



Revisão Concisa

do Mieloma
e Opções de Tratamento

2015 | Preparado por Brian G.M. Durie, MD



International Myeloma Foundation
Latin America

Rua Jandiatuba, 630 - Torre B - conj. 333

Vila Andrade - São Paulo

CEP: 05716-150

Fone: 11 3726.5037

www.myeloma.org.br

©2015, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California (cr_04_15)

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

Índice

Introdução	4
O Que é Mieloma?	4
Produção de Proteína Monoclonal pela Célula do Mieloma	4
Histórico	6
Epidemiologia	13
Fisiopatologia	11
Doença Óssea	14
Anemia	13
Disfunção Renal	14
Disfunção de Outros Órgãos	14
Tipos de Mieloma	15
Sintomas Clínicos	15
Estadiamento e Fatores Prognósticos	16
Definição de Resposta Clínica	18
Tratamento	19
Opções para Pacientes que Não são Candidatos ao Transplante de Células-Tronco	21
Transplante	24
Radioterapia	28
Terapia de Manutenção	28
Terapia de Suporte	28
Controle da Doença Refratária ou Recidivada	31
Tratamentos Novos e em Estudo	33
Referências	33

Introdução

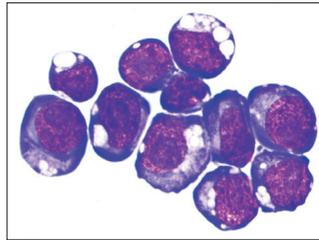
A *Revisão Concisa do Mieloma e das Opções de Tratamento*, preparado pela IMF, é uma visão geral do mieloma, com uma discussão da fisiopatologia, características clínicas e opções de tratamento. Esperamos que as informações sejam úteis tanto aos profissionais de saúde quanto aos pacientes.

O que é Mieloma?

O mieloma é um câncer das células plasmáticas na medula óssea. O mieloma é sinônimo de “mieloma múltiplo” e “mieloma de células plasmáticas”. As células plasmáticas malignas (ver Figura 1), ou células do mieloma, acumulam-se na medula óssea. As principais características do mieloma resultam do acúmulo anormal de células do mieloma na medula óssea, causando:

- Comprometimento da função normal da medula óssea refletida por anemia e/ou baixa contagem de glóbulos brancos ou de plaquetas;
- Destruição e invasão de ossos e áreas circundantes do envolvimento da medula óssea;
- Produção e liberação da proteína monoclonal das células do mieloma na corrente sanguínea e/ou na urina;
- Redução da função imune normal, refletida pelos níveis reduzidos de imunoglobulinas normais e um aumento da susceptibilidade à infecção. A infecção também é mais provável se a contagem de glóbulos brancos for baixa.

Figura 1. Células do Mieloma

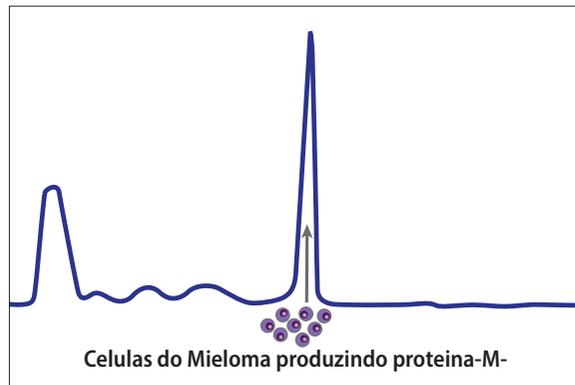


Os plasmacitomas são tumores localizados compostos por células plasmáticas, que pode crescer dentro do osso (intramedular) ou fora do osso (extramedular ou tecido mole). Quando existem vários plasmocitomas dentro e fora do osso, essa condição também é chamada de mieloma múltiplo. Quando os pacientes com mieloma possuem a doença fora da medula óssea, isto é chamada de “doença extramedular” (EMD).

Produção de proteína monoclonal pelas células do mieloma

A **propriedade característica das células do mieloma** é a produção e secreção (liberação) de proteína monoclonal no sangue e/ou urina. A quantidade de proteína monoclonal produzida

Figura 2. Pico monoclonal



pelas células do mieloma varia consideravelmente de paciente para paciente. Na avaliação do mieloma, é muito importante saber se as células do mieloma de um paciente são grandes ou pequenas produtoras ou não-secretoras (sem proteína liberada no sangue ou na urina). Uma vez que a relação entre o nível de proteína e a quantidade de mieloma na medula óssea for conhecida, é possível interpretar e compreender a relação entre um nível de proteína em particular e a carga tumoral do mieloma. A proteína monoclonal é também chamada de proteína M, componente M, proteína do mieloma, para-proteína, pico da proteína ou pico M. A

proteína monoclonal é chamada de pico devido à forma como ela aparece na eletroforese de proteínas, uma técnica laboratorial usada para separar e identificar proteínas (ver Figura 2).

A **proteína monoclonal é uma imunoglobulina** ou um componente/fragmento de uma imunoglobulina. A Figura 3 ilustra a estrutura de uma molécula normal de imunoglobulina. Em células

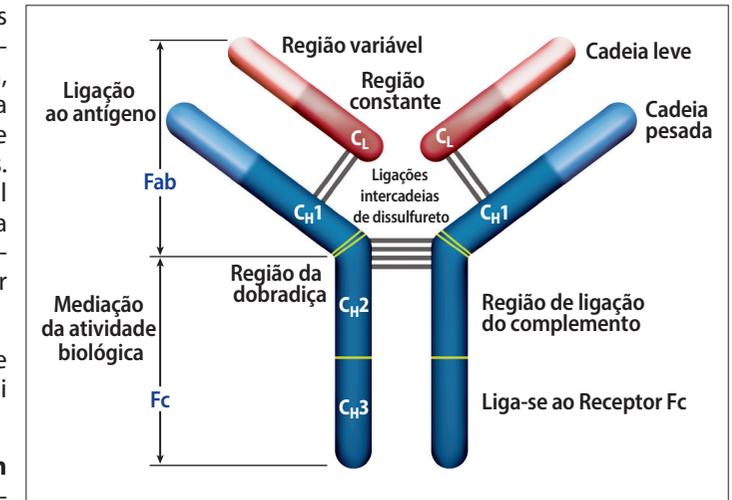
do mieloma, as mutações ocorreram nos genes responsáveis pela produção de imunoglobulina. As proteínas do mieloma, por conseguinte, possuem uma sequência de aminoácidos e estrutura protéica anormais. Tipicamente, a função normal do anticorpo da imunoglobulina é perdida, e a estrutura tridimensional da molécula pode ser anormal.

O aumento na produção de imunoglobulina anormal possui uma série de conseqüências:

- **Proteína monoclonal em excesso acumula-se** no sangue e/ou é excretada na urina.
- **As moléculas monoclonais anormais podem aderir** umas às outras e/ou a outros tecidos, tais como células sanguíneas, paredes dos vasos sanguíneos e outros componentes sanguíneos. Isso pode reduzir o fluxo e a circulação sanguínea, causando síndrome de hiperviscosidade (discutida no texto).
- **Em aproximadamente 30% do tempo mais cadeias leves são produzidas** do que o necessário para se combinar com as cadeias pesadas e criar uma molécula inteira de imunoglobulina. Essas cadeias leves em excesso são chamadas de proteínas de Bence Jones (consultar a Seção “Histórico Comentado”). As proteínas livres de Bence Jones possuem um peso molecular de 22.000 daltons e são suficientemente pequenas para passar livremente na urina.
- **As proteínas monoclonais anormais também podem ter uma ampla variedade de outras propriedades**, incluindo:
 - A ligação a fatores de coagulação sanguíneos normais, resultando em maior tendência ao sangramento, elevada coagulação sanguínea ou flebite (inflamação das veias);
 - A ligação aos nervos para causar neuropatia ou aos hormônios circulantes para causar disfunção metabólica.
- **As proteínas livres de Bence Jones também podem aderir** umas às outras e/ou a outros tecidos (tal como pode a molécula inteira da imunoglobulina). Neste caso, o resultado final é:
 1. **Amiloidose AL** – Doença em que as cadeias leves de Bence Jones (geralmente lambda) são cruzadas de uma forma “beta-pregueada” altamente simétrica e se depositam no tecido em torno do corpo, incluindo, por exemplo, rins, nervos e tecido cardíaco; ou
 2. **Doença de Deposição de Cadeia Leve (LCDD)** – As cadeias leves (geralmente kappa) são depositadas de uma forma mais desordenada, mas de forma mais seletiva em pequenos vasos sanguíneos dos olhos e rins; ou
 3. **Doença de Deposição de Imunoglobulina Monoclonal (MIDD)** – Doença em que ocorre a deposição de fragmentos de cadeias pesadas, cadeias leves, ou tanto cadeias pesadas quanto leves.

É importante estar ciente de que o exame de sangue de rotina pode apresentar resultados muito estranhos devido à “rigidez” ou hiperviscosidade das amostras de sangue do mieloma em analisadores bioquímicos automatizados e/ou interferência com reações químicas.

