

BMJ Best Practice

Mieloma múltiplo

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

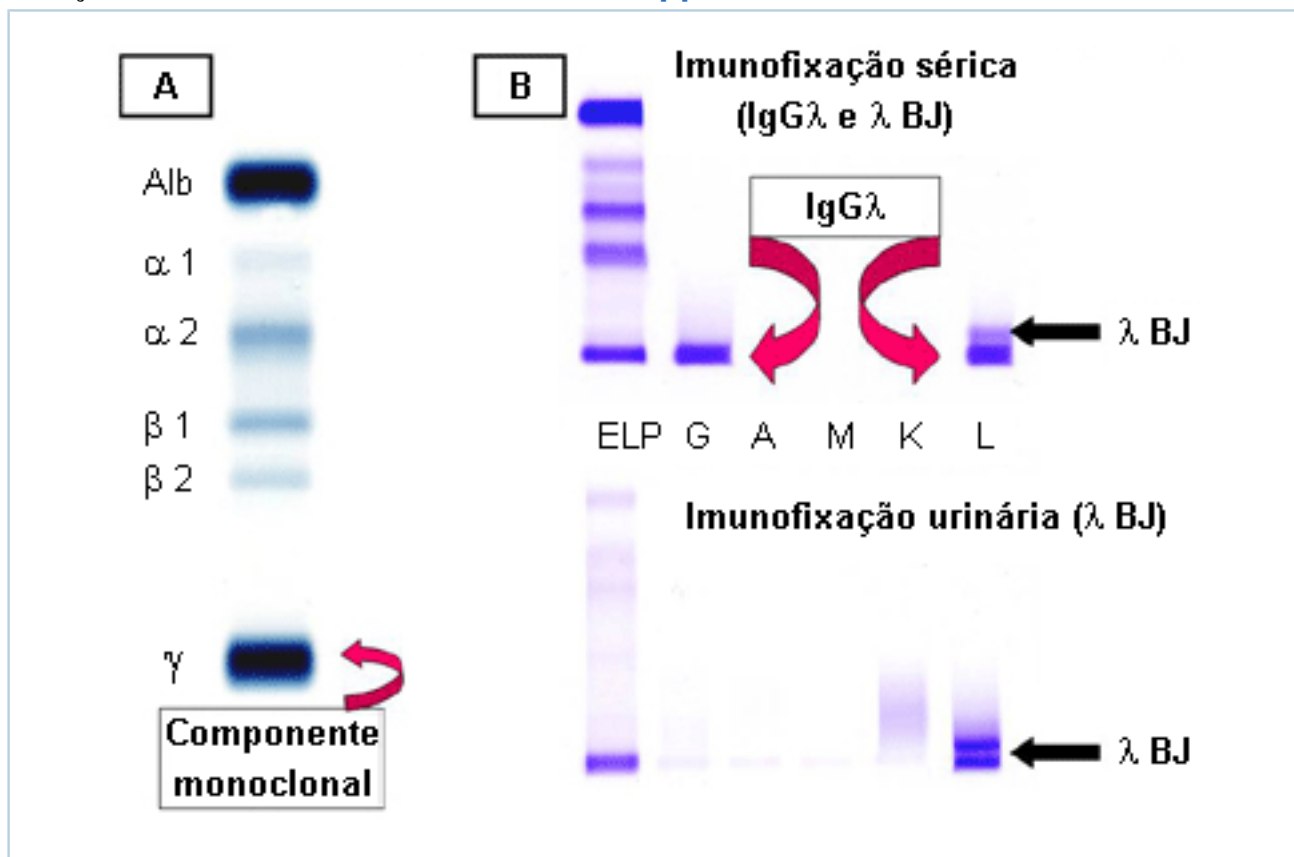
Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
Novidades	42
Acompanhamento	43
Recomendações	43
Complicações	43
Prognóstico	45
Diretrizes	47
Diretrizes de diagnóstico	47
Diretrizes de tratamento	47
Referências	50
Imagens	66
Aviso legal	72

Resumo

- ◇ Câncer hematológico caracterizado por proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, tipicamente associada com um componente monoclonal no soro e/ou urina.
- ◇ As características mais comuns de sua manifestação são dor óssea e anemia. A doença também pode ser identificada através da investigação de fadiga, infecções, hipercalcemia ou comprometimento renal.
- ◇ O diagnóstico é realizado por eletroforese de proteínas séricas ou urinárias, exame da medula óssea e radiografia de esqueleto.
- ◇ Agentes não-quimioterápicos estão substituindo o uso da quimioterapia convencional.
- ◇ Os pacientes mais jovens são candidatos à quimioterapia de alta dose e estratégias de transplantes autólogos.

Definição

O mieloma múltiplo (MM) é uma discrasia plasmocitária caracterizada por plasmócitos terminalmente diferenciados, infiltração da medula óssea por plasmócitos e pela presença de uma imunoglobulina monoclonal (ou fragmento de imunoglobulina) no soro e/ou urina.[1] [2] Geralmente está associado à doença óssea osteolítica, anemia e insuficiência renal.[2]



A: eletroforese de proteínas séricas mostrando o componente M. B: eletroforese de imunofixação de soro e de urina

Cortesia do Dr. M Murali e do Clinical Immunology Laboratory,
Massachusetts General Hospital; usado com permissão

Epidemiologia

Na Europa, a incidência do mieloma múltiplo (MM) é de 4.5 a 6.0 por 100,000 por ano, com uma mortalidade de 4.1 por 100,000 por ano.[7] A idade mediana no diagnóstico é de 72 anos na Europa.[7]

Nos EUA, o MM é a segunda neoplasia hematológica mais comum, sendo responsável por pelo menos 2% das mortes relacionadas com câncer.[8] [9] Estima-se que haverá 30,770 novos casos de MM e 12,770 mortes por MM nos EUA em 2018.[8] A idade mediana no diagnóstico é 69 anos nos EUA.[9]

Com base em casos entre 2010 e 2014, a incidência ajustada por idade de novos casos de mieloma entre negros e brancos foi 15.9 por 100,000 e 7.8 por 100,000, respectivamente.[9] Os valores comparáveis entre mulheres negras e mulheres brancas foram 11.4 por 100,00 e 4.6 por 100,000. Baixas taxas de incidência são relatadas em ilhéus da Ásia/Pacífico que moram nos EUA (4.7 por 100,000 [homens]) e em orientais (chineses, indianos, japoneses e filipinos).[9] [10]

Etiologia

Não se estabeleceu uma relação clara entre qualquer agente etiológico e o desenvolvimento de mieloma múltiplo. No entanto, evidências de estudos observacionais sugerem que a herança genética pode desempenhar um papel.[11] Estudos também sugeriram uma possível associação com a exposição à radiação ionizante e derivados de petróleo, mas não há evidência de causalidade.[12] [13] [14] [15]

Fisiopatologia

O mieloma múltiplo (MM) surge das células B pós-germinativas nos linfonodos, com rearranjo gênico da imunoglobulina (Ig), extensa hipermutação somática e switching de classe dos genes da IgH, sugerindo que os plasmócitos malignos foram submetidos a seleção dos antígenos.[16] As células do MM geralmente secretam Ig ou fragmentos de Ig no soro e na urina. Além disso, a produção normal de Ig é afetada, resultando em hipogamaglobulinemia relativa e predispondo os pacientes a infecções.

Várias anormalidades cromossômicas podem ser observadas no MM. A incidência de anormalidades cromossômicas varia dependendo do método de detecção. São comuns as anormalidades que envolvem a região 14q32, com os cromossomos parceiros nos loci gênicos que codificam fatores de crescimento e transcrição. Deleções do cromossomo 13 são predominantes com citogenética convencional e associadas a um prognóstico desfavorável.

Cinco translocações de IgH recorrentes foram relatadas no MM, incluindo os genes MMSET e FGFR3 (15%), ciclina D3 (2%), ciclina D1 (15%), c-maf (5%) e MAFB (2%), contribuindo para uma prevalência de cerca de 40%.[17] Todas as células tumorais do MM têm altos níveis de ciclina D1, D2 e D3, incluindo a gamopatia monoclonal de significância indeterminada, sugerindo um evento oncogênico unificador precoce.[18] Com base nos perfis de expressão gênica, foi proposta uma classificação molecular que categoriza os pacientes com base em 5 translocações principais e na superexpressão de ciclina D no MM.[19] [20] A patogênese do MM foi melhor esclarecida pelo sequenciamento profundo de genomas do MM, que identificou diversas mutações em genes envolvidos na tradução de proteínas e na transdução de sinais.[21]

Após a troca de classe no linfonodo, moléculas de adesão mediam o homing da medula óssea por células do mieloma e sua adesão às células estromáticas da medula óssea (CEMO) e à matriz extracelular. O papel das moléculas de adesão e do microambiente da medula óssea é fundamental para o crescimento, sobrevivência e resistência à quimioterapia das células tumorais. Além disso, essas ligações estimulam a secreção de citocinas pelas CEMO. A interleucina 6 e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 conferem uma vantagem em termos de crescimento e sobrevivência às células do MM, regulando as vias da proteína quinase ativada por mitógenos e da fosfatidilinositol-3 quinase/AKT quinase e ativando a janus quinase promotora da sobrevivência/transdutora de sinal e ativadora da via de transcrição. Citocinas como a proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1 alfa), o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta, e a Dickkopf-1 estimulam as osteoclastogênese e a atividade dos osteoclastos e impedem a formação de osteoblastos, causando doença osteolítica e hipercalcemia.

Classificação

O Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma (IMWG) atualizou os critérios para o diagnóstico do mieloma múltiplo.[3]

Gamopatia monoclonal não IgM de significância indeterminada (MGUS):

- Proteína monoclonal sérica (tipo não-IgM) <30 g/L
- Plasmócitos clonais da medula óssea <10%
- Ausência de dano ao órgão-alvo, como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (CRAB) ou amiloidose, que possa ser atribuída a um distúrbio proliferativo de plasmócitos.

MGUS IgM:

- Proteína monoclonal IgM sérica <30 g/L
- Infiltração linfoplasmocitária da medula óssea <10%
- Ausência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia ou outro dano de órgão-alvo que possa ser atribuído ao distúrbio linfoproliferativo subjacente.

MGUS de cadeia leve:

- Relação anormal entre cadeias leves livres (<0.26 ou >1.65)
- Aumento do nível da cadeia leve envolvida
- Não há cadeia pesada de Ig na imunofixação
- Ausência de dano ao órgão-alvo, como CRAB ou amiloidose, que possa ser atribuída a distúrbio proliferativo de plasmócitos.
- Plasmócitos clonais da medula óssea <10%
- Proteína monoclonal urinária < 500 mg/24 horas.

Mieloma múltiplo indolente:

- Ambos os critérios seguintes devem ser atendidos:
 - Proteína M (IgG ou IgA) no soro ≥ 30 g/L, ou proteína monoclonal urinária ≥ 500 mg/24 horas e/ou plasmócitos clonais da medula óssea 10% a 60%
 - Ausência de eventos definidores de mieloma múltiplo ou amiloidose.

Mieloma múltiplo:

- Plasmócitos clonais da medula óssea $\geq 10\%$ ou plasmacitoma ósseo ou extramedular comprovado com biópsia e um ou mais dos seguintes eventos:
 - Evidência de danos a órgãos-alvo que podem ser atribuídos a:
 - Hipercalcemia: cálcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) acima do limite superior do normal ou >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
 - Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per minute or serum creatinine >177 micromol/L (>2 mg/dL)
 - Anemia: valor da hemoglobina de >20 g/L abaixo do limite mínimo do normal, ou valor da hemoglobina <100 g/L
 - Lesões ósseas: uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia do esqueleto, tomografia computadorizada (TC) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT).

- Um ou mais dos seguintes biomarcadores de malignidades:
 - Porcentagem de plasmócito clonal de medula óssea $\geq 60\%$
 - Relação ≥ 100 entre a cadeia leve sérica livre envolvida:não-envolvida
 - >1 lesão focal (cada ≥ 5 mm) em estudos de RNM.

Prevenção secundária

Os pacientes devem ser vacinados contra pneumonia e gripe. Deve-se manter boa hidratação para evitar complicações renais. O uso de anti-inflamatórios não esteroides deve ser minimizado, deve-se evitar o uso de corantes de contraste em exames radiológicos e as infecções devem ser tratadas prontamente. Os bifosfonatos podem ser usados para prevenir complicações relacionadas com o osso, incluindo fratura patológica.[155] O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.[155] [156] Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos fase III do denosumabe em pacientes com neoplasias malignas avançadas que envolviam os ossos.[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 60 anos, previamente saudável, apresenta dorsalgia há 2 a 3 meses. Nas últimas 3 semanas, ele desenvolveu tosse e fadiga crescente. O exame físico revela evidência de pneumonia e a radiografia mostra lesões osteolíticas. Os dados laboratoriais revelam anemia associada à presença de uma proteína monoclonal.

Caso clínico #2

Uma mulher de 45 anos se apresenta no pronto-socorro com náuseas, vômitos e confusão mental. Ela tem história de 6 meses de lombalgia e dor ciática crescente nas últimas 2 semanas. No exame físico a paciente se mostra pálida e desidratada, com dor óssea à palpação na região lombar. O exame neurológico revela reflexo plantar extensor no lado esquerdo, com força intacta em todos os grupos musculares e articulações. A ressonância magnética revela uma fratura por compressão da L5. Essa doença está relacionada a hipercalcemia e insuficiência renal.

