

Artigo / Article

## Doença óssea em Mieloma Múltiplo

### *Bone disease in Multiple Myeloma*

Vania T. M. Hungria

*As principais manifestações clínicas do mieloma múltiplo estão relacionadas à destruição óssea. Esta doença óssea pode levar a fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, hipercalemia e dor, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Estas complicações resultam do desequilíbrio da reabsorção e formação óssea, decorrente do aumento da atividade osteoclástica. Este aumento é mediado pela liberação de fatores ativadores dos osteoclastos, que são produzidos no microambiente da medula óssea por células tumorais e não tumorais. Os bisfosfonatos são inibidores específicos da atividade osteoclástica e são eficazes no tratamento da hipercalemia associada às neoplasias malignas e podem reduzir o aparecimento de complicações esqueléticas. Estudos recentes identificaram novas moléculas como o receptor de ativação nuclear kappa B (RANK), seu ligante (RANKL), osteoprotegerina (OPG), e a proteína inflamatória dos macrófagos-1 $\alpha$ , que estão envolvidas na ativação e diferenciação dos osteoclastos, enquanto que a proteína dkkopf-1 inibe a formação óssea osteoblástica. Estas novas moléculas parecem não só interferir na biologia da destruição óssea do mieloma, mas também com a sobrevida e crescimento tumoral, sendo novos alvos para o desenvolvimento de drogas antimieloma. Estudos recentes com anticorpo monoclonal anti-RANKL são promissores. O tratamento da doença óssea do mieloma múltiplo inclui principalmente o uso de bisfosfonatos, radioterapia e procedimentos cirúrgicos. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):60-66.*

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo; doença óssea; atividade osteoclástica; bisfosfonatos.

### Introdução

A principal manifestação clínica do mieloma múltiplo está relacionada à destruição óssea.<sup>1</sup> Apesar do progresso da terapia antitumoral e de tratamentos mais agressivos, a incidência de doença óssea é elevada. Cerca de 80% apresentam lesões líticas à radiografia do esqueleto, outros 5% apresentam osteopenia evidenciada pela densitometria óssea. Fraturas patológicas são frequentes, principalmente vertebrais. Tais fraturas são complicações que comprometem significativamente a qualidade de vida, com dores crônicas e muitas vezes com incapacitação motora. Conseqüente ao aumento da reabsorção óssea, 25% dos pacientes com mieloma múltiplo podem apresentar hipercalemia.<sup>2</sup>

Estas complicações resultam de um desequilíbrio na formação e reabsorção óssea. Ocorre um aumento da reabsorção óssea osteoclástica que não é acompanhado por

aumento comparável da formação óssea. A interação dos plasmócitos com o microambiente da medula óssea é crucial para a ativação dos osteoclastos. Vários estudos recentes têm contribuído para o melhor conhecimento da patogênese da doença óssea do mieloma múltiplo. As citocinas, tais como a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), fatores de necrose tumoral (TNFs) e interleucina-11 (IL-11), as quais são conhecidas por apresentar atividade osteoclástica, e a caracterização de moléculas mais novas, como o fator de ativação do receptor de ativação nuclear kappa B (RANK) e seu ligante (RANKL), a osteoprotegerina (OPG) e a proteína inflamatória dos macrófagos (MIP-1 $\alpha$ ) têm sido úteis para a base do desenvolvimento de novas terapias.

O tratamento da doença óssea do mieloma múltiplo inclui principalmente o uso de bisfosfonatos, radioterapia, analgesia das dores ósseas e procedimentos cirúrgicos.

Professora adjunta da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

**Correspondência:** Vania Tietsche de Moraes Hungria  
Rua Marquês de Itu, 579 - 3º andar.  
01223-000 – São Paulo-SP – Brasil  
Tel: (11) 2176-7293 – E-mail: hungria@dialdata.com.br

## Biologia da doença óssea do mieloma

### Reabsorção óssea aumentada

O aumento da atividade osteoclástica no mieloma é mediado pela liberação de fatores ativadores do osteoclasto (OAFs) que são produzidos pelas células do mieloma ou pelas células do estroma da medula óssea.<sup>3,4</sup>

Vários fatores ativadores do osteoclasto têm sido identificados como a IL-1 $\beta$ , TNF- $\beta$ , IL-6, IL-11, fator de crescimento de transformação (TGF)- $\beta$ , fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF), metaloproteinases (MMPs), MIP-1 $\alpha$ , e o RANK e seu ligante (RANKL).