Figura 3. Estrutura molecular da imunoglobulina



Histórico

O Dr. Henry Bence Jones foi o primeiro a investigar uma proteína estranha na urina de um paciente com mieloma. O que chamou sua atenção foi uma proteína na urina que se dissolveu em ebulição, mas que precipitou novamente com o resfriamento: essas são chamadas de cadeias leves de "Bence Jones". Este paciente também apresentava uma doença óssea estranha que hoje chamamos de mieloma múltiplo. O que se segue é um breve resumo comentado dos avanços na pesquisa e tratamento para o mieloma e doenças relacionadas daquele momento em diante.

1844–1850

As primeiras descrições de casos de mieloma são referidas como "mollities e fragilitas ossium" (ossos moles e frágeis). O primeiro paciente documentado, Thomas Alexander McBean, foi diagnosticado em 1845 pelo Dr. William Macintyre, em Londres. O problema urinário incomum por ele descoberto foi minuciosamente investigado pelo Dr. Henry Bence Jones, que publicou suas descobertas em 1848. Em 1846, o Sr. John Dalrymple, um cirurgião, determinou que os ossos com a doença continham células que posteriormente se demonstrou serem células plasmáticas. Dr. Macintyre publicou um relato detalhado desse caso do mieloma de Bence-Jones em 1850. O Dr. Samuel Solly publicou um caso de mieloma (Sarah Newbury) em 1844, mas sem quaisquer estudos detalhados da urina.

1873

Von Rustizky introduziu o termo "mieloma múltiplo" para designar a presença de múltiplas lesões das células plasmáticas no osso.

1889

Otto Kahler publicou uma descrição clínica detalhada de mieloma múltiplo, "Doença de Kahler".

1890

Ramon y Cajal forneceu a primeira descrição microscópica precisa das células plasmáticas.

1900

J.H. Wright descobriu que as células do mieloma são células plasmáticas.

1903

Weber observou que a doença óssea do mieloma (lesões líticas) é detectável usando raios-x.

1909

Weber sugeriu que as células plasmáticas na medula óssea causam a destruição óssea do mieloma.

1930s

O diagnóstico de rotina do mieloma era difícil até os anos 30, quando os aspirados de medula óssea foram utilizados pela primeira vez em uma escala maior. O desenvolvimento da ultracentrifugação e da eletroforese de proteínas séricas/da urina melhorou a triagem e o diagnóstico.

1953

A imunoeletroforese permitiu a identificação exata das proteínas monoclonais do mieloma. A imunofixação foi introduzida desde então como um método mais sensível.

1956

Korngold e Lipari observaram que as proteínas de Bence Jones estão relacionadas com a gamaglobulina sérica normal, bem como as proteínas séricas anormais. Em sua honra, os dois tipos de proteínas de Bence Jones são denominadas Kappa (κ) e lambda (λ).

1958

Descoberta de sarcolisina na URSS. A partir dela, o melfalano (Alkeran[®]) foi derivado. Pela primeira vez, o tratamento foi possível.

1961

Waldenström enfatizou a importância da diferenciação entre gamopatias monoclonais e policlonais. Ele associou as proteínas monoclonais IgM com a macroglobulinemia como distintas do mieloma.

1962

Primeiro relato de sucesso no tratamento do mieloma com melfalano por Bergsagel.

1964

Primeiro relato de sucesso no tratamento do mieloma com ciclofosfamida (Cytoxan[®]) por Korst. Os resultados com ciclofosfamida revelaram-se semelhantes aos obtidos com o melfalano.

1969

O melfalano combinado à prednisona foi demonstrado por Alexanian em produzir melhores resultados do que o melfalano sozinho.

1975

Introduzido o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon para mieloma. Os pacientes classificados para avaliar os benefícios da quimioterapia em diferentes fases da doença (I, II, III, A ou B).

1976–1992

Foram tentadas várias combinações de agentes quimioterápicos, inclusive os esquemas M2 (VBMCP), VMCP-VBAP, e ABCM, com alguns indícios de superioridade em relação ao MP. No entanto, em 1992, uma meta-análise comparativa (Gregory) apresentou resultados equivalentes para todas as combinações.

1979–1980

O índice de marcação (análise da fração de crescimento) introduzido pela primeira vez como um teste no mieloma e doenças relacionadas. Identificada a remissão estável ou fase de platô do mieloma. A fase de platô é um período em que a fração de crescimento (LI%) de células plasmáticas residuais na medula óssea é igual a zero.

1982

Transplantes entre gêmeos realizados por Fefer e Osserman como tratamento para o mieloma.

1983

Primeiro uso de microglobulina sérica β_2 como um teste prognóstico (Bataille, Child e Durie).

1984

Barlogie e Alexanian introduziram a quimioterapia VAD (vincristina/adriamicina/dexametasona).

1984–1986

Primeiros relatos de transplantes alogênicos no mieloma por vários investigadores.

1986–1996

Um grande número de estudos que avaliaram a terapia de altas doses com medula óssea autóloga ou resgate de células-tronco. Introduzido tanto o procedimento de transplante único (McElwain) quanto duplo (Barlogie).

1996

- Primeiro estudo randomizado que indicava o possível benefício da terapia de altas doses com o suporte do transplante de medula óssea versus quimioterapia padrão (Attal em nome do grupo IFM).
- Estudo randomizado do pamidronato bisfosfonato (Aredia[®]) versus placebo indica redução dos problemas ósseos ("eventos relacionados ao esqueleto").

1997

Evidência de que os vírus podem estar envolvidos no desencadeamento do mieloma. Mieloma é mais comum em pacientes com HIV e hepatite C. Herpes vírus humano-8 (HHV-8) encontrado em células dendríticas da medula óssea. RNA encontrado no sangue com especificidade para o vírus SV40 do macaco causador de câncer.

1998

- Pesquisa contínua sobre o papel da quimioterapia de alta dose com transplante autólogo e alogênico. A magnitude do benefício e da população(ões) de paciente provável(is) em se beneficiar(em) permanece incerta. Transplante realizado como parte da terapia inicial (de indução) é mostrado para produzir resultados semelhantes aos do transplante realizado na primeira recidiva.
- Deleções do cromossomo 13 demonstraram ser fator prognóstico ruim para o transplante, bem como algumas outras terapias.
- Novo estudo confirma novamente que a prednisona é uma terapia de manutenção útil com prolongamento do tempo de remissão. O interferon alfa também mostrado novamente em apresentar algum benefício no prolongamento da remissão.

1999

- A talidomida demonstrou ser uma terapia eficaz anti-mieloma em pacientes com doença recidivada/refratária.
- Mini-transplante alogênico introduzido como método menos tóxico para obter um efeito do enxerto contra o mieloma.
- Estudo francês randomizado não mostra grandes benefícios do transplante autólogo duplo em comparação ao único.
- O acompanhamento de prazo mais longo mostra que o tratamento com Aredia[®] por 2 anos é útil.

2000

Pela primeira vez, existem várias novas abordagens promissoras para o tratamento do mieloma. Novos ensaios clínicos incluem análogos da talidomida (p.ex., lenalidomida ou Revlimid®), análogos da Adriamycin® de ação prolongada (p.ex., doxorubicina peguilado ou DOXIL®), trióxido de arsênio (Trisenox®), agentes anti-angiogênese (p.ex., inibidor de tirosina quinase VEGF), agentes bloqueadores da adesão celular e inibidores de proteassoma (p.ex., bortezomibe ou Velcade®)

2001

Novo sistema de classificação proposto para o mieloma e doenças afins.

2002

- Evidência da eficácia de novos agentes em ensaios clínicos, incluindo Velcade® (Fase III, Millennium) e Revlimid® (Fase III, Celgene).
- A talidomida combinada com dexametasona como terapia de primeira linha para o mieloma produz taxa de resposta de aproximadamente 70%.
- No Reino Unido, o Conselho de Pesquisa Médica (MRC) divulga os resultados do transplante autólogo no encontro anual da Sociedade Americana de Hematologia (ASH). Benefício global observado, especialmente para pacientes com alta microglobulina sérica β_2 ($> 7,5$ mg/L).

2003

- O bortezomibe (PS-341 ou Velcade®) aprovado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) como tratamento para mieloma recidivado após pelo menos duas terapias anteriores.
- Resultados do transplante autólogo do MRC fornecem o segundo conjunto de dados randomizados indicando benefício do transplante autólogo versus quimioterapia de dose padrão.
- Resultados do estudo do Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) comparando o transplante único com o duplo mostra benefício global com o transplante duplo após mais de quatro anos de acompanhamento. No entanto, nenhum benefício adicional aparente é demonstrado para os pacientes já em remissão completa com o primeiro transplante.
- O grupo Little Rock (Shaughnessy/Barlogie) mostra que a doença óssea no mieloma está associada com a produção de uma proteína em particular denominada DKK-1.

