ARTIGO DE REVISÃO

O uso de Daratumumabe em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco

Daratumumab use in newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for autologous stem cell transplantation

RESUMO

O mieloma múltiplo é uma doença neoplásica com proliferação de plasmócitos monoclonais. Estudos recentes utilizaram Daratumumabe como tratamento na 3ª fase e trouxe resultados significativos, tanto administrado com Bortezomibe, Melfalano e Prednisona quanto com Lenalidomida e Dexametasona. Sendo uma opção terapêutica mais viável para organismo, apresentando uma boa média de sobrevida para os pacientes.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo, Daratumumabe, transplante autólogo de células-tronco.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a neoplastic disease with monoclonal plasma cell proliferation. Recent studies have used data as treatment in the 3rd phase and results obtained both with Bortezomib, Melfalano and Prednisone as well as Lenalidomide and Dexamethasone. Being a more viable treatment option with a good average survival for patients.

Keywords: Multiple Myeloma, Daratumumab, autologous stem cell transplant.

O presente artigo foi elaborado como trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de Especialista em Hematologia e Banco de Sangue pela Academia de Ciências e Tecnologia (AC&T) de São José do Rio Preto, São Paulo, 2019.

Jeferson Luiz de Jesus Siqueira

E-mail: jeferson0306@gmail.com

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é caracterizado como uma proliferação de linfócitos B clonal neoplásico, formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas (monoclonais). [2 3]

Os plasmócitos neoplásicos liberam citocinas (MIP1α e NFκ-B) capazes de ativar os osteoclastos, células envolvidas na reabsorção e remodelagem do tecido ósseo, destruindo partes deste tecido. A interleucina-6 produzida pelas células tumorais auxilia na proliferação e na sobrevida das células neoplásicas, consequentemente do mieloma. [3 4]

As manifestações clínicas aparecem em decorrência da infiltração dos plasmócitos neoplásicos nos órgãos, que são capazes de levar o organismo à supressão da sua imunidade humoral. Como resultado, aparece sintomas como lesões ósseas, anemia, insuficiência renal (IR), suscetibilidade à infecções, hipercalcemia, podendo, em algumas situações, ocasionar anormalidades da coagulação, sintomas neurológicos e manifestações vasculares de hiperviscosidade. [3 5 7]

É necessário ressaltar que a principal manifestação do mieloma múltiplo é a doença óssea, sendo está a responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade desta neoplasia. [6 26]

A sua etiologia ainda não é totalmente esclarecida. Alguns estudos constataram um aumento de casos em indivíduos expostos a irradiação, trabalho com madeira e couro, lavradores e exposição aos derivados de petróleo. E dentro destas exposições foram detectadas diversas alterações cromossômicas como deleção 13q14, 17p13, e anormalidades 11q. [6 9]

Estima-se que ocorra 86.000 novos casos de MM por ano, no mundo. Sendo a segunda doença onco-hematológica (cerca de 10% dos casos) mais prevalente, atrás somente do Linfoma não-Hodgkin. [6]

O mieloma múltiplo apresenta uma alta incidência em negros e adultos de meia idade, tendo alta prevalência entre 50 e 60 anos. Em alguns países, como é o caso dos Estados Unidos da América (EUA), o MM é a neoplasia hematológica mais comum entre os negros. Esta neoplasia acomete principalmente homens, numa proporção de 3:2. [8 21]

A sobrevida dos pacientes pode variar de meses até mais de 10 anos. O risco de desenvolver esta doença possui relação conforme o decorrer da idade. [8 21]

A idade também é um fator importante na classificação prognóstica. Pacientes acima de 65 anos possuem uma taxa de sobrevivência muito baixa quando comparados a pacientes mais jovens. [12]

Portanto, o diagnóstico precoce possibilita um tratamento mais eficaz, e melhora na qualidade de vida dos pacientes. O presente trabalho tem como objetivo abordar o uso de Daratumumabe em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco, tendo o Brasil como o primeiro país a autorizar o uso de uma droga de última geração nas primeiras fases do tratamento do mieloma.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do MM se dá quando no mínimo dois dos três critérios a seguir estão presentes: lesões ósseas, presença de imunoglobulina monoclonal (proteína M) no sangue ou na urina, excesso de plasmócitos na medula (acima de 10%). [14]

Na maioria dos casos, os sintomas detalhados na tabela 1 estão presentes. Entretanto, alguns pacientes apresentam-se assintomáticos e a doença é descoberta ao acaso, principalmente quando exames laboratoriais revelam anemia e hiperproteinemia. [2]