Outras apresentações

Os sintomas de dor óssea e anemia continuam sendo as características de apresentação mais comuns, afetando 60% a 70% dos pacientes.[4] [5] Outras características incluem insuficiência renal, hipercalcemia e sintomas associados a infecção.[4] [5] [6] Proteínas monoclonais anormais às vezes são vistas em pacientes assintomáticos onde a eletroforese de proteínas é feita por causa de aumento nas frações de globulina.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na presença de critérios bem definidos que ajudam a distinguir o mieloma múltiplo (MM) de outras discrasias plasmocitárias e neoplasias malignas de células B associadas à produção de para-proteínas.[3] A investigação diagnóstica inicial inclui história completa e exame físico, com os testes diagnósticos mais importantes decisivos fornecendo o diagnóstico definitivo.[29] [7]

Exame físico clínico

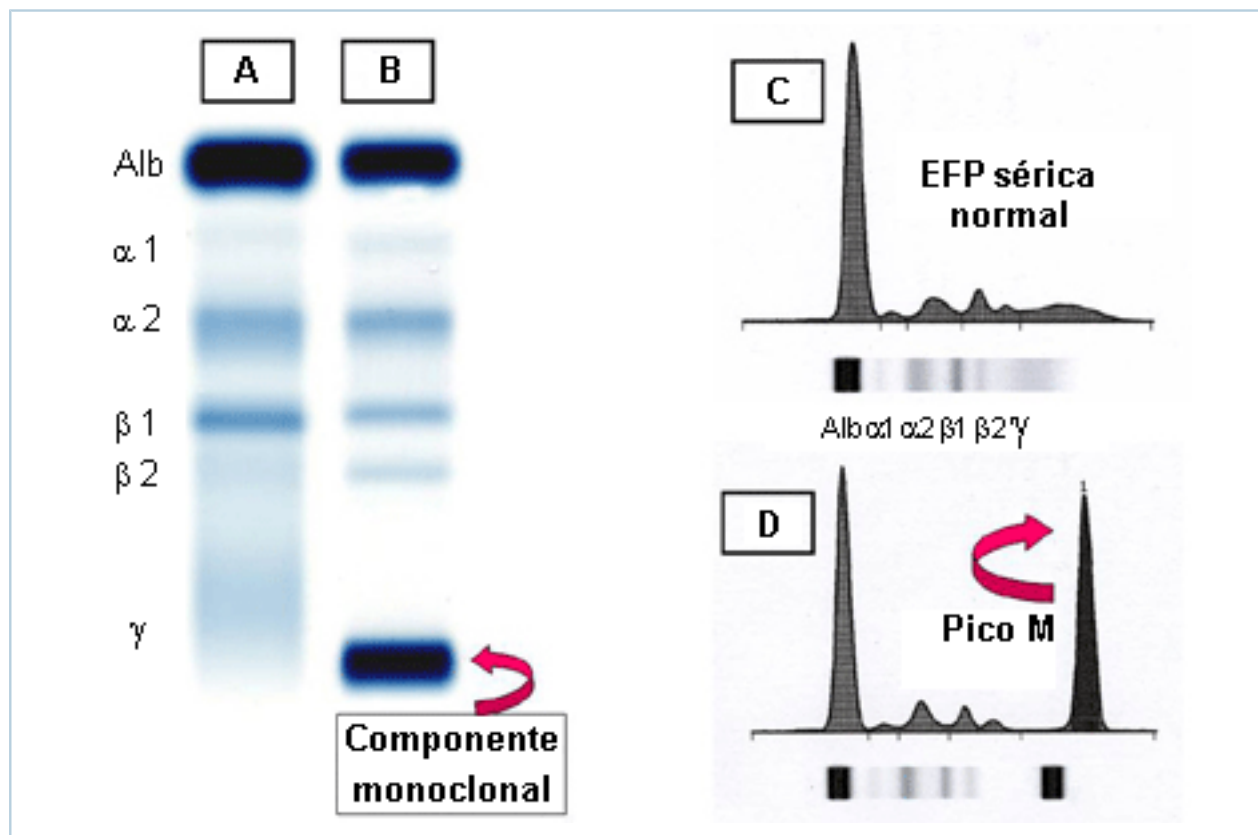
Geralmente, os sintomas iniciais são inespecíficos e resultam de lesões em órgãos-alvo causadas pela infiltração de células tumorais do MM e/ou pela paraproteinemia associada. Os sintomas de dor óssea e anemia continuam sendo as características de apresentação mais comuns, afetando 60% a 70% dos pacientes.[4] [5] Outras características incluem insuficiência renal, hipercalcemia e sintomas associados a infecção.[4] [5] [6]

Investigação inicial

Os testes que devem ser solicitados inicialmente incluem um hemograma completo com diferencial e contagem plaquetária, ureia, creatinina sérica e eletrólitos séricos, cálcio sérico e albumina, uma radiografia do esqueleto e aspirado e biópsia de medula óssea. Os testes decisivos no processo de

diagnóstico são a eletroforese sérica e/ou urinária, ensaio de cadeias leves livres no soro, radiografia do esqueleto e diagnóstico tecidual baseado em biópsia da medula óssea ou em uma biópsia de plasmocitoma.[3] [7] [29]

[Fig-2]



A: soro normal. S: mieloma múltiplo mostrando o componente M na região gama.

C: traçado densitométrico de A mostrando as 5 zonas da eletroforese em agarose de alta resolução. D: densitometria do componente M de B, denominado pico M

Cortesia do Dr. M Murali e do Clinical Immunology Laboratory,
Massachusetts General Hospital; usado com permissão

Marcadores bioquímicos

Mais de 90% dos pacientes apresentam um componente monoclonal no soro/urina. Com a disponibilidade do ensaio de cadeias leves livres no soro, o MM não-secretor e também o oligossecrator podem ser facilmente diagnosticados.[30] [31] Às vezes são observadas proteínas monoclonais anormais em pacientes assintomáticos devido ao aumento das frações de globulina.

Exames por imagem

O estudo de imagem para avaliar a doença óssea é essencial em todos os pacientes com suspeita de MM, pois as lesões osteolíticas são comuns no MM.[3] Uma radiografia do esqueleto é a abordagem convencional, mas a tomografia computadorizada (TC) de baixa dose do corpo inteiro se mostrou mais sensível do que a radiografia na detecção das lesões líticas e deve ser a primeira abordagem, se estiver disponível.[32] Se a radiografia do esqueleto e/ou a TC forem negativas, mas ainda houver suspeita quanto a MM, então deve ser realizada a ressonância magnética (RNM) do corpo inteiro.[33] [34] A RNM consegue detectar lesões focais e infiltração de medula óssea.

Na classificação do Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma, o uso da TC e RNM (junto com a radiografia convencional) é permitido na avaliação inicial do MM.[3] A RNM também pode ter valor prognóstico em pacientes assintomáticos, pois a presença de lesões focais é um forte indicador de progressão para MM sintomático.[35] Outras modalidades de imagem que podem ser usadas para examinar as lesões ósseas incluem tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (FDG-PET) e FDG-PET-CT; esta última é particularmente útil durante o acompanhamento do tratamento, já que pode detectar lesões ativas e ajudar com o prognóstico.[36]

Aspirado e biópsia de medula óssea

É importante verificar a presença de anticorpo monoclonal de plasmócitos na medula óssea para confirmar o diagnóstico de MM. Biópsia e aspirado de medula óssea ajudam a diferenciar MM de gamopatia monoclonal de significado indeterminado e plasmacitoma solitário.

[Fig-4]

[Fig-5]

Indicadores prognósticos

O aumento da creatinina indica comprometimento renal, que é relatado em até 50% dos pacientes e está associado a um prognóstico desfavorável.[4] [37]

Outros testes prognósticos a serem solicitados inicialmente incluem a proteína C - reativa, lactato desidrogenase e beta2-microglobulina e albumina séricas. A beta2-microglobulina sérica se correlaciona com estágios clínicos no sistema de estadiamento de Durie Salmon, sendo considerado o fator mais importante para a estimativa da sobrevida.[38] No entanto, os níveis de albumina sérica combinados com níveis de beta2-microglobulina demonstraram capacidade para melhorar a significância prognóstica e agora constituem a base do sistema internacional de estadiamento.[39] Análise Citogenética e análise de hibridização por fluorescência in situ têm implicações terapêuticas e prognósticas. Pacientes com del13, del17p ou anormalidades cromossômicas, como t(4;14) ou t(14;16), não respondem aos regimes de quimioterapia convencionais e têm um prognóstico desfavorável; no entanto, alguns novos agentes terapêuticos podem superar estas características prognósticas negativas.[40] [41] [42]

Fatores de risco

Fortes

gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS)

- O risco de progressão da MGUS para mieloma múltiplo (MM) ou doenças relacionadas é de aproximadamente 1% a cada ano. A concentração inicial de proteína monoclonal sérica é um importante preditor da progressão aos 20 anos.[22] [23]
- Outros fatores prognósticos independentes que influenciam a transformação da MGUS incluem: 1) proteína monoclonal IgA ou IgM; 2) Plasmocitose de medula óssea >5%; 3) proteinúria de Bence Jones; 4) diminuição de imunoglobulinas policlonais séricas; 5) velocidade de hemossedimentação elevada.[24] [25]

relação anormal entre cadeias leves livres

- Uma relação anormal entre cadeias leves livres (razão kappa/lambda ≤ 0.26 ou ≥ 1.65) é um poderoso indicador prognóstico de progressão para MM.[26]

Fracos

história familiar de MM

- Existem relatos de famílias com 2 ou mais indivíduos afetados.[27]
- Um estudo realizado pelo International Multiple Myeloma Consortium mostrou um maior risco de MM em pacientes com um parente de primeiro grau portando de qualquer câncer linfo-hematopoiético, especialmente o MM.[11] A associação positiva entre risco de MM e ter um parente em primeiro grau com MM foi mais evidente entre os homens e os afro-americanos.

exposição à radiação

- Um grande estudo epidemiológico entre trabalhadores da indústria nuclear mostra uma associação significativa limítrofe entre MM e exposição prolongada a doses baixas de radiação ionizante.[12]

exposição a derivados de petróleo

- Vários relatos sugerem uma associação entre MM e exposição a benzeno. Entretanto, não existe evidência científica de uma relação causal entre o risco de desenvolvimento de MM e exposição a derivados de petróleo.[13] [14] [15] [28]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

anemia (comum)

- Ocorre em 60% a 70% dos pacientes.[4] [5]

dor óssea (comum)

- Tipicamente localizada nas costas. Ocorre em 60% a 70% dos pacientes.[4] [5]

gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) (incomum)

- A MGUS geralmente é uma descoberta acidental durante um rastreamento geral. A incidência anual relatada de MGUS varia de 9 a 164 por 100,000.[44] A MGUS progride para MM em uma taxa de 1% ao ano, aproximadamente.[22] [23]

Outros fatores de diagnóstico

infecções (comum)

- Ocorrem em 10% dos pacientes.[43]

fadiga (comum)

- Decorrente da anemia ou hipercalemia.

comprometimento renal (comum)

- Ocorre em até 50% dos pacientes e está associada a um mau prognóstico.[4] [37]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
eletroforese de proteínas séricas/urinárias <ul style="list-style-type: none"> • Teste de diagnóstico para MM;^[3] importante também como exame de acompanhamento para verificar a resposta à terapia. • Negativo (ou seja, ausência de proteínas monoclonais detectáveis) em 1% a 5% dos pacientes com MM. Estes pacientes são definidos como tendo MM não-secretor.^[30] 	<p>pico de paraproteína (imunoglobulina G [IgG] >35 g/L [>3.5 g/dL] ou imunoglobulina A [IgA] >20 g/L [>2.0 g/dL] e excreção de cadeias leves >1 g/dia); hipogamaglobulinemia</p>
radiografia do esqueleto <ul style="list-style-type: none"> • Os estudos de imagem são essenciais em todos os pacientes com suspeita de MM.^[3] Uma radiografia do esqueleto é a abordagem convencional, mas modalidades de imagem mais sensíveis (por exemplo, a tomografia computadorizada de baixa dose do corpo inteiro ou RNM) podem ser usadas primeiro, se estiverem disponíveis.^{[3] [32]} 	<p>osteopenia, lesões osteolíticas, fraturas patológicas</p>
tomografia computadorizada de baixa dose do corpo inteiro (WBLD-TC) <ul style="list-style-type: none"> • Os estudos de imagem são essenciais em todos os pacientes com suspeita de MM.^[3] a WBLD-TC é mais sensível na detecção de lesões císticas em comparação com a radiografia convencional e, portanto, deve ser a primeira abordagem quando estiver disponível.^[32] Lesões positivas na WBLD-CT são consideradas aquelas com diâmetro de 5 mm ou mais.^[32] 	<p>lesões osteolíticas (≥ 5 mm de diâmetro), fraturas patológicas</p>
técnica de detecção de cadeias leves livres no soro <ul style="list-style-type: none"> • Exames diagnósticos e de acompanhamento para o MM não secretor.^{[3] [30] [31]} 	<p>concentrações elevadas de cadeias leves livres no soro</p>
aspirado e biópsia de medula óssea <ul style="list-style-type: none"> • Teste diagnóstico para MM.^[3] • Ajuda a diferenciar MM de gamopatia monoclonal de significância indeterminada e plasmocitoma solitário. ^[Fig-6] 	<p>infiltração monoclonal de plasmócitos na medula óssea ≥10%</p>
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> • A hipercalcemia está presente em até 30% dos pacientes.^{[4] [5]} 	<p>hipercalcemia</p>
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Anemia normocítica e normocrômica, presente em 60%-70% dos pacientes.^{[4] [5]} 	<p>anemia</p>
creatinina, ureia <ul style="list-style-type: none"> • Comprometimento renal presente em até 50% dos pacientes e está associado a um prognóstico desfavorável.^{[4] [37]} 	<p>insuficiência renal (creatinina >176 mmol/L [>2 mg/dL])</p>

Exame	Resultado
microglobulina beta-2 sérica <ul style="list-style-type: none"> A beta2-microglobulina sérica se correlaciona com estágios clínicos no sistema de estadiamento de Durie Salmon, sendo considerado o fator mais importante para a estimativa da sobrevida.[38] No entanto, os níveis de albumina sérica combinados com níveis de beta2-microglobulina demonstraram capacidade para melhorar a significância prognóstica e agora constituem a base do sistema internacional de estadiamento.[39] O MM de Estágio I é definido por beta2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L (< 0.35 mg/dL) em combinação com albumina sérica ≥35 g/L (≥3.5 g/dL).[39] O Estágio III é definido por beta2-microglobulina sérica ≥5.5 mg/L (≥0.55 mg/dL).[39] 	< 3.5 mg/L (< 0.35 mg/dL) e ≥5.5 mg/L (≥0.55 mg/dL)
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de albumina sérica combinados com níveis de beta2-microglobulina demonstraram capacidade para melhorar a significância prognóstica e agora constituem a base do sistema internacional de estadiamento.[39] O MM de Estágio I é definido por albumina sérica ≥35 g/L (≥3.5 g/dL) em combinação com beta2-microglobulina sérica < 3,5 mg/L (< 0.35 mg/dL).[39] 	≥35 g/L (≥3.5 g/dL)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
RNM do corpo inteiro <ul style="list-style-type: none"> Os estudos de imagem são essenciais em todos os pacientes com suspeita de MM.[3] Se a radiografia do esqueleto e/ou a TC forem negativas, mas ainda houver suspeita quanto a MM, então deve ser realizada a RNM do corpo inteiro.[33] [34] A RNM é mais sensível do que a radiografia do esqueleto. A presença de lesões focais na RNM é um forte indicador de progressão para MM sintomático.[35] 	>1 lesão focal em estudos de RNM; infiltração de medula óssea
Tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (FDG-PET)/FDG-PET-CT <ul style="list-style-type: none"> Mais sensível que as radiografias de esqueleto.[36] A FDG-PET-CT é particularmente útil durante o acompanhamento, pois pode detectar lesões ativas e ajudar com o prognóstico.[36] 	doença óssea e infiltração da medula óssea
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> A elevação indica doença mais extensa e está associada a um prognóstico mais desfavorável. 	concentração elevada ou crescente de proteína C-reativa
lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> Níveis mais altos indicam doença mais extensiva. 	idade ≤60: 1.67-3.17 microkat/L (100-190 unidades/L); idade > 60: 1.84-3.51 microkat/L (110-210 unidades/L)