2004

- Resultados do estudo randomizado ECOG comparando a talidomida mais dexametasona versus a dexametasona isolada para o mieloma não tratado previamente, indicam uma taxa de resposta de 59% com a combinação versus 41% somente com dexametasona isolada (Critério ECOG).
- Resultados do estudo multi-institucional randomizado comparando Velcade® com dexametasona mostra superioridade do Velcade® (discutido no texto).
- Os primeiros resultados com Velcade® no cenário de primeira linha mostram excelentes resultados: taxa de resposta de 83% com Velcade®/dexametasona e 94% com Velcade®/adriamicina/dexametasona e a capacidade de coleta de células-tronco com sucesso no transplante e enxerto.
- Novo sistema de estadiamento do mieloma introduzido: Sistema Internacional de Estadiamento (ISS).

2005

- Dois grandes estudos de Fase III mostram que a lenalidomida mais dexametasona é superior a dexametasona sozinha no mieloma recidivado (tempo para progressão > 15 meses versus 5 meses).
- VELCADE® recebe aprovação total da FDA para o tratamento de pacientes com mieloma após um tratamento anterior.
- O Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), desenvolvido pelo International Myeloma Working Group (IMWG) da International Myeloma Foundation (IMF), é publicado (ver Tabela 5).
- Inúmeros novos agentes no início do desenvolvimento.
- Adição da talidomida ao regime padrão de melfalano/prednisona mostra notável benefício adicional. Vários ensaios iniciais estão em andamento.

2006

- Novos critérios de resposta para avaliar o benefício do tratamento são desenvolvidos e publicados.
- A lenalidomida (Revlimid®) recebe aprovação da FDA para o tratamento do mieloma em combinação com dexametasona em pacientes que tenham recebido pelo menos 1 tratamento anterior.
- Numerosos novos agentes continuam a ser desenvolvidos.

2007

- FDA aceita um NDA suplementar para utilização do Velcade® mais Doxil® para tratar o mieloma recidivado ou refratário em pacientes que não receberam previamente Velcade® e que tenham recebido pelo menos 1 tratamento anterior.
- Combinação de talidomida/dexametasona mais Doxil® em comparação com talidomida/dexametasona em um ensaio de Fase III para o mieloma recém-diagnosticado.

2008

- Talidomida aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como parte do regime de MPT (melfalano/prednisona/talidomida) para a terapia de primeira linha.
- VELCADE® aprovado pelo FDA como parte do regime VMP (Velcade®/melfalano/prednisona) para a terapia de primeira linha.
- Muitos novos medicamentos em desenvolvimento e ensaios em andamento. O inibidor da proteassoma de segunda geração - carfilzomibe (PR-171 ou Kyprolis®) - mostra promessa em testes preliminares.
- FDA aprova o plerixafor (Mozobil®) em combinação com o G-CSF para a coleta de células-tronco para o transplante autólogo em pacientes com mieloma.

2009

- Desenvolvimento de novos medicamentos continua incluindo os resultados incentivadores de ensaios dos inibidores da proteassoma de segunda geração Kyprolis® e NP-0052; inibidores da HDAC vorinostat e panobinostat; desregulador da HSP-90 tanespimicina; anticorpo monoclonal elotuzumabe; e fármaco imunomodulador de terceira geração (IMiD®) pomalidomida (Pomalyst®).
- Análise do IMWG mostra que a citogenética e anormalidades FISH, combinadas com o estágio ISS são prognósticos; algumas novas terapias superam os fatores de risco ruins.
- Resultados positivos com terapia de indução CyborD para o mieloma recém-diagnosticado.
- IMWG publica diretrizes para a análise da cadeia leve livre de soro, bem como declaração de consenso e diretrizes para as técnicas de imagem no diagnóstico e acompanhamento do mieloma.
- Várias publicações por Landgren oferecem suporte a recursos genéticos na patogênese da gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI) e Weiss demonstra que um GMSI precede o mieloma na maioria dos pacientes.

2010

- FDA aprova uma estratégia de avaliação e redução de riscos (REMS) para garantir o uso seguro de agentes estimuladores da eritropoiese (ESAs), que podem promover o crescimento do tumor, encurtar a sobrevivência, e aumentar o risco de eventos adversos cardiovasculares.
- Identificação preliminar dos receptores da eritropoietina (EPO) nas células do mieloma.
- Continua o desenvolvimento de novos fármacos, incluindo os resultados mais encorajadores de ensaios de inibidores da proteassoma de segunda geração Kyprolis®; inibidores da HDAC vorinostat e panobinostat; anticorpo monoclonal elotuzumabe; e IMiD de terceira geração Pomalyst®.
- Vários estudos sugerem um papel para a terapia de manutenção com lenalidomida.
- Terapia de primeira linha com novos agentes pode ser tão eficaz quanto o transplante em pacientes elegíveis.
- O ácido zoledrônico (Zometa®) pode apresentar um efeito anti-mieloma; higiene dental eficaz reduziu a ocorrência de osteonecrose da mandíbula (ONJ).
- Rajkumar demonstra a superioridade da lenalidomida mais dexametasona em baixa dose sobre a lenalidomida mais dexametasona em dose padrão no estudo ECOG E4A03.
- Richardson publica resultados positivos com a terapia de indução para o mieloma recém-diagnosticado com RVD (Revlimid®/Velcade®/dexametasona).
- IMWG publica a declaração de consenso sobre o transplante alogênico, recomendando que seja feito para pacientes com mieloma somente dentro do contexto de um ensaio clínico.

2011

- Aprovação da administração subcutânea (SQ) de Velcade® com base no estudo internacional de fase III conduzido por Moreau (grupo IMF).
- San Miguel e Landgren articulam a necessidade de redefinir o mieloma múltiplo assintomático ou latente (SMM) e tratar o SMM de alto risco.
- Palumbo publica o novo paradigma para o tratamento de pacientes mais velhos.
- Landgren e a equipe do Instituto Nacional do Câncer (NCI) demonstram maior incidência de MDS e AML

entre os pacientes com GMSI.

- O estudo CAFE demonstra que a cifoplastia do balão é superior às abordagens não-cirúrgicas no tratamento de fraturas dolorosas por compressão vertebral.
- A resposta completa (CR) após o transplante de células-tronco é determinada como um “fator prognóstico central” pelo Grupo Espanhol do Mieloma (GEMM).
- Grupo italiano demonstra correlação da CR com a PFS e OS de longo prazo em pacientes idosos tratados com novos agentes.
- IMWG publica diretrizes para o tratamento de pacientes que são candidatos a transplante autólogo de células tronco.

2012

- Carfilzomibe (Kyprolis®) recebe aprovação da FDA para o tratamento de pacientes com mieloma que se submetem a, pelo menos, duas terapias anteriores, incluindo bortezomibe e um IMiD, e que demonstraram progressão da doença dentro de 60 dias da última terapia.
- A IMWG publica dados sobre a progressão e a sobrevida após o tratamento com IMiDs e bortezomibe, e estabelece um valor de referência de OS mediana de 9 meses.
- IMWG publica a declaração de consenso sobre leucemia de células plasmáticas, incluindo os requisitos de diagnóstico, critérios de resposta, e recomendações de tratamento.
- O estudo EVOLUTION de 4 fármacos com bortezomibe, dexametasona, ciclofosfamida e lenalidomida não demonstra nenhum benefício e mais toxicidade do que os regimes VCD e VDR de 3 fármacos.
- Faham apresenta artigo sobre a detecção de células do mieloma em circulação no sangue periférico de 93% dos pacientes testados com alto rendimento de sequenciamento do DNA e RNA.
- Estudos do carfilzomibe em terapias de combinação (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) e do pomalidomide nas terapias de combinação (Pd, PKD, PCyPred, BixinPD, PcyD, PVDD) demonstram suas eficácias como fármacos “plataforma”.
- Primeiros estudos dos inibidores das proteassoma oral, MLN9708 (ixazomibe) e ONX0912 (oprozomibe).
- Primeiros estudos do anticorpo monoclonal anti-CD 38, daratumumabe, demonstram a atividade do agente único.

2013

- Pomalidomide (Pomalyst®) recebe aprovação da FDA para pacientes com mieloma que receberam, pelo menos, duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e bortezomibe, e demonstraram progressão da doença em qualquer momento ou dentro de 60 dias após a conclusão da última terapia.
- Primeiros estudos apresentados do anticorpo monoclonal anti-CD, SAR650984, demonstram a atividade do agente único.
- Mateos e colegas publicam resultados do estudo comparando a lenalidomida mais dexametasona versus a observação no SMM de alto risco. O tempo até à progressão (TTP) e a sobrevida global (OS) são significativamente maiores no braço da lenalidomida/dexametasona.
- O estudo FIRST da IMF demonstra a superioridade da lenalidomida/dexametasona contínua sobre o MPT ou lenalidomida/dexametasona por 18 meses, lançando as bases para a aprovação posterior da EMA da lenalidomida de primeira linha.
- Combinação do bortezomibe, dexametasona, e inibidor do HDAC panobinostate para o mieloma recidivante/refratário melhora a sobrevida livre de progressão em relação ao bortezomibe/dexametasona.
- Dois estudos determinam que a progressão da SMM para a doença ativa é significativamente diferente com base no subtipo citogenético subjacente da doença.
- Paiva e colegas publicam um algoritmo imunofenotípico para identificar o mieloma recém-diagnosticado com uma assinatura semelhante ao GMSI e controle de longo prazo da doença.
- Dispenzieri e colegas reclassificam o SMM de maior risco como o tratamento exigindo MM ativo.

