 0,26–1,65 para além dos critérios enumerados acima de CR. VGPR em tais pacientes requer uma diminuição $\geq 90\%$ na diferença entre os níveis envolvidos e não envolvidas de FLC. Todas as categorias de resposta requerem duas avaliações consecutivas feitas a qualquer momento antes da instituição de qualquer nova terapia; todas as categorias também requerem nenhuma evidência conhecida de lesões ósseas progressivas ou novos plasmocitomas extramedulares se foram realizados estudos radiográficos. Estudos radiográficos não são obrigados a satisfazer estes requisitos de resposta. Avaliações de medula óssea não necessitam de confirmação neste critério. Cada categoria, com exceção para a doença estável, irá ser considerado não confirmado até que o teste de confirmação seja realizado. A data do ensaio inicial é considerada como a data de resposta para a avaliação dos resultados dependentes do tempo, tais como a duração da resposta.
7. A presença / ausência de células clonais na imunohistoquímica é baseada na relação de K / L. Uma proporção K / L anormal por imuno-histoquímica requer um mínimo de 100 células plasmáticas para análise. Uma proporção anormal refletindo presença de um clone anormal é K / L de $> 4:1$ ou $< 1:2$.
8. Imunofixação positiva sozinha em um paciente previamente classificado como CR não será considerado em progressão. Para fins de cálculo de tempo para progressão e sobrevida livre de progressão, os pacientes CR e pacientes negativos com DRM devem ser avaliados utilizando os critérios listados acima para doença progressiva (PD). Critérios para a recaída de CR ou recidiva da DRM deve ser usado somente com o cálculo DFS.
9. No caso onde um valor é sentido para ser um resultado falso por critério do médico (por exemplo, um possível erro de laboratório), esse valor não vai ser considerado quando se determina o valor mais baixo.
10. Todas as recomendações sobre utilidades clínicas relativas aos níveis de cadeias leves livres no soro ou relação de FLC são baseadas nos resultados obtidos com o teste Freelite. Se este teste pode ser substituído por outros testes, que tenham disponibilizado por outros fabricantes em vários países não foram validados até agora. Dejoie et al. publicaram recentemente uma comparação de Freelite e UPEP para a detecção do componente de cadeia leve de imunoglobulinas monoclonais de cadeia leve e de mieloma de imunoglobulina intacta (*Haematologica*, publicado em 3 dezembro de 2015), que demonstra a maior sensibilidade de ensaio Freelite sobre UPEP para monitorização da resposta ao tratamento.



Em resumo, o teste Freelite oferece inúmeras vantagens para diagnóstico e monitoramento do tratamento:

- Inclusão do teste Freelite pode melhorar a sensibilidade dos protocolos de screening para detecção e diagnóstico do mieloma.
- O teste Freelite pode juntamente com outros testes, fornecer informações valiosas para pacientes com GMSI e MMA.
- Uso do Freelite para monitorar o tratamento revela resposta rápida e mais cedo ao tratamento do que outros testes de laboratório como a eletroforese de proteínas.
- A melhor sensibilidade do Freelite quando comparado com a Imunofixação pode permitir a detecção precoce da recidiva do mieloma.

O teste Freelite® é recomendado para uso no diagnóstico, prognóstico e monitoramento das diretrizes publicadas pelo IMWG.

As atuais Diretrizes sobre Prática Clínica do NCCN (National Comprehensive

Cancer Network), um órgão de consenso reconhecido mundialmente, recomendam o uso de teste de cadeia leve livre sérica policlonal (Freelite®) para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento do mieloma múltiplo.