O diagnóstico do MM se dá quando no mínimo dois dos três critérios a seguir estão presentes: lesões ósseas, presença de imunoglobulina monoclonal (proteína M) no sangue ou na urina, excesso de plasmócitos na medula (acima de 10%). [14 15]

Na maioria dos casos, os sintomas detalhados na tabela 1 estão presentes. Entretanto, alguns pacientes apresentam-se assintomáticos e a doença é descoberta ao acaso, principalmente quando exames laboratoriais revelam anemia e hiperproteinemia. [2]

Na eletroforese de hemoglobina, o pico monoclonal é extremamente visível, como demonstrado na imagem 1. [19]

Outros exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico, como é o caso das radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Em quase todos os casos de MM, as radiografias são o exame de imagem inicial, geralmente encontra-se positiva em 75% dos pacientes com os seguintes achados: plasmocitoma (lesão solitária, atingindo coluna, pelve, crânio e costelas), mielomatose (envolvimento difuso do esqueleto, manifestando-se como lesões geralmente elípticas de tamanho uniforme, podendo agrupar-se e formar grandes áreas de destruição, osteopenia difusa e lesões esclerosantes. [2 16 20]

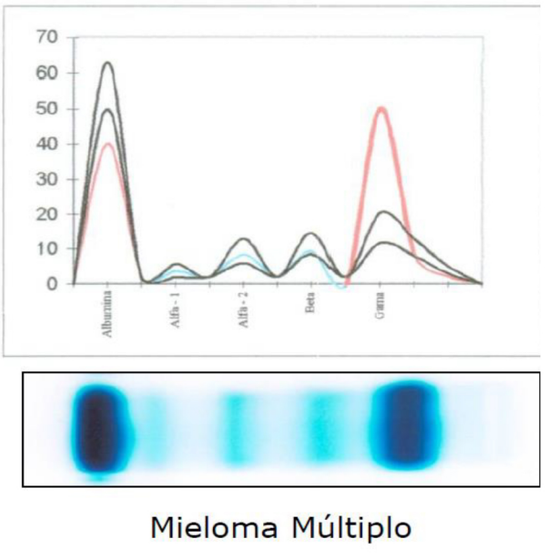
Já na tomografia, pode-se visualizar lesões osteolíticas perfurantes, lesões expansivas com massas em tecido mole, osteopenia difusa, fraturas e esclerose óssea. Na ressonância magnética é possível observar o tumor na medula óssea, possibilitando determinar com precisão a extensão da neoplasia, assim como acompanhar a evolução do tratamento. [2 16]

Tabela 1. Sintomas e Condições do Mieloma Múltiplo.

Condição Clínica	Motivo
Dor óssea, fratura, infecções ósseas, hipercalcemia	Destruição óssea pelos osteoclastos
Insuficiência renal	Precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores
Síndrome da hiperviscosidade sanguínea	Pico monoclonal de proteínas séricas
Anemia	Infestação medular

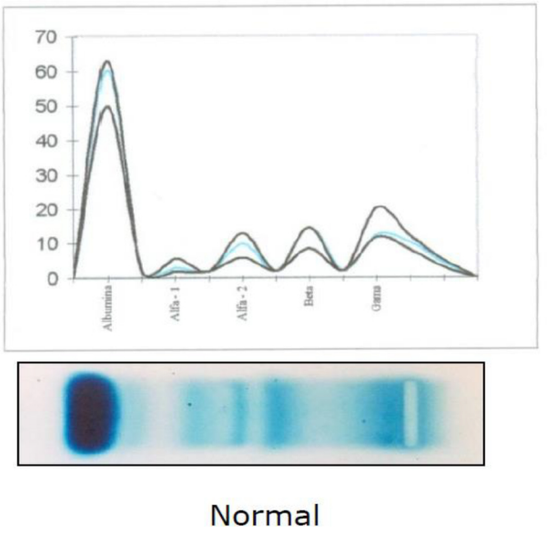
Fonte: Adaptado de ÁSTER, 2005 e SUCRO, 2009.

Imagem 1. Eletroforese de proteínas – patogênico. Paciente com mieloma múltiplo e pico monoclonal de imunoglobulinas.



Fonte: Naoum, 2012.

Imagem 1. Eletroforese de proteínas – normal.



Fonte: Naoum, 2012.

