

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Mieloma Múltiplo

Fisiopatologia e abordagem terapêutica

Daniela Miriam de Jesus Leite

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Mieloma Múltiplo:
Fisiopatologia e abordagem terapêutica

Daniela Miriam de Jesus Leite

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Doutora Maria Leonor Correia, professora auxiliar

2017

Índice

| | | |
|---------|--|----|
| I. | Resumo | 4 |
| II. | Abstract..... | 5 |
| III. | Abreviaturas | 6 |
| IV. | Objetivo..... | 8 |
| V. | Materiais e Métodos..... | 8 |
| VI. | Introdução..... | 9 |
| VI.1. | Epidemiologia | 9 |
| VI.2. | Etiologia | 10 |
| VI.3. | Fisiopatologia..... | 10 |
| VI.3.1. | Fatores de crescimento | 10 |
| VI.3.2. | Fatores que promovem o desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea:..... | 11 |
| VI.3.3. | Anomalias genéticas | 13 |
| VI.3.4. | Desregulação epigenética..... | 14 |
| VI.3.5. | Desregulação nas células estaminais mesenquimais | 14 |
| VI.4. | Manifestações clínicas | 14 |
| VI.5. | Diagnóstico | 16 |
| VI.6. | Estratificação de risco e prognóstico | 20 |
| VI.7. | Abordagem terapêutica..... | 22 |
| VI.7.1. | Terapêutica farmacológica | 24 |
| VI.7.2. | Terapêutica de suporte..... | 28 |
| VII. | Resultados..... | 30 |
| VIII. | Discussão..... | 33 |
| IX. | Conclusão | 35 |
| X. | Perspetivas futuras..... | 36 |
| XI. | Referências bibliográficas | 37 |

I. Resumo

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna, caracterizada pela proliferação descontrolada dos plasmócitos. É um distúrbio com grande relevância clínica dentro das alterações hematológicas malignas e continua incurável. A inibição da apoptose das células cancerígenas e a libertação de citocinas são fatores preponderantes no desenvolvimento da doença. São vários os fatores envolvidos na sua fisiopatologia, nomeadamente: fatores de crescimento; fatores que promovem o desequilíbrio entre a formação e a reabsorção do osso; anomalias genéticas; desregulação epigenética e das células estaminais mesenquimais. O tratamento destes doentes engloba terapêutica farmacológica e cuidados de suporte. A terapia farmacológica é distinta consoante os doentes são ou não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais e engloba quimioterápicos clássicos (melfalano e vincristina), corticosteróides (prednisona) e terapia biológica (bortezomib e lenalidomida).

Objetivo: Enumerar e descrever, através de revisão sistemática, as abordagens terapêuticas utilizadas e emergentes com base no conhecimento, cada vez mais aprofundado, da fisiopatologia heterogénea da doença.

Materiais e Métodos: Revisão bibliográfica através da utilização da base de dados PUBMED.

Resultados: A adição de talidomida ao tratamento tido como padrão, melfalano-prednisona, aumentou em 20% a sobrevida livre de progressão da doença. Surgiram como efeitos adversos a neuropatia periférica e os eventos trombóticos.

Discussão: A introdução de novos agentes terapêuticos, nomeadamente de imunomoduladores, como a lenalidomida e inibidores de proteossoma, como o bortezomib aumentaram significativamente as taxas de remissão da doença e a incidência de efeitos adversos foi reversível com a diminuição ou suspensão da dose.

Conclusão: Os avanços terapêuticos, o conhecimento da fisiopatologia e um diagnóstico cada vez mais precoce revelam benefícios inegáveis e que são refletidos no alcance de uma sobrevida de 10 anos.

Palavras-chave: mieloma múltiplo, fisiopatologia, abordagem terapêutica

II. Abstract

Introduction: Multiple myeloma is a malignant neoplasm, characterized by uncontrolled proliferation of the plasma cells. It is a disorder of great clinical relevance within malignant hematological disorders and remains incurable. Inhibition of cancer cell apoptosis and release of cytokines are major factors in the development of the disease. There are several factors involved in its pathophysiology, specifically: growth factors; factors that promote imbalance between bone formation and bone resorption; genetic anomalies; epigenetic and mesenchymal stem cells deregulation. Treatment of these patients encompasses pharmacological therapy and supportive care. Pharmacological therapy is distinct according to whether or not patients are eligible for autologous stem cell transplantation and consists of classical chemotherapy (melphalan and vincristine), corticosteroids (prednisone) and biological therapy (bortezomib and lenalidomide).

Objective: To list and describe, through a systematic review, the therapeutic approaches already in use and emerging based on the increasing knowledge of the heterogeneous pathophysiology of the disease.

Methods: Bibliographic review using the PUBMED database.

Results: The addition of thalidomide to the standard treatment, melphalan-prednisone, increased the progression-free survival of patients by 20%. Peripheral neuropathy and thrombotic events have appeared as adverse effects.

Discussion: The introduction of new therapeutic agents, namely immunomodulators such as lenalidomide and proteasome inhibitors such as bortezomib, significantly increased remission rates of the disease and the incidence of adverse events was reversible with dose reduction or suspension.

Conclusion: Therapeutic advances, knowledge of pathophysiology and an increasingly early diagnosis reveal undeniable benefits and are reflected in the achievement of a 10-years survival.

Key words: multiple myeloma, pathophysiology, therapeutic approach

III. Abreviaturas

AI – Agentes imunomoduladores

B – Bortezomib

β 2M – β 2microglobulina

C – Ciclofosfamida

Car – Carfilzomib

CCR – *Cysteine chemokine receptor*

CEM – Células estaminais mesenquimais

CLL – Cadeia leve livre

CP – Cadeia pesada

CRAB – *Calcium elevated, Renal failure, Anemia, Bone lesions*

D – Dexametasona

Dkk1 – *Dickkopf 1*

Dox - Doxorrubicina

EA – Eventos adversos

FCF – Fator de crescimento de fibroblastos

FACB – Fator ativador de células B

FCH – Fator de crescimento de hepatócitos

FCVE – Fator de crescimento vascular endotelial

FDCE – Fator derivado de células estromais

FECG – Fator estimulador de colônias de granulócitos

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FNT – Fator de necrose tumoral

FTC- β – Fator de transformação do crescimento beta

GMSI – Gamapatia monoclonal de significado indeterminado

IA4 – Integrina alfa-4

IGF1 – *Insulin-like growth factor 1*

Ig/s- Imunoglobulina/s

IL – Interleucina

JAK-STAT - *Janus kinase/ signal transducers and activators of transcription*

L – Lenalidomida

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

M – Melfalano

MAV – Molécula de adesão vascular

MM – Mieloma múltiplo

MMA – Mieloma múltiplo assintomático

MO – Medula óssea

MP-2 – Metaloproteinase 2

OB/s – Osteoblasto/s

OC/s – Osteoclasto/s

OPG – Osteoprotegerina

P – Prednisona

PEG– Perfil de expressão génica

PIM- α 1 – Proteína inflamatória do macrófago alfa 1

Pom – Pomalidomida

RANK – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*

RANKL – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

Ras – MAPK – *Ras/mitogen-activated protein kinase*

RM – Ressonância magnética

SG – Sobrevida global

SLP – Sobrevida livre de progressão

T – Talidomida

TACE – Transplante autólogo de células estaminais

TC – Tomografia computadorizada

TEP – Tomografia de emissão de positrões

TFG – Taxa de filtração glomerular

TRC – Taxa de resposta completa

V– Vincristina

IV. Objetivo

Apesar dos avanços verificados nas últimas décadas, o mieloma múltiplo (MM) continua uma doença incurável, com uma incidência significativa nos dias de hoje e que afeta principalmente os idosos e os adultos, em geral, numa idade cada vez mais precoce.

Posto isto, torna-se imprescindível enumerar e descrever, as abordagens terapêuticas anteriormente utilizadas e as que surgiram recentemente, comparando-as em termos de eficácia, efeitos adversos e sobrevidas.

Para além disso, a apresentação heterogênea da doença, hoje em dia conhecida, suscita a procura de um maior e melhor conhecimento dos mecanismos biológicos envolvidos no desenvolvimento e na progressão desta patologia.

Os progressos têm sido bastantes nas últimas décadas, no entanto é essencial que se continue a apostar na investigação de fármacos, cada vez mais direcionados e, conseqüentemente, com menos efeitos adversos, capazes de prolongar não só a sobrevivência destes doentes mas, também, a sua qualidade de vida e atingir, no futuro, a tão desejada cura.

V. Materiais e Métodos

Para a pesquisa que originou a presente revisão bibliográfica foram utilizados artigos da base de dados PUBMED. A estratégia de busca baseou-se nas palavras-chave “*therapy*”, “*etiology*”, “*epidemiology*”, “*diagnosis*”, “*physiopathology*” utilizando a ferramenta “Mesh” com o termo “*multiple myeloma*”. A pesquisa restringiu-se aos filtros “*Review*”, “*5 years*”, “*full text available*” e foram aceites somente artigos em inglês. Dos artigos identificados foram selecionados 30 com base na leitura dos “*Abstract*”. Foram também selecionados outros artigos a partir dos artigos iniciais.

VI. Introdução

O MM é uma neoplasia maligna, caracterizada pela proliferação descontrolada e destrutiva dos plasmócitos, células diferenciadas de linfócitos B, responsáveis pela produção de imunoglobulinas (Igs) (1).

Os plasmócitos, ao proliferarem desenfreadamente, infiltram a medula óssea (MO) e produzem Igs monoclonais, havendo uma alteração da hematopoiese normal. Estas Igs são designadas por proteínas monoclonais (proteínas M) e podem ser detetadas no soro e na urina (2).

Embora o MM afete principalmente a MO, nos estádios tardios da doença, o tumor pode estender-se a locais extramedulares, nomeadamente ao baço e ao fígado (3). É uma alteração com grande relevância clínica dentro dos distúrbios hematológicos malignos, sendo a segunda mais comum a seguir aos linfomas e, embora tenha sido documentada pela primeira vez em 1844, continua a ser incurável (2,4,5).