Pacientes que mais se beneficiam com o Teste Freelite®

- Pessoas com mieloma que têm resultados anormais de cadeia leve livre sérica no início do tratamento. O monitoramento com os ensaios de cadeia leve livre sérica geralmente permite uma rápida avaliação da efetividade do tratamento.
- Pessoas com níveis muito baixos de cadeias leves que são indetectáveis por outros testes, como **eletroforese de proteína sérica, eletroforese de proteína na urina e eletroforese de imunofixação**. Essas são pessoas que, geralmente, têm mieloma não secretor (hipossecretor, oligossecretor ou paucissecretor). Aproximadamente 70% das pessoas com mieloma não secretor podem ter a sua doença monitorada usando o teste Freelite®.
- Pessoas com depósitos de cadeias leves na forma de amiloidose AL. Pessoas com amiloidose AL podem ou não ter mieloma ativo. O acompanhamento dos níveis de cadeia leve é muito útil para avaliar o estado da doença.
- Pessoas com mieloma apenas de cadeia leve (Bence Jones). As principais vantagens do teste Freelite® para essas pessoas são:

- **Facilidade do teste no sangue em comparação com a coleta de urina de 24 horas.** (É importante notar que o teste periódico de urina de 24 horas ainda é recomendado e necessário, para verificar o nível de excreção de cadeia leve e monitorar qualquer evidência de dano renal).

- **Maior sensibilidade do teste no sangue.** (Níveis levemente aumentados podem ser detectados no sangue, mas não detectados na urina).

O que é o teste de cadeia Hevylite®?

O teste de cadeia pesada/leve no soro, ou teste Hevylite®, é um novo teste laboratorial de sangue para medição de imunoglobulinas intactas, e é o único **imuno teste** automático liberado pela Agência regulatória de Alimentos e Medicamentos dos EUA (U.S. Food and Drug Administration, FDA) para o monitoramento de mieloma IgG e IgA. De acordo com a aprovação da FDA, o teste Hevylite® deve ser usado para mieloma múltiplo previamente diagnosticado em conjunto com outros achados clínicos e laboratoriais.

A proteína M pode ser constituída apenas de cadeia pesada de imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD ou IgE), apenas de cadeia leve livre (kappa ou lambda livres), ou, na maioria dos casos, de uma cadeia pesada com uma cadeia leve livre associada (IgG kappa, IgG lambda; IgA kappa, IgA lambda, etc.) como visto na Tabela 1. Enquanto o teste Freelite® quantifica cadeias leves livres, e tem sido mais útil para pacientes com doença de cadeia leve, doença de baixa secreção e amiloidose, o teste Hevylite®

quantifica as cadeias pesada e leve de imunoglobulina intacta, ou inteira, envolvidas no mieloma de um paciente (IgG kappa ou IgA lambda, por exemplo).

O que é um par de cadeia pesada/leve?

O teste sérico de ensaio de cadeia pesada/leve reconhece quando uma cadeia pesada específica é ligada a uma cadeia leve específica. Ele pode distinguir entre as proteínas “envolvidas” – a cadeia pesada e a leve envolvidas no mieloma – e suas contrapartes “não envolvidas” (ou seja, normais ou policlonais – não monoclonais). Um exemplo seria de um paciente com proteína monoclonal IgG lambda (a cadeia pesada e leve “envolvida”) e a proteína pareada normal ou “não envolvida” do paciente, IgG kappa. De modo semelhante, mieloma de IgA lambda seria pareado com a molécula de proteína policlonal não envolvida IgA kappa.

Não apenas o teste Hevylite® calcula os pares de proteína envolvida e não envolvida, mas assim como o teste Freelite®, ele calcula a razão entre as proteínas envolvidas e não envolvidas



no tumor, e depois compara-as às faixas normais para essas proteínas no sangue. Assim como o ensaio Freelite®, o teste Hevylite® é muito sensível e é automatizado e, portanto, pode detectar com exatidão as imunoglobulinas monoclonais em níveis muito baixos no sangue. Os valores de Hevylite® são importantes na avaliação da atividade do mieloma porque eles revelam com exatidão não somente a quantidade de proteína monoclonal, mas a quantidade de proteína imunoglobulina pareada policlonal também.