O papel da IL-1 $\beta$  em estimular a reabsorção óssea é demonstrado em alguns estudos através do bloqueio desta atividade por anticorpos para IL-1 $\beta$ .<sup>5</sup> A IL-6 estimula o desenvolvimento de osteoclastos<sup>6</sup> e o uso de anti-IL-6 mostrou a importância desta citocina em estimular a reabsorção óssea em pacientes com mieloma.<sup>7</sup>

O RANK e seu ligante (RANKL) foram recentemente identificados, com importante papel no desenvolvimento dos osteoclastos.<sup>8</sup> O RANK é expressado na superfície dos osteoclastos. O RANKL é expressado na superfície dos osteoblastos e células do estroma e faz ligação com seu receptor (RANK) presente nas células osteoclásticas, impulsionando sinais de diferenciação e ativação em precursores osteoclásticos, promovendo assim a reabsorção óssea.<sup>9</sup> Osteoprotegrina (OPG) é um fator que ocorre naturalmente e que antagoniza os efeitos de RANKL, assim preservando a integridade óssea.<sup>10</sup> Portanto, a proporção entre RANKL e OPG (RANKL/OPG) é determinante para regular a atividade osteoclástica e reabsorção óssea. Além disso, tem sido sugerido que a rede interativa de citocinas e hormônios de reabsorção óssea e anti-reabsorção convergem no sistema RANKL/OPG. RANKL/OPG então serve como o sistema efetor final comum para regular a formação osteoclástica dos precursores na medula óssea e sua ativação subsequente.

Já que o sistema RANKL/OPG provavelmente desempenha um papel primordial no controle da reabsorção óssea, este eixo foi avaliado na osteólise induzida por mieloma múltiplo. Estudos recentes têm mostrado que as células de mieloma são capazes de induzir a expressão RANKL aumentada e produção de OPG diminuída no microambiente da medula óssea.<sup>11,12</sup>

Vários OAFs, incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , têm sido relatados como superproduzidos pelo estroma em resposta ao mieloma. Entretanto, a superexpressão do RANKL parece não ser relacionada a estas citocinas já que a adição dos anticorpos para bloquear IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  não evitaram a super-regulação de RANKL.<sup>13</sup>

Além da expressão aumentada de RANKL, a medula óssea infiltrada pelo mieloma exibe produção diminuída de OPG, inibidor natural de RANKL. Dois mecanismos têm sido

envolvidos nesse processo: primeiro, uma diminuição na produção de OPG pelas células estromais tem sido descrita como induzida pelas células do mieloma,<sup>11,13</sup> e segundo, as células de mieloma seqüestram o OPG, internalizam e degradam este fator dentro do compartimento lisossomal. Ambos os mecanismos podem contribuir para níveis baixos de OPG locais e sistêmicos observados em pacientes com mieloma múltiplo.<sup>13,14</sup>

Em resumo, a inibição na produção de OPG em ambos os níveis transcricionais e pós-transcricionais pelas células do mieloma associada com a expressão aumentada de RANKL na medula óssea fortemente abalam a proporção RANKL/OPG em favor do fator osteoclastogênico RANKL. Finalmente, o papel principal da desregulação de eixo RANKL/OPG na osteólise induzida pelo mieloma é destacado pela alta potência de inibidores de RANKL, tais quais OPG ou RANK-Fc para evitar ambos desenvolvimento osteoclástico excessivo e ocorrência de lesão lítica óssea nos diferentes modelos murino.<sup>11,15,16</sup> Além disso, o abalo do eixo RANKL/OPG pode promover a progressão do tumor, já que o tratamento de ratos com antagonistas de RANKL diminuiu a quantidade de tumor.<sup>11</sup>