2014

- Palumbo publica a meta-análise das segundas neoplasias primárias com a terapia com lenalidomida e identifica um risco aumentado com a combinação de melfalano/lenalidomida, mas não com lenalidomida/ciclofosfamida ou lenalidomida/dexametasona.
- Drake e colegas descobrem que a microarquitetura cortical é enfraquecida em pacientes com GMSI em comparação com os controles pareados pela idade.
- Novos métodos de detecção da doença residual mínima (MRD) por citometria de fluxo multiparâmetro e

sequenciamento profundo proporcionam maior sensibilidade na quantificação da resposta ao tratamento.

- FDA aprova o uso da avaliação do fluxo MRD espanhol como um novo desfecho em ensaios clínicos do mieloma.
- Palumbo e colegas determinam que a terapia contínua melhora a PFS1, PFS2 e a OS em relação à terapia de duração fixa.
- Teste de Hevylite® é aprovado pela FDA para utilização no mieloma IgA e IgG.
- Russell publica prova de princípio sobre a viroterapia oncolítica sistêmica com o vírus do sarampo.
- IMWG publica os critérios atualizados para o diagnóstico do mieloma, definindo o SMM de risco ultra alto como o mieloma.

2015

- FDA aprova a lenalidomida (Revlimid®) no cenário de primeira linha com base no estudo FIRST, com advertências sobre a coleta das células tronco após apenas quatro ciclos de tratamento, monitorização cuidadosa dos hemogramas, e risco de SPMs no cenário pós-transplante.
- IMWG publica relatório sobre ferramenta de avaliação geriátrica desenvolvida por Palumbo e colegas.
- IMWG publica a declaração de consenso sobre o papel da RM no tratamento de pacientes com mieloma.
- FDA aprova o panobinostate (Farydak®) em combinação com bortezomibe e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que tenham recebido, pelo menos, dois regimes anteriores, incluindo o bortezomibe e um IMiD.

Epidemiologia

A incidência média de mieloma é de 3-4/100.000 nos EUA, o que representa aproximadamente 1,3% de todos os tipos de câncer. De acordo com a American Cancer Society, cerca de 26.850 americanos serão diagnosticados com mieloma em 2015, e um número estimado de 11.240 pessoas morrerá da doença. Existem atualmente cerca de 88.490 americanos que convivem com a doença. O mieloma é mais comum em afro-americanos do que em caucasianos. Por exemplo, no condado de Los Angeles, a incidência de mieloma em homens afro-americanos é de 9,8/100.000 habitantes, versus 4,3/100.000 para os homens caucasianos. A incidência varia de país para país de um mínimo de < 1/100.000 na China para cerca de 4/100.000 na maioria dos países ocidentais industrializados. A razão homem:mulher é de 1,25:1 nos EUA. A incidência de mieloma aumenta com a idade. As melhores técnicas diagnósticas e a idade média mais elevada da população em geral podem, em parte, explicar a incidência crescente nas últimas décadas. Uma tendência de mieloma mais frequente em pacientes com menos de 55 anos de idade implica importantes fatores de causas ambientais nos últimos 60 anos. Vários estudos recentes têm avaliado a causa, ou predisposição para o mieloma, GMSI, e distúrbios relacionados. As exposições ambientais ou relacionadas ao trabalho aos produtos químicos tóxicos são fatores causais definitivos. Bombeiros, outros socorristas, e indivíduos em uma variedade de outras ocupações com exposição a substâncias tóxicas, tais como agricultores e trabalhadores agrícolas, bem como as pessoas que são obesas, estão em maior risco de mieloma. Comer frutos do mar contaminados com metais pesados e/ou produtos químicos pode ser um fator de risco para o mieloma. Outras condições médicas, incluindo distúrbios do sistema imunológico e infecções podem ser fatores subjacentes e/ou desencadeantes. Vários estudos estão focados nos fatores de risco genéticos para o mieloma.

Fisiopatologia

O crescimento descontrolado de células do mieloma possuem muitas consequências, incluindo:

- destruição óssea;
- falência da medula óssea;
- aumento do volume e viscosidade do plasma;
- supressão da produção normal de imunoglobulina;
- insuficiência renal.

No entanto, a doença pode permanecer assintomática por muitos anos, conforme observada na discussão da GMSI. Na fase sintomática, a queixa mais comum é a dor óssea. A proteína M do soro

Tabela 1. Definições de GMSI e mieloma

NOME	DEFINIÇÃO
Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal presente, mas geralmente < 3,0 g/dL • Sem características de CRAB ou outros indicadores de mieloma ativo • Células plasmáticas monoclonais da medula óssea < 10%
Mieloma Múltiplo Latente (MML)	<ul style="list-style-type: none"> • Maior nível da doença do que o GMSI componente M sérico pode ser > 3,0 g/dL e/ou células plasmáticas da medula óssea entre 10% e 60%, mas • Sem características de CRAB ou outros indicadores de mieloma ativo
Mieloma Ativo Precoce	<ul style="list-style-type: none"> • > 60% de células plasmáticas da medula óssea • relação de cadeia leve Livre > 100 • lesão focal da RM > 1
Mieloma Ativo	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal presente, e • Uma ou mais características de “CRAB” e/ou indicadores de danos nos órgãos*

*Dano em órgãos classificado como “CRAB” ou qualquer outro problema clínico significativo ligado à progressão do mieloma tais como infecções recorrentes ou neuropatia não relacionada ao tratamento

C – elevação de cálcio (> 10 mg/dl)

R – disfunção renal (creatinina > 2 mg/dl ou depuração da creatinina < 40 ml/min)

A – anemia (diminuição de hemoglobina < 10 g/dl ou > 2 g/dl do normal do paciente)

B – doença óssea (uma ou mais lesões osteolíticas detectadas na radiografia do esqueleto, CT do WBLC, ou PET/CT)

Uma ou mais características do “CRAB” ou outro problema significativo necessário para o diagnóstico do Mieloma Sintomático

Tabela 2. Esquema da fisiopatologia

Alterações Ósseas	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões osteolíticas solitárias ou múltiplas • Osteoporose difusa (osteopenia)
Efeitos Associados à Destruição Óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Cálcio sérico elevado • Hipercalcúria (aumento de cálcio na urina) • Fraturas ósseas • Perda de altura (colapso vertebral)
Mieloma Extramedular	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento de tecidos moles, principalmente comum na área da cabeça/pescoço (p.ex., nasofaringe); também no fígado, rim, e outros locais de tecido mole, incluindo a pele
Sangue Periférico	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Trombocitopenia • Linfócitos B monoclonais circulantes (precursores de células do mieloma) • Coagulação anormal • Leucemia de células plasmáticas • Leucopenia • Células plasmáticas circulantes
Alterações de Proteínas Plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperproteinemia (proteína elevada) • Hipervolemia (volume expandido) • Imunoglobulinas monoclonais (somente IgG, IgA, IgD, IgE, IgM ou cadeias leves) • Lacuna estreita de ânion (baixo sódio sérico) • Microglobulina β2 sérica elevada • Diminuição da albumina sérica • Proteína C-reativa (CRP) e IL-6 sérica elevada
Anormalidades Renais	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria, cilindros sem leucócitos ou eritrócitos • Disfunção tubular com acidose (síndrome de Fanconi) • Uremia (insuficiência renal) • Amiloidose ou doença de deposição de cadeia leve e disfunção renal

e/ou da urina é elevada e, normalmente, eleve-se no momento do diagnóstico. (Por favor, note: “M” é usada para Monoclonal, Mieloma, Imunoglobulina monoclonal, e Componente M. Estes não são completamente idênticos, mas são usados como sinônimos). O padrão global das fases da doença para pacientes com mieloma é ilustrado na Figura 4. É importante notar que pode haver vários períodos de resposta e remissão. A fisiopatologia do mieloma é resumida na Tabela 2 em forma esquemática.

Doença Óssea

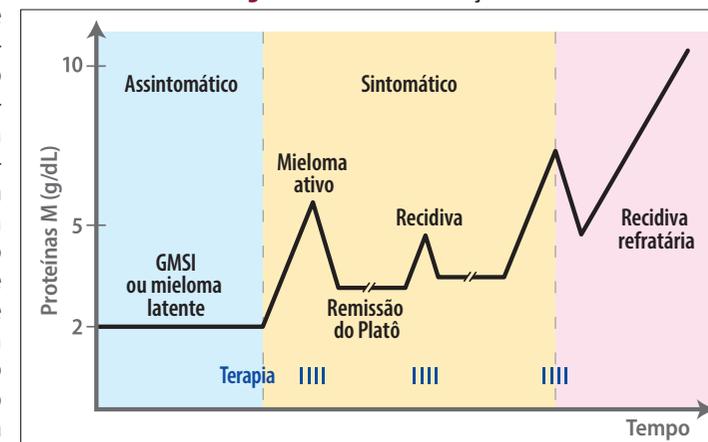
Desde o primeiro reconhecimento do mieloma em 1844, a ciência verificou de um tipo incomum e único de doença óssea. Levou tempo, até muito recentemente para determinarem os mecanismos envolvidos. A primeira pista foi que tanto as células do mieloma quanto o aumento do número de osteoclastos estão presentes nos locais de destruição óssea. A compreensão dos mecanismos evoluiu a partir da observação de que as células do mieloma produzem fatores de ativação de osteoclastos (OAFs) para a identificação de citocinas locais, tais como a IL-1β, IL-6 e TNF-α e -β; quimiocinas, tais como MIP-α, e os processos de adesão celular que envolve integrina β3, todas estão envolvidas na produção de números e atividade aumentada dos osteoclastos. Uma substância chamada ligante de RANK (RANKL) foi identificada como um mediador crítico da ativação dos osteoclastos. Muitos detalhes dos mecanismos da doença óssea no mieloma são agora entendidos. Vários alvos para as abordagens de tratamento têm sido identificados.