TRATAMENTO

O tratamento do mieloma múltiplo inicia-se em pacientes sintomáticos que demonstrarem lesões orgânicas (anemia, hipercalcemia, lesões ósseas, lesão renal, hiperviscosidade, amiloidose e infecções bacterianas recorrentes. Em pacientes assintomáticos, não foi observado benefícios após iniciar o tratamento. [1]

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) autogênico é indicado para pacientes, principalmente com menos de 65 anos e naqueles resistentes à quimioterapia. Entretanto, por ser uma doença que afeta em indivíduos acima da 5ª década de vida, esta opção terapêutica passa a ser pouco viável devido as fragilidades do organismo. Enquanto o transplante heterogênico pode curar uma fração mínima de pacientes, apresentando um índice de sobrevida global de até cinco anos, sendo limitado devido ao número de doadores compatíveis e por ser tratar de uma opção mais agressiva, passa a ser menos utilizada. Não é recomendado para pacientes com idade avançada devido ao alto risco de mortalidade, já que muitos não possuem boas condições pulmonares, cardíacas ou renais. [1 25]

A fim de induzir melhores opções terapêuticas para os pacientes com MM, diversos estudos estão sendo feitos ao redor do mundo, um estudo recente demonstrou que a utilização de Daratumumabe como primeira opção terapêutica poderia trazer bons resultados para estes pacientes. [11]

Foi observado que o Daramumuabe, era capaz de inibir osteoclastogênese e a reabsorção óssea das células mononucleadas dos pacientes com MM, visando particularmente o CD38 expresso em plasmócitos, monócitos e células progenitoras dos osteoclastos. [17]

As células neoplásicas do mieloma possuem uma expressão relativamente alta de CD38, por isso utilizá-los como potencial alvo é uma grande oportunidade terapêutica. [11]

O Daratumumabe, é um anticorpo CD38 que possuem alta eficiência contra células que expressam CD38. Sendo o primeiro anti-CD38 administrado no mieloma múltiplo. [10 17 25]

Selecionado a partir de um painel com 42 anticorpos com capacidade única de citotoxicidade dependente do complemento. [10 17 25]

Capaz de estimular uma resposta sinalizadora, citotóxica com capacidade fagocitária, além de auxiliar na ativação do sistema imune para atrair as células efetoras e através do sistema efetor, consegue induzir

TRATAMENTO

as células cancerígenas à morte celular programada. [11]

O Daratumumabe também possui efeitos imunomoduladores através da erradicação da expressão do CD38 regulador, T regulador, B e células supressoras mieloides. [17]

Um estudo demonstrou que a combinação de Daratumumabe, Bortezomibe, Melfalano e Prednisona teve mais eficiência na fase 3 do que a administração apenas de Bortezomibe, Melfalano e Prednisona, em pacientes inelegíveis ao transplante de células autogênico. [18]

O estudo duplo cego randomizado contou com 706 pacientes e obteve uma média de acompanhamento médio de 16,5 meses com taxa de progressão estimada de vida de 71,6%, no grupo do Daratumumabe contra 50,2% sem o Daratumumabe. [18]

Um novo estudo contou com 737 pacientes, para verificar a eficácia da combinação de Daratumumabe, Lenalidomida e Dexametasona. Obtendo uma média de acompanhamento médio de 28,0 meses com progressão estimada de vida de 70,6% contra 55,6% do grupo contendo Lenalidomida e Dexametasona. [27]

É valioso salientar que o Daratumumabe é um anticorpo monoclonal de classe IgG, que se liga ao CD38, que está expresso nas hemácias. Ao se ligar nos eritrócitos, esta imunoglobulina IgG provoca aglutinação quando realizada o Coombs indireto, proporcionando resultados falsos positivos. [23 24]

Portanto, é obrigatório realizar a tipagem sanguínea completa antes de se iniciar o tratamento com Daratumumabe. Assim como na eletroforese de proteínas, apresentando um pico monoclonal no final da região δ, dificultando a futura análise, já que pode ser confundida com o pico monoclonal provocado pelo mieloma, atrapalhando a observação do tratamento. [23 24]

CONCLUSÃO

Embora o CD38 seja amplamente expresso, os anticorpos com toxicidade que são direcionados ao CD38 são gerenciáveis.

A escolha do tratamento para os pacientes que tiverem uma ação refratária ao CD38 deve ser feita individualmente, levando em consideração as características do tumor, do paciente e o histórico do tratamento.

Como resultado dos dois estudos apresentados, entre os pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado que não eram elegíveis ao transplante autogênico de células hematopoiéticas, perceberam que o risco de morte ou progressão da doença foi significativamente menor entre aqueles que receberam o Daratumumabe com Bortezomibe, Melfalano e Prednisona ou Daratumumabe com Lenalidomida e Dexametasona.