Outros fatores importantes que participam significativamente na doença óssea induzida pelo mieloma, recentemente identificados, são as quimoquinas MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$ . MIP-1 $\alpha$  foi relatada estar superproduzida na medula óssea de mieloma<sup>17</sup> e ambas as quimoquinas foram descritas como secretadas pelas células de mieloma,<sup>18</sup> agem como quimotratantes e ativadoras de monócitos. Os precursores osteoclásticos e células estromais expressam o receptor quimoquina para MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$ . Os dados demonstraram que a MIP-1 $\alpha$  bem como a MIP-1 $\beta$  induzem a expressão de RANKL em células estromais e conseqüentemente incrementam a formação osteoclástica e atividade de reabsorção. A administração de anticorpos neutralizantes anti-MIP-1 $\alpha$  para ratos com mieloma 5TGM1 limitou o desenvolvimento de lesões osteolíticas.<sup>19</sup> Além da sua capacidade osteoclástica indutiva, MIP-1 $\alpha$  e MIP-1 $\beta$  têm outras atividades biológicas que podem ser relevantes para as características clínicas de pacientes com mieloma múltiplo. De fato, estas quimoquinas têm sido sugeridas como potentes moduladores da hematopoese: MIP-1 $\alpha$  inibiu eritropoese precoce<sup>20</sup> e MIP-1 $\beta$  aumentou apoptose em células pré-B.<sup>21</sup> Portanto, MIP-1 $\alpha$  e  $\beta$  são quimoquinas pluripotentes que podem desempenhar papéis importantes na patogênese de várias características de MM, incluindo não somente lesões ósseas destrutivas, mas também a supressão da eritropoese, de linfopoese B e da produção de imunoglobulina.

### Formação óssea diminuída

Estudos histomorfométricos e indicadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea têm mostrado que, embora o número e função dos osteoclastos estejam aumentados em mieloma múltiplo, a principal diferença *in vivo* entre a presen-

ça e ausência de lesões líticas é que os osteoblastos são mais escassos e menos ativos em pacientes com lesões líticas. Nos estádios iniciais da doença, a formação óssea é aumentada, refletindo o acoplamento da reabsorção à formação. Entretanto, durante a progressão da doença, a formação óssea é diminuída e leva ao desacoplamento da reabsorção e formação, com perda óssea rápida.<sup>22</sup> Isto sugere que as células do mieloma podem primeiro estimular a função osteoblástica durante o início da doença e depois inibi-las, ou até ser tóxico para estas células durante a expansão óbvia do tumor. Poucas interações inibidoras entre osteoblastos e mieloma têm sido descritas até agora. Recentemente, Tian e cols.<sup>23</sup> relataram que as células do mieloma produzem uma proteína, denominada *dickkopf 1* (DKK1), que inibe o osteoblasto. De fato, a superexpressão de DKK1 em mieloma é associada com doença óssea lítica. Entretanto, experiências adicionais necessitam ser realizadas para confirmar estes dados.

### Avaliação da doença óssea do mieloma

Como as principais manifestações clínicas do mieloma são relacionadas com a doença óssea, é importante a avaliação do esqueleto. Várias técnicas têm sido utilizadas para esta avaliação. A detecção precoce de lesões com alto risco de fratura ou de compressão de medula espinhal pode levar à decisão de cirurgia profilática ou radioterapia. Além disso, a evolução da doença óssea é importante para a avaliação da resposta ao tratamento sistêmico.

Os estudos radiográficos convencionais continuam sendo universalmente utilizados na avaliação inicial de pacientes com mieloma múltiplo, considerados o padrão ouro. As radiografias mostram alterações ósseas, que consistem em lesões líticas em saca-bocado, osteoporose ou fraturas em 75% dos pacientes. Os locais mais frequentes de comprometimento são as vértebras, crânio, arcos costais, pelve e porção proximal do úmero e do fêmur.

A cintilografia óssea com tecnécio-99m, geralmente altamente sensível na detecção de metástases ósseas de câncer de mama e próstata, não apresenta a mesma sensibilidade em mieloma. Estudos comparativos têm demonstrado que as radiografias convencionais detectam mais lesões líticas (sensibilidade de 74%-82%) do que a cintilografia óssea (sensibilidade 37%-60%).<sup>24,25,26</sup>

A densitometria óssea (*dual-energy X-ray absorptiometry* = DEXA) tem sido utilizada em alguns centros por fornecer informações importantes em pacientes com osteoporose, permitindo avaliar risco de fraturas e resposta terapêutica.<sup>27</sup> A DEXA tem sido utilizada em alguns centros para avaliar as alterações da densidade óssea em pacientes com mieloma múltiplo em uso de bisfosfonatos.<sup>28</sup>

A ressonância magnética melhorou significativamente a avaliação de pacientes com mieloma. Além de ser útil na investigação de pacientes que apresentam dores ósseas

mas não apresentam alterações à radiografia convencional, permite avaliar a extensão da infiltração da medula óssea, auxiliando inclusive na avaliação da resposta ao tratamento.<sup>29</sup>

A tomografia computadorizada é altamente sensível para identificar lesões líticas do esqueleto, mesmo antes de serem visíveis à radiografia. Entretanto, não é usada de rotina devido à superioridade da ressonância magnética, além do fato de não alterar o estadiamento ou decisões terapêuticas quando utilizada além da radiografia.<sup>30</sup>

Embora a histomorfometria seja eficaz para avaliar a extensão da perda óssea, sua utilidade é limitada por ser um procedimento invasivo e pela heterogeneidade do comprometimento ósseo nestes pacientes.