Além da ativação dos osteoclastos, outro aspecto característico da doença óssea do mieloma é a inibição dos osteoblastos, que são responsáveis pela produção de osso novo e cura óssea. “Pareamento” entre a função dos osteoclastos e osteoblastos que são responsáveis pela remodelação óssea normal e reparo. Os mecanismos responsáveis pelo “despareamento” no mieloma também estão em investigação. Uma nova observação importante é que as estatinas redutoras do colesterol (inibidores da redutase HMG-CoA, p.ex., Lipitor®, Mevacor®) podem aumentar a atividade osteoblástica e promover a cura óssea. O bortezomibe e a lenalidomida demonstram promover a cicatrização óssea além de exercer atividade anti-mieloma potente. Estudos para investigar, além disso, o benefício de várias novas terapias ósseas estão em andamento.

Anemia

A anemia é um aspecto característico do mieloma. Embora o simples deslocamento físico dos precursores dos glóbulos vermelhos da medula seja sem dúvida um fator importante a inibição específica da produção de glóbulos vermelhos pela citocinas micro-ambientais e efeitos das moléculas de adesão seja é uma explicação mais funcional. Duas equipes de pesquisa têm descrito o envolvimento da hepcidina (um hormônio peptídico que controla a regulação de ferro) na anemia causada pelo mieloma. Suas pesquisas foram baseadas na hipótese de que a interleucina-6 (IL-6) e certas proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), citocinas produzidas no mieloma, são também conhecidas por serem reguladoras da hepcidina. A melhoria da anemia ocorre, portanto, com o sucesso do tratamento do mieloma. O EPO recombinante (p.ex., Epogen® ou Procrit®) deve ser usado com precaução em função dos relatos da associação do Epo com maior crescimento tumoral e redução da sobrevida

Figura 4. Fases da doença



em pacientes com câncer, e a identificação de receptores de EPO em células do mieloma.

Disfunção Renal

O comprometimento da função renal é uma complicação comum em pacientes com mieloma. No entanto, isto não significa que todo paciente terá esse problema. Em alguns pacientes, as proteínas do mieloma, especialmente as cadeias leves de Bence Jones, causam lesão renal por uma variedade de mecanismos que variam de dano tubular resultante de grandes acúmulos de cadeias leves precipitadas à efeitos das proteínas do mieloma depositadas como amiloide, ao dano tubular selectivo resultando em efeitos metabólicos chamado Síndrome de Fanconi. A síndrome de Fanconi é um tipo de dano renal tubular selectivo com fugas de aminoácidos e fosfatos na urina, o que pode por sua vez, causar a doença metabólica óssea.

Outros fatores importantes relacionados com a disfunção renal em pacientes com mieloma são níveis aumentados de cálcio e/ou ácido úrico, infecção, e os efeitos de medicamentos, tais como antibióticos nefrotóxicos, medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs), ou agentes de contraste e corantes utilizados para estudos diagnósticos.

Uma observação importante é o efeito potencialmente tóxico de agentes de contraste à base de gadolínio utilizados com a RM. Os pacientes com problemas renais devem discutir o uso de gadolínio com seus médicos. O conhecimento do potencial dano renal e a manutenção da ingestão de líquidos suficientes é especialmente importante para os pacientes com mieloma para ajudar a evitar os efeitos nocivos destes vários fatores.

Disfunção de Outros Órgãos

As células do mieloma podem acumular-se na medula óssea e/ou em uma variedade de locais do tecido e produzem uma ampla gama de potenciais complicações.

- **Efeitos Neurológicos** – O tecido nervoso é frequentemente afetado em pacientes com mieloma, quer pelos efeitos diretos dos anticorpos das proteínas do mieloma contra os nervos (p.ex., bainhas de mielina) ou pela deposição de fibrilas amilóides sobre os nervos, prejudicando assim a função. Estes efeitos resultam em neuropatias periféricas que devem ser distinguidas de outras causas de neuropatia, tais como diabetes mellitus, ou de transtornos dos nervos primários, tais como a esclerose múltipla, doença de Parkinson, e muitos outros. Devido à susceptibilidade dos pacientes com mieloma à infecção, as infecções virais do tecido nervoso são bastante comuns, mais particularmente a varicela-zóster (herpes zoster), o herpes zoster (herpes labial), vírus Epstein-Barr (mononucleose), ou citomegalovírus, o que pode resultar na Paralisia de Bell (paralisia facial parcial) ou outras complicações.
- **Plasmacitomas** – Tanto no osso quanto no tecido mole, os plasmacitomas podem resultar na compressão ou deslocamento dos nervos, da medula espinhal, ou mesmo do tecido cerebral. Esses efeitos de compressão normalmente representam uma emergência médica e requerem tratamento imediato com altas doses de corticosteróides, radioterapia ou neurocirurgia.
- **Infecções** – A predisposição a infecções talvez seja a característica mais comum em pacientes com mieloma, além da predominância de doença óssea. Os mecanismos responsáveis pela susceptibilidade a infecção não são completamente compreendidos. A presença de mieloma ativo na medula óssea resulta em comprometimento da função imunológica normal, incluindo a inibição da produção normal de anticorpos (manifestada pela hipogamaglobulinemia), comprometimento da função dos linfócitos T, e função ativada, porém a anomalia dos monócitos/macrófagos. Alguns estudos indicam que um fator liberado dos macrófagos ativados aumenta tanto a atividade do mieloma quanto inibe a produção normal de imunoglobulina e a função dos linfócitos T.

Os pacientes com mieloma são suscetíveis tanto a infecções virais quanto a infecções por bactérias “encapsuladas”, tais como o pneumococcus. No entanto, em face da neutropenia e dos efeitos da quimioterapia de altas doses, e com os efeitos locais adicionais dos cateteres implantados (p.ex., cateteres de Hickman e de Groshon ou linhas PICC), os pacientes com mieloma submetidos a terapia podem apresentar uma ampla variedade de infecções bacterianas fúngicas e oportunistas.

Resumindo, os aspectos fundamentais das infecções em pacientes com mieloma são:

- **Imunidade reduzida por causa do mieloma**
- **Baixas contagens de glóbulos brancos** por causa do acúmulo de mieloma na medula óssea e/ou do impacto do tratamento.

A infecção, ou qualquer questão de infecção, não deve ser ignorada. A análise imediata é necessária para avaliar a necessidade de antibiótico imediato e/ou terapia antiviral.

Tipos de Mieloma

O tipo de proteína monoclonal produzido varia de paciente para paciente. O mais comum é a IgG e o menos comum é a IgE. A Tabela 3 mostra as percentagens de diferentes tipos de mieloma. Por exemplo, o mieloma IgA é mais comumente associado com a doença do lado de fora do osso (doença extra-medular), enquanto o mieloma IgD é mais comumente associado com leucemia de células plasmáticas e dano renal.

Sintomas Clínicos

Cerca de 70% dos pacientes com mieloma apresentam dor de intensidade variável, muitas vezes na parte inferior das costas ou costelas. Dor intensa repentina pode ser um sinal de fratura ou de colapso de uma vértebra. Mal-estar geral e queixas vagas são frequentes. Perda de peso significativa é rara.

Tanto a neutropenia quanto a hipogamaglobulinemia (imunoprese) aumentam a probabilidade de infecções. Embora a pneumonia pneumocócica seja a infecção clássica associada ao mieloma no diagnóstico, outras bactérias, como os estreptococos e os estafilococos, são agora frequentemente isoladas. As infecções hemofílicas e as infecções por herpes zoster também ocorrem.

A hipercalcemia, historicamente encontrados em 30% dos pacientes no momento do diagnóstico, causa cansaço, sede e náuseas. A precipitação de sais de cálcio pode resultar na deterioração da função renal. Vale ressaltar, nos últimos anos, a incidência de hipercalcemia em pacientes recentemente diagnosticados caiu para 10% -15%, muito provavelmente devido a um diagnóstico mais precoce. Na América Latina e algumas partes da Ásia, onde o diagnóstico tardio é comum, a hipercalcemia continua a ser mais comum.