Demonstrando a eficácia e a mais nova opção terapêutica para pacientes recém diagnosticados com MM inelegíveis ao transplante autogênico de células tronco.

REFERÊNCIAS

1. Anderson KC, Kyle RA, Dalton WS, Landowski T, Shain K, Jove R et al. Multiple Myeloma: new insights and therapeutic approaches. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2000: 147-65.
2. Angtuaco EJC, Fassas ABT, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. Radiology. 2004; 231:11–23.
3. Aster JC. Doenca de leucocitos, linfonodo, baco e timo. In Kumar V, Abbas Ak, Fausto N. Robbins e Cotran. Patologia – Bases patológicas das doencas. 7a ed. Rio de Janeiro: Elservier; 2005. p. 695-746.
4. Bacal NS, Faulhaber MHW, Brito ACM, Mendes CEA, Nozawa ST, Kanayama RH et al. Mieloma Multiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fl uxo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005; 27(1):31-6.
5. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Merlini G, Tosi P, Tura S. Management of multiple myeloma and related-disorders:guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE),Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). Haematologica. 2004; 89:717-41.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison – Medicina Interna. 15ª Ed, São Paulo: Editora Mc Graw-Hill; 2001. p. 774-8.
7. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1545-1554.
8. Conté L G, Figueroa M G, Lois V V, et al. Clinical features and survival of Chilean patients with multiple myeloma. Rev Med Chil 2007;135(9):1111-7.
9. Costa F, Toscani D, Chillemi A, Quarona V, Bolzoni M, Marchica V, et al. Expression of CD38 in myeloma bone niche: a rational basis for the use of anti-CD38 immunotherapy to inhibit osteoclast formation. Oncotarget (2017) 8:56598–611. doi: 10.18632/oncotarget.17896.

10. Deckert J, Wetzel MC, Bartle LM, et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potente antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD381 hematologic malignancies. Clin Cancer Res. 2014;20(17): 4574-4583.
11. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. J Immunol. 2011;186(3): 1840-1848.
12. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005; 23(15):3412-20.
13. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. Transfusion. 2015;55(11):2770.
14. Hughes M, Soutar LR. Advances in the management of myeloma. Scott Med J. 2005; 50(2):47-50.
15. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006;24(14):2137-50.
16. Krejcik J, Casneuf T,Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al.Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. Blood (2016) 128:384–94. doi: 10.1182/blood-2015-12-687749
17. Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, et al. Direct in vitro comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies. Blood. 2014;124(21).
18. M.-V. Mateos, M.A. Dimopoulos, M. Cavo, K. Suzuki, A. Jakubowiak, S. Knop, C. Doyen, P. Lucio, Z. Nagy, P. Kaplan, L. Pour, M. Cook, S. Grosicki, A. Crepaldi, A.M. Liberati, P. Campbell, T. Shelekhova, S.-S. Yoon, G. Iosava, T. Fujisaki, M. Garg, C. Chiu, J. Wang, R. Carson, W. Crist, W. Deraedt, H. Nguyen, M. Qi, and J. San-Miguel. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N engl j med. December 2017.
19. NAOUM, P. C. Eletroforeses: Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas, DNA. 1ª Edição. São Paulo: Santos, 2012.
20. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
21. Redzepovic J, Weinmann G, Ott I, et al. Current trends in multiple myeloma management. J Int Med Res 2008;36(3):371-86.
22. SUCRO, L.V.; SILVA, J.C.M.L.; GEHLEN, G.W.; ELDIN, J.F.S.; AMARAL, G.A.; SANTANA, M.A.P. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Revista de Medicina. Minas Gerais 2009; 19(1):58-62.
23. Sullivan HC, Gerner-Smidt C, Nooka AK, et al. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. Blood. 2017; 129(22):3033-3037.
24. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1555-1562.
25. Overdijk MB, Jansen JH, Nederend M, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed Cell death via Fcg receptor-mediated cross-linking. J Immunol. 2016;197(3):807-813.
26. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. Br J Haematol 2003; 123:758-9.
27. T. Facon, S. Kumar, T. Plesner, R.Z. Orlowski, P. Moreau, N. Bahlis, S. Basu, H. Nahi, C. Hulin, H. Quach, H. Goldschmidt, M. O'Dwyer, A. Perrot, C.P. Venner, K. Weisel, J.R. Mace, N. Raje, M. Attal, M. Tiab, M. Macro, L. Frenzel, X. Leleu, T. Ahmadi, C. Chiu, J. Wang, R. Van Rampelbergh, C.M. Uhlar, R. Kobos, M. Qi, and S.Z. Usmani. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019; 380:2104-15.