Exame	Resultado
citogenética e fluorescência na análise de hibridização in situ <ul style="list-style-type: none"> • Teste prognóstico com implicações terapêuticas. • Pacientes com del13, del17p ou anormalidades cromossômicas, como t(4;14) ou t(14;16), não respondem aos regimes de quimioterapia convencionais e têm um prognóstico desfavorável; no entanto, alguns novos agentes terapêuticos podem superar esses recursos de prognósticos negativos.[40] [41] [42] 	del13, del17p, t(4;14), t(14;16), trissomias ou monossomias cromossômicas

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado	<ul style="list-style-type: none"> • Doença assintomática. Ausência de danos em órgãos-alvo (lesões ósseas, anemia, hipercalcemia, disfunção renal).[24] 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia da medula óssea revela <10% de plasmócitos monoclonais. Componente monoclonal na eletroforese sérica <30 g/L, sem proteinúria.[45]
Plasmacitoma solitário	<ul style="list-style-type: none"> • Dor óssea localizada ou edema dos tecidos moles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de plasmocitose monoclonal na biópsia da lesão (osso ou tecidos moles), sem evidência de plasmócitos na biópsia da medula óssea. Nenhuma outra lesão osteolítica presente em radiografias de esqueleto, exceto a lesão do diagnóstico.
Macroglobulinemia de Waldenström	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de dor óssea. Frequentemente apresenta sintomas de hiperviscosidade, como sangramento da mucosa e anormalidades neurológicas, oculares e cardiovasculares. Também apresentam organomegalia e linfadenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eletroforese de proteínas séricas mostra imunoglobulina M (IgM) >30,000 mg/L (30 g/dL). Presença de linfócitos ou linfócitos plasmocitoides na biópsia da medula óssea e radiografias de esqueleto negativas. Os pacientes podem apresentar evidência de viscosidade sérica aumentada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Amiloidose	<ul style="list-style-type: none"> Fadiga e perda de peso são sintomas comuns. A hepatomegalia e a macroglossia ocorrem em mais de 30% dos pacientes, e a insuficiência renal ocorre em 50% dos pacientes. Algumas outras características manifestadas são: possível síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão ortostática, síndrome do túnel do carpo e neuropatia periférica. 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão com biópsia da medula óssea mostrando menos de 5% de plasmócitos monoclonais.
Doença das cadeias pesadas	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas mais comuns manifestados são cansaço, fadiga e febre, associados com linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizada pela presença de uma porção da cadeia pesada de Ig no soro, na urina ou em ambos. Também associada à presença de infiltrado linfoplasmocitário na medula.
Linfoma não Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas manifestados podem incluir febre, sudorese noturna e perda de peso. Os sinais manifestados da doença são aumento de baço e linfonodos. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia de linfonodo é diagnóstica. Pode ocorrer infiltrado linfocítico na medula óssea. A citometria de fluxo sanguíneo periférico pode indicar linfocitose clonal.

Critérios de diagnóstico

Sistema de estadiamento de Durie e Salmon^[38]

Sistema de classificação amplamente utilizado, baseado principalmente na carga tumoral.

Estádio I: todos os critérios a seguir:

- Valor de hemoglobina >100 g/L (>10 g/dL)
- Valor de cálcio sérico normal ou ≤3.0 mmol/L (≤12 mg/dL)
- Radiografia óssea: estrutura óssea normal ou somente plasmacitoma ósseo solitário
- Baixa taxa de produção do componente M (valor de IgG <50 g/L [<5 g/dL]; valor de IgA <30,000 mg/L [<3 g/dL]; proteína de Bence Jones <4 g/24 horas).

Estádio II: não estágio I nem III

Estádio III: 1 ou mais dos seguintes:

- Valor de hemoglobina <85 g/L (<8.5 g/dL)

- Valor sérico de cálcio >3.0 mmol/L (>12 mg/dL)
- Lesões ósseas líticas avançadas (>3)
- Alta taxa de produção do componente M (valor de IgG >70 g/L [>7 g/dL]); valor de IgA $>50,000$ mg/L [>5 g/dL]; proteína de Bence Jones (>12 g/24 horas).

Os pacientes ainda são subclassificados em A ou B:

- A: função renal relativamente normal (valor de creatinina sérica <176.8 micromoles/L [<2.0 mg/dL])
- B: função renal relativamente normal (valor de creatinina sérica ≥ 176.8 micromol/L [≥ 2.0 mg/dL]).

Novo sistema internacional de estadiamento (ISS) do mieloma múltiplo[39]

Este sistema de classificação é fácil e baseado em parâmetros laboratoriais prontamente disponíveis (ou seja, níveis séricos de beta 2-microglobulina e albumina). Os estágios estão relacionados à sobrevida nos 3 subgrupos:

- Estágio I: beta-2-microglobulina <3.5 mg/L (<0.35 mg/dL) e albumina ≥ 35 g/L (≥ 3.5 g/dL)
- Estádio II: não estágio I nem III
- Estágio III: beta-2-microglobulina ≥ 5.5 mg/L (≥ 0.55 mg/dL).

Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (RISS)[46]

Esse sistema de classificação revisado foi adotado pelo Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma (International Myeloma Working Group, IMWG). O RISS propõe três estágios da doença, combinando a ISS com anormalidades citogenéticas de alto risco ou níveis elevados de lactato desidrogenase:

- Estágio I: beta-2-microglobulina <3.5 mg/L (<0.35 mg/dL), albumina ≥ 35 g/L (≥ 3.5 g/dL), ausência de citogenética de alto risco e níveis séricos normais de lactato desidrogenase
- Estádio II: não estágio I nem III
- Estágio III: beta2-microglobulina ≥ 5.5 mg/L (≥ 0.55 mg/dL) e citogenética de alto risco $t(4;14)$, $t(14;16)$ ou $del(17p)$, ou níveis séricos elevados de lactato desidrogenase.

Abordagem passo a passo do tratamento

Entre 5% e 10% dos pacientes com mieloma múltiplo (MM) apresentam evolução indolente, sem sintomas ou danos a órgãos-alvo, e não necessitam de terapia imediata; o início do tratamento nesses pacientes pode ser adiado até o surgimento de doença ativa. No entanto, se o paciente apresentar MM ativo, a indicação é que o tratamento se inicie no momento em que é feito o diagnóstico. O objetivo do tratamento é induzir a remissão e prolongar a sobrevivência do paciente preservando sua qualidade de vida. Todos os pacientes são submetidos a terapia de indução antitumoral. A idade e as comorbidades determinam se um paciente é candidato à terapia de alta dose e ao transplante de células-tronco (TCT).^{[47] [48]}

Candidatos a transplante

Terapia de indução:

- Regimes convencionais utilizados como terapia de indução inicial combinam quimioterapia e agentes não-quimioterápicos. No entanto, regimes contendo agentes somente não-quimioterápicos agora estão substituindo os regimes convencionais baseados em quimioterapia devido ao seu perfil de eficácia e tolerabilidade melhores.^{[49] [50]}
- Os regimes baseados na quimioterapia convencional incluem: bortezomibe mais ciclofosfamida e dexametasona (DPV); bortezomibe + doxorrubicina + dexametasona (MAM); e vincristina mais doxorrubicina mais dexametasona (DV).^{[51] [52] [53]}
- Regimes de não-quimioterapia usam dexametasona em combinação com um ou mais dos seguintes agentes: talidomida, lenalidomida ou bortezomibe.^{[49] [54] [55] [56]} Regimes de dois medicamentos combinando dexametasona com talidomida, lenalidomida ou bortezomibe induzem mais de 60% de taxa de resposta sem maiores toxicidades.^{[57] [58] [59] [60]} Os regimes de três medicamentos incluem bortezomibe mais talidomida mais dexametasona (VTD) e lenalidomina mais bortezomibe mais dexametasona (RVD). Maiores taxas de resposta completa podem ser conseguidas com regimes de três medicamentos em comparação com os regimes de dois medicamentos.^[61] Em estudos clínicos, VTD e RVD demonstraram taxas de resposta de 75% a 90% (até 50% ade taxa de resposta completa) com boa tolerabilidade.^{[60] [62] [63] [64] [65] [66]} O VTD também tem demonstrado taxa de resposta global significativamente maior em comparação com o regime de quimioterapia com base em VCD (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona).^[67] Outro regime de não-quimioterapia de três medicamentos usa carfilzomib além de lenalidomida mais dexametasona (KRD). Este regime tem uma taxa de resposta boa quando utilizado para terapia de indução, mas atualmente é indicado apenas para pacientes que sofreram recidiva.^[68]
- Se os pacientes não respondem à terapia inicial de indução, pode-se tentar uma combinação ou esquema diferente.
- As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado. No caso de regimes contendo talidomida e lenalidomida, é altamente recomendada a administração de terapia anticoagulante profilática, com HBPM ou aspirina.^{[69] [70]}
- O conjunto ideal de células-tronco em um curto período de tempo pode ser conseguido combinando o inibidor de CXCR4 plerixafor com fator estimulante de colônia de granulócitos.^{[71] [72]}

Esquemas condicionantes:

- Esquemas condicionantes anteriores ao transplante são baseados em agentes alquilantes em alta dose, como melfalana, devido ao seu efeito dependente da dose.[73] Melfalano em altas doses, seguido pelo transplante de células-tronco autólogas é o tratamento padrão em pacientes elegíveis para transplante, recém-diagnosticados.[74] Isto foi confirmado por estudos clínicos aleatorizados comparando melfalano em altas doses, seguido por TCT autólogo e terapia de consolidação, tanto com regimes baseados em quimioterapia (por exemplo, ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona [CRD]) quanto com regimes não baseados em quimioterapia (por exemplo, lenalidomida, bortezomibe, dexametasona [RVD]).[75] [76] O melfalano em altas doses, seguido por TCT autólogo também mostrou melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global em comparação com melfalano + prednisolona + lenalidomida (MPR).[77]
- Os efeitos adversos relacionados com a terapia de alta dose incluem anemia, neutropenia, trombocitopenia e aumento do risco de infecção.

Transplante de células-tronco

- As opções incluem TCT autólogo ou alogênico, simples ou duplo (em tandem).
- O transplante autólogo simples atinge 40% de taxa de remissão completa, mas a duração mediana de resposta é de apenas 2-3 anos.[78] Pacientes podem sofrer um segundo procedimento de transplante se não for atingida uma resposta completa ou uma resposta parcial muito boa resposta; transplante autólogo duplo aumenta a taxa de resposta e duração em um subconjunto de pacientes.[78] [79] O risco de mortalidade com transplante autólogo é <1%.[80] Os pacientes com recidiva após o transplante autólogo e que são elegíveis para terapia intensiva podem beneficiar da quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de salvamento.[81]
- O transplante alogênico possibilita sobrevida livre de doença de longa duração em alguns pacientes, mas a taxa de mortalidade associada ao transplante é alta. A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica pode complicar as estratégias de transplante alogênico. O transplante alogênico só deve ser realizado em centros especializados ou em ensaios clínicos, se um doador compatível estiver disponível.[82]

Pacientes não candidatos a transplante

Os pacientes mais velhos (idade >65-70 anos), frágeis e/ou com certas comorbidades, deficiências ou disfunção orgânica (por exemplo, cardíaca, pulmonar, hepática, gastrointestinal, renal) geralmente são inadequados para o transplante.[83] Este grupo de pacientes pode ser gerenciado com uma série de regimes medicamentosos diferentes.[83] Não há um consenso universal sobre qual regime deve ser usado primeiramente para a terapia de indução nestes pacientes; portanto, as decisões de tratamento devem levar em consideração a idade do paciente, a capacidade funcional e os riscos associados a cada regime.[83]

Os regimes recomendados para os candidatos não elegíveis para transplante incluem:[7] [29]

- Melfalano + prednisolona + talidomida
- Bortezomibe + melfalano + prednisolona
- Bortezomibe + melfalano + prednisolona + daratumumabe
- Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona
- Lenalidomida + dexametasona
- Talidomida + dexametasona.

Estes regimes são facilmente administrados, com a maioria dos medicamentos sendo oral e não induzindo citopenia profunda ou longa, evitando a necessidade de apoio de transfusão.

Melfalano + prednisolona + talidomida (MPT) muitas vezes é o regime preferencial para pacientes que não são candidatos para transplante; estudos têm demonstrado taxas de resposta de até 76%, que se traduzem em benefício de sobrevida livre de eventos.[\[84\]](#) [\[85\]](#) [\[86\]](#) [\[87\]](#) [\[88\]](#) [\[89\]](#)

Bortezomibe + melfalano + prednisolona (VMP) melhorou as taxas de resposta (até 71%), com sobrevida global significativamente prolongada, em comparação com melfalano + prednisolona (MP) sozinha (um regime anteriormente considerado o tratamento padrão para estes pacientes).[\[90\]](#) Combinar o daratumumabe (um anticorpo monoclonal anti-CD38) com VMP melhorou a sobrevida livre de progressão em comparação com o VMP isoladamente.[\[91\]](#) Em um ensaio randomizado, o VMP seguido por lenalidomida + dexametasona em baixas doses, em um esquema sequencial ou alternado, demonstrou-se altamente eficaz e tolerável nos pacientes idosos não elegíveis para transplante.[\[92\]](#) O bortezomibe tem uma vantagem adicional em que ele pode ser usado com segurança em pacientes com insuficiência renal grave.[\[93\]](#) [\[94\]](#) [\[95\]](#)

A combinação de lenalidomida ou talidomida com dexametasona se demonstrou capaz de alcançar taxas de remissão de 60% a 80%.[\[55\]](#) [\[96\]](#) [\[97\]](#) [\[98\]](#) [\[99\]](#) Em um ensaio randomizado, a lenalidomida + dexametasona (administrada continuamente até a progressão) demonstrou melhora na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global em comparação com o MPT.[\[100\]](#)

Também foram realizados estudos comparando combinações de dois versus três medicamentos em pacientes recém-diagnosticados que não são candidatos ao transplante. Em um ensaio randomizado, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre a combinação de dois medicamentos de bortezomibe + dexametasona e as combinações de três medicamentos, VTD (bortezomibe, talidomida, dexametasona) e VMP (bortezomibe, melfalano, prednisolona).[\[101\]](#) Em outro estudo, nem o MPR (melfalano, prednisolona, lenalidomida) nem o CPR (ciclofosfamida, prednisolona, lenalidomida) foi superior à lenalidomida + dexametasona em baixa dose.[\[102\]](#) No entanto, um estudo relatou maiores sobrevida global e sobrevida livre de progressão com a combinação de três medicamentos bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (VRD) comparada com lenalidomida + dexametasona.[\[103\]](#)

Estratégias de combinação de quatro medicamentos não demonstraram nenhum benefício sobre as combinações de três medicamentos.[\[104\]](#) [\[105\]](#) Além disso, resultaram em maior incidência de efeitos adversos.