Tabela 3. Tipos de proteína monoclonal (%)*

	%	Totais
1. Soro		
IgG	52	75%
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0.01	
2. Urina (apenas cadeias leves de Bence Jones) tipos κ e λ		11%
3. Duas ou mais para-proteínas monoclonais	< 1	2%
Apenas cadeias pesadas (G ou A)	< 1	
Ausência de para-proteína monoclonal	1	
4. IgM (raramente mieloma, caracteristicamente associado à Macroglobulinemia de Waldenström)		12%
Total		100%

* Isso inclui diferentes tipos de MGUS e mieloma, bem como macroglobulinemia de Waldenström.
Fonte: Dados sobre 1.827 pacientes com mieloma coletados e analisados por Pruzanski e Ogryzlo, 1970.

A hiperviscosidade resultante de níveis elevados de proteína do mieloma pode causar problemas, tais como hematomas, sangramento do nariz, visão turva, dores de cabeça, hemorragia gastrointestinal, sonolência e uma variedade de sintomas neurológicos isquêmicos provocados pela redução do fornecimento de oxigênio e ao tecido nervoso. A hiperviscosidade ocorre em < 10% dos pacientes com mieloma e em cerca de 50% dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenström (todos os quais possuem paraproteína IgM ou componente M). O aumento do sangramento é frequentemente exacerbado pela trombocitopenia, bem como através da ligação de proteínas monoclonais aos fatores de coagulação e/ou plaquetas.

O envolvimento neurológico pode resultar em problemas específicos, dependendo da localização dos nervos afetados. Problemas particularmente comuns são a compressão da medula espinhal, meningite e síndrome do túnel do carpo. Embora os dois primeiros sejam devido à formação de tumor de células plasmáticas ou infiltração, a síndrome do túnel do carpo é geralmente devido à deposição de amiloide (deposição de proteínas de Bence Jones de forma especial beta-plissada).

Estadiamento e fatores prognósticos

O prognóstico do mieloma é determinado tanto pelo número quanto pelas propriedades específicas das células do mieloma em um dado paciente. Estas propriedades específicas incluem a taxa de crescimento das células do mieloma, a taxa de produção de proteínas monoclonais e a produção ou a não produção de várias citocinas e produtos químicos que danificam ou prejudicam significativamente outros tecidos, órgãos ou funções corporais. Em 1975, o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon foi desenvolvido (ver Tabela 4). Este sistema reúne os principais parâmetros clínicos em correlação com a massa mensurada de células do mieloma (o número total de células do mieloma no corpo). O Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon continua a ser utilizado em todo o mundo, principalmente porque ele fornece a melhor correlação direta com as características clínicas de pacientes individuais. Os pacientes em estágio I possuem doença latente; os pacientes em estágio II e III possuem mieloma ativo. Em 2005, um novo sistema de estadiamento foi desenvolvido pelo IMWG patrocinado pelo IMF. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados sobre 10.750 pacientes com mieloma sintomático não tratado previamente a partir de 17 instituições, incluindo centros na América do Norte, Europa e Ásia. Os fatores prognósticos potenciais foram avaliados usando uma variedade de técnicas estatísticas. A microglobulina sérica $\beta 2$ (S β 2M), albumina sérica, contagem de plaquetas, creatinina sérica, e idade emergiram como potentes preditores de sobrevida e foram, então, analisados posteriormente.

Uma combinação de microglobulina $\beta 2$ sérica e albumina sérica forneceram a mais, poderosa, simples, e reprodutível classificação de três estágios. O ISS foi completamente validado e é mostrado na Tabela 5. O ISS foi ainda validado pela demonstração de eficácia em pacientes na América do Norte, Europa, e Ásia; em pacientes mais jovens e mais velhos que a idade de 65 anos; com a terapia padrão ou autotransplante; e em comparação com o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon. O ISS é simples, baseada nas variáveis de fácil uso (microglobulina $\beta 2$ sérica e albumina sérica), e foi introduzido para uso generalizado. O mieloma pode ainda ser classificado com base no risco genético utilizando hibridização in situ de fluorescência (FISH) molecular e características citogenéticas identificadas em células do mieloma da medula óssea. Tal classificação pode ter implicações importantes para o tratamento. A doença de maior risco é definida como a presença de qualquer uma das seguintes mutações genéticas: t(4;14), t(14;16), t(14;20), deleção de 17p por FISH, ou eliminação do cromossoma 13 ou hipodiploidia por citogenética metafásica convencional. É fundamental estar ciente de que a seleção do tratamento é muito influenciada pelo risco genético. Por exemplo, a presença de t(4;14), que tem sido observado como um fator de risco ruim no passado, tem sido amplamente superado com a introdução dos regimes de combinação com Velcade® (bortezomibe). Também existe um impacto positivo dos regimes que contêm lenalidomida em pacientes com t(4;14) em diversos estudos do Revlimid®. Um recente relato do grupo IMF indicou que a presença de t(14;16) também não era mais um fator prognóstico preditivo em seus estudos, ao passo que os achados do IMF publicados em fevereiro de 2015 indicam que na recidiva

inicial Pomalyst® é um tratamento efetivo para aqueles com deleção 17p. Novos e melhores sistemas de classificação de risco estão sendo desenvolvidos e avaliados com a expectativa que será possível oferecer seleção de tratamento com base nos resultados de tratamento documentados com novas abordagens de combinação.

Um novo sistema de classificação de risco é a definição de perfil de expressão gênica (GEP) baseada em microarray, que tem sido usada para avaliar o risco em pacientes com mieloma no diagnóstico e na recidiva. Aproximadamente 15% dos pacientes recém-diagnosticados avaliados com GEP em estudos clínicos demonstraram uma assinatura GEP de alto risco. Esses pacientes têm durações mais curtas de remissão completa, sobrevida livre de evento, e SG. Embora GEP tenha o potencial de refinar ainda mais o prognóstico de risco além da citogenética padrão (cariotipagem) e FISH, o seu uso é atualmente limitado pela falta de uma plataforma uniforme em muitos centros no mundo e pela indisponibilidade generalizada.

Definição de resposta clínica

Os critérios de resposta uniformes do IMWG são recomendados para a classificação da resposta (ver Tabela 6). Melhorias no componente M devem ser associadas com a evidência de melhora clínica (tais como diminuição da dor óssea e/ou contagens melhoradas de hemácias sanguíneas).

Tabela 4. Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon

ESTADIO	CRITÉRIOS	MASSA DE CÉLULAS DO MIELOMA MEDIDA (células do mieloma em bilhões/m ²)*
Estadio I (massa celular baixa)	<i>Todos os itens seguintes:</i> • Valor de hemoglobina > 10 g/dL • Valor de cálcio sérico normal ou < 10,5 mg/dL • Raio-x do osso, estrutura óssea normal (escala 0), ou apenas plasmocitoma ósseo solitário • Taxa baixa de produção de componente M Valor de IgG < 5 g/dl; Valor de IgA < 3 g/dL Componente M da cadeia leve de urina na eletroforese < 4 g/24h	600 bilhões*
Estadio II (massa celular intermediária)	<i>Não se enquadra nem no Estadio I nem no III</i>	600 a 1.200 bilhões*
Estadio III (massa celular elevada)	<i>Um ou mais dos seguintes itens:</i> • Valor de hemoglobina < 8,5 g/dL • Valor do cálcio sérico > 12 mg/dL • Lesões ósseas líticas avançadas (escala 3) • Taxa elevada de produção do componente M Valor de IgG > 7 g/dl; Valor de IgA > 5 g/dL Componente M da cadeia leve de urina na eletroforese > 12 g/24h	> 1,200 bilhões*
Subclassificação (A ou B)	• A: função renal relativamente normal (valor da creatinina sérica) < 2,0 mg/dl • B: função renal anormal (valor da creatinina sérica) > 2,0 mg/dL <i>Exemplos: Estádio IA (massa celular baixa, com função renal normal); Estádio IIIB (massa celular elevada, com função renal anormal)</i>	

*células do mieloma em todo o corpo

É importante ter em mente que uma maior regressão percentual não confere automaticamente uma sobrevida mais longa. Quando há doença residual, as características das células restantes do mieloma resistentes ao medicamento determinam o resultado. Estas células restantes do mieloma podem, ou muitas vezes, podem não ter qualquer tendência para um novo crescimento imediato (recidiva). Se não houver um novo crescimento, isso é o que é chamado de “fase de platô”: doença residual, mas estável. A fração das células resistentes do mieloma depende principalmente das características moleculares intrínsecas do mieloma individual e da carga ou fase tumoral do pré-tratamento. Os pacientes que respondem vão de uma condição de alto risco para uma de menor risco até que, idealmente, não haja sinais de mieloma remanescente ou que eles atinjam uma fase de platô estável, porém com doença residual mensurável. O tempo necessário para alcançar a fase de patamar é variável, variando de 3 a 6 meses (resposta rápida), a 12 a 18 meses (resposta lenta) (Ver Figura 4).