Atualmente, está comprovado que a maior parte dos casos de MM evoluem de um estado pré-maligno, designado por gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI). Destas gamopatias, progridem para mieloma, cerca de 1% ao ano. No entanto, a GMSI pode evoluir para um estadio mais avançado, persistente e assintomático, designado por MM assintomático (MMA). A progressão deste estado clínico para MM é de 10% ao longo dos primeiros 5 anos, após o diagnóstico, 3% por ano nos 5 anos seguintes e 1% por ano nos anos posteriores (2,6).

A GMSI e o MMA representam estados de progressão contínuos com ausência de sintomas e lesões orgânicas e podem, ou não, resultar posteriormente em MM (7).

VI.1. Epidemiologia

O MM corresponde a aproximadamente 10% das neoplasias hematológicas malignas e a cerca de 1% de todos os cancros existentes, sendo relatados nos EUA cerca de 80000 novos casos por ano (8,9). Mais de 22.000 novos casos de MM foram diagnosticados só em 2013 e o número de casos aumenta de forma constante a cada ano. A incidência é de 7/100.000 homens e de 4/100.000 mulheres (1,4). Afeta maioritariamente idosos, com uma idade média de 66 anos e, apenas 2% dos doentes têm menos de 40 anos. É duas vezes mais comum em negros e esta disparidade está relacionada com a maior prevalência de GMSI na raça negra (8).

VI.2. Etiologia

Não existe uma causa completamente estabelecida para o aparecimento do MM. No entanto, parecem ser vários os factores de risco que predis põem o doente ao aparecimento desta doença nomeadamente: a GMSI, a idade, o género, a raça negra, a dieta (baixo consumo de frutas), a obesidade, as infeções virais, nomeadamente o vírus da imunodeficiência humana, o herpes vírus 8 e a hepatite C (4,10,11).

Há, também, evidências de que a exposição a radiações ionizantes e a história familiar possam estar na origem do MM, embora num menor número dos casos. A elevada heterogeneidade genética da doença é um fator preponderante na progressão e agressividade do tumor (11,12).

VI.3. Fisiopatologia

As células do MM aderem às células do estroma da MO e à matriz extracelular através de uma grande variedade de moléculas de adesão, das quais se destacam a molécula de adesão vascular 1 (MAV-1) e a integrina alfa-4 (IA-4). Este fenómeno inibe a apoptose das células cancerígenas e estimula a libertação de citocinas, o que culmina na proliferação do MM.

Desenvolve-se assim uma interação entre as células de MM e o microambiente da MO, representando um círculo vicioso, sendo vários os factores envolvidos na fisiopatologia do MM (2,13).

VI.3.1. Fatores de crescimento

As células do mieloma produzem diversos fatores de crescimento: o fator de crescimento vascular endotelial (FCVE), o fator de crescimento de fibroblastos (FCF) e o fator de crescimento de hepatócitos (FCH) que são responsáveis pela estimulação da angiogénese. Adicionalmente, as células endoteliais também secretam FCVE, e crescem a secreção de interleucina (IL) 6 e de *insulin growth factor 1* (IGF-1), promovendo o crescimento das células de MM e possibilitando o aprovisionamento de oxigénio e nutrientes suficientes para que o tumor continue a evoluir.

A IL-6 é um dos fatores de proliferação mais importantes no MM. Comunica com uma proteína transdutora de sinal, a glicoproteína 130, e pode ativar duas vias: a via *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription* (JAK-STAT) e a via da *Ras/mitogen-activated protein kinase* (Ras-MAPK). Com a ativação da via JAK-STAT as proteínas anti-apoptóticas *myeloid cell leukemia 1* e *B cell leukemia extra-large* são supra-reguladas. Já a ativação da via

Ras-MAPK supra-regula fatores de transcrição, como a *activator protein 1*. Ambas as vias resultam na inibição da apoptose, no aumento da proliferação do MM e na resistência a fármacos (2,10).

O FCF, é outra molécula angiogénica presente no MM que, ao interagir com receptores do FCF, desencadeia diretamente o processo de neovascularização, estimulando a migração e proliferação de células endoteliais. Foram encontrados em estadios avançados do MM (10).

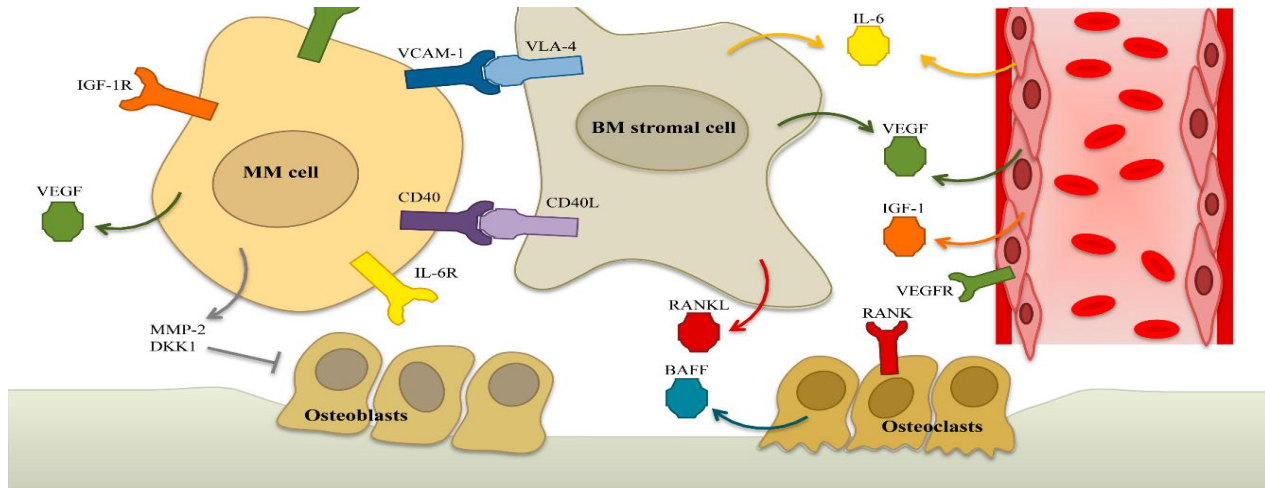


Figura 1 - Interação entre as células de mieloma múltiplo e o microambiente medular. molécula de adesão celular vascular 1 (MAV-1) e integrina alfa-4 (IA-4) promovem a adesão de células de mieloma múltiplo e de células do estroma da medula óssea; fator de crescimento vascular endotelial (FCVE) e interleucina 6 (IL-6) são secretadas como resultado da adesão células MM - células medula óssea; Receptor ativador of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) é produzido por células do estroma da MO e estimula a osteoclastogênese. A diferenciação de osteoblastos é inibida por Dickkopf-1 (DKK-1), que é produzida por células do mieloma múltiplo; fator ativador de células B (FACB); metaloproteínase 2 (MP-2). Retirado de (2).

VI.3.2. Fatores que promovem o desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea:

VI.3.2.1. Aumento da reabsorção osteoclástica óssea

As células de MM secretam vários fatores de ativação de osteoclastos (OCs), nomeadamente o *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) que é expresso na superfície dos osteoblastos (OBs) e nas células do estroma da MO e, ao interagir com o seu receptor de sinalização, o *Receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK), encontrado na superfície das células precursoras dos OCs, estimulando a formação de mais OCs, o que se traduz numa maior reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG) é uma molécula solúvel secretada pelos OBs e pelas células do estroma da MO e, ao ligar-se ao RANKL, inibe a interação RANK-RANKL e consequentemente a reabsorção óssea. No entanto, o sistema RANKL/RANK/OPG encontra-se

desregulado. As células de MM expressam RANKL em excesso, interagem com células do estroma da MO e com OBs, resultando na inibição da produção de OPG, o que se traduz numa maior reabsorção do osso em detrimento da sua formação.

A proteína inflamatória do macrófago alfa 1 (PIM- α 1) é uma quimiocina produzida por células de MM, responsável pela indução da formação de OCs e fá-lo através da interação com *Cysteine chemokine receptor* (CCR) 1 e CCR5 (14).

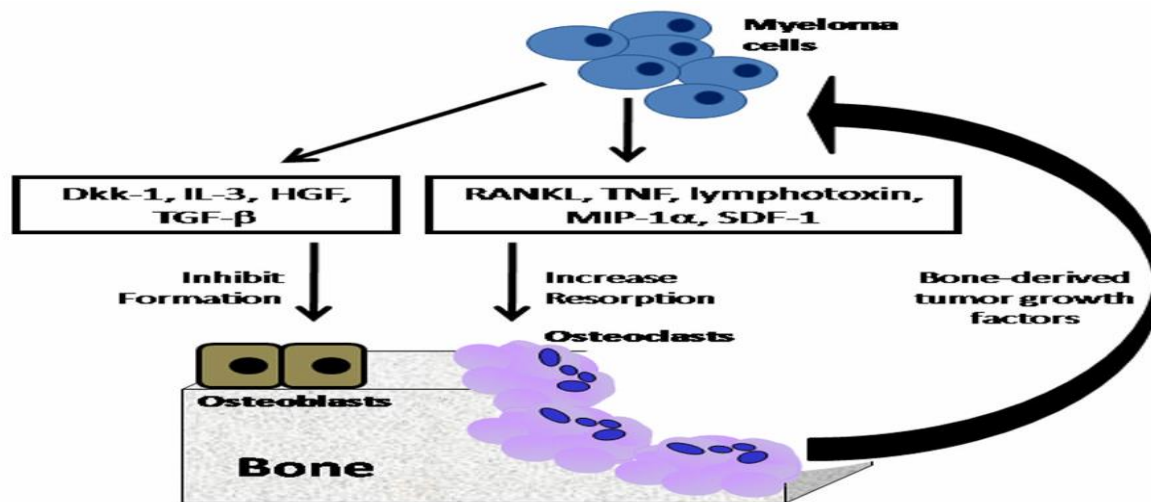


Figura 2 – Factores implicados na doença óssea do mieloma múltiplo. Dickkopf-1 (DDK-1), Interleucina-3 (IL-3), fator de crescimento de hepatócitos (FCH), fator de transformação de crescimento beta (FTC- β) inibem a formação de osteoblastos, receptor activador of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), fator de necrose tumoral (FNT) proteína inflamatória do macrófago alfa 1 (PIM - α 1), fator derivado de células estromais 1 (FDCE-1) aumentam a reabsorção dos osteoclastos. Retirado de (14).