Quando a imunoglobulina pareada policlonal normal é mais baixa do que o normal, ela demonstra a extensão até a qual a produção de imunoglobulina normal foi suprimida pelo mieloma.

Como o teste Hevylite® difere de eletroforese de proteína sérica?

Para pacientes com mieloma IgA kappa ou IgA lambda, a eletroforese padrão de proteína sérica não é um teste particularmente confiável. O ensaio Hevylite® é uma alternativa efetiva para a quantificação de proteína M desses pacientes IgA.

O teste Hevylite® e o monitoramento para recidiva

O teste Hevylite® pode detectar recidivas mais precocemente do que qualquer outro método atualmente disponível. Se o teste HLC (cadeia pesada / leve) de um paciente não produzir uma razão HLC normal, isto é uma indicação de que as células do mieloma estão produzindo proteína monoclonal novamente. Como o teste HLC é muito sensível, ele pode

detectar uma recidiva antes de ser detectada por eletroforese de proteína sérica ou eletroforese de imunofixação.

O teste Hevylite® e o monitoramento para doença residual

A alta sensibilidade do Hevylite, pode também indicar presença de DRM (doença residual mínima) mesmo em pacientes classificados como estando em resposta completa ou resposta completa estrita por outros métodos. Níveis mais baixos que o normal de cadeia não envolvida de HLC indica que há presença suficiente de mieloma para suprimir as células do sistema imune, mesmo se a quantidade anormal (monoclonal) de proteínas (ou iHLC) é indetectável. Indicações mais rápidas de estudos sugerem que pacientes em resposta completa ou resposta completa estrita cuja medula óssea tem sido avaliada para DRM em estudos clínicos deveria ser a primeira avaliada com Freelite e Hevylite. Se a sensibilidade deles se mostrar com razão anormal para Freelite ou Hevylite, o paciente não está pronto para teste de DRM e deverá ter um atraso na biópsia de medula até que as razões se tornem normais. Biópsia de medula óssea não deveria ser feito até aproximadamente 2 meses depois da resposta completa atingida, para permitir que a medula óssea tenha tempo para responder e refletir um estado negativo.

Quais são os níveis normais de cadeia pesada/leve?

Cada laboratório pode estabelecer faixas normais locais, porém, para orientação geral, as faixas normais para valores de HLC (cadeia pesada/leve) estão na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3. Faixas Normais para valores de HLC

HLC	Valores de intervalo normal
IgG kappa (g/L)	4.03–9.78
IgG lambda (g/L)	1.97–5.71
Razão IgG kappa/IgG lambda	0.98–2.75
IgA kappa (g/L)	0.48–2.82
IgA lambda (g/L)	0.36–1.98
Razão IgA kappa/IgA lambda	0.80–2.04

Freelite® e Hevlyte® podem ser usados juntos?

As células do mieloma de um único paciente podem produzir múltiplos clones que podem produzir imunoglobulinas intactas, cadeias leves livres ou ambos. Como o ensaio de cadeia leve livre e o ensaio de cadeia pesada/leve são biomarcadores independentes da atividade da doença, é importante monitorar pacientes com os dois testes.

Considerando a heterogeneidade dos clones no mieloma de um paciente individual, esses dois ensaios, quando usados juntos, são complementares.



Termos e definições

Citometria de fluxo

Uma técnica para a contabilização e exame de partículas microscópicas, como células e cromossomos, suspendendo-as em um jato de líquido e passando-os por um aparato de detecção eletrônica. A citometria de fluxo é rotineiramente usada no diagnóstico de transtornos de saúde, especialmente de cânceres do sangue.