Conforme os tratamentos melhoraram, tornou-se mais importante avaliar a resposta ao tratamento com a maior precisão possível. Além da profundidade da resposta, a qual é indicada pela PR (melhoria $\geq 50\%$), VGPR ($\geq 90\%$), ou CR (redução de 100% na proteína monoclonal) (ver Tabela 6), deve-se agora considerar as respostas cada vez mais profundas, bem como a duração da resposta. Com o aumento da eficácia das novas terapias de combinação, agora é necessário acrescentar os termos “doença residual mínima (MRD)” e “MRD-negativo” para os critérios de resposta, conceitos que eram anteriormente inatingíveis e imensuráveis no mieloma. Os níveis mínimos da doença agora não são somente possíveis de alcançar como verificáveis com sequenciamento de última geração e fluxo de última geração, um novo tipo altamente sensível e específico de citometria de fluxo realizada na medula óssea, que foi desenvolvido na Universidade de Salamanca, na Espanha. A FDA aprovou este novo teste de fluxo de 8 cores como o meio padrão para mensurar a profundidade da resposta nos ensaios clínicos do mieloma com sede nos EUA. Além disso, outro teste novo sensível, o ensaio de cadeia pesada/leve, será incorporado aos critérios de resposta como um marcador sanguíneo da atividade de baixo nível da doença. Os novos critérios de resposta IMWG que definem MRD e os testes utilizados para verificá-lo estão em processo no momento da redação deste texto.

Termos importantes são:

- TTP - Tempo de Progressão: o tempo desde o início do tratamento até a ocorrência da recidiva.
- PFS - Sobrevida Livre de Progressão: o tempo de sobrevida durante o qual o paciente ainda está em remissão*.
 - PFS1 – Conforme definido por Palumbo, o tempo desde o início da terapia até a ocorrência da primeira recidiva.
 - PFS2 – O tempo desde o início da terapia até a ocorrência da segunda recidiva, incorporando a duração tanto da primeira quanto da segunda remissão.

*A remissão é geralmente considerada como sendo pelo menos uma resposta parcial (PR, melhoria $\geq 50\%$) que se prolonga por pelo menos 6 meses.

Tabela 5. Sistema de Estadiamento Internacional (ISS)

ESTADIO	VALORES
Estadio 1	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ $\text{ALB} \geq 3.5 \text{ g/dL}$
Estadio 2	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ $\text{ALB} < 3.5 \text{ g/dL}$ or $\beta 2M = 3.5\text{--}5.5 \text{ mg/L}$
Estadio 3	$\beta 2M > 5.5 \text{ mg/L}$

$\beta 2M$ = Microglobulina sérica $\beta 2$, ALB = Albumina sérica

Tratamento

Exclui GMSI ou mieloma assintomático

A primeira e mais importante decisão é determinar se o tratamento é necessário. Pacientes com GMSI e mieloma múltiplo assintomático ou indolente (ver Tabela 1) devem ser observados criteriosamente ao invés de tratados. Existem atualmente diversos estudos clínicos que estão tentando determinar se é possível aumentar a regulação imune do mieloma inicial ou reduzir as chances de ativação da doença.

Há dois estudos concluídos notáveis: o estudo do grupo espanhol (PETHEMA) para SMM de alto risco, em que os pacientes eram observados ou tratados com lenalidomida e dexametasona, e o estudo realizado pelo NCI de carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona para pacientes com SMM de alto risco. No estudo espanhol, a progressão da doença foi adiada e a SG em 3 anos foi significativamente melhorada entre os pacientes que foram tratados com lenalidomida e dexa-

Tabela 6. Critérios de Resposta Uniforme do IMWG – CR e outras categorias de resposta

SUBCATEGORIA DE RESPOSTA	CRITÉRIOS DE RESPOSTA ^A
RCE (sCR) Revisão Completa Estrita	RC definida conforme os critérios abaixo, • Relação FLC normal, e • Ausência de células clonais na óssea ^b avaliado por imunohistoquímica ou imunofluorescência ^c
RC (CR) Resposta Completa	• Imunofixação negativa no soro e urina, e • Desaparecimento de quaisquer plasmacitomas de tecidos moles, e • $\leq 5\%$ de plasmócitos na medula óssea ^b
RPMB (VGPR) Resposta Parcial Muito Boa	• Proteína M do soro e urina detectável pela imunofixação, mas não na electroforese, ou • Redução de 90% ou maior na proteína M no soro mais nível de proteína M na urina $< 100 \text{ mg}$ por 24h
RP (PR) Resposta Parcial	• Redução $\geq 50\%$ da proteína M sérica e redução na proteína M urinária de 24 horas em $\geq 90\%$ ou a $< 200 \text{ mg}$ por 24h • Se a proteína M do soro e urina forem imensuráveis, uma diminuição $\geq 50\%$ na diferença entre os níveis envolvidos e não envolvidos de FLC é necessária, em lugar dos critérios da proteína M • Se a proteína M do soro e urina forem incomensuráveis, e a cadeia leve livre no soro também for incomensurável, é necessária uma redução $\geq 50\%$ nos plasmócitos, em vez da proteína M, desde que a percentagem de base de plasmócitos na medula óssea seja $\geq 30\%$ Além dos critérios enumerados acima, se estiver presente no período basal, também é necessária uma redução $\geq 50\%$ no tamanho dos plasmocitomas de tecido mole.
DE (SD) Doença Estável	Não atendendo aos critérios de RC, RPMB, RP, ou doença progressiva (não recomendado para o uso como um indicador da resposta, a estabilidade da doença é melhor descrita ao fornecer estimativas do tempo para a progressão)

Abreviaturas: CR = resposta completa; FLC = cadeia leve livre; PR = resposta parcial; SD = doença estável; sCR = resposta completa estrita; VGPR = resposta parcial muito boa.

a – Todas as categorias de resposta exigem duas avaliações consecutivas feitas a qualquer momento antes da instituição de qualquer nova terapia; todas as categorias também não exigem nenhuma evidência conhecida de lesões ósseas novas ou progressivas se os estudos radiográficos forem realizados. Os estudos radiográficos não são obrigados a satisfazer estes requisitos de resposta.

b – Confirmação com repetição da biópsia de medula óssea não é necessária.

c – Presença/ausência de células clonais é baseada na proporção κ/λ . Uma proporção anormal de κ/λ pela imuno-histoquímica e/ou imunofluorescência requer um mínimo de 100 células plasmáticas para análise. Uma razão anormal refletindo a presença de um clone anormal é uma razão de $\kappa/\lambda > 4:1$ ou $< 1:2$

metasona de baixa dose, em comparação com aqueles que foram observados. No estudo piloto do NCI, que foi apresentado no ASH 2014, a combinação de carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona nos 12 pacientes incluídos resultou em uma taxa de resposta completa de 100% durante o curso do estudo. Além disso, 11 dos 12 pacientes que responderam eram negativos para MRD. Eles estão sendo atualmente monitorados para avaliar a duração de seu status MRD negativo.

Um grande estudo combinado ECOG/SWOG foi iniciado em 2010 e está em andamento, em que os pacientes com SMM de alto risco são randomizados para lenalidomida versus placebo. Muitos outros estudos estão agora disponíveis para pacientes com SMM de alto risco, alguns dos quais incorporam agentes experimentais. No entanto, não existe ainda uma definição universalmente aceita do que constitui SMM de alto risco. Os critérios para SMM de alto risco variam entre os estudos, tornando difícil padronizar uma definição.

O IMWG recentemente publicou os Critérios Atualizados para o Diagnóstico do Mieloma (Rajkumar SV et al., The Lancet) a fim de identificar com exatidão “o subconjunto de pacientes com mieloma múltiplo indolente e malignidade biológica que estão em risco iminente de desenvolver características CRAB.” Os critérios validados para SMM de “risco ultra-alto” são definidos como:

- pelo menos 60% de celularidade do plasma da medula óssea;
- uma razão de cadeias leves livres envolvidas para não envolvidas de pelo menos 100;
- 2 ou mais lesões focais na RMI.

Como esses critérios demonstraram individualmente portar um risco de 80% ou mais de progressão para doença ativa dentro de 18 meses a 2 anos, qualquer um deles é considerado um “evento definidor de mieloma.” Portanto, pacientes assintomáticos com qualquer um desses critérios devem ser considerados como tendo mieloma inicial ativo e devem ser tratados, não meramente observados. Esta é uma mudança importante no paradigma do mieloma, já que a sabedoria anterior indicava que todos os pacientes assintomáticos deveriam ser observados até que um ou mais dos critérios CRAB fossem manifestados. Como existem agora ferramentas de tratamento disponíveis para prevenir a progressão da doença e potencialmente curar o mieloma antes de causar dano ao órgão final, é agora imperativo intervir em casos de doença inicial ativa.