Os marcadores de reabsorção óssea, como a piridinolina, deoxipiridinolina e o telopeptídeo do colágeno I N-terminal na urina, estão aumentados; enquanto os marcadores de formação óssea, como a osteocalcina e a fosfatase alcalina óssea, estão diminuídas no mieloma. A avaliação destes marcadores tem sido mais utilizada no âmbito de estudos clínicos.<sup>31</sup>

### Abordagem terapêutica

#### Radioterapia

As células do mieloma são sensíveis à radioterapia.<sup>32</sup> Esta modalidade de tratamento pode ser curativa para plasmocitoma solitário ósseo ou extramedular, embora a maioria destes pacientes possa evoluir para mieloma múltiplo.<sup>33</sup> Muitos pacientes com mieloma necessitam de radioterapia em algum momento do curso da doença, sendo freqüente a indicação em lesões que causam dores, obtendo boa resposta com a dose aproximadamente de 3000cGy, em 10 a 15 frações.<sup>34</sup> Em 10% a 20% dos pacientes com mieloma pode ocorrer compressão da medula espinhal, e o uso de corticosteróides e radioterapia pode evitar déficit neurológico permanente.

#### Cirurgia

A maioria dos centros que cuidam de pacientes com mieloma múltiplo encontra dificuldades nas recomendações para indicações cirúrgicas e relata que esta modalidade terapêutica é subutilizada nestes pacientes. A abordagem ortopédica da fratura patológica é diferente do tratamento da fratura traumática ou osteoporótica.

#### Fraturas vertebrais

O local mais freqüente de fraturas patológicas em pacientes com mieloma é o esqueleto axial. Na ausência de complicações específicas, como a instabilidade da coluna vertebral ou compressão da medula espinhal, o tratamento tem sido restrito ao controle da dor. Recentemente, algumas técnicas cirúrgicas têm sido desenvolvidas e utilizadas como outras opções para o tratamento de fratura vertebral sintomática, como a vertebroplastia e a cifoplastia.

A vertebroplastia é um procedimento radiológico

intervencionista para o tratamento de pacientes com compressão vertebral causada por osteoporose, metástases ou hemangioma.<sup>35</sup> Consiste na injeção percutânea de cimento ósseo (polimetilmetacrilato) dentro da vértebra. A principal indicação é para tratamento da dor. Num estudo com 37 pacientes com metástases ósseas e mieloma, a taxa de resposta para diminuição da dor foi de 97%.<sup>36</sup> Os principais riscos deste procedimento são o extravazamento do cimento e embolia pulmonar, porém estes riscos são baixos.<sup>37</sup>

A cifoplastia representa uma modificação da vertebroplastia que, além de estabilizar a vértebra e aliviar a dor, restaura o corpo vertebral à sua altura original. Isto é possível pela inserção de um balão inflável dentro do corpo vertebral, que pode criar uma cavidade dentro da qual o cimento ósseo pode ser introduzido. Num estudo que incluiu 18 pacientes com mieloma múltiplo, a cifoplastia foi segura e eficaz, com melhora importante da dor e função.<sup>38</sup>

As complicações da cifoplastia e vertebroplastia são similares, mas a frequência de extravazamento do cimento é mais baixa com a cifoplastia.<sup>39</sup> A cirurgia da coluna vertebral está indicada se houver evidência de instabilidade da coluna vertebral.<sup>40</sup> Em caso de compressão da medula espinhal, sem evidência de instabilidade vertebral, a radioterapia e corticosteróides são as melhores opções.<sup>40</sup>

### Fraturas de ossos longos

A incidência de fratura de ossos longos é relativamente baixa quando comparada às fraturas vertebrais em mieloma múltiplo, mas o impacto na qualidade de vida é importante, pois freqüentemente requer hospitalização e cirurgia para fixação.

Para pacientes com doença osteolítica em ossos longos, a cirurgia profilática deve ser considerada.<sup>41</sup> De uma forma geral, as fraturas patológicas deveriam ser consideradas como inevitáveis quando 50% ou mais da cortical estiver comprometida. Quando a erosão da cortical é inferior a 50%, a radioterapia pode ser indicada sem a fixação profilática, exceto quando ocorrer no colo do fêmur, onde para qualquer erosão da cortical deve ser considerada a indicação de cirurgia.