As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado. No caso de regimes contendo talidomida e lenalidomida, uma terapia de anticoagulação profilática com HBPM ou aspirina é altamente recomendada.[\[69\]](#) [\[70\]](#) [\[106\]](#)

Manutenção

Estratégias de manutenção para pacientes que responderam ao TCT ou terapias não-transplante estão atualmente sob investigação.

Estudos demonstraram benefícios na sobrevida com o uso de talidomida, lenalidomida ou bortezomibe como terapia de manutenção após TCT.[\[77\]](#) [\[107\]](#) [\[108\]](#) [\[109\]](#) A manutenção com lenalidomida prolonga a sobrevida livre de progressão da doença após transplantes de células-tronco, bem como após terapia de indução em pacientes não elegíveis para transplante.[\[110\]](#) [\[111\]](#) Regimes de combinação que têm

demonstrado eficácia no cenário de manutenção incluem talidomida ou bortezomibe + corticosteroides e talidomida + bortezomibe.[58] [112] [113] [114] [115] [116] [117]

Recidiva ou doença refratária

Quase todos os pacientes, que respondem inicialmente ao tratamento, eventualmente poderão apresentar recidiva. Esses pacientes podem se beneficiar de dexametasona em combinação com a talidomida, lenalidomida, bortezomibe ou carfilzomib.[118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] O uso de doxorrubicina lipossomal em combinação com bortezomibe demonstrou capacidade para aumentar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com bortezomibe isoladamente em pacientes com MM recorrente ou refratário.[125] [126]

Pacientes com uma recaída ou portadores de doença refratária também podem beneficiar de combinações de três medicamentos, como VTD (bortezomibe, talidomida, dexametasona) ou KRD (carfilzomib, lenalidomida, dexametasona), pois ambos demonstraram melhores taxas de remissão e de sobrevida em comparação com combinações de dois medicamentos (por exemplo, talidomida + dexametasona e lenalidomida + dexametasona).[127] [128] [129] No entanto, eles podem estar associados com maior toxicidade, particularmente o regime VTD.[127]

Pacientes com uma recaída ou portadores de doença refratária após duas terapias prévias podem ser tratados com pomalidomida + dexametasona em baixa dose (PomDex), que é considerado o tratamento padrão neste cenário.[130] [131] [132] [133] [134] [135] A adição de ciclofosfamida ao PomDex (PomCyDex) pode melhorar a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão em comparação com o PomDex isoladamente.[136] Em alguns países, como os Estados Unidos, o carfilzomib sozinho também pode ser considerado em pacientes refratários ou reincidentes que receberam duas terapias prévias, caso ele não tenha sido usado anteriormente.[134]

Os seguintes agentes novos também são aprovados para pacientes refratários ou reincidentes:

- Elotuzumab (um anticorpo monoclonal anti-SLAMF7) em combinação com lenalidomida + dexametasona naqueles que receberam pelo menos uma terapia prévia.[137] [138]
- Ixazomib (um inibidor de proteassomas oral) em combinação com lenalidomida + dexametasona naqueles que receberam pelo menos uma terapia prévia.[139]
- Panobinostat (inibidor de pan-histona deacetilase [HDAC]) em combinação com bortezomibe + dexametasona naqueles que receberam pelo menos duas terapias prévias.[140] [141]
- Daratumumab em monoterapia naqueles que tenham recebido pelo menos três terapias prévias.[142] [143] O daratumumab também é aprovado para uso em combinação com pomalidomide e dexametasona naqueles que receberam pelo menos duas terapias prévias,[144] e em combinação com lenalidomida ou bortezomibe mais dexametasona naqueles que receberam pelo menos uma terapia prévia.[145] [146] [147]

Os pacientes com recidiva após o transplante autólogo e que são elegíveis para terapia intensiva podem beneficiar da quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de salvamento.[81]

Medidas de suporte

Medidas de cuidados de suporte melhoram e previnem complicações do MM. A hidratação em todos os pacientes de MM é importante e evita a insuficiência renal. Uma abordagem sistemática de alívio da dor deve ser integrada no plano de manejo de todos os pacientes. Dor nos ossos e doença óssea osteolítica podem ser tratados com infusões de bifosfonato.[148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de

fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.[155] [156] Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos fase III do denosumabe em pacientes com neoplasias malignas avançadas que envolviam os ossos.[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
candidatos a transplante recém-diagnosticados (<65-70 anos, boa capacidade funcional)	
<div> <div></div> <div>doença óssea</div> </div>	1a terapia de indução mais profilaxia da trombose venosa profunda adjunto mobilização de células-tronco adjunto esquema condicionante mais transplante de células-tronco adjunto cuidados de suporte mais bifosfonatos ou denosumab adjunto analgésicos
pacientes não elegíveis para transplantes recém-diagnosticados (>65-70 anos e/ou capacidade funcional desfavorável)	
<div> <div></div> <div>doença óssea</div> </div>	1a tratamento sem transplante mais profilaxia da trombose venosa profunda adjunto cuidados de suporte mais bifosfonatos ou denosumab adjunto analgésicos
Em curso (resumo)	

Em curso		(resumo)
pacientes diagnosticados anteriormente que responderam à terapia sem e/ou com transplante		
<div> <div></div> <div>doença óssea</div> </div>	1a	estratégias de manutenção
	mais	profilaxia da trombose venosa profunda
	adjunto	cuidados de suporte
	mais	bifosfonatos ou denosumab
	adjunto	analgésicos
pacientes refratários ou com recidiva		
<div> <div></div> <div>doença óssea</div> </div>	1a	terapias combinadas
	mais	profilaxia da trombose venosa profunda
	adjunto	cuidados de suporte
	mais	bifosfonatos ou denosumab
	adjunto	analgésicos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

candidatos a transplante recém-diagnosticados (<65-70 anos, boa capacidade funcional)

1a terapia de indução

Opções primárias

» talidomida

-e-

» dexametasona

OU

» lenalidomida

-e-

» dexametasona

OU

» bortezomibe

-e-

» dexametasona

OU

» bortezomibe

-e-

» talidomida

-e-

» dexametasona

OU

» lenalidomida

-e-

» bortezomibe

-e-

» dexametasona

OU

» doxorrubicina

-e-

» bortezomibe

-e-

» dexametasona

OU

Agudo

» bortezomibe
-e-
» ciclofosfamida
-e-
» dexametasona

OU

» vincristina
-e-
» doxorubicina
-e-
» dexametasona

» Os pacientes devem ser tratados sob os cuidados de um especialista.

» A terapia de indução é necessária antes do transplante de células-tronco..

» Os regimes convencionais utilizados como terapia de indução inicial combinam quimioterapia e agentes não-quimioterápicos. No entanto, regimes contendo agentes somente não-quimioterápicos agora estão substituindo regimes convencionais baseados em quimioterapia devido ao seu perfil de eficácia e tolerabilidade melhoradas.[49] [50]

» Os regimes baseados na quimioterapia convencional incluem: bortezomibe mais ciclofosfamida e dexametasona (DPV); bortezomibe + doxorubicina + dexametasona (MAM); e vincristina mais doxorubicina mais dexametasona (DV).[51] [52] [53]

» Regimes de não-quimioterapia usam dexametasona em combinação com um ou mais dos seguintes agentes: talidomida, lenalidomida ou bortezomibe.[49] [54] [55] [56]
Os regimes de dois medicamentos combinando dexametasona com talidomida, lenalidomida ou bortezomibe induzem mais de 60% de taxa de resposta sem maiores toxicidades.[57] [58] [59] [60]
Os regimes de três medicamentos incluem bortezomibe + talidomida e dexametasona (VTD) e lenalidomida + bortezomibe + dexametasona (RVD). Maiores taxas de resposta completa podem ser conseguidas com regimes de três medicamentos em comparação com os regimes de dois medicamentos.[61]
Em estudos clínicos, os regimes VTD e RVD demonstraram taxas de resposta de 75% a 90% (até 50% de taxas de resposta completa) com boa tolerabilidade.[60] [62] [63] [64] [65] [66]
O VTD também demonstrou taxa de resposta

Agudo

global significativamente maior em comparação com o regime VCD (bortezomibe, ciclofosfamida, dexametasona) com base em quimioterapia.[67]

» As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado.

» Se os pacientes não respondem à terapia inicial de indução, pode-se tentar uma combinação ou esquema diferente.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem. Os pacientes podem ser tratados com combinações de novos agentes como parte de ensaios clínicos.

mais

profilaxia da trombose venosa profunda

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aspirina**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

» As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado.

» No caso de regimes contendo talidomida e lenalidomida, uma terapia de anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular ou aspirina é altamente recomendada.[69] [70]

adjunto

mobilização de células-tronco

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **filgrastim**: 10 microgramas/kg por via subcutânea uma vez ao dia conforme o protocolo

-e-

» **plerixafor**: 0.24 mg/kg por via subcutânea uma vez ao dia conforme o protocolo

» O conjunto ideal de células-tronco em um curto período de tempo pode ser conseguido

Agudo

adjunto

combinando o inibidor de CXCR4 plerixafor com fator estimulante de colônia de granulócitos.[71]

esquema condicionante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» melfalana

» O melfalano em altas doses é o regime de condicionamento padrão para transplante de células-tronco. Ele tem um efeito de resposta a altas doses e se mostrou eficaz nos pacientes elegíveis para transplante com MM recém-diagnosticado.[73] [75] [76] [77] [74]

» Os pacientes mais jovens e que são potenciais candidatos para transplante não devem receber agentes alquilantes (por exemplo, melfalano) durante a terapia de indução para evitar toxicidade das células-tronco.

» Os efeitos adversos relacionados com a terapia de alta dose incluem anemia, neutropenia, trombocitopenia e aumento do risco de infecção.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

mais

transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As opções de transplante de células-tronco (TCT) incluem TCT autólogo simples ou duplo (tandem) ou TCT alogênico.

» O TCT autólogo simples alcança taxas de remissão completa da ordem de 40%, mas a duração mediana da resposta é de apenas 2 a 3 anos.[78] Os pacientes podem sofrer um segundo procedimento de TCT se uma resposta completa ou uma resposta parcial muito boa não for alcançada; O TCT autólogo duplo aumenta a taxa de resposta e a sua duração em um subconjunto de pacientes.[78] [79] O risco de mortalidade do TCT autólogo é < 1%.[80] Os pacientes com recidiva após TCT autólogo e que são elegíveis para terapia intensiva podem beneficiar da quimioterapia em altas doses + TCT autólogo de salvamento.[81]

» O TCT alogênico promove sobrevida livre de doença no longo prazo em alguns pacientes, mas a mortalidade relacionada ao transplante é elevada. A doença do enxerto contra o

Agudo

doença óssea

hospedeiro, aguda ou crônica, pode complicar as estratégias de transplante alogênico. O TCT alogênico deve ser feito apenas em centros especializados ou em ensaios clínicos, se houver disponibilidade de um doador compatível.

» Efeitos adversos estão relacionados com a terapia de alta dose e incluem anemia, neutropenia, trombocitopenia e aumento do risco de infecção.

adjunto

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação é importante na prevenção de insuficiência renal no mieloma múltiplo (MM). Se houver alta carga tumoral, a hidratação deve ser administrada por via intravenosa durante o tratamento.[148]

mais

bifosfonatos ou denosumab

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pamidronato dissódico**: 90 mg por via intravenosa a cada 4 semanas

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

Opções secundárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Bifosfonatos (por exemplo, pamidronato, ácido zoledrônico) são a terapia padrão para a doença óssea relacionada ao MM.[148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [158]

» O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.[155] [156]

» Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos fase III do denosumabe em pacientes com

Agudo

neoplasias malignas avançadas que envolviam os ossos.[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.

adjunto analgésicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **sulfato de morfina**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas quando necessário

» Uma abordagem sistemática de alívio da dor deve ser integrada no plano de manejo de todos os pacientes.

» A dor óssea é uma característica comum no MM, afetando 80% dos pacientes no momento do diagnóstico.

» Geralmente, o tratamento da doença subjacente e o uso de bifosfonatos são suficientes para reduzir a dor.

» Alguns pacientes podem necessitar de analgésicos adicionais. Recomenda-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

pacientes não elegíveis para transplantes recém-diagnosticados (>65-70 anos e/ou capacidade funcional desfavorável)

1a tratamento sem transplante

Opções primárias

Agudo

» melfalana
-e-
» prednisolona
-e-
» talidomida

OU

» melfalana
-e-
» prednisolona
-e-
» bortezomibe

OU

» melfalana
-e-
» prednisolona
-e-
» bortezomibe
-e-
» daratumumabe

OU

» bortezomibe
-e-
» lenalidomida
-e-
» dexametasona

OU

» talidomida
-ou-
» lenalidomida
-E-
» dexametasona

» Os pacientes devem ser tratados sob os cuidados de um especialista.

» Esses pacientes podem ser tratados com uma série de diferentes regimes medicamentosos.[83] Não há um consenso universal sobre qual regime deve ser usado primeiramente para a terapia de indução nestes pacientes; portanto, as decisões de tratamento devem levar em consideração a idade do paciente, a capacidade funcional e os riscos associados a cada regime.[83]

» Os esquemas terapêuticos recomendados para os não candidatos a transplante incluem: melfalano + prednisolona + talidomida (MPT);

Agudo

bortezomibe + melfalano + prednisolona (VMP); bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (VRD); lenalidomida + dexametasona; e talidomida + dexametasona.[7] [29] [91]

» Destes regimes, o MPT é frequentemente preferido, pois tem uma taxa de resposta de até 76%, o que se traduz em benefício de sobrevida livre de eventos.[84] [85] [86] [87] [88] [89]

» O bortezomibe tem uma vantagem adicional em que ele pode ser usado com segurança em pacientes com insuficiência renal grave; portanto, ele pode ser preferido nesses pacientes.[93] [94] [95]

» Os regimes recomendados para os candidatos não elegíveis para transplante são facilmente administrados; a maioria pode ser administrada por via oral, e eles não induzem citopenia profunda ou longa, evitando assim a necessidade de apoio de transfusão.

» As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem. Os pacientes podem ser tratados com combinações de novos agentes como parte de ensaios clínicos.

mais

profilaxia da trombose venosa profunda

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aspirina**: 80 mg por via oral uma vez por dia

Opções secundárias

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

» As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado.

» No caso de regimes contendo talidomida e lenalidomida, uma terapia de anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular ou aspirina é altamente recomendada.[69] [70]

Agudo

doença óssea

adjunto

cuidados de suporte

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação é importante na prevenção de insuficiência renal no mieloma múltiplo (MM). Se houver alta carga tumoral, a hidratação deve ser administrada por via intravenosa durante o tratamento.^[148]

mais

bifosfonatos ou denosumab

Tratamento recomendado para **TODOS** os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pamidronato dissódico**: 90 mg por via intravenosa a cada 4 semanas

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

Opções secundárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Bifosfonatos (por exemplo, pamidronato, ácido zoledrônico) são a terapia padrão para a doença óssea relacionada ao MM.^{[148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [158]}

» O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.^{[155] [156]}

» Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos fase III do denosumabe em pacientes com neoplasias malignas avançadas que envolviam os ossos.^[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.