VI.3.2.2. Inibição dos osteoblastos

A inibição dos OBs desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença óssea, uma vez que são estes os responsáveis pela formação dos ossos. Os OBs ao estarem inibidos serão responsáveis pela perda generalizada do osso e pela incapacidade de reparar lesões osteolíticas.

Existem vários fatores que se encontram desregulados no MM e que suprimem a formação e diferenciação dos OBs, nomeadamente o Dkk1, a IL-3, e o FTC- β (14).

Se, por um lado, ocorre uma reabsorção óssea exacerbada no MM, por outro, as lesões osteolíticas também não cicatrizam devido a uma redução concomitante na formação óssea. A vida útil dos osteócitos, responsáveis pela produção de moléculas que regulam a formação e reabsorção

óssea encontra-se comprometida em doentes com MM, verificando-se um aumento na sua apoptose. Além disso, doentes com MM ativo têm níveis circulantes elevados de esclerostina, um potente inibidor da formação óssea que é expresso por osteócitos no osso (15).

VI.3.3. Anomalias genéticas

Dentro das anomalias genéticas estão incluídos os ganhos, as perdas de regiões cromossômicas, ou a combinação de ambos e podem ser o resultado de translocações genômicas não aleatórias e de mutações pontuais (13).

Mutações comuns incluem a inativação do gene supressor de tumores p53, resultando numa maior produção de Igs monoclonais (1).

As mutações do gene da p53, embora incomuns no diagnóstico (aproximadamente 8%), sofrem um aumento de incidência nos estadios avançados da doença, sugerindo um papel essencial na progressão do MM.

Por outro lado, a deleção da região cromossômica 17p13, contendo o locus do gene TP53, é uma alteração citogenética recorrente, presente em cerca de 10% dos novos casos e é um dos piores prognósticos da doença. Uma vez ativada, a p53 induz a expressão de muitos genes alvo que medeiam vários mecanismos supressores de tumores, nomeadamente a paragem do ciclo celular, a apoptose e a inibição da angiogénese (16).

As mutações somáticas podem ser distinguidas em MM não hiperdiplóide e hiperdiplóide. Estas duas classes de mutações envolvem grandes eventos estruturais cromossômicos e resultam na desregulação do ciclo celular G1 / S e na desregulação da transcrição do gene da ciclina D.

O MM não hiperdiplóide é caracterizado por apresentar translocações cromossômicas a 14q32, incluindo t (4; 14), t (11; 14), t (14; 16), e t (14; 20) e envolver a translocação precoce de genes da cadeia pesada (CP) das Igs, culminando no aumento da expressão das CP na apresentação clínica do MM. Estas translocações estão associadas a uma maior probabilidade de progressão da doença e a um mau prognóstico. Em contraste, o MM hiperdiplóide caracteriza-se pela presença de trissomias, especificamente nos cromossomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21 e a uma menor prevalência da translocação primária envolvendo o locus da CP (1).

VI.3.4. Desregulação epigenética

As alterações epigenéticas incluem modificações na metilação, alterações na remodelação da cromatina e alterações na expressão de microRNAs (13).

A metilação do DNA está significativamente alterada na progressão do MM e é responsável por silenciar genes supressores de tumores (10).

Os microRNAs encontram-se funcionalmente desregulados nas células do MM. O miR-504 foi o primeiro a ser identificado como regulador negativo do gene p53. Este, liga-se diretamente ao TP53, o que provoca a diminuição a sua expressão em vários tipos de células. Da mesma forma, outros microRNAs, como o miR-125b, o miR-125a e o miR-1285, foram descritos como reguladores negativos (16). Os miR-15 e miR-16 são microRNAs supressores de tumores, ou seja, inibem a proliferação e crescimento de células do MM. No entanto, mostraram estar inativos no MM refratário. Adicionalmente, o miR-15 e o miR-16 mostraram diminuir a atividade pro-angiogénica ao reduzir a produção do FCVE (17).

VI.3.5. Desregulação nas células estaminais mesenquimais

As células estaminais mesenquimais (CEM) são de extrema importância, porque são precursores comuns de uma variedade de células que constituem o microambiente medular, nomeadamente dos OB, osteócitos e adipócitos. As CEM ao interagirem com as células do MM ficam alteradas, passando a produzir exossomas, que contêm proteínas e microRNAs que promovem o crescimento do tumor (1).

VI.4. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do MM podem variar de doente para doente e estão intimamente relacionadas com a progressão da doença, podendo ser difícil a sua deteção numa fase precoce. Para além disso, os sinais e sintomas presentes não são característicos, nem visíveis, na maioria das vezes, podendo ser confundidos com outras condições patológicas.

Clinicamente, o MM é caracterizado por doença óssea lítica, presente em 80% dos doentes, e tem como principal manifestação a dor (principalmente nas costas) e a fadiga resultante do colapso vertebral. Estes são sintomas bastante comuns no MM e têm sérias implicações na qualidade de vida do doente, que se apresenta muitas vezes fraco e letárgico, consequência da anemia, que é normalmente normocítica e normocrómica (75% dos doentes) com tendência para

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

sangramentos anormais, resultantes da desregulação de fatores de coagulação, deficiente função plaquetária e hemólise (6,8,18).

A insuficiência renal e a hipercalecemia são as responsáveis pelos vômitos, obstipação, anorexia, poliúria, polidipsia e distúrbios mentais.

A presença de infecções recorrentes é outra manifestação fortemente característica nestes doentes, pois encontram-se imunodeprimidos, como consequência da falta de produção de Igs competentes. Há uma maior predisposição para infecções nos primeiros meses após o início da quimioterapia, sendo as pneumonias e as pielonefrites as mais comuns (10,13).

Embora seja mais raro, existe uma pequena percentagem de doentes em que ocorre amiloidose (cerca de 5%), acompanhada de sinais como macroglossia, síndrome do túnel do canal carpiano, diarreia e 2% dos doentes manifestam síndrome de hiperviscosidade, como consequência da produção excessiva de proteína M, que se liga às plaquetas, interferindo na função plaquetária, com sintomas ao nível do sistema nervoso central, neuropatias, falência cardíaca, perturbações visuais e hemorragias (10,13).

Os marcadores clínicos característicos do MM sintomático são encontrados na literatura como acrónimo CRAB (*HyperCalcemia, Renal impairment, Anaemia, Bone disease*).

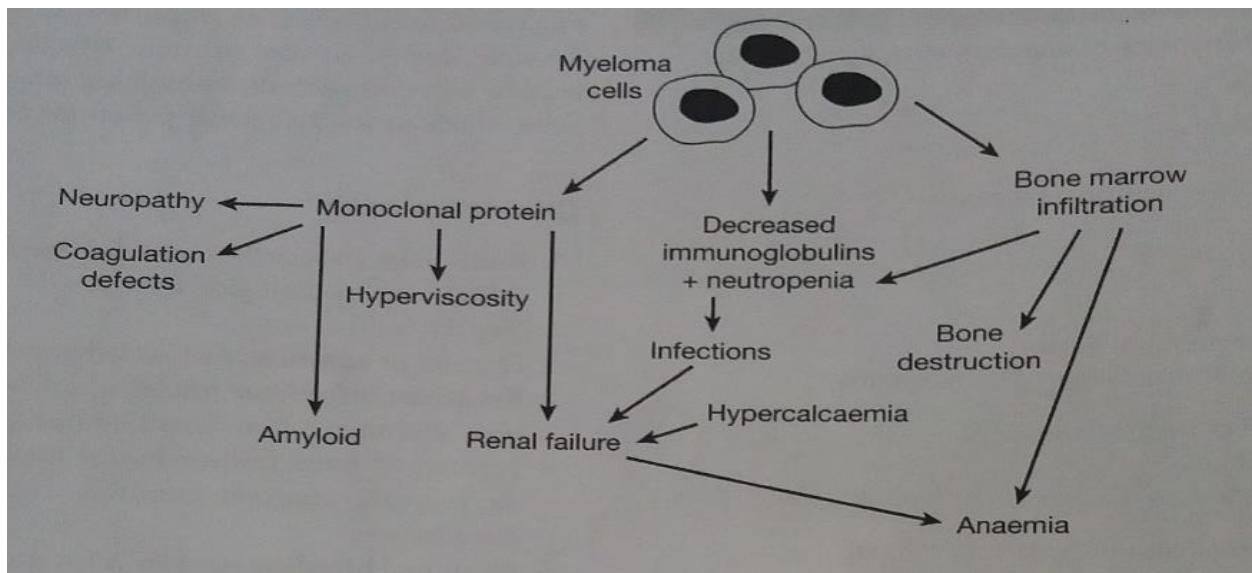


Figura 3 – Patogénese das manifestações clínicas do mieloma múltiplo. Adaptado de (13).

VI.5. Diagnóstico

O MM não é facilmente diagnosticado, pelo que a utilização de um só teste com esse objetivo não é viável. O diagnóstico é feito com base na análise conjunta de diversos fatores, nomeadamente: avaliação física e história clínica do doente, sinais, sintomas e resultados de testes bioquímicos, hematológicos e imunológicos.

Os testes utilizados incluem: contagem sanguínea completa, análise do cálcio e da creatinina, eletroforese de soro e proteína com imunofixação, quantificação de proteína M, avaliação da proteína Bence-Jones na urina de 24 horas e biópsias medulares. São também usadas técnicas de imagem para detetar lesões ósseas, nomeadamente raios X, ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), tomografia de emissão de positrões (TEP) e TEP/ TC (8,19,20).

É importante diferenciar o diagnóstico do MM, do diagnóstico de GMSI e de MMA e essa distinção é feita através de achados clínicos e laboratoriais [tabela 1] (3).

Os doentes com GMSI apresentam uma proteína M inferior a 3g/dl, ausência de lesões ósseas líticas, de anemia, de hipercalcémia e a MO não deve ter mais que 10% de plasmócitos. No entanto, estes doentes tendem a progredir para MM e esta progressão está dependente dos fatores de risco presentes, que incluem: 1) aumento da proteína M; 2) tipo de Ig monoclonal; 3) proporção de cadeias κ/λ ; 4) mais de 95% de plasmócitos na MO; 5) plasmócitos circulantes.