As fraturas do fêmur e úmero requerem na maioria das vezes a fixação com haste intramedular, seguida de radioterapia. Em caso de destruição óssea mais extensa, tanto do fêmur, como do úmero proximal, deve ser considerado o uso de endoprótese.<sup>42,43</sup>

### Bisfosfonatos

Equilibrar a reabsorção óssea é uma das formas de tratar as complicações do mieloma múltiplo. Os melhores inibidores da atividade osteoclástica são os bisfosfonatos, que são análogos sintéticos de pirofosfato inorgânico, nos quais o átomo de oxigênio central é substituído por átomo de carbono, para fazer a ligação P-C-P, que é responsável pela maior afinidade destes compostos pelo osso. As modifica-

ções destas ligações centrais para cadeias laterais aumentam a afinidade dos bisfosfonatos por hidroxiapatita e aumenta sua potência quanto à anti-reabsorção. Com relação à potência relativa dos bisfosfonatos, o ácido zoledrônico é da terceira geração e é o mais potente deles.<sup>44</sup>

Os bisfosfonatos são muito utilizados para controlar a hipercalcemia em pacientes com mieloma múltiplo. Estudos controlados por placebo, geralmente incluindo pacientes com mieloma múltiplo estágio III (Durie & Salmon), têm demonstrado que os bisfosfonatos, principalmente clodronato, pamidronato e ácido zoledrônico, contribuem para o controle da doença óssea a longo prazo.<sup>45-48</sup> Nestes estudos foi possível demonstrar uma redução da incidência de eventos esqueléticos, controle da hipercalcemia, diminuição das dores ósseas e melhorar a qualidade de vida do paciente.

*Clodronato* – Lahtinen e cols mostraram a redução do aparecimento de novas lesões líticas em pacientes com mieloma múltiplo que receberam clodronato oral por dois anos.<sup>45</sup> Em outro estudo, de McCloskey e cols, o uso de clodronato oral foi associado com diminuição na proporção de pacientes com hipercalcemia severa e redução das fraturas não vertebrais.<sup>47</sup>

*Pamidronato* – Em estudos clínicos incluindo pacientes com doença avançada e no mínimo uma lesão lítica, comparando o pamidronato e placebo, o número de eventos esqueléticos por ano e o tempo mediano para o primeiro evento esquelético foram reduzidos no grupo que recebeu pamidronato. As dores ósseas e a qualidade de vida foram significativamente melhores neste grupo também.<sup>46</sup>

*Ácido zoledrônico* – Em estudo clínico fase III, multicêntrico, aberto, duplo-cego, randomizado, para demonstrar a eficácia e segurança do ácido zoledrônico, em pacientes com mieloma múltiplo e câncer de mama metastático, foram incluídos 1.648 pacientes (510 pacientes com mieloma). Foram randomizados para receber ácido zoledrônico 4 mg ou 8 mg, ou 90 mg de pamidronato. Os pacientes que foram randomizados para receber ácido zoledrônico 8 mg foram interrompidos, devido à toxicidade renal. A análise dos resultados deste estudo demonstrou que o ácido zoledrônico (4 mg) foi, no mínimo, tão eficaz e seguro quanto o pamidronato (90 mg) na prevenção de complicações esqueléticas associadas ao mieloma múltiplo. As reações adversas foram comparáveis. O tempo de infusão do ácido zoledrônico (15 minutos) foi mais conveniente do que o do pamidronato (2 horas).<sup>48</sup> Rosen e cols demonstraram que o controle da hipercalcemia foi mais rápido e duradouro com o ácido zoledrônico quando comparado ao pamidronato.

Em estudos pré-clínicos, em modelos animal, é demonstrado que o ácido zoledrônico inibe a osteólise induzida pelo tumor. Estes efeitos foram associados com 31% a 35% de

redução da concentração plasmática de paraproteína e uma redução significativa do tumor ósseo. Foi demonstrada também uma redução da densidade de microvasos nas áreas do tumor, sugerindo que este bisfosfonato pode ser capaz de inibir a angiogênese.<sup>49</sup>

Os mecanismos responsáveis pelo efeito antimieloma ainda não foram bem estabelecidos. Há possibilidade de ocorrer por efeito direto nas células do mieloma ou por efeito indireto, isto é, a inibição da reabsorção óssea levaria a alterações do microambiente, tornando-o menos favorável à proliferação das células do mieloma.