Agudo

adjunto analgésicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **sulfato de morfina**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas quando necessário

» Uma abordagem sistemática de alívio da dor deve ser integrada no plano de manejo de todos os pacientes.

» A dor óssea é uma característica comum no MM, afetando 80% dos pacientes no momento do diagnóstico.

» Geralmente, o tratamento da doença subjacente e o uso de bifosfonatos são suficientes para reduzir a dor.

» Alguns pacientes podem necessitar de analgésicos adicionais. Recomenda-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

Em curso

pacientes diagnosticados anteriormente que responderam à terapia sem e/ou com transplante

1a estratégias de manutenção

Opções primárias

» **talidomida**

OU

» **bortezomibe**

OU

Em curso

» lenalidomida

OU

» talidomida

-ou-

» bortezomibe

--E--

» dexametasona

» Os pacientes devem ser tratados sob os cuidados de um especialista.

» Estratégias de manutenção com agentes novos estão sendo investigadas atualmente.

» Estudos sugerem que o uso da talidomida, lenalidomida ou bortezomibe como terapia de manutenção após transplante pode conferir uma vantagem de sobrevivência.[58] [107] [108] [109] [110] Em pacientes não elegíveis para transplantes, a manutenção com lenalidomida prolonga a sobrevida livre de progressão da doença.[111]

» Regimes de combinação que têm demonstrado eficácia no cenário de manutenção incluem talidomida ou bortezomibe + corticosteroides e talidomida + bortezomibe.[58] [112] [113] [114] [115] [116] [117]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

mais profilaxia da trombose venosa profunda

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» aspirina: 75 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» enoxaparina: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

» As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado. No caso de regimes contendo talidomida e lenalidomida, uma terapia de anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular ou aspirina é altamente recomendada.[69] [70]

adjunto cuidados de suporte

Em curso

■ doença óssea

mais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação é importante na prevenção de insuficiência renal no mieloma múltiplo (MM). Se houver alta carga tumoral, a hidratação deve ser administrada por via intravenosa durante o tratamento.[148]

bifosfonatos ou denosumab

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pamidronato dissódico**: 90 mg por via intravenosa a cada 4 semanas

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

Opções secundárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Bifosfonatos (por exemplo, pamidronato, ácido zoledrônico) são a terapia padrão para a doença óssea relacionada ao MM.[148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [158]

» O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.[155] [156]

» Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos fase III do denosumabe em pacientes com neoplasias malignas avançadas que envolviam os ossos.[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.

adjunto

analgésicos

Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **sulfato de morfina**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas quando necessário

» Uma abordagem sistemática de alívio da dor deve ser integrada no plano de manejo de todos os pacientes.

» A dor óssea é uma característica comum no MM, afetando 80% dos pacientes no momento do diagnóstico.

» Geralmente, o tratamento da doença subjacente e o uso de bifosfonatos são suficientes para reduzir a dor.

» Alguns pacientes podem necessitar de analgésicos adicionais. Recomenda-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

pacientes refratários ou com recidiva

1a terapias combinadas

Opções primárias

» **lenalidomida**
-e-
» **dexametasona**

OU

» **bortezomibe**
-e-
» **dexametasona**

OU

» **talidomida**
-e-
» **dexametasona**

Em curso

OU

» carfilzomibe
-e-
» dexametasona

OU

» bortezomibe
-e-
» doxorrubicina lipossomal

OU

» bortezomibe
-e-
» talidomida
-e-
» dexametasona

OU

» carfilzomibe
-e-
» lenalidomida
-e-
» dexametasona

Opções secundárias

» pomalidomida
-e-
» dexametasona

OU

» pomalidomida
-e-
» dexametasona
-e-
» ciclofosfamida

OU

» carfilzomibe

Opções terciárias

» panobinostat
-e-
» bortezomibe
-e-
» dexametasona

OU

Em curso

» daratumumabe

OU

» daratumumabe

-e-

» lenalidomida

-e-

» dexametasona

OU

» daratumumabe

-e-

» bortezomibe

-e-

» dexametasona

OU

» daratumumabe

-e-

» pomalidomida

-e-

» dexametasona

OU

» elotuzumabe

-e-

» lenalidomida

-e-

» dexametasona

OU

» ixazomibe

-e-

» lenalidomida

-e-

» dexametasona

» Os pacientes devem ser tratados sob os cuidados de um especialista.

» Quase todos os pacientes, que respondem inicialmente ao tratamento, eventualmente poderão apresentar recidiva.

» Esses pacientes podem se beneficiar de dexametasona em combinação com a talidomida, lenalidomida, bortezomibe ou carfilzomib.^{[118] [119] [120] [121] [122] [123] [124]} O uso de doxorrubicina lipossomal em

Em curso

combinação com bortezomibe demonstrou capacidade para aumentar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com bortezomibe isoladamente em pacientes com MM recorrente ou refratário.[125] [126]

» Os pacientes também podem se beneficiar de combinações de três medicamentos, como VTD (bortezomibe, talidomida, dexametasona) ou KRD (carfilzomib, lenalidomida, dexametasona), ambos tendo demonstrado maiores taxas de remissão e taxas de sobrevida melhoradas em comparação com combinações de dois medicamentos (por exemplo, talidomida + dexametasona e lenalidomida + dexametasona).[127] [128] [129] No entanto, eles podem ser associados com maior toxicidade, particularmente o regime VTD.

» Pacientes com uma recaída ou portadores de doença refratária após duas terapias prévias podem ser tratados com pomalidomida + dexametasona em baixa dose (PomDex), que é considerado o tratamento padrão neste cenário.[130] [131] [132] [133] [134] [135] A adição de ciclofosfamida ao PomDex (PomCyDex) pode melhorar a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão em comparação com PomDex isoladamente, como demonstrado em um estudo.[136] Em alguns países, como os Estados Unidos, o carfilzomib sozinho também pode ser considerado em pacientes refratários ou reincidentes que receberam duas terapias prévias, caso ele não tenha sido usado anteriormente.[134]

» Os seguintes agentes novos também são aprovados para pacientes refratários ou com recidiva: elotuzumab,[137] [138] ixazomib,[139] panobinostat e[140] [141] daratumumab.[142] [143] [144] [145] [146] [147]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem. Os pacientes podem ser tratados com combinações de novos agentes como parte de ensaios clínicos.

mais

profilaxia da trombose venosa profunda

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aspirina:** 75 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

Em curso

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

» As principais complicações tóxicas das terapias adiantadas são episódios infecciosos (por exemplo, sepse, embora rara); trombose venosa profunda; e neuropatia, dependendo do regime utilizado. No caso de regimes contendo talidomida e lenalidomida, uma terapia de anticoagulação profilática com heparina de baixo peso molecular ou aspirina é altamente recomendada.[69] [70]

adjunto cuidados de suporte

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A hidratação é importante na prevenção de insuficiência renal no mieloma múltiplo (MM). Se houver alta carga tumoral, a hidratação deve ser administrada por via intravenosa durante o tratamento.[148]

■ **doença óssea****mais bifosfonatos ou denosumab**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **pamidronato dissódico**: 90 mg por via intravenosa a cada 4 semanas

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas

Opções secundárias

» **denosumabe**: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Bifosfonatos (por exemplo, pamidronato, ácido zoledrônico) são a terapia padrão para a doença óssea relacionada ao MM.[148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [158]

» O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.[155] [156]

» Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos

Em curso

fase III do denosumabe em pacientes com neoplasias malignas avançadas que envolviam os ossos.[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.

adjunto analgésicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **sulfato de morfina**: 5-10 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4 horas quando necessário

» Uma abordagem sistemática de alívio da dor deve ser integrada no plano de manejo de todos os pacientes.

» A dor óssea é uma característica comum no MM, afetando 80% dos pacientes no momento do diagnóstico.

» Geralmente, o tratamento da doença subjacente e o uso de bifosfonatos são suficientes para reduzir a dor.

» Alguns pacientes podem necessitar de analgésicos adicionais. Recomenda-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

Novidades

Transplante autólogo de medula óssea seguido de transplante alogênico

O esquema de transplante autólogo de medula óssea seguido de transplante alogênico não mieloablativo se mostra especialmente promissor. Essa estratégia melhorou a sobrevida em comparação com o transplante autólogo duplo, embora seja necessário acompanhamento de longo prazo e nem todos os pacientes encontram doador elegível.[159] O papel do transplante vem evoluindo, especificamente na área de novas terapias. O transplante alogênico deve ser feito apenas em centros especializados ou em ensaios clínicos. Os regimes não-mieloablativos que preservam a imunidade alogênica do enxerto contra o mieloma podem ajudar a reduzir a toxicidade.[82] [160]

Inibidores da histona desacetilase (HDAC)

A acetilação de histonas regula a transcrição de proteínas pela modificação da estrutura de cromatina. Os inibidores HDAC provocam acúmulo de histonas nucleossômicas de núcleo acetilado, induzindo apoptose ou diferenciação de células transformadas. Esses compostos foram testados em pacientes com mieloma múltiplo (MM) recidivante/refratário em combinação com dexametasona ou bortezomibe, resultando em até 70% de pacientes que responderam à terapia. Além do panobinostat, que já está aprovado em alguns países, outros inibidores seletivos da HDAC ou pan-HDAC estão em ensaios clínicos no momento. A combinação de vorinostat, outro inibidor da pan-HDAC, com bortezomibe foi tóxica, com até 40% dos pacientes sofrendo eventos adversos graves.[161] Estudos em andamento estão avaliando dosagens e esquemas de administração alternativos, bem como inibidores seletivos da HDAC6 para melhorar a tolerabilidade e aumentar a atividade.[162] [163] [164]

Inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

Citocinas e componentes do estroma do microambiente ativam as vias de sinalização de crescimento das células do MM, como a AKT e o componente a jusante mTOR. A ação direcionada ao mTOR em estudos pré-clínicos resulta em apoptose das células do MM. É importante notar que ele tem sinergia com a dexametasona e a lenalidomida, o que embasa a avaliação clínica desta combinação.[165]

Inibidores da ciclina D1

A superexpressão e a desregulação da ciclina D são consideradas eventos patogênicos decisivos no MM. A inibição da ciclina D1 resulta em apoptose eficiente de linhagens celulares do MM e células primárias do MM, isolada ou em combinação com novos agentes. Ensaios clínicos em pacientes com MM refratário ou recidivante estão em andamento.[166]

Inibidores de proteossomos de nova geração

Para superar a resistência ao medicamento e melhorar o perfil de segurança, vários novos inibidores de proteossoma foram desenvolvidos e atualmente estão sendo submetidos a investigação clínica. Eles incluem o marizomib (também conhecido como NPI-0052)[167] e oprozomib.[168] [169] Em um ensaio clínico fase I de escalonamento de dose, pacientes refratários a bortezomibe responderam ao agente único marizomibe, tendo efeitos colaterais mínimos. Em particular, não foram relatadas mielossupressão ou neuropatia periférica.[170] O marizomib recebeu designação de medicamento órfão para mieloma múltiplo da Food and Drug Administration (FDA) e da European Medicines Agency (EMA).

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com gamopatia monoclonal de significância indeterminada (MGUS), mieloma múltiplo (MM) latente, ou MM de estágio I, não requerem terapia, mas precisam ser monitorados rigorosamente. A MGUS é monitorada através de eletroforese de proteínas séricas/urinárias em intervalos de 6 a 12 meses, dependendo do componente monoclonal (nível alto ou baixo). A progressão da doença em pacientes com gamopatia com MM latente ou em estágio I pode levar meses ou anos; portanto, esses pacientes devem ser observados inicialmente em intervalos de 3-6 meses.^[176]

Tanto a MGUS quando o MM em estágio I devem ser tratados somente no momento da progressão para MM sintomático. O acompanhamento rigoroso sem tratamento é necessário para pacientes de alto risco (ou seja, pacientes com uma proporção anormal de cadeias leves livres no soro, MGUS não-IgM ou proteína M sérica elevada).^[177] Estudos têm sugerido que a intervenção precoce com lenalidomida e dexametasona pode retardar a progressão para doença ativa e aumentar a sobrevida global no MM latente de alto risco.^{[178] [179]} No entanto, implementação generalizada desta intervenção precoce tem sido limitada devido a exigência de dados de citometria de fluxo para determinar o alto risco (como usado nos estudos), o que não é rotineiramente obtido. Resultados de ensaios clínicos em curso são esperados para confirmar a eficácia da intervenção precoce em pacientes com MM de alto risco.