A presença de três ou mais fatores de risco é considerada "alto risco" e traduz-se numa progressão de aproximadamente 58% nos próximos 20 anos, dois fatores representam um "risco intermédio alto" e a taxa de progressão é de 37%, um fator de risco é considerado "risco intermédio baixo" e a taxa de progressão é de 21%. Já a ausência de fatores é considerada "baixo risco" e é traduzida em apenas 5% de progressão da doença (1,10).

Tabela 1 – Achados clínicos e laboratoriais presentes na Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), no mieloma múltiplo assintomático (MMA) e no mieloma múltiplo (MM). Adaptado de (13).

| | GMSI | MMA | MM |
|-----------------------------|----------|----------|----------|
| Células plasmáticas clonais | <10 % | ≥ 10 % | ≥ 10 % |
| Paraproteína | < 30 g/L | ≥ 30 g/L | ≥ 30 g/L |
| Igs normais | Normal | Reduzido | Reduzido |

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

| | | | |
|---|-------------------|---------|----------------|
| Razão entre cadeias leves livres κ/λ | Normal ou anormal | Anormal | Anormal |
| Achados clínicos | Nenhum | Nenhum | Hipercalcemia |
| | | | Falência Renal |
| | | | Anemia |
| | | | Lesões ósseas |

O diagnóstico de MM sintomático requer um critério obrigatório, segundo o *International Myeloma Working Group*: 10% ou mais de células plasmáticas clonais no exame à MO ou presença de plasmocitoma comprovado por exame histológico e pelo menos 1 dos seguintes critérios: presença de uma proteína M (>3g/dL) no soro e/ou na urina (>1g/dL) e/ou presença de lesão de um órgão: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. Além disso, a presença de células plasmáticas clonais de 60% ou mais na MO também deve ser considerada como MM, independentemente da presença ou ausência de dano no órgão final (6).

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico. *HyperCalcemia, Renal impairment, Anaemia, Bone disease* (CRAB); Imunoglobulinas (Igs); Medula óssea (MO); Cadeias leves livres (CLL); Ressonância magnética nuclear (RMN); Tomografia computadorizada (TC), Tomografia por emissão de positrões integrada (TEP). Adaptado de (8,19).

| | |
|---|---|
| Gamopatia monoclonal de significado indeterminado | <p>Todos os seguintes critérios devem estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Proteína monoclonal sérica <3g/dl; ✓ <10% de plasmócitos no exame à MO; ✓ Ausência de lesão em órgão-alvo atribuível ao distúrbio plasmocitário em causa. Presença de hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (CRAB); |
| Mieloma múltiplo assintomático | <p>Ambos os seguintes critérios devem estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Proteína monoclonal sérica (IgG ou IgA) ≥ 3g/dl ou proteína monoclonal urinária ≥ 500mg/24h e/ou [10%-60%] de plasmócitos no exame de MO; ✓ Ausência de lesão de órgão-alvo tal como: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas, atribuível ao distúrbio plasmocitário em causa. |
| Mieloma múltiplo | <p>Todos os seguintes critérios devem estar presentes (exceção assinalada):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ $\geq 10\%$ de plasmócitos no mielograma ou existência de plasmocitoma comprovado por biópsia; ✓ Evidência de lesão de órgão-alvo atribuível ao distúrbio plasmocitário em causa, especificamente: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hipercalcemia: cálcio sérico > 11mg/dl (2.75mmol/l); ou ✓ insuficiência renal: creatinina sérica > 2mg/dl (177μmol/l); clearance de creatinina < 40 ml/min ou ✓ anemia normocrômica, normocítica com valor de hemoglobina < 10g/dl ou > 2g/dl abaixo do limite inferior do normal ou |

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">✓ lesões ósseas: ≥ 1 lesão osteolítica na radiografia convencional, TC ou TEP-TC; osteopenia severa; fraturas patológicas. <p>Na ausência de lesões de órgão-alvo, presença de eventos definidores de MM:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ plasmócitos na MO $\geq 60\%$;✓ relação CLL ≥ 100 (excesso de κ) ou < 0.01 (excesso de λ);✓ ≥ 2 lesões focais, com evidência de envolvimento ósseo ou doença extramedular, detectadas por estudos RMN (cada lesão focal $\geq 5\text{mm}$). |
|--|---|

Os achados laboratoriais incluem a presença de proteína M detetada por electroforese de proteínas séricas cuja sensibilidade ronda os 86% (Fig. 4). A sensibilidade aumenta para 93% com a utilização da imunofixação de proteína no soro e/ou na urina e para 97% quando o ensaio de CLL é adicionado. Normalmente, a proteína M encontrada é em 50% dos casos IgG, em 20% IgA, cerca de 20% é cadeia leve de Ig, 2% IgD e 0,5% IgM. Em 2% a 3% dos casos, a sua presença não é detetável, e o MM ganha a designação de MM não secretor. Para além disso, em cerca de 40% dos doentes o valor da proteína M encontra-se abaixo dos valores estabelecidos como critério diagnóstico ($< 3\text{g/dL}$). Perante estas evidências, conclui-se que a presença do pico monoclonal não é requisito obrigatório para o diagnóstico, embora seja considerado marcador fundamental, de acordo com vários autores. A proteína M pode ser medida desde que a sua concentração seja igual ou maior que 1 mg/dl no soro e/ ou maior ou igual a 200 mg/dia na urina. A sua monitorização deve ser feita mensalmente, enquanto os doentes estão sob tratamento e avaliada a cada 3 a 4 meses após o final da terapêutica (6,8).

Um aumento na concentração de CLL é outro dos achados laboratoriais presentes no MM. O ensaio baseia-se na relação sérica entre as cadeias kappa (κ) e lambda (λ) e é utilizado para monitorizar os doentes que não possuam proteína M mensurável, desde que se verifique uma relação entre CLL anormal e o nível CLL seja de, pelo menos, 100 mg / L. A relação sérica normal está compreendida entre (0,26 - 1,65). De notar que cerca de 20% dos doentes possuem cadeias leves κ e λ no soro e/ou na urina (10).

Os níveis de Igs séricas normais encontram-se diminuídos, fenómeno designado por *immunoparesis* e verifica-se a presença de proteína Bence-Jones (proteína M na urina) em 2/3 dos casos. Os doentes apresentam anemia em grau variável e os esfregaços de sangue revelam a presença de *rouleaux* (aglomerados de glóbulos vermelhos). A velocidade de sedimentação

normalmente é alta e a creatinina também é elevada (20% dos doentes) devido ao comprometimento do rim (6).

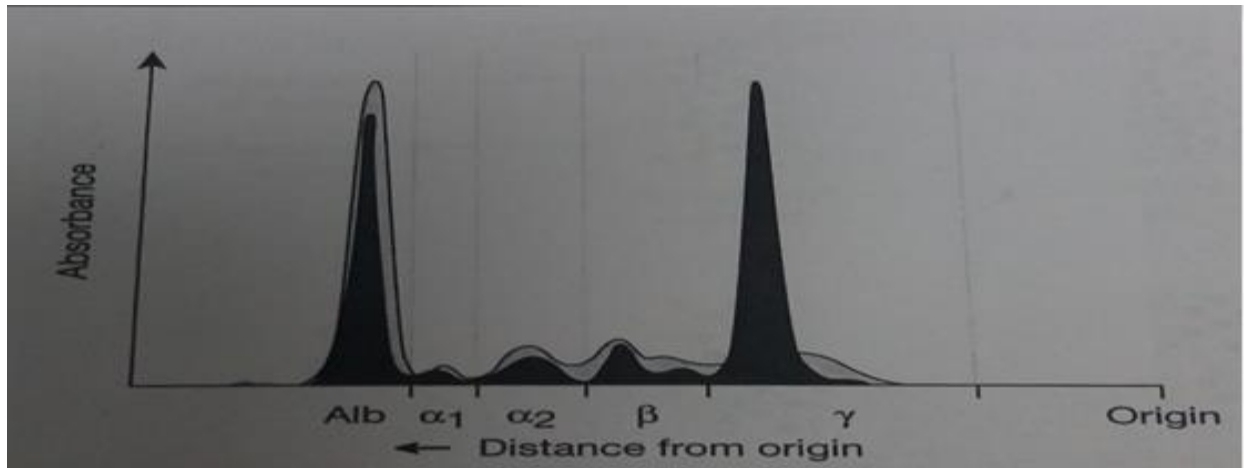


Figura 4- Eletroforese de proteínas séricas evidenciando o pico monoclonal na fração das gama – globulinas. Albumina (Alb) ; Alfa -1 globulinas (α_1) ; alfa – 2 globulinas (α_2); beta globulinas (β); gama globulinas (γ). Retirado de (13).

Os achados laboratoriais incluem a investigação radiológica do esqueleto, cuja análise pelas diferentes técnicas revela a presença de lesões ósseas, com áreas osteolíticas e sem evidência de atividade osteoblástica, esclerose circundante em 60% dos doentes e ainda osteoporose generalizada em 20%. Além disso, é bastante comum a presença de fraturas patológicas e o colapso vertebral (13). As lesões osteolíticas podem ser detetadas por uma pesquisa esquelética de raios-X. No entanto, os raios-X não detetam pequenas lesões. Nestas situações, a RM pode ser considerada. A RM é frequentemente necessária em doentes com doença óssea osteolítica envolvendo a coluna vertebral para excluir o diagnóstico de compressão da medula espinal, possibilitando assim a recorrência a procedimentos de intervenção, como vertebroplastia ou cifoplastia. A RM é também amplamente utilizada na detecção de possíveis lesões ósseas precoces em doentes com MMA e na procura de lesões focais na MO, aquando do diagnóstico, se há suspeita de MM.

A TEP / TC é útil na detecção de lesões em tecidos moles decorrentes de lesões ósseas e em lesões assintomáticas (8,19). Embora as radiografias simples do esqueleto sejam tipicamente necessárias para avaliar a extensão da doença óssea, as varreduras de TEP/ TC e RM são mais sensíveis e são indicadas quando as áreas sintomáticas não apresentam alterações nas radiografias

de rotina, quando persistem dúvidas sobre a extensão real da doença óssea na utilização de radiografias simples, e quando se suspeita de plasmocitoma solitário ou de MMA (6).