### Cuidados com o uso dos bisfosfonatos

Devido à toxicidade renal dos bisfosfonatos, é importante o controle da função renal. É importante lembrar que a alteração renal que ocorre com o ácido zoledrônico causa disfunção tubular, enquanto com o pamidronato é mais freqüente a lesão glomerular, sendo importante neste caso o controle da albuminúria.<sup>50</sup>

Recentemente, vários trabalhos relataram a associação de osteonecrose avascular da mandíbula e/ou maxilar com o uso de bisfosfonatos. É descrito em pacientes com metástases ósseas, geralmente câncer de mama e mieloma múltiplo, recebendo principalmente bisfosfonatos intravenosos.<sup>51,52</sup> Este evento parece estar relacionado principalmente com a extração dentária e infecção. Para evitar e controlar esta complicação, é fundamental um exame bucal detalhado precocemente, e caso necessite de algum procedimento cirúrgico, este deve ser realizado antes do início do bisfosfonato. Manter uma boa higiene bucal é fundamental.<sup>53,54</sup>

### Duração do tratamento com bisfosfonato

Embora esta questão não tenha ainda sido respondida porque até o momento não há nenhum estudo clínico realizado com este objetivo, vários centros recomendam o uso de bisfosfonatos por no mínimo dois anos.<sup>40</sup> Entretanto, devido ao benefício dos bisfosfonatos na qualidade de vida e possivelmente na sobrevida de um subgrupo de pacientes, o médico deve decidir a duração ideal para cada paciente, levando em consideração os benefícios paliativos e efeitos colaterais dos bisfosfonatos.

## Sistema RANKL/OPG como alvo para novas drogas

### Inibidores de RANKL

O tratamento de ratos com doença óssea associado a mieloma múltiplo (ST2 e SCID-hu) com OPG recombinante ou RANK-Fc resultou numa redução significativa do número de lesões osteolíticas.<sup>55</sup> A análise histológica demonstrou que o tratamento com OPG ou RANK-Fc preservou parcialmente o volume ósseo e aumentou de forma significativa a densidade total da medula óssea. Além de inibir a progressão da doença óssea do mieloma, o tratamento com OPG ou RANK-Fc re-

sultou na redução da paraproteína plasmática, levantando a hipótese de que tenham um efeito antitumoral. Este efeito não foi direto, já que nem a OPG e nem RANK-Fc poderiam induzir a morte da célula do mieloma por si sós, mas na verdade dependiam de uma remodelação óssea diminuída. Os inibidores RANKL têm sido utilizados com sucesso no tratamento de metástases osteolíticas, dor óssea por tumor e hipercalcemia tumoral em vários modelos animais de malignidade não mielomatosas.<sup>56,57</sup> Entretanto, a massa óssea, número de lesões osteolíticas e sobrevida do paciente não têm sido avaliados. Essas observações sugerem que inibidores RANKL podem representar uma abordagem interessante e nova para o tratamento da doença óssea induzida pelo mieloma e várias doenças osteolíticas.

Estudo recente em 49 mulheres menopausadas com osteoporose confirmou a segurança e efeito anti-reabsorção de uma dose subcutânea de anticorpo monoclonal humano para RANKL (denosumabe).<sup>58</sup>

Estão em andamento estudos clínicos fase III, randomizado, duplo-cego, comparando ácido zoledrônico e denosumabe, incluindo pacientes com mieloma múltiplo.

### Inibidores MIP-1 $\alpha$

Como as quimoquinas MIP-1 $\alpha$  e  $\beta$  são fatores derivados de mieloma que aumentam a diferenciação e função osteoclástica, além de estarem envolvidos no desenvolvimento das características clínicas principais do mieloma, tais quais a anemia e hipogamaglobulinemia, a inibição da sua produção ou atividade pode ser um novo e poderoso alvo terapêutico. Tais inibidores poderiam vir de quimoquinas MIP-1 $\alpha$  que bloqueiam anticorpos ou seus receptores.<sup>59</sup>

## Conclusão

Os principais e mais freqüentes sintomas clínicos que atingem os pacientes com mieloma múltiplo estão relacionados com a destruição óssea. A avaliação da doença óssea através de exames radiológicos é fundamental.

A radioterapia está indicada principalmente para controle da dor e compressão da medula espinhal.

O tratamento ortopédico das fraturas patológicas e cirurgias profiláticas em fraturas de alto risco devem ser recomendados por equipe especializada. Nas fraturas vertebrais devem ser consideradas a vertebroplastia e a cifoplastia.