Como o MM eventualmente reincide, os pacientes em remissão completa após terapia de primeira linha ou transplante devem ser monitorados quanto a qualquer aumento do componente M em intervalos de 3-6 meses.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser vacinados contra pneumonia e gripe. Deve-se manter boa hidratação para evitar complicações renais. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais deve ser minimizado, deve-se evitar o uso de corantes de contraste em exames radiológicos, e as infecções devem ser tratadas prontamente.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
dor óssea	variável	alta
<p>Ocorre em 80% dos pacientes. Geralmente, o tratamento da doença subjacente com esquemas à base de corticosteroides e bifosfonatos é suficiente para reduzir a dor. Alguns pacientes podem necessitar de analgésicos adicionais. Recomenda-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.</p> <p>Usa-se a radioterapia ocasionalmente para tratar áreas localizadas em que há destruição óssea e dor.</p> <p>Vertebroplastia e cifoplastia são opções em determinados casos de pacientes com dor refratária grave decorrente de fraturas por compressão patológicas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
fraturas de corpos vertebrais	variável	alta
<p>Fraturas patológicas e por compressão de corpos vertebrais e hipercalcemia estão relacionadas com lesões ósseas osteolíticas. Os plasmócitos produzem fatores ativadores de osteoclastos e fatores inibidores de osteoblastos que resultam em aumento da reabsorção óssea e de lesões osteolíticas.</p> <p>Bifosfonatos são o tratamento padrão para doença óssea relacionada ao mieloma múltiplo (MM).[148] [149] [150] [155] O denosumab (um anticorpo monoclonal que tem como alvo o ligante do receptor ativador de fator nuclear-kappaB [RANKL]) pode ser usado em vez de bifosfonatos em alguns pacientes, tais como aqueles com disfunção renal.[155] [156] Em junho de 2018, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency do Reino Unido emitiu um alerta de segurança após uma análise combinada de quatro estudos fase III do denosumabe em pacientes com neoplasias malignas avançadas envolvendo ossos.[157] Novas neoplasias malignas primárias foram relatadas mais frequentemente entre pacientes que receberam denosumabe do que em pacientes que receberam ácido zoledrônico (a incidência cumulativa de nova neoplasia maligna em 1 ano foi de 1.1% para o denosumabe e 0.6% para o ácido zoledrônico). Não foram identificados padrões relacionados ao tratamento para cânceres individuais ou grupos de cânceres.</p>		
hipercalcemia	variável	alta
<p>O tratamento consiste em manter a hidratação e tratamento do MM subjacente, bem como inibição da reabsorção óssea osteoclástica com glicocorticoides e/ou bifosfonatos.</p>		
anemia	variável	alta
<p>Comumente associada com MM, mas o tratamento do MM subjacente corrige a anemia. Pacientes anêmicos se beneficiam em alguns casos da administração de eritropoietina (EPO), se os níveis de eritropoietina sérica da linha basal estiverem abaixo de 50,000 unidades/L (50 unidades/mL).[174] É importante certificar-se de que o paciente não tem deficiência de ferro antes de iniciar o tratamento com a EPO. Em geral, o tratamento é iniciado quando os níveis de hemoglobina caem para <100 a 110 g/L (<10 a 11 g/dL).</p>		
trombocitopenia	variável	alta
<p>A citopenia está relacionada com infiltração da medula óssea pelo tumor, insuficiência renal e efeitos mielossupressores da quimioterapia.</p>		
leucopenia	variável	alta
<p>Pode ser prevenida ou reduzida pelo uso de fatores de crescimento (por exemplo, fator estimulante de colônias de granulócitos/filgrastim).</p>		
neuropatias (incluindo as relacionadas ao tratamento)	variável	alta
<p>Neuropatia periférica causada por MM é relatada em até 20% dos pacientes.[175] A neuropatia sensorial ou motora e sensorial é mais comum e está associada à degeneração axonal, com ou sem deposição amiloide. Em alguns casos, a neuropatia está associada com anticorpos monoclonais direcionados contra a mielina dos nervos periféricos.</p> <p>A neuropatia relacionada ao tratamento é comum, afetando até 75% dos pacientes.[175] A dor neuropática pode ser tratada com medicamentos como a gabapentina.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência renal	variável	média
<p>Preditor de um desfecho adverso. As causas são frequentemente multifatoriais e incluem hipercalcemia, MM renal, hiperuricemia, toxicidade de urografia intravenosa, desidratação, infiltração de plasmócitos, pielonefrite, medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais e amiloidose.</p> <p>Hidratação agressiva e tratamento do MM subjacente são as medidas habituais. Decisões sobre o uso de diálise são afetadas pela condição da doença subjacente.</p>		
infecções recorrentes	variável	média
<p>Os pacientes com MM apresentam risco maior de infecções decorrentes da hipogamaglobulinemia subjacente e do tratamento quimioterápico. As infecções por <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Haemophilus</i> ocorrem precocemente, tipicamente durante a resposta à quimioterapia.</p> <p>Infecções por bactérias Gram-negativas ocorrem na doença refratária, progressiva, no contexto de antibioticoterapia prévia, instrumentação, imobilização, colonização com flora hospitalar e azotemia.</p> <p>Os pacientes devem ser orientados a considerar o início da febre com seriedade e procurar atendimento médico imediatamente.</p> <p>Pacientes que sobreviveram a uma infecção grave podem se beneficiar de infusões mensais de imunoglobulina intravenosa.</p>		
hiperviscosidade	variável	baixa
<p>Caracterizada por sangramento espontâneo, cefaleia e distúrbios neurológicos e visuais. Está associada com paraproteínas IgM (imunoglobulina M), mas também com a subclasse IgG3 (imunoglobulina G3) e IgA (imunoglobulina A). O tratamento inclui plasmaférese, que reduz a concentração de proteína M e a viscosidade sérica, e tratamento específico para o MM.</p>		
insuficiência cardíaca	variável	baixa
<p>Os pacientes mais idosos com MM correm maior risco de doença cardiovascular, principalmente isquemia cardíaca e/ou insuficiência cardíaca congestiva devido à infiltração miocárdica com amiloide, causando cardiomiopatia dilatada ou restrita, síndrome da hiperviscosidade, e/ou anemia.</p> <p>Os pacientes de MM também são susceptíveis a insuficiência cardíaca congestiva de alto débito de etiologia obscura.</p>		

Prognóstico

Embora novas estratégias de tratamento tenham resultado em desfechos melhores, o mieloma múltiplo (MM) continua sendo uma doença incurável. Os pacientes com MM inevitavelmente apresentam recidiva entre 2 a 5 anos após o tratamento. Os critérios do sistema de estadiamento internacional (ISS) são uma

ferramenta validada, usada para categorizar os pacientes de MM em um dos três seguintes grupos de prognóstico com base na beta2-microglobulina e na albumina séricas:[39]

- Estágio I: beta-2-microglobulina <3.5 mg/L (<0.35 mg/dL) e albumina ≥35 g/L (≥3.5 g/dL); estes pacientes têm uma sobrevida média de 62 meses
- Estágio II: não estágio I ou III; estes pacientes têm uma sobrevida média de 44 meses
- Estágio III: beta2-microglobulina ≥5.5 mg/L (≥0.55 mg/dL); estes pacientes têm uma sobrevida média de 29 meses.

Uma versão revisada do ISS (RISS) incorpora anormalidades cromossômicas e lactato desidrogenase sérica como parâmetros adicionais e permite uma melhor estratificação de risco e prognóstico em comparação com a ISS.[46] As principais causas de morte são infecções, progressão da doença e insuficiência renal.

Critérios de resposta ao tratamento

O Grupo de Trabalho Internacional do Mieloma desenvolveu um critério de resposta uniforme para a eficácia do tratamento, que também pode ajudar com a estratificação prognóstica. De acordo com estes critérios, a resposta completa é definida pela ausência de proteína monoclonal no soro e urina por imunofixação ou eletroforese, ausência de quaisquer plasmacitomas de tecidos moles e menos de 5% de plasmócitos na medula óssea.[171] A doença residual mínima (DRM)-estado negativo (isto é, a ausência de DRM) desde então foi adicionada aos critérios de resposta completa para estratificar ainda mais os critérios devido à alta frequência de recorrência entre respondentes completos, como previamente definido, e com a disponibilidade de tratamentos mais recentes com taxas de resposta elevadas.[172] Uma meta-análise encontrou constatou que este status de DRM-negativo após o tratamento para MM recém-diagnosticado está associado com sobrevida global prolongada, dando suporte ao uso da avaliação de DRM para avaliar o prognóstico e os resultados do tratamento.[173]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Myeloma: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society of Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma

Publicado por: British Society for Haematology; UK Myeloma Forum

Última publicação em:
2014

Internacional

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

Publicado por: International Myeloma Working Group

Última publicação em:
2014

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Oceania

Multiple myeloma

Publicado por: Myeloma Foundation of Australia

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Myeloma: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Europa

Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment

Publicado por: British Society for Haematology; UK Myeloma Forum

Última publicação em:
2017

Haematological cancers: improving outcomes

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications

Publicado por: European Myeloma Network

Última publicação em:
2015

Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma

Publicado por: British Society for Haematology; UK Myeloma Forum

Última publicação em:
2014

Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Guidelines for supportive care in multiple myeloma

Publicado por: British Society for Haematology; UK Myeloma Forum

Última publicação em:
2011

Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2007

Management of multiple myeloma and related disorders

Publicado por: Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation

Última publicação em:
2004

Internacional

International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma

Publicado por: International Myeloma Working Group

Última publicação em:
2016

Internacional

Salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma

Publicado por: American Society of Blood and Marrow Transplantation; European Society of Blood and Marrow Transplantation; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network; International Myeloma Working Group

Última publicação em: 2015

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em: 2018

ACR-ASTRO practice guideline for the performance of total body irradiation

Publicado por: American College of Radiology; American Society for Radiation Oncology

Última publicação em: 2017

Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em: 2016

Oceania

Multiple myeloma

Publicado por: Myeloma Foundation of Australia

Última publicação em: 2017

Artigos principais

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48.
- Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 10;23(26):6333-8.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al.; European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015 Oct;100(10):1254-66. [Texto completo](#)
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412-20. [Texto completo](#)
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Dec;16(16):1617-29.
- Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20;32(6):587-600. [Texto completo](#)
- Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia.* 2011 Apr;25(4):689-96.
- Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3921-9. [Texto completo](#)
- Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2016 Mar 3;127(9):1102-8. [Texto completo](#)
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2946-55. [Texto completo](#)
- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al.; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):27-38. [Texto completo](#)
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al.; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Aug 13;373(7):621-31. [Texto completo](#)

Referências

1. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):3-21. [Texto completo](#)
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1860-73.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48.
4. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975 Jan;50(1):29-40.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21-33.
6. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):107-13. [Texto completo](#)
7. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl 4):iv52-61. [Texto completo](#)
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#)
9. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: myeloma. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Herrinton LJ, Weiss NS, Olshan AF. Epidemiology of myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, et al., eds. *Myeloma: biology and management*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1997.
11. Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ, et al. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: results from the International Multiple Myeloma Consortium. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(1):87-101. [Texto completo](#)
12. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res*. 2007 Apr;167(4):396-416.
13. Torres A, Giralt M, Raichs A. Coexistence of chronic benzol contacts and multiple plasmacytoma: presentation of 2 cases. *Sangre (Barc)*. 1970;15:275-9.
14. Aksoy M, Erdem S, Dincol G, et al. Clinical observations showing the role of some factors in the etiology of multiple myeloma: a study in 7 patients. *Acta Haematol*. 1984;71(2):116-20.
15. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood*. 1999 Aug 15;94(4):1174-82. [Texto completo](#)

16. Vescio RA, Cao J, Hong CH, et al. Myeloma Ig heavy chain V region sequences reveal prior antigenic selection and marked somatic mutation but no intraclonal diversity. *J Immunol.* 1995 Sep 1;155(5):2487-97.
17. Van Wier S, Braggio E, Baker A, et al. Hypodiploid multiple myeloma is characterized by more aggressive molecular markers than non-hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica.* 2013 Oct;98(10):1586-92. [Texto completo](#)
18. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, et al. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood.* 2005 Jul 1;106(1):296-303. [Texto completo](#)
19. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 10;23(26):6333-8.
20. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009 Dec;23(12):2210-21. [Texto completo](#)
21. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2011 Mar 24;471(7339):467-72. [Texto completo](#)
22. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2005 Sep;6(2):102-14.
23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):564-9. [Texto completo](#)
24. Bladé J. Clinical practice: monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2765-70.
25. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1625-34.
26. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005 Aug 1;106(3):812-7. [Texto completo](#)
27. Bourguet CC, Grufferman S, Delzell E, et al. Multiple myeloma and family history of cancer: a case-control study. *Cancer.* 1985 Oct 15;56(8):2133-9.
28. Stenehjem JS, Kjærheim K, Bråtveit M, et al. Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25,000 offshore oil industry workers. *Br J Cancer.* 2015 Apr 28;112(9):1603-12. [Texto completo](#)
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma [internet publication]. [Texto completo](#)

30. Drayson M, Tang LX, Drew R, et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2900-2. [Texto completo](#)
31. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009 Feb;23(2):215-24.
32. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al.; European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1254-66. [Texto completo](#)
33. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Sep;23(9):1545-56.
34. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1121-8. [Texto completo](#)
35. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1606-10. [Texto completo](#)
36. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):50-61.
37. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4976-84. [Texto completo](#)
38. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842-54.
39. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412-20. [Texto completo](#)
40. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):4008-10. [Texto completo](#)
41. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):151-7.
42. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4696-700. [Texto completo](#)

43. Raje N, Anderson KC. Plasma cell tumors. In: Kufe DW, Frei E, Holland JF, et al., eds. Holland-Frei cancer medicine. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc.; 2003:2219-44.
44. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2010 Oct;85(10):933-42. [Texto completo](#)
45. Bird J, Behrens J, Westin J; UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol. 2009 Oct;147(1):22-42.
46. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. [Texto completo](#)
47. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol. 2011 Jul;154(1):32-75. [Texto completo](#)
48. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Feb;13(2):183-96. [Texto completo](#)
49. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood. 2005 Jul 1;106(1):35-9. [Texto completo](#)
50. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Leukemia. 2015 Dec;29(12):2429-31.
51. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol. 1990 Feb;33(2):86-9.
52. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. Leukemia. 2015 Aug;29(8):1721-9.
53. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol. 1990 Feb;33(2):86-9.
54. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):431-6. [Texto completo](#)
55. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):29-37. [Texto completo](#)
56. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated

- multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3279-87. [Texto completo](#)
57. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
58. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Feb 11;115(6):1113-20. [Texto completo](#)
59. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4621-9. [Texto completo](#)
60. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.
61. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015 May 14;125(20):3076-84. [Texto completo](#)
62. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9-19. [Texto completo](#)
63. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6063-73. [Texto completo](#)
64. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5752-8. [Texto completo](#)
65. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-96. [Texto completo](#)
66. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2712-7. [Texto completo](#)

67. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2569-74. [Texto completo](#)
68. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1801-9. [Texto completo](#)
69. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):414-23.
70. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012 Jan 26;119(4):933-9. [Texto completo](#)
71. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5720-6. [Texto completo](#)
72. Micallef IN, Ho AD, Klein LM, et al. Plerixafor (Mozobil) for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma previously treated with lenalidomide. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Mar;46(3):350-5.
73. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):91-7. [Texto completo](#)
74. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1873-9. [Texto completo](#)
75. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1617-29.
76. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-20. [Texto completo](#)
77. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):895-905. [Texto completo](#)
78. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 25;349(26):2495-502. [Texto completo](#)
79. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2434-41. [Texto completo](#)

80. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3023-7. [Texto completo](#)
81. Cook G, Williams C, Brown JM, et al.; National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical Studies Group. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):874-85.
82. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4521-30. [Texto completo](#)
83. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):587-600. [Texto completo](#)
84. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):825-31.
85. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3107-14. [Texto completo](#)
86. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.
87. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011 Apr;25(4):689-96.
88. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1405-12. [Texto completo](#)
89. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 study. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3160-6. [Texto completo](#)
90. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448-55. [Texto completo](#)

91. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):518-28.
92. Mateos MV, Martínez-López J, Hernández MT, et al. Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. *Blood*. 2016 Jan 28;127(4):420-5. [Texto completo](#)
93. San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008 Apr;22(4):842-9.
94. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17. [Texto completo](#)
95. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259-66. [Texto completo](#)
96. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010 Feb 18;115(7):1343-50. [Texto completo](#)
97. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Initial phase 3 results of the first (frontline investigation of lenalidomide + dexamethasone versus standard thalidomide) trial (MM-020/IFM 07 01) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (Pts) ineligible for stem cell transplantation (SCT). *ASH annual meeting 2013. Plenary scientific session. Blood*. 2013;122(21):2. [Texto completo](#)
98. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2171-7. [Texto completo](#)
99. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009 Apr 9;113(15):3435-42. [Texto completo](#)
100. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17. [Texto completo](#)
101. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-based phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921-9. [Texto completo](#)
102. Magarotto V, Brinchen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2016 Mar 3;127(9):1102-8. [Texto completo](#)
103. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for

- immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-27. [Texto completo](#)
104. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4375-82. [Texto completo](#)
105. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):247-55. [Texto completo](#)
106. Palumbo A, Davies F, Kropff M, et al. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2010 Aug;89(8):803-11.
107. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3289-94. [Texto completo](#)
108. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1770-81. [Texto completo](#)
109. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55. [Texto completo](#)
110. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91. [Texto completo](#)
111. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1759-69. [Texto completo](#)
112. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5101-9. [Texto completo](#)
113. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1788-93. [Texto completo](#)
114. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):934-41.
115. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3003-15. [Texto completo](#)

116. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2581-8. [Texto completo](#)
117. Kalff A, Kennedy N, Smiley A, et al. Thalidomide and prednisolone versus prednisolone alone as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the ALLG MM6 multicentre, open-label, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2014 Dec;1(3):e112-9.
118. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol*. 2004 Aug;73(2):98-103.
119. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98. [Texto completo](#)
120. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3458-64. [Texto completo](#)
121. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):2147-52.
122. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2133-42. [Texto completo](#)
123. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40.
124. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al.; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):27-38. [Texto completo](#)
125. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1529-37. [Texto completo](#)
126. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3892-901. [Texto completo](#)
127. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM

- 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2475-82. [Texto completo](#)
128. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52. [Texto completo](#)
129. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):728-34. [Texto completo](#)
130. Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, et al. The European Medicines Agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist*. 2015 Mar;20(3):329-34. [Texto completo](#)
131. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5008-14. [Texto completo](#)
132. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-66.
133. Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013 Sep 1;19(17):4559-63. [Texto completo](#)
134. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2817-25. [Texto completo](#)
135. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5661-70. [Texto completo](#)
136. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2561-8. [Texto completo](#)
137. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al.; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Aug 13;373(7):621-31. [Texto completo](#)
138. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al.; 1703 study investigators. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015 Dec;2(12):e516-27.

139. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al.; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621-34. [Texto completo](#)
140. San Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1195-206.
141. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016 Feb 11;127(6):713-21. [Texto completo](#)
142. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
143. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Mar 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
144. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017 Aug 24;130(8):974-81. [Texto completo](#)
145. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66. [Texto completo](#)
146. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319-31. [Texto completo](#)
147. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 20;35(12):1312-9. [Texto completo](#)
148. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(1):76-103. [Texto completo](#)
149. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2347-57. [Texto completo](#)
150. Raje N, Vescio R, Montgomery CW, et al. Bone marker-directed dosing of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with multiple myeloma: results of the Z-MARK study. *Clin Cancer Res*. 2016 Mar 15;22(6):1378-84. [Texto completo](#)
151. 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 Feb 22;334(8):488-93. [Texto completo](#)

152. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):973-82.
153. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):743-52. [Texto completo](#)
154. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 11;376(9757):1989-99. [Texto completo](#)
155. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):812-8. [Texto completo](#)
156. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):370-81.
157. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Denosumab (Xgeva) for advanced malignancies involving bone: study data show new primary malignancies reported more frequently compared to zoledronate. Jun 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
158. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Jan 3;317(1):48-58. [Texto completo](#)
159. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Mar 15;356(11):1110-20. [Texto completo](#)
160. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011 Dec;12(13):1195-203.
161. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1129-40.
162. Santo L, Hideshima T, Kung AL, et al. Preclinical activity, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of a selective HDAC6 inhibitor, ACY-1215, in combination with bortezomib in multiple myeloma. *Blood.* 2012 Mar 15;119(11):2579-89. [Texto completo](#)
163. Raje N, Vogl DT, Hari PN, et al. ACY-1215, a selective histone deacetylase (HDAC) 6 inhibitor: interim results of combination therapy with bortezomib in patients with multiple myeloma (MM). ASH annual meeting 2013. Oral sessions; abstract 759. *Blood.* 2013;122(21):759. [Texto completo](#)
164. Yee A, Vorhees P, Bensinger WI, et al. ACY-1215, a selective histone deacetylase (HDAC) 6 inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone (dex), is well tolerated without dose limiting

toxicity (DLT) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM) at doses demonstrating biologic activity: interim results of a phase 1b trial. ASH annual meeting 2013. Poster sessions; abstract 3190. Blood. 2013;122(21):3190. [Texto completo](#)

165. Raje N, Kumar S, Hideshima T, et al. Combination of the mTOR inhibitor rapamycin and CC-5013 has synergistic activity in multiple myeloma. Blood. 2004 Dec 15;104(13):4188-93. [Texto completo](#)
166. Cassaday RD, Goy A, Advani S, et al. A phase II, single-arm, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of P276-00, a cyclin-dependent kinase inhibitor, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Jul;15(7):392-7. [Texto completo](#)
167. Chauhan D, Catley L, Li G, et al. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from bortezomib. Cancer Cell. 2005 Nov;8(5):407-19.
168. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2014 Aug 14;124(7):1047-55. [Texto completo](#)
169. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Blood. 2014 Aug 14;124(7):1038-46. [Texto completo](#)
170. Richardson PG, Spencer A, Cannell P, et al. Phase 1 clinical evaluation of twice-weekly marizomib (NPI-0052), a novel proteasome inhibitor, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM). ASH annual meeting 2011. Oral sessions; abstract 302. Blood. 2011;118(21):302. [Texto completo](#)
171. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006 Sep;20(9):1467-73.
172. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-46.
173. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. JAMA Oncol. 2017 Jan 1;3(1):28-35.
174. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma - a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood. 1996 Apr 1;87(7):2675-82. [Texto completo](#)
175. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. Leukemia. 2012 Apr;26(4):595-608.
176. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010 Jun;24(6):1121-7.

177. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc.* 2010 Oct;85(10):945-8. [Texto completo](#)
178. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):438-47.
179. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1127-36.

Imagens

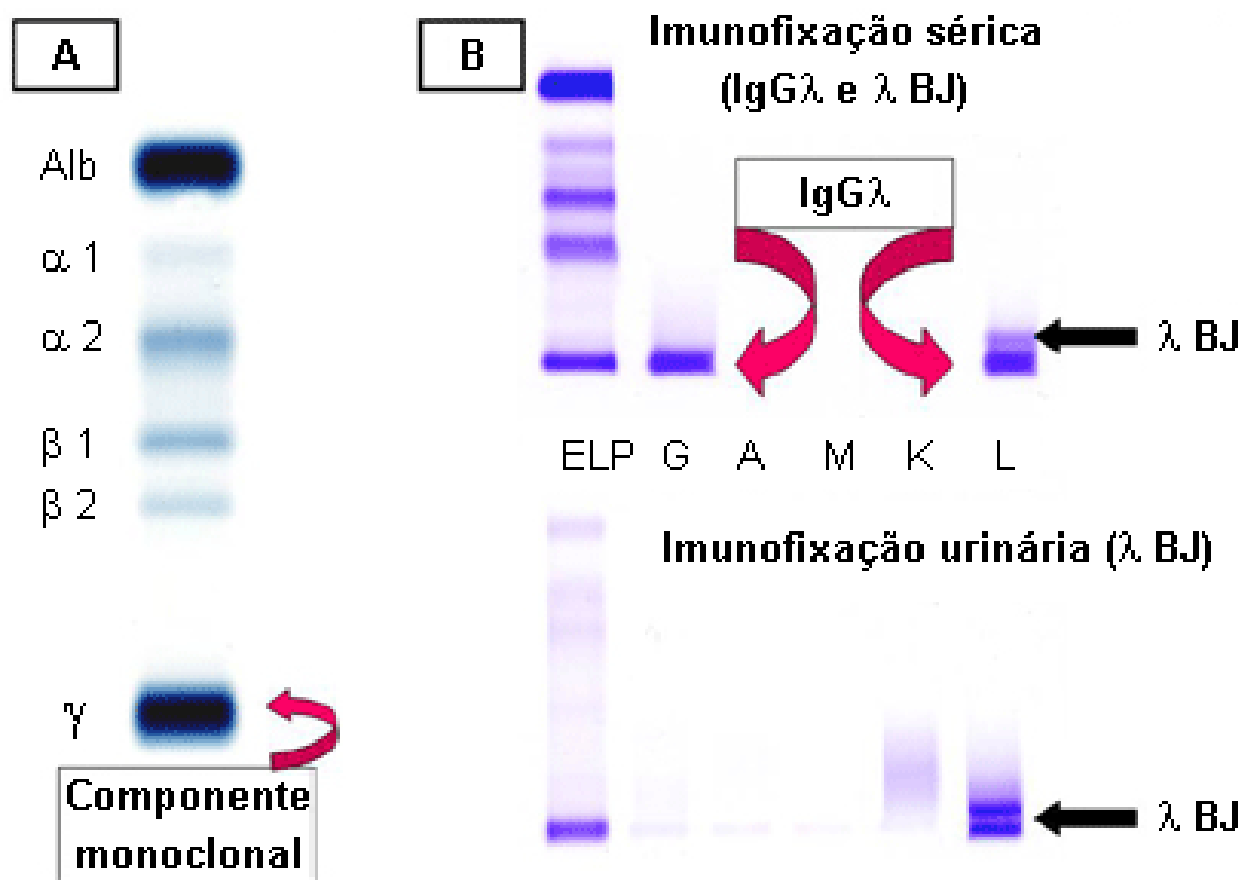


Figura 1: A: eletroforese de proteínas séricas mostrando o componente M. B: eletroforese de imunofixação de soro e de urina

Cortesia do Dr. M Murali e do Clinical Immunology Laboratory, Massachusetts General Hospital; usado com permissão

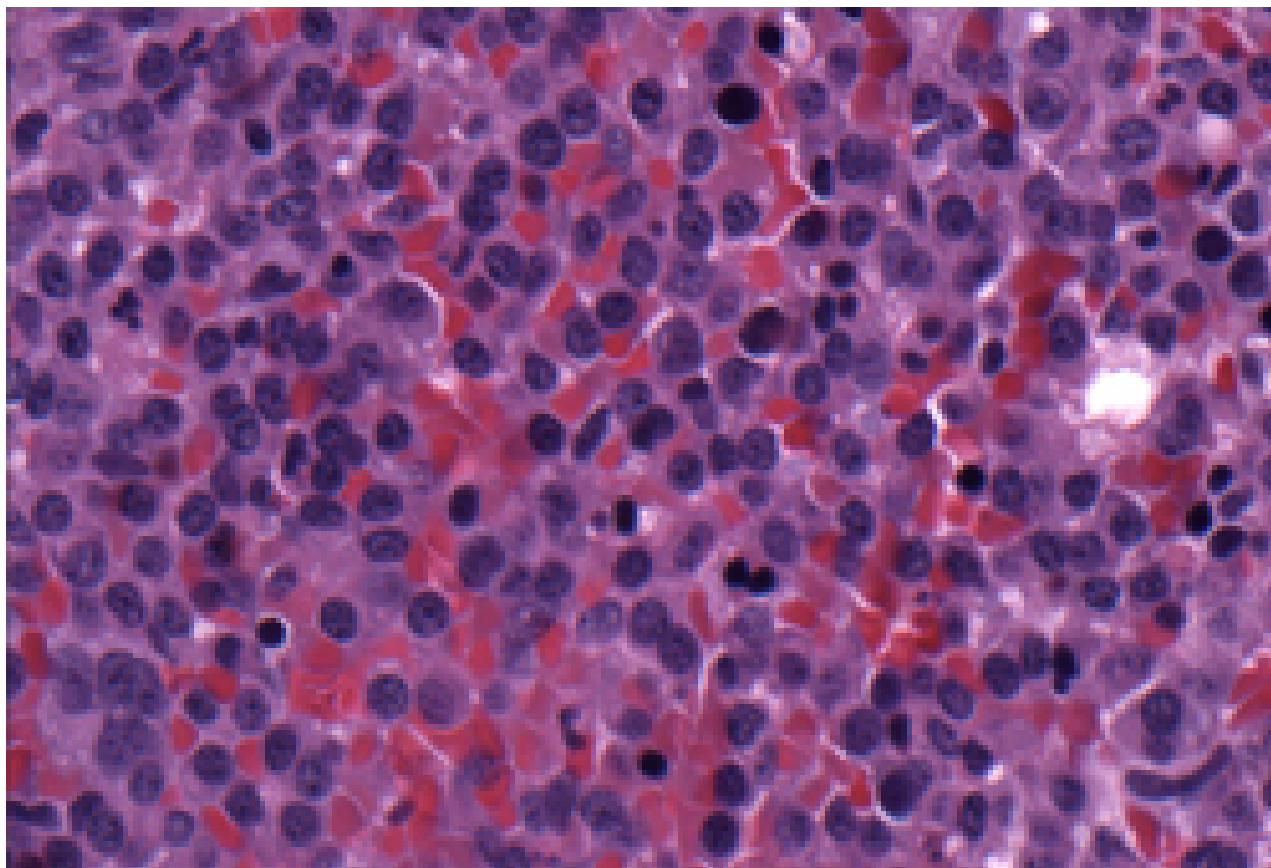


Figura 2: Biópsia da medula óssea

Cortesia do Dr. Robert Hasserjian, Hematopatologia, Massachusetts General Hospital; usado com permissão