VI.6. Estratificação de risco e prognóstico

A complexidade e heterogeneidade do MM requer que seja utilizada uma abordagem com base na estratificação dos doentes. Esta permite, através do conhecimento de fatores relacionados com a doença e com o doente, otimizar resultados terapêuticos e minimizar efeitos adversos que possam advir de uma terapêutica mal instaurada e, também, impedir a falha de uma terapêutica que não esteja adequada ao doente (21,22).

A estratificação tem como objetivo identificar grupos de risco e possibilitar com essa informação a melhor escolha terapêutica. Existem dois sistemas de estadiamento do MM: o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon e o Sistema de Estadiamento Internacional.

O Sistema de Durie-Salmon, introduzido em 1975, utiliza parâmetros clínicos capazes de prever a carga tumoral presente nas células de mieloma e inclui a análise do nível e tipo de proteína monoclonal, os níveis de hemoglobina e cálcio no sangue, bem como o número de lesões ósseas. Embora tenha sido adotado como sistema padrão para prognóstico do MM, o sistema depende da avaliação das lesões ósseas, pelo que foi necessário implementar um sistema mais objetivo, que permita a tomada de decisões terapêuticas (22).

Tabela 3- Sistema de Estadiamento de Durie – Salmon. Hemoglobina (Hb); imunoglobulina G (Ig G); imunoglobulina A (Ig A). Adaptado de (23).

| | |
|-------------|---|
| ESTADIO I | Número reduzido de células de mieloma: $<0.6 \times 10^{12}$ células/m ² + todos os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hb >10g/dL; ✓ IgG sérico <5g/dL; ✓ IgA sérico <3g/dL; ✓ Cálcio sérico normal; ✓ Excreção de proteína monoclonal <4g/dia; ✓ Sem lesões ósseas líticas generalizadas. |
| ESTADIO II | Número intermédio de células de mieloma: não cumpre os critérios do Estadio I nem do Estadio III. |
| ESTADIO III | Número elevado de células de mieloma: $>1.2 \times 10^{12}$ células/m ² + todos os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hb <8.5g/dL; ✓ IgG sérica >7g/dL; ✓ IgA sérica >5g/dL; |

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

| | |
|-------------|---|
| ESTADIO III | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cálcio sérico >12mg/dL (3 μmol/L) ✓ Excreção de proteína monoclonal >12g/dia; ✓ Lesões ósseas líticas avançadas. <p>O estadio III é sub classificado como IIIA ou IIIB consoante o valor de creatinina sérica é < 2mg/dL (177 μmol/L) ou ≥2 mg/dL, respetivamente.</p> |
|-------------|---|

O Sistema de Estadiamento Internacional, criado em 2005, é um algoritmo simples que se baseia em dois parâmetros: nos níveis de β2microglobulinas (β2M) e de albumina no soro. Conforme os resultados obtidos, são criados três grupos de estadiamento com valor prognóstico (23). No entanto, e à semelhança do Sistema Durie Salmon, não permite tomar decisões terapêuticas, porque os parâmetros que o constituem podem traduzir-se em valores fictícios de carga tumoral gerados pelas comorbilidades dos doentes (exemplo: nível elevado de β2M associado apenas a comprometimento renal) (6).

Tabela 4 - Sistema de Estadiamento Internacional. β2-microglobulina (β2M). Adaptado de (22).

| | |
|--|--|
| ESTADIO I | β2M <3.5 mg/L e albumina sérica ≥3.5 g/dL |
| ESTADIO II | Não cumpre os critérios do Estadio I nem do Estadio III* |
| ESTADIO III | β2M ≥5.5 mg/L |
| <p>*Existem duas categorias para o Estadio 2:</p> <p>β2M <3,5 mg/L e albumina sérica <3,5 g/L ou β2M= [3,5-5,5mg/L] (com qualquer nível de albumina)</p> | |

O Sistema Revisto de Estratificação foi recentemente introduzido para melhorar a estratificação de risco em relação ao fornecido pelos outros dois sistemas. Incorpora a presença de alterações citogenéticas detetadas por *fluorescence in situ hybridization*, nomeadamente a translocação (4; 14) e (14; 16) e a deleção 17p (24). O modelo utiliza marcadores citogenéticos para avaliar a agressividade da doença, o que se torna útil no aconselhamento e tomada de decisão terapêutica. A *Mayo Clinic* estratifica o mieloma em risco padrão, intermédio e alto. A deleção do cromossoma 13 e as translocações t (4; 14), t (14; 16) e t (14; 20) estão associadas a um mau

prognóstico. Em contraste, um prognóstico favorável foi observado na presença de t (11; 14), t (6; 14) e hiperdiploidia (10). Um doente com risco padrão de mieloma tem uma média de sobrevida global de 6 a 7 anos. No MM de alto risco têm uma vida média de 2 a 3 anos. Além dos fatores de risco citogenéticos, existem outros dois marcadores associados à agressividade e risco da doença: a desidrogenase láctica alta e leucemia de células plasmáticas, com evidência de plasmócitos circulantes no esfregaço de sangue periférico. O perfil de expressão gênica, se disponível, pode fornecer um valor prognóstico adicional (6).

Tabela 5. Estratificação de risco do mieloma múltiplo. Perfil de expressão gênica (PEG). Adaptado de (21).

| Risco Standard | Risco Intermédio | Risco Alto |
|-------------------------------------|------------------|--|
| Trissomias t (11;14) t (6;14) | t (4;14) | del 17p13 t (14;16) t (14;20) PEG |

VI.7. Abordagem terapêutica

É sabido que a maioria dos casos de MM estão associados a uma mutação somática iniciadora e são frequentemente acompanhados por mutações oncogênicas adicionais. Esta complexidade demonstra a heterogeneidade da doença, tornando o tratamento difícil e problemático (1,25).

Em 1967 o melfalano (M), um agente alquilante, ainda hoje usado, foi o primeiro fármaco a demonstrar eficácia. Segundo Hoogstraten e col, o M apresentou 78% de resposta, nos 64 doentes que compunham o seu estudo, quando administrado como dose de carga durante 1 semana, seguido de terapia de manutenção. Noutro estudo, os corticosteróides demonstraram diminuir a Ig sérica e aumentar o hematócrito, apesar de não se terem verificado diferenças nas sobrevidas, quando comparadas com placebo. No entanto, e após vários estudos e evidências, estabeleceu-se uma associação clássica de M e prednisona (P) que demonstrou eficácia (5).

Até à década de 90, a principal abordagem terapêutica passava pela utilização de agentes alquilantes e corticosteróides e, em doentes selecionados, era utilizada quimioterapia em doses altas. No final da década de 90, surgiu o primeiro dos novos fármacos pertencentes à classe dos agentes imunomoduladores, a talidomida (T), que demonstrou ter propriedades anti-tumorais significativas no MM. Estas propriedades foram explicadas pelo seu efeito anti-angiogénese, ou

seja, o fármaco impede que novos vasos sanguíneos se formem, impossibilitando o crescimento do tumor, e estimula a produção das citocinas (IL-6, FCVE e IGF-1), que bloqueiam os mecanismos responsáveis pela proliferação dos plasmócitos. A T está, no entanto, associada a toxicidade significativa e apresenta efeitos adversos importantes como neuropatia periférica, risco de eventos tromboembólicos venosos e teratogenicidade (26,27).

Ainda nos anos 90, vários estudos randomizados vieram comprovar que a quimioterapia associada ao transplante autólogo de células estaminais (TACE) melhorava a sobrevivência dos doentes, o que fez com que a associação se tornasse padrão terapêutico do MM. Posteriormente, nos anos 2000, emergiram novos tratamentos efetivos e novos resultados clínicos com o desenvolvimento de fármacos como os inibidores do proteossoma, como o bortezomib (B), e novos imunomoduladores, como a lenalidomida (L) que demonstraram aumentar a taxa de resposta ao tratamento (2,7,8).

A L é um análogo oral da T e atua na supressão direta do crescimento das células tumorais em cultura, na ativação das células T e *natural killer*, na supressão da produção de FNT e na inibição do FCVE. Está indicada em doentes com MM que tenham recebido tratamento anterior e que sejam resistentes à T. Este fármaco tem como principais efeitos adversos a diminuição do número de leucócitos e de plaquetas e o elevado risco de trombose (27).

O B foi o primeiro fármaco a surgir na classe dos inibidores da via da ubiquitina-proteossoma. O seu mecanismo de ação baseia-se na ligação do fármaco à subunidade $\beta 5$ do proteossoma 26S. Esta ligação interrompe múltiplas cascatas de sinalização intracelulares em que estão implicadas as proteínas ubiquitinadas, levando à apoptose das células tumorais, impedindo a angiogénese e inibindo a interação entre células tumorais e células do estroma da MO. Os efeitos secundários associados ao B são: fadiga, alterações gastrointestinais, trombocitopenia transitória e neuropatia (13).

Os anticorpos monoclonais são uma terapêutica promissora e tendem a ser cada vez mais utilizados no tratamento do MM. O elotuzumab, foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento do MM e, capaz de reduzir a carga tumoral através da ativação de células *natural killer*, que induzem a apoptose das células cancerígenas (28,29). O daratumumab, por sua vez, é um anticorpo monoclonal desenhado para se ligar a um alvo específico, a glicoproteína transmembranar CD38, altamente expressa pelas células do MM. Este, foi recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration*, após ter demonstrado eficácia em doentes com MM refratário

(1). A terapêutica deve ser iniciada imediatamente em doentes sintomáticos, já os assintomáticos devem ser monitorizados com atenção (19). É recomendado, não iniciar a terapia até que haja evidência de dano nos órgãos finais, como o que acontece no acrónimo CRAB, no entanto em certos casos, a terapia pode ser indicada antes do desenvolvimento de lesão. (21).

O tratamento tem como principal objetivo controlar a evolução do MM, de forma a minimizar as complicações inerentes à doença e, conseqüentemente, promover qualidade de vida, permitindo aos doentes viver mais e melhor (30).

É importante delinear as fases do tratamento, que normalmente incluem: terapêutica inicial com altas doses de agentes quimioterápicos, transplante de células-estaminais (se elegível), terapêutica de consolidação / manutenção e tratamento de recaídas (8). Os quimioterápicos mais frequentemente utilizados são: o M, a vincristina (V), a doxorubicina (Dox) e Dox lipossomal (1).