Os estudos clínicos em mieloma múltiplo demonstram que os bisfosfonatos devem ser utilizados em pacientes com doença óssea. Entretanto, muitos pontos, como o tempo de duração do tratamento, não estão claros.

O desenvolvimento de novos agentes como os inibidores RANKL e/ou inibidores MIP devem fornecer um alto interesse terapêutico na diminuição da reabsorção óssea e massa tumoral do mieloma.<sup>60</sup>

### Recomendações para o tratamento da doença óssea

- A radiografia convencional é o padrão ouro para a avaliação da doença óssea em mieloma múltiplo.
- A radioterapia é eficaz para controle da dor e na compressão da medula espinhal, mas deve ser usada o mínimo possível devido a toxicidade na medula óssea.
- Cirurgia ortopédica profilática deve ser considerada quando há alto risco de fratura.
- Considerar a vertebroplastia ou cifoplastia quando houver fratura compressiva de vértebra.
- Bisfosfonatos reduzem os eventos esqueléticos e devem ser utilizados. É importante o controle da função renal e boa higiene bucal.

#### Abstract

*The major clinical manifestation of multiple myeloma is related to osteolytic bone destruction. Bone disease can lead to pathologic fractures, spinal cord compression, hypercalcemia, and pain, and is a major cause of morbidity and mortality. These complications result from asynchronous bone turnover wherein increased osteoclastic bone resorption is not accompanied by a comparable increase in bone formation. The increase in osteoclast activity in myeloma is mediated by the release of osteoclast-stimulating factors. These factors are produced locally in the bone marrow microenvironment by cells of tumor and non-tumor origin. Bisphosphonates are specific inhibitors of osteoclastic activity and are effective in the treatment of hypercalcemia associated with malignancies and may reduce the development of skeletal complications. Recent studies have revealed that new molecules such as the receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK), its ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), and macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  are implicated in osteoclast activation and differentiation, while proteins such as dkkopf-1 inhibit osteoblastic bone formation. These new molecules seem to interfere not only with the biology of myeloma bone destruction but also with tumour growth and survival, creating novel targets for the development of new antimyeloma treatment. Recent studies with monoclonal antibodies to RANKL appear promising. The management of the bone disease in multiple myeloma include the bisphosphonates, radiotherapy and surgery. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):60-66.*

**Key words:** Multiple myeloma; bone disease; osteoclast activity; biphosphonates.

#### Referências Bibliográficas

1. Mundy GR, Bertoline DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986;13:291-299.
2. Kyle RA. Multiple myeloma, review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
3. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991;12(Suppl 1):S1-6.
4. Bataille R, Chappard D, Basle M. Excessive bone resorption in human plasmacytomas: direct induction by tumor cells in vivo. *Br J Haematol* 1995;90:721-724.
5. Kawano M, Yamamoto I, Iwato K, *et al.* Interleukin-1 beta rather than lymphotoxin as the major bone resorbing activity in human multiple myeloma. *Blood* 1989;73:1.646-1.649.
6. Ishimi Y, Mijaura C, Jin CH *et al.* IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990;145:3.297-3.303.
7. Bataille R, Barlogie B, Lu ZY *et al.* Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. *Blood* 1995;86:685-91.
8. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:195-210.
9. Lacey DL, Timms E, Tan HL, *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176.
10. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
11. Pearce RN, Sordillo EM, Yaccoby S, *et al.* Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:11.581-11.586.
12. Roux S, Meignin V, Quillard J, *et al.* RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa B) and RANKL expression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:86-92.
13. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 2001;98:3.527-3.533.
14. Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, *et al.* Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001;98:2.269-2.271.
15. Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, *et al.* Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. *Blood* 2001;98:3.534-3.540.
16. Yaccoby S, Pearce RN, Johnson CL, Barlogie B, *et al.* Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol* 2002;116:278-290.
17. Han JH, Choi SJ, Kurihara N, *et al.* Macrophage inflammatory protein-1 alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. *Blood* 2001;97:3.349-3.353.
18. Abe M, Hiura K, Wilde J, *et al.* Role macrophage inflammatory protein (MIP)-1 alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002;100:2.195-2.202.
19. Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ, *et al.* Dual effects of macrophage inflammatory protein-1[alpha] on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood. In press.*
20. Su S, Mukaida N, Wang J, *et al.* Inhibition of immature erythroid progenitor cell proliferation by macrophage inflammatory protein-1 alpha by interacting mainly with a C-C chemokine receptor, CCR1. *Blood* 1997;90:605-611.
21. Tsujimoto T, Lisukov IA, Huang N, *et al.* Plasma cell induce apoptosis of pre-B cells by interacting with bone marrow stromal cells. *Blood* 1996;87:3.375-3.383.
22. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, *et al.* Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest* 1991;88: 62-66.