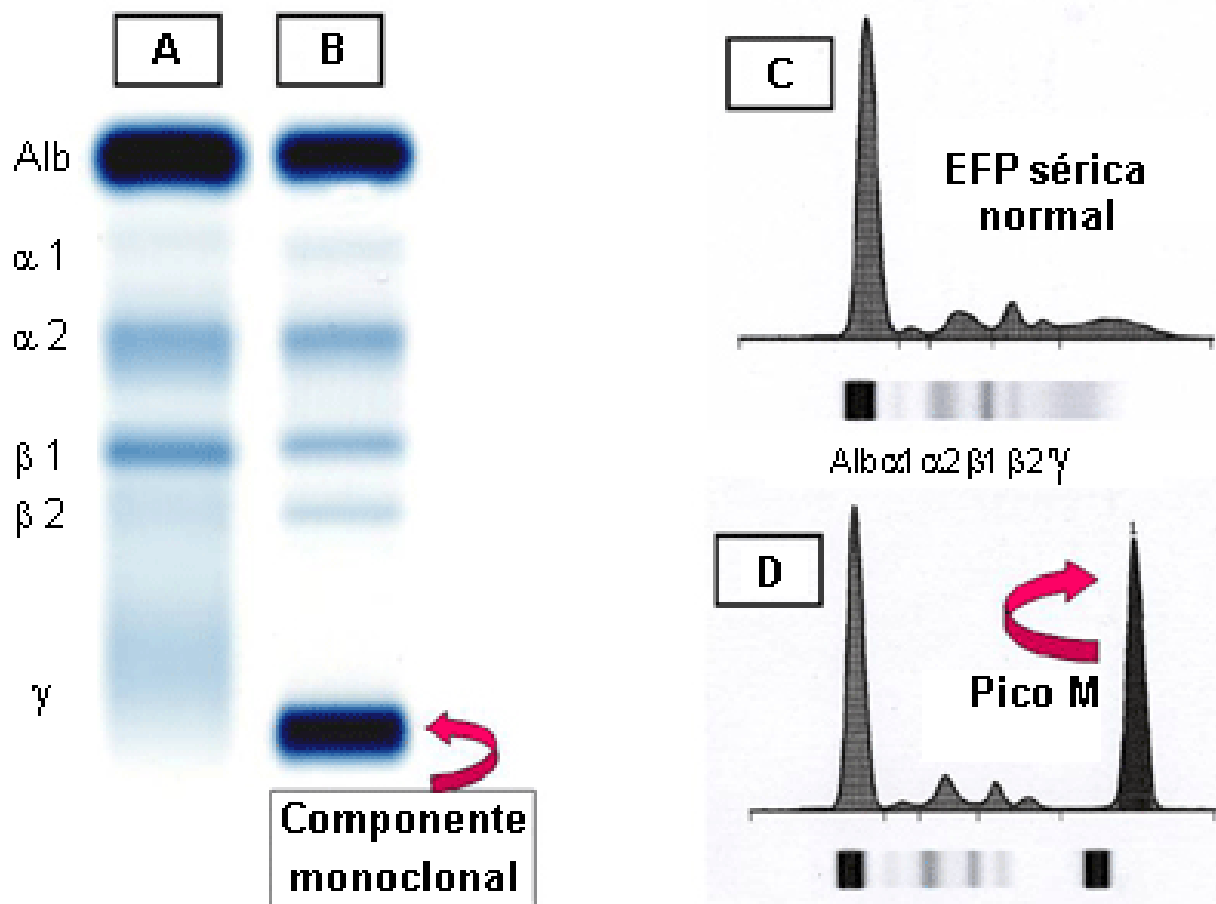


Figura 3: A: soro normal. S: mieloma múltiplo mostrando o componente M na região gama. C: traçado densitométrico de A mostrando as 5 zonas da eletroforese em agarose de alta resolução. D: densitometria do componente M de B, denominado pico M

Cortesia do Dr. M Murali e do Clinical Immunology Laboratory, Massachusetts General Hospital; usado com permissão

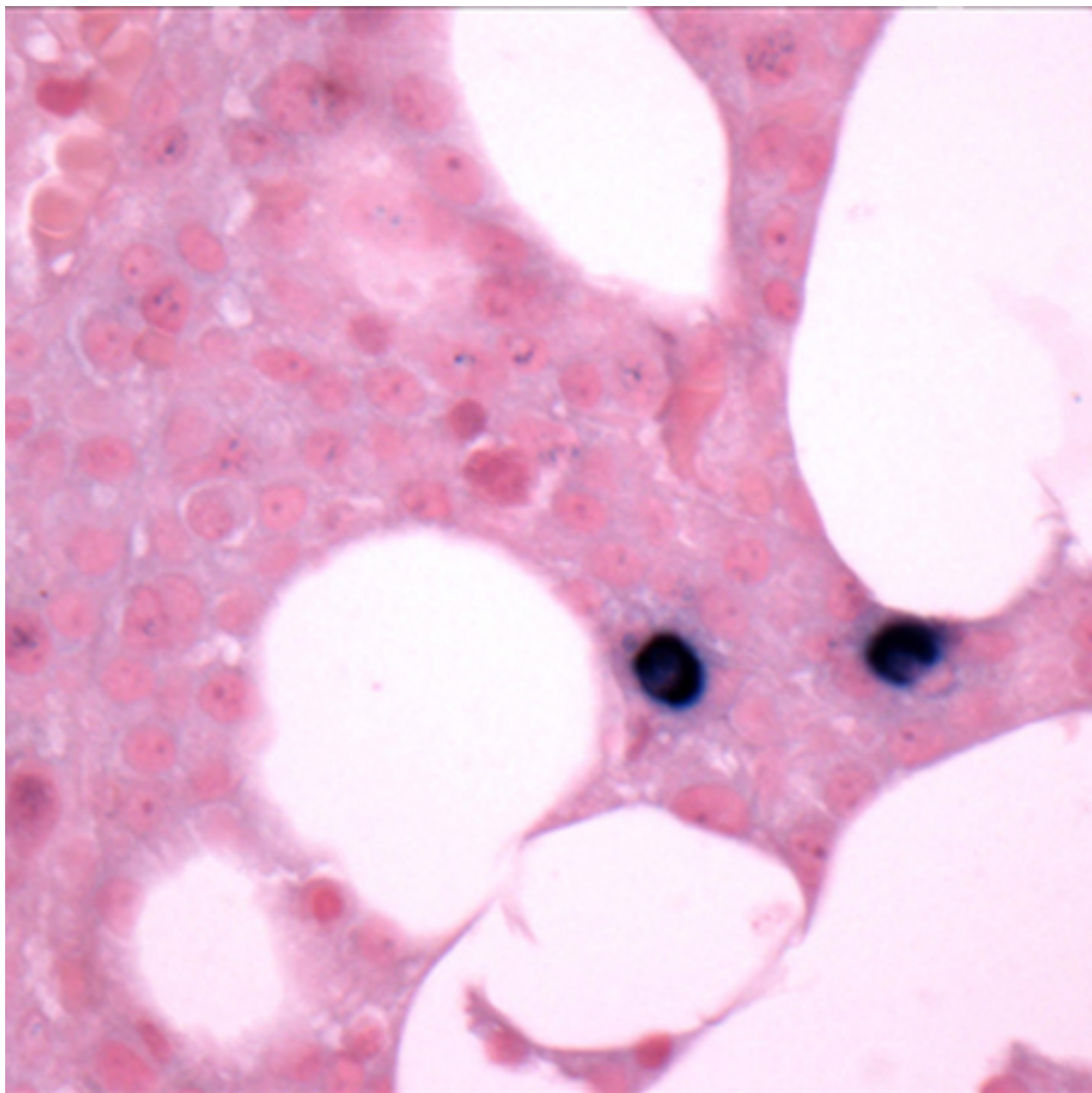


Figura 4: Biópsia da medula óssea após análise histoquímica de cadeia leve lambda

Cortesia do Dr. Robert Hasserjian, Hematopatologia, Massachusetts General Hospital; usado com permissão

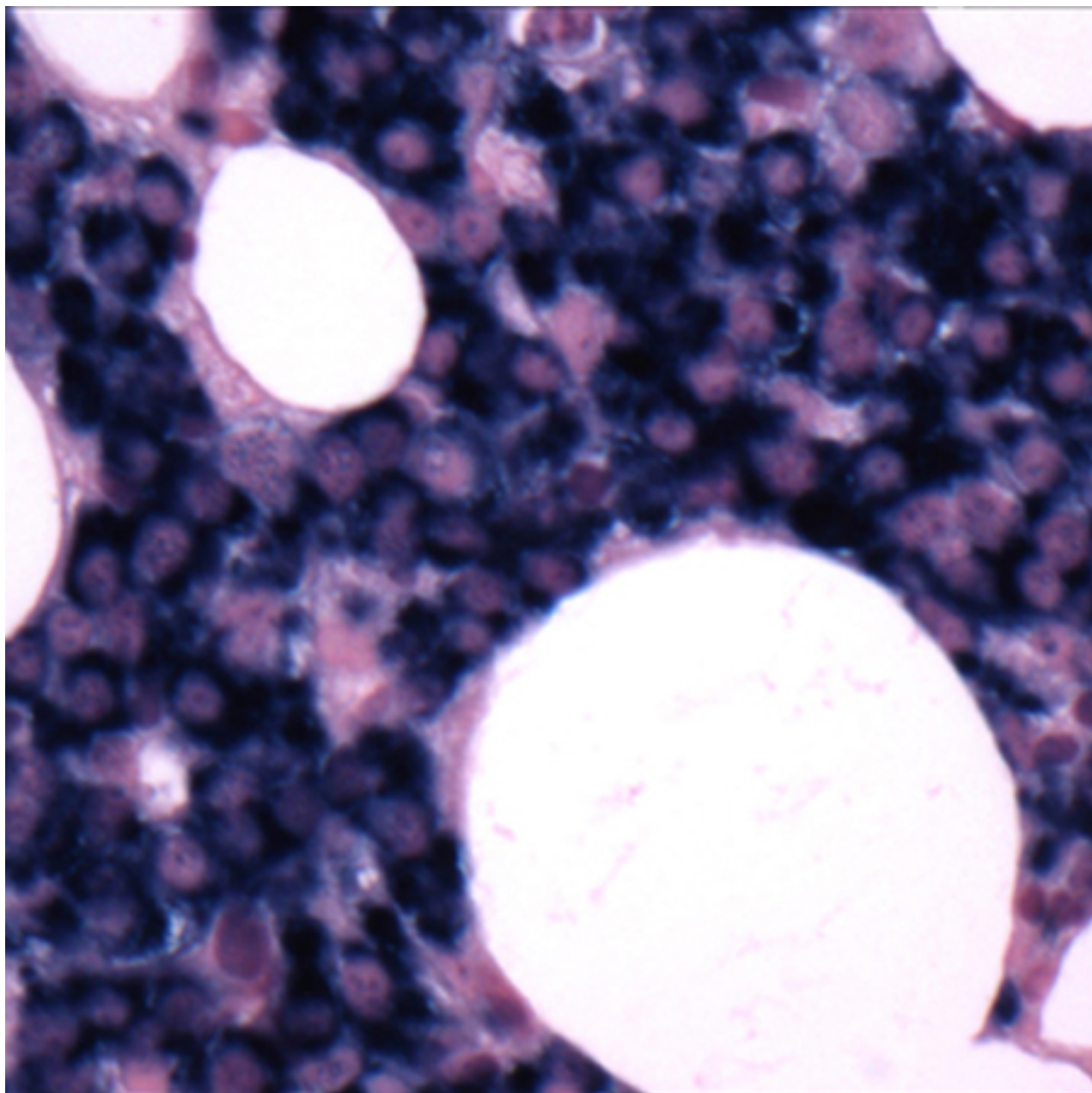


Figura 5: Biópsia da medula óssea após análise histoquímica de cadeia leve kappa

Cortesia do Dr. Robert Hasserjian, Hematopatologia, Massachusetts General Hospital; usado com permissão

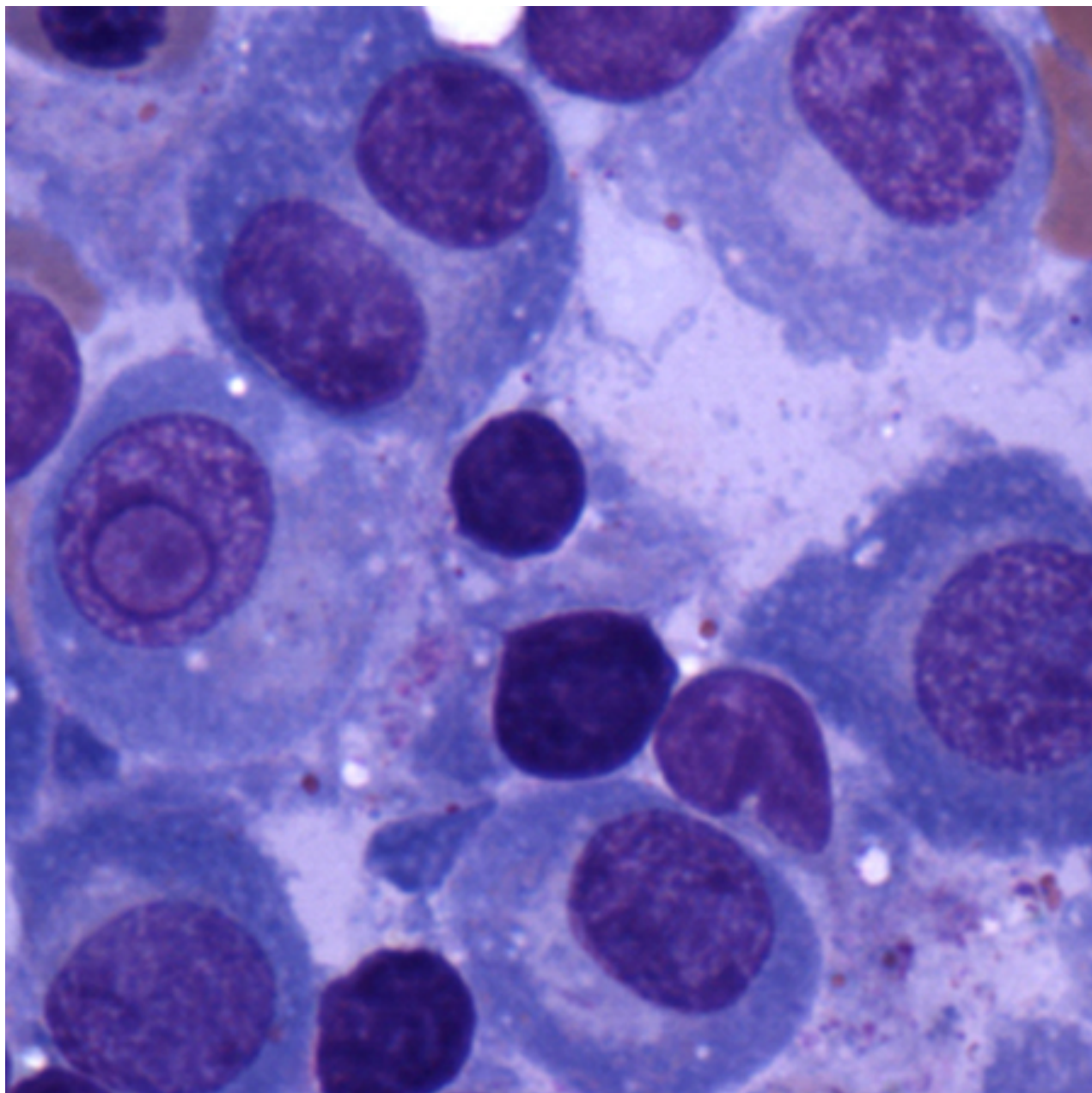


Figura 6: Aspirado mostrando infiltrado plasmocitário

Cortesia do Dr. Robert Hasserjian, Hematopatologia, Massachusetts General Hospital; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Loredana Santo, MD

Research Fellow

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: LS declares that she has no competing interests.

Sonia Vallet, MD

Fellow in Hematology and Oncology

National Center for Tumor Disease (NCT), Heidelberg University, Heidelberg, Germany

DIVULGAÇÕES: SV declares that she has no competing interests.

Noopur Raje, MD

Director of Multiple Myeloma Program

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: NR has consulted for Celgene, Takeda, Amgen, and Novartis and has received research funds from Eli Lilly and AstraZeneca.

// Colegas revisores:

Shaji Kumar, MD

Associate Professor of Medicine

Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: SK declares that she has no competing interests.

Faith Davies, MD

Institute of Cancer Research

Sutton, Surrey, UK

DIVULGAÇÕES: FD declares that she has no competing interests.