O tratamento do MM é feito com base na elegibilidade dos doentes, que depende de fatores como a idade, comorbilidades e preferências (7).

Os doentes com menos de 65 anos de idade sem grandes comorbilidades são geralmente elegíveis para terapia com doses elevadas e TACE, enquanto que nos doentes com mais de 65 é evitado o transplante, se ocorrer doença cardíaca ou renal, bastante frequente em idades mais avançadas (10).

VI.7.1. Terapêutica farmacológica

VI.7.1.1. Doentes com menos de 65 anos, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

Os doentes elegíveis são submetidos a uma terapêutica de indução inicial. Esta, tem como objetivo controlar a doença para que, posteriormente, seja feita a recolha de sangue periférico com o máximo de células estaminais livres de tumor. Normalmente são feitos entre dois a quatro ciclos de indução com altas doses de melfalano e depois procede-se à colheita de células estaminais após a sua mobilização, com um fator estimulador de colónias de granulócitos (FECG) (6,10).

Os doentes podem optar por proceder logo ao transplante ou adiar a opção até que ocorra uma recidiva. Caso decidam atrasar o transplante, mantêm a terapêutica de indução, com doses baixas, durante 12 a 18 meses, e as células recolhidas são criopreservadas para utilização futura (8).

Inicialmente eram utilizados como esquemas de indução a combinação: VDox e dexametasona (D) e a combinação: ciclofosfamida (C), DoxD. No entanto, ambos os esquemas

demonstraram inconvenientes. O M também deve ser evitado, sob risco de interferir na mobilização das células estaminais (10).

O esquema LD (40 mg, uma vez por semana) é ativo no MM recém-diagnosticado, com baixos efeitos tóxicos. No entanto, este regime pode comprometer a colheita de células estaminais quando esta é feita apenas com o FECG. Nestas situações, é aconselhada a adição de ciclofosfamida ao FECG ou a utilização de plerifaxor. Para além disso, o regime LD requer profilaxia anti trombótica: A aspirina é a adequada para a maioria dos doentes. No entanto, nos que apresentam maior risco, a profilaxia é feita com heparina de baixo peso molecular (6).

Atualmente, a terapia de indução baseia-se maioritariamente na utilização de B em combinação tripla. A combinação de BD é considerada sub-ótima, pelo que é recomendado adicionar um agente imunomodulador, ou um agente alquilante ou uma antraciclina, resultando nas seguintes combinações: BTD, BCD, ou BDoxD (31).

O carfilzomib, um inibidor de proteossoma, recém-aprovado, encontra-se em estudo, e embora tenha tido excelentes resultados, em combinação com a LD, são necessários mais dados sobre a sua eficácia e segurança antes que o triplo regime possa ser recomendado.

Outra opção, é a quimioterapia combinada: bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etopósido, particularmente útil quando a doença tem plasmócitos extramedulares.

Em doentes de risco “standard”, pode ser utilizado o regime LD em baixa dose ou o BCD: também se recomenda a utilização de LD em doentes com trissomias e BCD em doentes com a translocação t (11; 14) ou t (6; 14). Em doentes de risco intermédio, recomenda-se o BCD e a manutenção com um regime baseado em B, durante pelo menos 2 anos. Em doentes de alto risco, recomenda BLD como terapia inicial e manutenção a longo prazo, com um regime baseado em B (6,8).

VI.7.1.2. Doentes não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

A combinação MPT é uma opção “standard” em doentes com MM não elegíveis para transplante. O regime anteriormente utilizado incluía apenas o MP. No entanto, ensaios randomizados demonstraram que a adição da talidomida ao regime terapêutico atrasa significativamente a progressão da doença e melhora a sobrevida global em alguns doentes. No entanto, associado ao regime MPT estão efeitos adversos graves relacionados com a T,

nomeadamente citopénia, trombose, fadiga e neuropatia periférica. A T dada numa dose superior a 100 mg por dia é mal tolerada por idosos (7,32).

Outro regime frequentemente utilizado e aceite é o que inclui BCD. Inicialmente, era feita a administração intravenosa de B duas vezes por semana, mas com o surgimento de novas evidências clínicas passou a ser feita 1 administração semanal de forma subcutânea. O efeito adverso com maior relevância é a neuropatia periférica mas, ao diminuir-se a dose, verificou-se uma redução de 28% para 8% sem afetar, a eficácia terapêutica. Alguns especialistas continuam a recomendar a administração bissemanal de B em doentes com insuficiência renal e doença óssea extensa (32).

A L, embora não tão bem tolerada nestes doentes, pode ser utilizada em combinação com MP (MPL) e baixa dose de D (LD). A administração de LD mostrou ser mais eficaz do que a combinação MPL. O regime LD aumentou a progressão livre de doença e também demonstrou melhorar a sobrevida global. Para além disso, a L possui a vantagem de ser administrada oralmente, sem toxicidade neurológica associada (7).

Em doentes de risco padrão, Rajkumar recomenda-se a utilização de LD até que a doença progrida. Aconselha-se a redução da dose de D tanto quanto possível após os primeiros 4-6 meses e a interrupção após o primeiro ano. Em doentes frágeis, pode administrar-se 20 mg de D, 1 vez por semana. Em doentes de risco intermédio, recomenda-se a utilização de BCD durante 1 ano e a diminuição da intensidade (uma dose a cada duas semanas). A manutenção deve ser feita com B durante 2 anos. Em doentes de alto risco, recomenda a BLD durante 1 ano, seguida de manutenção de baixa intensidade com B (6).

VI.7.1.3. Tratamento de recidivas

Segundo o *International Myeloma Working Group*, considera-se MM refratário, a recorrência de doença após resposta a um tratamento prévio. Esta condição foi definida com base em critérios laboratoriais e radiológicos objetivos: $\geq 25\%$ de aumento de proteína M no soro e/ou na urina ou desenvolvimento de novos plasmocitomas. Em doentes com mieloma não secretor, a recaída é definida como um aumento das células plasmáticas da MO.

A escolha do tratamento das recidivas depende de vários fatores, tais como disponibilidade dos fármacos, resposta a terapia anterior, agressividade da recaída, elegibilidade para TACE e se a recaída ocorreu enquanto o doente estava ou não a ser tratado. Em doentes elegíveis, o TACE

deve ser tido em consideração nas seguintes situações: não ter sido feito antes; a doença tenha sido mantida em remissão com um TACE, durante 18 meses (sem terapia de manutenção) ou durante 36 meses (com terapia de manutenção). À semelhança do que é feito antes do início da primeira terapêutica, deve ser feita uma avaliação de risco, uma vez que o curso clínico da doença difere bastante de doente para doente (25).

Os doentes com MM recidivante podem ser tratados com um regime duplo: LD ou pomalidomida (Pom), mais dose baixa de D (PomD). Na ausência de toxicidade, a maioria dos regimes são continuados até atingirem uma fase estacionária. No entanto, nos regimes que contém B, carfilzomib (Car) ou alquilantes, poderá ser necessário parar a terapêutica sob risco de toxicidade grave (8).

Regimes triplos, como BLD, BCD e BTB também podem ser utilizados e são bem tolerados desde que administradas baixas doses de D e B, subcutaneamente, 1 vez por semana (8). Devido à eficácia do B no MM refratário, inibidores de proteossoma de 2ª geração (por exemplo, Car, oprozomib, ixazomib, marizomib e delanzomib) são a escolha quando ocorre resistência ao tratamento com B ou quando o MM se torna recorrente e refratário (1).

O Car é um inibidor de proteossoma tetra péptido ceto-epóxido, aprovado para tratamento do MM refratário recorrente em doentes tratados anteriormente com L e B. Este fármaco está associado a melhores taxas de resposta, quando comparado com o LD e apresenta menor risco de neurotoxicidade, quando comparado com o bortezomib. No entanto, está associado a efeitos adversos cardíacos graves (8).

A Pom é um análogo da L e da T, também aprovada para tratamento do MM refratário. Tem atividade significativa em doentes resistentes à terapia com L e B. Deve ser administrada em combinações, como: PomCP; PomBD; CarPomD (8).

Os anticorpos monoclonais, como já referido, são uma classe de agentes direcionados especificamente para as células de MM, com forte atividade clínica no MM refratário, principalmente quando combinados com outros fármacos. Têm a vantagem de apresentar toxicidade limitada e espera-se que atinjam um lugar importante no futuro do tratamento de MM recidivante (25).

O panobinostat, é um inibidor potente da histona-desacetilase, aprovado em 2015, e é o primeiro agente de uma nova classe de medicamentos com atividade clínica significativa em MM. No entanto, a terapia com este fármaco foi associada a diarreia de grau 3 (aumento ≥ 7 evacuações

do hábito normal) em aproximadamente 25% dos doentes, pelo que deve ser utilizado com precaução. Recomenda-se uma dose menor do que a inicialmente aprovada (2).

VI.7.2. Terapêutica de suporte

A estratégia terapêutica engloba não só o tratamento da doença em si, mas também cuidados de suporte, os quais têm vindo a ganhar grande importância na manutenção da qualidade de vida dos doentes. Esses cuidados estão descritos em diretrizes e incluem a intervenção em diversas áreas, nomeadamente: gestão da dor, da neuropatia periférica, das complicações esqueléticas, da anemia, das hemorragias e das infeções, comuns nestes doentes. A gestão dos aspetos psicológicos, bem como a avaliação das necessidades e cuidados de fim de vida são importantes e podem ser feitas pela equipa de cuidados paliativos das unidades de saúde.

A dor é um dos sintomas mais comuns nos doentes com MM e, normalmente, é o motivo de apresentação do doente quer no diagnóstico inicial quer nas recidivas. Pode estar presente apenas pelo decurso da doença (doença óssea destrutiva e, ocasionalmente, por plasmocitomas que afetam diretamente os tecidos neurais), ou pode significar uma comorbilidade (por exemplo, osteoporose) (18). Mais tarde, e com o decurso da doença, a dor geralmente surge como um efeito secundário da terapêutica (por exemplo a neuropatia associada à T e B).