Eletroforese

(eletroforese de proteína sérica ou eletroforese de proteína na urina)

Um teste laboratorial em que as moléculas do soro (eletroforese de proteína sérica) ou urina (eletroforese de proteína na urina) de um paciente são sujeitas à separação de acordo com o seu tamanho e carga elétrica. Para pacientes com mieloma, a eletroforese do sangue ou urina permite o cálculo da quantidade de proteína monoclonal (mas não de seu tipo; a imunofixação identifica o tipo). É usada para diagnóstico e monitoramento.

Eletroforese de imunofixação

Um teste imunológico do soro ou urina usado para identificar proteínas no sangue. Para pacientes com mieloma, ela possibilita que o médico identifique o tipo de proteína M (geralmente IgG, IgA, kappa ou lambda). No entanto, ela não quantifica a quantidade de proteína, como a eletroforese de soro ou urina.

Eletroforese de Proteína Sérica

Ver *Eletroforese*.

Eletroforese de Proteína Urinária

Ver *Eletroforese*.

Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (MGUS)

Uma condição benigna definida como a presença de < 3 gramas de proteína monoclonal por decilitro de soro com menos de 10% de plasmócitos monoclonais na medula óssea e nenhum dano ao órgão final.

Hipossecretor

Doença com baixa ou nenhuma secreção.

Imunoensaio

Teste usado no estudo de sistemas biológicos pelo rastreamento de diferentes proteínas, hormônios e anticorpos. Imunoensaios se baseiam na capacidade inerente de um anticorpo de se ligar à estrutura específica de uma molécula. Como os anticorpos são desenvolvidos para a estrutura tridimensional específica de um antígeno, eles são altamente específicos e se ligarão somente àquela estrutura. ELISA (imunoensaio enzimático) é um teste comumente usado para detectar anticorpos no sangue.

Imunofluorescência

Este teste usa a especificidade de anticorpos ao seu antígeno para direcionamento de corantes fluorescentes para alvos específicos dentro de uma célula e, portanto, permite a visualização da distribuição da molécula-alvo na amostra. A imunofluorescência faz uso de fluoróforos para visualizar a localização de anticorpos. Um fluoróforo é um composto químico fluorescente que pode reemitir luz com a fotoexcitação. Fluoróforos são usados como sondas ou indicadores.

Imunoglobulina (Ig)

Uma proteína produzida pelos plasmócitos que é uma parte essencial do sistema imunológico do corpo. Imunoglobulinas se ligam a substâncias estranhas que entraram no corpo (antígenos, como bactérias, vírus ou fungos) e auxiliam na sua destruição. As classes de imunoglobulinas são IgG, IgA, IgD, IgE e IgM.

Imunohistoquímica (IHC)

Imunohistoquímica refere-se ao processo de detectar antígenos (ex.: proteínas) em células de uma seção de tecido pela exploração do princípio de ligação de anticorpos especificamente a antígenos em tecidos biológicos. A coloração imunohistoquímica é amplamente usada no diagnóstico de células anormais, como as encontradas em tumores cancerosos.

Medula Óssea

Um tecido mole, esponjoso, encontrado na maioria dos ossos grandes que produz eritrócitos, leucócitos e plaquetas.

Mieloma múltiplo

Um câncer proveniente dos plasmócitos na medula óssea. Os plasmócitos formam anticorpos anormais, possivelmente danificando o osso, medula óssea e outros órgãos.

Plasmócito

Um tipo de glóbulo branco que produz anticorpos.

Plasmacitoma

Um tumor constituído de plasmócitos cancerosos.

Proteína monoclonal (Proteína M)

Uma imunoglobulina anormal produzida por células do mieloma. Um alto nível de proteína M indica que grandes números de células do mieloma estão presentes. A proteína M pode consistir de imunoglobulina intacta, cadeias leves livres ou ambos.

Resposta completa estrita (sCR)

Normalização da razão de cadeia leve livre e ausência de células de mieloma na medula óssea após o tratamento, mais eletroforese de imunofixação negativo no soro/urina.

La impresión de este manual educativo para el paciente fue respaldada por una beca de The Binding Site.