23. Tian E, Zhan F, Walker R, *et al.* The role of the WNT-signaling antagonists DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2.483-2.494.
  24. Wahner H, Kyle RA, Beabout JW. Scintigraphic evaluation of the skeleton in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:739-746.
  25. Woolfenden JM, Pitt MJ, Durie BGM, *et al.* Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. *Radiology* 1980;134:723-728.
  26. Waxman AD, Siemsen JK, Levine AM, *et al.* Radiographic and radionuclide imaging in multiple myeloma: the role of gallium scintigraphy. *J Nucl Med* 1981;22:232-236.
  27. Abildgaard N, Brixen K, Kristensen JE, *et al.* Assessment of bone involvement in patients with multiple myeloma using bone densitometry. *Eur J Haematol* 1996;57:370-376.
  28. Berenson J, Webb I, Hennick K, *et al.* A phase II dose-ranging trial of single-agent pamidronate for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 1998;92: suppl 4.
  29. Mouloupoulos LA, Dimoupoulos MA, Alexanian R, *et al.* Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology* 1994; 193:441-446.
  30. Schreiman JS, Mcleod R, Kyle RA, *et al.* Multiple myeloma: evaluation by CT. *Radiology* 1995;154:483-486.
  31. Terpos E. Biochemical markers of bone metabolism in multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews* 2006;32 (suppl 1):15-19.
  32. Rowell NP, Tobias JS. The role of radiotherapy in the management of multiple myeloma. *Blood Rev* 1991;5:84-89.
  33. Adamietz IA, Schober C, Schulte RWM, *et al.* Radiother Oncol 1991;20:111-116.
  34. Rowell NP, Tobias JS. The role of radiotherapy in the management of multiple myeloma. *Blood Rev* 1991;5:84-89.
  35. Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002;8:194-206.
  36. Cotton A, Dewatre F, Cortet B, Assaker R, Leblond D, Dusquesnoy B, *et al.* Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996;200:525-530.
  37. Moreland DB, Landi MK, Grand W. Vertebroplasty: techniques to avoid complications. *Spine J* 2001;1:66-71.
  38. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *Cancer J* 2001;20:2.382-2.387.
  39. Phillips FM, McNally TA, Liberman IH, Truumees E. Does kyphoplasty reduce potential for extra-vertebral and intravascular polymethylmethacrylate leakage when compared with vertebroplasty? Proceedings of the NASS 16th Annual Meeting. *Spine J* 2002;2:19S.
  40. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132(4):410-51.
  41. Tillman RM. The role of the orthopaedic surgeon in metastatic disease of the appendicular skeleton. Working Party on Metastatic Bone Disease in Breast Cancer in the UK. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:1-2.
  42. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. *Clin Orthop* 1995;312:136-147.
  43. Gamron TA, Sim FH. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur. *Instr Course Lect* 2000;49:461-470.
  44. Green JR, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-750.
  45. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, *et al.* Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet* 1992;340:1.049-1.052.
  46. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:529-530.
  47. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, *et al.* A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998;100:317-325.
  48. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, *et al.* Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-387.
  49. Croucher PI, de Hendrik R, Perry MJ, *et al.* Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decrease osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increase survival. *J Bone Mineral Res* 2003;18:482-492.
  50. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:1-19.
  51. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;62(9):1.115-1.117.
  52. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93.
  53. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1.658-1.668.
  54. Ruggiero SL. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14.
  55. Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, *et al.* Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:3.534-3.540.
  56. Honore P, Luger NM, Sabino MA, *et al.* Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nature Med* 2000;5:521-528.
  57. Capparelli C, Kostenuik PJ, Morony S, *et al.* Osteoprotegerin prevents and reverses hypercalcemia in a murine model of humoral hypercalcemia of malignancy. *Cancer Res* 2000;60:783-787.
  58. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, *et al.* A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1.059-1.066.
  59. Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):106-115.
  60. Barillé-Nion S, Bataille R. New insights in the biology and treatment of myeloma-induced bone disease. American Society of Hematology Education Program Book 2003:255-260.
- O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.
- Avaliação: Co-editor e um revisor externo.  
Publicado após revisão e concordância do editor.  
Conflito de interesse: não declarado.
- Recebido: 25/11/2006  
Aceito: 05/01/2007