Os bifosfonatos, são uma classe de fármacos que inibem a reabsorção óssea ao bloquear os OCs, que têm demonstrado eficácia na redução de lesões osteolíticas e no controlo da dor. São comumente utilizados para esse efeito o alendronato, o zoledronato e o pamidronato (1).

O paracetamol é um analgésico útil na gestão da dor e deve ser prescrito até 1 grama por via oral ou intravenosa (em doentes com vômitos e/ou mucosite). Os anti-inflamatórios não esteróides devem ser evitados e estão contraindicados na presença de insuficiência renal. O tramadol deve ser utilizado em doentes com dor crónica moderada (5-6/10) a grave (>6/10), no entanto, a maioria terá que passar a opióides mais potentes num curto espaço de tempo (18).

Pode, também, recorrer-se a cirurgias (cifoplastia e vertebroplastia) e a radioterapia se a dor for causada por plasmocitoma solitário (18).

No que diz respeito à anemia, os doentes podem receber transfusões de sangue, úteis na correção a curto prazo de uma anemia moderada a grave em doentes sintomáticos. E é recomendada a administração de eritropoietina, para controlo da anemia a longo prazo, casos em que o MM não está controlado com quimioterapia e em doentes renais (18).

Mieloma Múltiplo: Fisiopatologia e abordagem terapêutica

As hemorragias a que os doentes estão constantemente sujeitos, devido à interferência que o excesso de proteína M causa na coagulação, são normalmente tratadas por plasmaferese (técnica paliativa que separa as células sanguíneas do plasma. O plasma que possui o excesso de proteína M é descartado enquanto que as células sanguíneas são repostas em conjunto com uma solução salina ou plasma de dadores) (13).

No sentido de debelar as infecções são administradas infusões profiláticas de Igs combinadas, ou não, com antibioterapia e/ou terapêutica antifúngica.

A gestão atual da doença permite uma sobrevida de aproximadamente 7 anos na maioria dos doentes e, no caso de doentes com menos de 50 anos, poderá rondar os 10 anos (13).

É importante focar que tudo o que foi descrito são diretrizes e, como tal, não devem ser tomadas como prescrição. Cada doente é uma individualidade e por isso as variabilidades inter-individuais devem ser tidas em consideração em conjunto com as circunstâncias e preferências do doente (18).

VII. Resultados

Uma meta-análise reuniu 17 ensaios clínicos randomizados, com 6742 doentes e comparou a eficácia e segurança das terapêuticas contendo B, T e L. Dos 17 ensaios clínicos, cinco testaram regimes baseados em B (quatro envolvendo TACE), dez testaram regimes baseados em T (dois envolvendo TACE e os últimos dois testaram regimes baseados em L (ambos sem TACE). A análise incluiu como parâmetros: taxa de resposta completa (TRC), a sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG) e eventos adversos (EA) (4).

Sonneveld e col (2012) observaram melhorias significativas da SLP e da SG em doentes recém-diagnosticados com MM, tratados com B e este foi geralmente bem tolerado. Nooka e col (2012) e Zeng e col (2012) demonstraram que os regimes de indução com base em B apresentaram benefícios clínicos significativos na TRC, na SLP e SG sem aumentar a mortalidade relacionada com a terapêutica. Yang e col (2013) mostraram que a terapia com L melhorou significativamente as TRC e aumentou a SLP em doentes recém-diagnosticados e em doentes que receberam terapia prévia (4).

Os resultados de Fayers e col (2011) exibiram a eficácia da T no tratamento de doentes idosos ao prolongar em 20% a SLP quando adicionada ao tratamento padrão MP.

Relativamente à segurança, os efeitos adversos mais frequentemente encontrados foram os hematológicos na terapêutica com lenalidomida: neutropénia, anemia e trombocitopénia. A terapêutica com B apresentou alguma trombocitopénia associada em comparação com os grupos controlo. Como efeitos não hematológicos, surge a neuropatia periférica associada ao B: o estudo de Tacchetti e col (2014) comparou TD com BTd com foco na incidência de neuropatia periférica, mostrando que os doentes tratados com BTd apresentaram maior incidência destes EA na fase de indução (4).

Um estudo retrospectivo com 318 doentes idosos revelou que os submetidos a quimioterapia convencional apresentaram uma SLP de 19,1 meses e um aumento de sobrevida geral de 40%, enquanto que os que receberam AI atingiram uma SLP de 24,5 meses e a sua SG aumentou para 62%. Os doentes tratados com quimioterapia convencional seguido de transplante alcançaram uma SLP de 26,8 meses e uma SG de 63%, e aqueles que receberam AI seguidos de transplante alcançaram uma SLP de 35,2 meses e SG 87% (4).

Um estudo num hospital de cuidados terciários, na Índia, comparou a eficácia do regime LD com o regime VDoxD com base na remissão completa obtida após a administração de 6 ciclos

terapêuticos. Foram incluídos neste estudo 80 doentes, 40 para cada grupo. A comparação da eficácia geral dos regimes foi feita com base na remissão completa alcançada. 45 doentes (56,25%) obtiveram remissão completa. Dos 45 doentes, 17 (38%) receberam o regime VDoxD e 28 (62%) o regime LD. Após tratamento, não foi detetada proteína M no soro em 17 (42,5%) doentes sob a terapêutica VDoxD e em 28 (70%) com regime LD. Verificou-se que todos os doentes recrutados para ambos os regimes apresentaram mais de 10% das células plasmáticas na MO. Uma contagem de <5% após o tratamento é considerada uma remissão completa, enquanto que 5-10% indica remissão parcial e todos os valores acima de 10% são considerados falhas no tratamento. No estudo 17 doentes (42,5%) com regime VDoxD e 28 (70%) com LD obtiveram remissão completa. A remissão parcial foi observada em 7 (17,5%) doentes com regime VDoxD e 4 (10%) com regime LD, 16 (40%) doentes com regime VDoxD e 8 (20%) com regime LD não conseguiram remissão. O desaparecimento de lesões líticas indica remissão completa. Enquanto que a persistência após tratamento, é considerada remissão parcial e novas lesões representam falha no tratamento. As lesões líticas desapareceram em 17 (42,5%) no regime VDoxD e em 28 (70%) no regime LD, enquanto que em 13 (32,5%) doentes tratados com VDoxD e 7 (17,5%) doentes tratados com LD as lesões persistiram. Novas lesões surgiram em 10 (25%) com o regime VDoxD e em 5 (12,5%) com regime LD indicando falha no tratamento (33).

Dimopolous e col (2017) conduziram um ensaio clínico composto por 60 doentes com o objetivo de avaliar os efeitos adversos cardiovasculares e renais associados ao carfilzomib. As características dos doentes foram bem definidas, incluindo fatores de risco para doença cardiovascular e renal. Depois, os diferentes doentes foram submetidos a diferentes regimes baseados em carfilzomib durante aproximadamente 15 meses. Quatro doentes (2 com pressão arterial basal normal e 2 com hipertensão prévia) desenvolveram hipertensão. A análise dos eventos cardíacos foi feita com base na redução reversível da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), considerado uma medida objetiva de disfunção cardíaca. Durante a terapia com carfilzomib, a FEVE teve uma redução de 5% aos 3 meses, 8% aos 6 meses, 10% aos 12 meses e 12% aos 15 meses. Não foram encontradas associações significativas entre a dose do fármaco e a incidência ou tempo que decorreu até ao aparecimento de eventos cardíacos. Também não se encontrou associação entre a duração da infusão e a frequência de efeitos cardíacos. De todos os que demonstraram efeitos adversos, 3 apresentavam doença cardíaca prévia e os outros 3 tinham

sido submetidos a cirurgia cardíaca. O carfilzomib foi associado a redução transitória da taxa de filtração glomerular (TFG) no entanto, em 55% dos doentes a taxa basal foi melhorada (34).

Um estudo randomizado, multicêntrico de fase III- o ELOQUENT-2 foi utilizado para comparar a eficácia e a segurança de LD, com e sem a adição de elotuzumab, em doentes com MM refratário. Os doentes que compuseram o estudo (646) receberam 3 ciclos de 28 dias de L (25 mg) mais D (40 mg). Os doentes foram divididos em dois grupos: o controlo (terapia LD) e o grupo em estudo (LD + elotuzumab). O grupo em estudo recebeu 10 mg/kg de elotuzumab, via intravenosa, nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo, durante os dois primeiros ciclos e no terceiro ciclo recebeu a mesma quantidade de elotuzumab nos dias 1 e 15 do ciclo. Os resultados foram os seguintes: A TRC no grupo em estudo com elotuzumab foi de 79% em comparação com 66% no grupo controlo e foi observada uma SLP de 19,4 meses *versus* 14,9 meses num estudo de 25 meses (28,35).

Num estudo prospetivo, multicêntrico, de fase 2, 64 doentes com MM recidivante receberam 8 ciclos de B (dias 1, 4, 8 e 11), L 15 mg / dia (dias 1-14) e D 40/20 mg / dia (ciclos 1-4) e 20/10 mg / dia (ciclos 5-8). A taxa de resposta parcial foi 64%. A SLP e as SG foram de 9,5 e 30 meses, respetivamente. As toxicidades comuns, relacionadas com o tratamento, incluíram neuropatia sensorial (53%), fadiga (50%) e neutropénia (42%) (33).

VIII. Discussão

Todos os dados agrupados da meta-análise sugeriram que os novos regimes baseados em B, T e L podem ser traduzidos em TRC elevadas e aumentar a SLP bem como a SG. As melhorias foram consistentes em todos os estudos e por isso, pode concluir-se acerca da eficácia destes fármacos. Relativamente à segurança, a incidência da maioria dos efeitos adversos foi reversível com redução e/ou suspensão da dose, não tendo, portanto, comprometido a elegibilidade para TACE e os resultados clínicos. Há pouca comparação direta entre o B, a T e a L, e é difícil confirmar a superioridade de um regime relativamente ao outro. No entanto, os estudos demonstram claramente que a adição de qualquer um dos três fármacos à terapia de indução resulta em melhorias na SG e na SLP. Essas melhorias aumentam quando associam a terapia de indução ao transplante (4).

Num estudo comparativo prospetivo feito no hospital, a maior remissão ocorreu com o regime contendo LD (62%), o que demonstra a eficácia de LD relativamente ao VDoxD. Este achado é consistente com o estudo realizado por Rajkumar e col (2014) (33). Para além disso, Cavo e col (2012) também demonstraram que as taxas de resposta com VDoxD foram significativamente menores quando compararam este esquema com a TD e os resultados de um estudo randomizado que compara TDoxD confirmam esses achados. Mais recentemente, as combinações baseadas em bortezomib apresentaram superioridade significativa sobre o VDoxD. Perante todas estas evidências o regime VDoxD deixa de ser recomendado como terapia inicial (36).

No ensaio clínico feito com o carfilzomib, embora não tenham sido encontradas diferenças significativas na incidência de eventos cardíacos, a cardiotoxicidade pode ser mais frequente em doentes com doença cardiovascular subjacente. Entre os fatores que poderão influenciar a toxicidade estão os níveis máximos de fármaco e a duração da exposição. Mesmo com os dados adquiridos no estudo e com dados publicados por outros autores, continua a ser difícil prever quais os doentes que desenvolverão toxicidade cardíaca a partir de carfilzomib. Portanto, uma estratégia prudente será incluir uma avaliação de fatores de risco cardiovascular antes do início da terapia.

Segundo os autores, a doença cardiovascular isolada não é um critério de exclusão para a terapia com carfilzomib, pois a toxicidade foi reversível em quase todos os doentes. Embora não haja correlação com a taxa de infusão, outros autores defendem que taxas de infusão mais lentas podem ser mais seguras em doentes de alto risco. Relativamente à dosagem e uma vez que não

foram notados efeitos adversos, deve manter-se a utilizada no estudo. A terapia com carfilzomib pode ser uma opção para doentes com disfunção renal relacionada com o MM, uma vez que os resultados demonstraram melhoria na taxa de filtração glomerular basal dos doentes que apresentavam comprometimento renal. São necessárias investigações mais aprofundadas para compreender os mecanismos subjacentes à toxicidade cardíaca e renal do carfilzomib (34).

O estudo ELOQUENT-2, confirmou que a adição de elotuzumab melhorou a SLP bem como a TRC, expondo a ideia de que a utilização de um fármaco direcionado para o sistema imunitário, responsável por provocar a morte de células do MM de forma seletiva, pode fornecer melhoria clínica e estatisticamente significativa nos resultados do tratamento. A adição de elotuzumab a LD não teve efeito significativo na dor dos doentes ou na qualidade de vida relacionada com a saúde, mesmo sendo um regime de três fármacos com a inclusão de pré-medicação e de um fármaco intravenoso. A eficácia clínica deste estudo apoia então a associação de elotuzumab à já conhecida associação LD e considera a junção uma abordagem promissora no MM refratário (35).

IX. Conclusão

A apresentação heterogênea da doença e os vários fatores implicados na sua fisiopatologia revestem-se de grande importância e são responsáveis por impulsionar a descoberta de novos fármacos, cada vez mais direcionados para alvos específicos. Assim, torna-se possível um aumento da eficácia e da relação benefício/ risco das terapêuticas já instauradas. Por outro lado, o quadro clínico característico dos doentes com esta patologia, também ele heterogêneo, dificulta o diagnóstico precoce por apresentar sintomas inespecíficos (dor óssea, fadiga, anemia) facilmente confundíveis com outras patologias ou estados como “*naturais*” resultantes do processo de envelhecimento.

A introdução de exames de rotina, como a eletroforese de proteínas do soro, afigura-se como importante no diagnóstico precoce da doença, podendo ter também como vantagem a exatidão de dados epidemiológicos que, no caso de Portugal, são ainda escassos.

O recurso à terapêutica biológica apresenta-se como uma medida atrativa para a gestão, a longo prazo da progressão do MM, bem como de outras patologias oncológicas e autoimunes. Esta tendência tem vindo a diminuir o recurso à terapêutica com corticosteróides e antineoplásicos clássicos, que têm como principal desvantagem a afetação de outros sistemas orgânicos não atingidos pela doença. Efeitos indesejados como a osteoporose e infeções generalizadas – consequências habituais do MM – não são por esta via alimentados.

É, também, de salientar a importância das medidas de suporte, como a gestão da dor, profilaxia anti-infecciosa, tratamento de hemorragias, prevenção da disfunção renal e da reabsorção óssea, o que se traduz numa melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Ainda que a doença permaneça incurável são inegáveis os benefícios provenientes dos avanços terapêuticos e das medidas supracitadas observados nos últimos anos, tendo-se atingido uma sobrevida de cerca de 10 anos em doentes diagnosticados com MM.

X. Perspetivas futuras

A maioria dos dados citogenéticos recolhidos nos últimos anos provêm de doentes jovens, elegíveis para transplante e poucos países têm implementado como rotina testes citogenéticos para doentes que não sejam submetidos a transplante. Os idosos com mais de 75 anos, com todas as suas comorbilidades e fragilidades representam no futuro um grande desafio para os clínicos.

As fragilidades e comorbilidades devem ser adequadamente avaliadas e tidas em consideração na tomada da decisão terapêutica. Uma das formas, é definindo melhor as reduções de dose necessárias quando utilizados regimes padrão, como o que foi feito para a D (a dose é reduzida para 20 mg por semana em doentes com 75 anos) e com a redução da dose de T e administração semanal e subcutânea de bortezomib. Para além disso, deve ser implementada uma avaliação geriátrica. Esta avaliação poderá auxiliar na redução da toxicidade do tratamento, evitando uma descontinuação precoce. No entanto, a abordagem é demorada, e não há dados disponíveis que demonstrem correlação entre a avaliação geriátrica e os resultados clínicos (7).

A radio-imunoterapia, que combina a radiação com a imunoterapia, está em estudos pré-clínicos para tratamento do MM. O estudo mais promissor preconiza a utilização de indatuximab ravtansine (BT062), um anticorpo que visa a ligação ao antigénio CD138, que demonstrou estar expresso em mais de 95% das células MM (37).

O direcionamento de antigénios e outras proteínas de superfície celular parece ser o futuro no tratamento dos mais variados cancros.

Além dos bifosfonatos, outros agentes anti-reabsorção óssea, nomeadamente os anti-DKK1 estão a ser estudados para serem utilizados na gestão da doença óssea e parecem ter efeitos anti-tumorais. Os anti-DKK1 estão em testes pré-clínicos, demonstraram prevenir o desenvolvimento de osteólise induzida pelo MM e verificou-se um aumento da formação óssea em modelos animais (38).

Estas novas abordagens terapêuticas encontram-se aliadas ao maior conhecimento do microambiente medular e, como tal, à fisiopatologia da doença, pelo que são bastante promissoras para o tratamento do MM num futuro próximo.

XI. Referências bibliográficas

1. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: Pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1364(1):32–51.
2. Al-Hujaily E, Oldham R, Hari P, Medin J. Development of Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(9):1–26.
3. Nikesitch N, Ling SCW. Molecular mechanisms in multiple myeloma drug resistance. *J Clin Pathol.* 2016; 69(2):97–101.
4. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016(1):1–17
5. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2008; 111(10):4841–4851.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; 89(10):998–1009.
7. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. 2015;125(20):3076–3085.
8. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101–119.
9. Lonial S, Durie B, Palumbo A, San-Miguel J. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia.* 2016;30(3):526–535.
10. Meenakshi Gupta RAGKPDT. Multiple myeloma: the disease and its treatment. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2013;2(2):103–21.
11. Becker N. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: Moehler T, Goldschmidt H, editors. *Multiple Myeloma [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 25–35. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3_2.....
12. American Cancer Society. What Are the Risk Factors for Multiple Myeloma? [Internet].

Available from: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>

13. Hoffbrand AV, Moss PAH. Hoffbrand's Essential Haematology. Seventh Ed. United Kingdom: Wiley Blackwell; 2016.
14. M. Edwards, Claire; Zhuang, Junling; R. Mundy G. The pathogenesis of the Bone Disease of Multiple Myeloma. 2008; 86(12):3279–3288.
15. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014; 8(4):407–413.
16. Herrero A, Rojas E, Misiewicz-Krzeminska I, Krzeminski P, Gutiérrez N. Molecular Mechanisms of p53 Deregulation in Cancer: An Overview in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12):1–18.
17. Bi C, Chng WJ. MicroRNA: Important Player in the Pathobiology of Multiple Myeloma. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:1–12.
18. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011; 154(1):76–103.
19. Palumbo A, Cerrato C. Diagnosis and therapy of multiple myeloma. *Korean J Intern Med*. 2013; 28(3):263–276.
20. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28:1–11.
21. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(4):360–376.
22. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International

- Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15):3412–3420.
23. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26):2863–2869.
 24. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2017; 102(3):593–599.
 25. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016; 101(4):396–406.
 26. Sengsayadeth S, Malard F, Savani BN, Garderet L, Mohty M. Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape. *Blood Cancer J*. 2017; 7(3):1–7.
 27. Filmore D. Understanding Thalidomide Therapy. *Modern Drug Discovery*. 2003; (4):5–14.
 28. Magen H, Muchtar E. Elotuzumab: the first approved monoclonal antibody for multiple myeloma treatment. *Ther Adv Hematol [Internet]*. 2016; 7(4):187–195.
 29. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*. 2017; 178(6):896–905.
 30. Liu S, Cheng C. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines from Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2015; 4(5):547–566.
 31. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist*. 2014; 19(8):829–844.

32. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, 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; 32(6):587–600.
33. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide , bortezomib , and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed / refractory myeloma. *Blood*. 2014; 123(10):1461–1469.
34. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Ziogas D, Eleutherakis-papaiakovou E, et al. Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. 2017; 1(7):449–454.
35. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 373(7):621–631.
36. Rajkumar SV, Sonneveld P. Front-Line Treatment in Younger Patients With Multiple Myeloma. *Semin Hematol [Internet]*. 2009; 46(2):118–126.
37. Schönfeld K, Zuber C, Pinkas J, Häder T, Bernöster K, Uherek C. Indatuximab ravtansine (BT062) combination treatment in multiple myeloma: pre-clinical studies. *J Hematol Oncol [Internet]*. 2017; 10(1):1–4.
38. Jin H, Wang B, Li J, Xie W, Mao Q, Li S, et al. Anti-DKK1 antibody promotes bone fracture healing through activation of β -catenin signaling. *Bone*. 2015; 71:63–75.