O tratamento antimieloma específico é recomendado quando o mieloma ativo se desenvolveu, conforme refletido por um aumento no componente M e/ou problemas clínicos emergentes ou iminentes ou características “CRAB” (Ver Tabela 1). Problemas suficientes para exigir o tratamento incluem a destruição óssea (lesões líticas e/ou osteoporose), insuficiência renal, redução progressiva nos hemogramas (por exemplo, anemia, neutropenia), cálcio sanguíneo elevado, dano no nervo ou outro dano significativo em órgão ou tecido causado pelo mieloma ou proteína do mieloma. Essas indicações para a necessidade de iniciar o tratamento podem ser resumidas como características CRAB: elevação de cálcio; problemas renais; anemia; ou problemas ósseos. Os objetivos gerais do tratamento são tratar de problemas específicos e atingir o controle geral da doença. Um resumo dos tipos de tratamento está apresentado na Tabela 7

Visão geral do tratamento

Ver a seção Histórico para uma visão geral da evolução dos tratamentos atualmente usados. Desde que melfalano foi primeiramente introduzido em 1962, diversos regimes quimioterápicos de combinação têm sido utilizados e tentativas têm sido feitas para melhorar os resultados usando regimes quimioterápicos de alta dose com transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células-tronco do sangue periférico (PBSCT). No tipo padrão de TMO ou PBSCT, o “transplante” é um “resgate” com células-tronco da medula óssea normais após as células-tronco no corpo terem sido destruídas pela quimioterapia de alta dose (geralmente melfalano).

Nas décadas de 1980 e 1990, o melfalano de alta dose com resgate de células-tronco foi uma das poucas técnicas disponíveis para reduzir a carga tumoral do mieloma e atingir melhores resultados. Com a introdução da talidomida no tratamento para mieloma em 1997, as opções para tratamento

expandiram. Respostas completas puderam ser atingidas com um simples agente oral. Agentes novos adicionais seguiram em rápida sucessão: primeiro Velcade® (bortezomibe, 2003), depois Revlimid® (lenalidomida, 2005), Kyprolis® (carfilzomibe, 2012), Pomalyst® (pomalidomida, 2013) e, mais recentemente, Farydak® (panobinostat, 2015).

Agentes experimentais com novos mecanismos de ação, como elotuzumabe, selinexor e os anticorpos monoclonais anti-CD 38, daratumumabe e SAR650984, estão mostrando resultados promissores, assim como os inibidores de proteassoma orais. Tornou-se cada vez mais claro que é provável que nenhuma terapia única seja efetiva para cada paciente com mieloma, e nenhum agente único atingirá a cura por conta própria. Ao invés disso, a abordagem da combinação que ataca as células do mieloma com múltiplos medicamentos que atuam em múltiplas vias tem demonstrado até agora eficácia superior.

Não existe uma resposta simples para a questão das “melhores” opções de tratamento disponíveis em 2015. Felizmente, existem inúmeros regimes que produzem respostas muito profundas, respostas duráveis (remissões que duram ≥ 2 anos) e melhora da SG. A melhor escolha para cada paciente depende de fatores individuais, como idade, estadió, características genéticas, estado renal, comorbidades e, é claro, preferência pessoal.

Os pacientes com mieloma devem estar cientes da necessidade de discussões cuidadosas com seus médicos sobre escolhas de tratamento.

Opções para pacientes que não são candidatos ao transplante de células-tronco nos EUA

A abordagem para o tratamento de primeira linha mudou significativamente com a introdução dos novos agentes talidomida, bortezomibe, lenalidomida e carfilzomibe (lenalidomida e carfilzomibe estão aprovados nos EUA e na Europa). A seleção da terapia de primeira linha deve ser personalizada ao estado de aptidão do paciente e à presença ou ausência de doença renal, neuropatia periférica e mutações genéticas de alto risco. No presente momento, 98% dos pacientes nos EUA recebem

Tabela 7. Opções de tratamento do mieloma

1. Terapia de indução	
2. Quimioterapia de alta dose com transplante de célula tronco hematopoiética	
3. Uso conservador de radiação para preservar a medula óssea	
4. Terapia de manutenção	
5. Terapia de suporte:	<ul style="list-style-type: none"> •Medicação contra a dor •Bisfosfonatos •Fatores de crescimento •Antibióticos •Tratamento de emergência (p.ex. diálise, plasmaferese, cirurgia e radioterapia) <ul style="list-style-type: none"> •Terapia anti-viral •Braçadeira/espartilho • Quifloplasia/vertebroplastia • Exercício
6. Controle da doença refratária ou resistente a medicamentos	
7. Tratamentos novos e emergentes:	<ul style="list-style-type: none"> • Drogas imunomoduladoras (IMiDs): Talidomida, Revlimid® (lenalidomida), Pomalyst® (pomalidomida) • Inibidores da proteassoma IV aprovados Velcade® (bortezomibe) e Kyprolis® (carfilzomibe), e inibidores experimentais da proteassoma oral oprozomibe, ixazomibe, e marizomibe em ensaios clínicos • Inibidor da histona-deacetilase(HDAC) Farydak® (panobinostat); inibidores da HDAC rocilinstat (ACY-1215) em estudos clínicos • Anticorpo monoclonal anti-SLAMF7 elotuzumabe em estudos de fase tardia em combinação com lenalidomida e dexametasona e em combinação com outros agentes aprovados e experimentais • Anticorpos monoclonais anti-CD38 daratumumabe e SAR650984 em estudos clínicos • Promotor do gene supressor pan-tumoral selinexor em estudos clínicos

terapia de indução que inclui pelo menos um agente novo. Um recente levantamento de registros mostrou que Revlimid®/dexametasona e combinações baseadas em Velcade® são usados em números aproximadamente iguais no contexto de primeira linha, com talidomida/ dexametasona agora sendo menos frequentemente usado, principalmente devido à disponibilidade de IMiDs de próxima geração e de seu perfil relativamente favorável de efeitos colaterais, em contraste com os eventos adversos relacionados à talidomida que incluem trombose, fadiga, citopenia e neuropatia periférica.

Nos EUA, as Diretrizes da NCCN de 2015 para o tratamento de pacientes que não são candidatas a terapia de alta dose com transplante de células-tronco inclui Velcade®/ dexametasona (VD) na categoria 2A e, na categoria 1, Revlimid®/dexametasona de baixa dose (Rd); melfalano/prednisona/Velcade® (MPV); melfalano/ prednisona/Revlimid® (MPR); e melfalano/prednisona/talidomida (MPT). A publicação de 2013 do estudo de três braços da IFM, FIRST, que comparou a terapia contínua com Revlimid®/dexametasona a Revlimid®/dexametasona em dose fixa e a melfalano/ prednisona/talidomida, no entanto, não apenas demonstrou a superioridade da terapia contínua com lenalidomida sobre Revlimid® ou MPT em dose fixa, mas também levantou a questão sobre o uso de combinações com melfalano no tratamento de primeira linha de pacientes recém-diagnosticados que não são elegíveis para o transplante de células-tronco.

A declaração de consenso do International Myeloma Working Group para o gerenciamento, tratamento e cuidado de suporte de pacientes com mieloma não elegíveis para o transplante autólogo padrão de células-tronco (Palumbo A. et al. JCO, 13 de janeiro de 2014) recomenda que os pacientes com mais idade e, algumas vezes, mais frágeis, sejam tratados de acordo com o seu nível de condição física. Para, este fim, o Dr. Antonio Palumbo e sua equipe em Turim, Itália, desenvolveram uma ferramenta de avaliação geriátrica (Palumbo A. et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. Blood, 27 de janeiro de 2015) para avaliar as comorbidades e estado cognitivo e físico. A ferramenta prediz a mortalidade e o risco de toxicidade em pacientes idosos com mieloma, de forma a melhor personalizar a terapia de modo apropriado. As diretrizes recomendam que, embora seja geralmente preferível tratar o paciente idoso frágil com um regime de dois medicamentos (Velcade®/ dexametasona ou Revlimid®/dexametasona), pacientes aptos, recém-diagnosticados que não são elegíveis para o transplante devem ser tratados com regimes de três medicamentos, como RVD ou seu variante, “VRD lite” de dose reduzida; CyBorD (ciclofosfamida/ bortezomibe/dexametasona); e mais comumente fora dos EUA, CTD (ciclofosfamida/talidomida/dexametasona) ou VMP (Velcade®/melfalano/ prednisona). (Ver Tabela 8).

No encontro da ASH de 2014, a Dra. Maria-Victoria Mateos do grupo de Salamanca apresentou dados

Tabela 8. Opções de tratamento de primeira linha para pacientes não elegíveis para transplante

<p>Pacientes Frágeis: Regime de duas drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revlimid + dexametasona de baixa dose (Rd) • Velcade + dexametasona de baixa dose (Vd)
<p>Pacientes Adequados: regime de três drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velcade/ Revlimid/ dexametasona (VRD ou RVD) • VRD de dose reduzida (VRD-lite) • Velcade/ Cytoxan/ dexametasona (VCD ou CyBorD) • Velcade/ Talidomida/ dexametasona (VTD) • Cytoxan / Talidomida/ dexametasona (CTD) • Velcade/ melfalano/ prednisona (VMP) • VMP ± Rd (sequencial ou alternada) • Outros

que demonstravam que, para pacientes não elegíveis para o transplante, VMP e Rd podem ser fornecidos sequencialmente ou alternativamente, com resultados equivalentes para qualquer abordagem.

Se for planejada a coleta de células-tronco

Uma advertência básica para pacientes elegíveis ao transplante é evitar os regimes de indução contendo melfalano, já que melfalano pode danificar a medula óssea. A idade mais avançada (> 70 anos) não é um impedimento absoluto para o transplante de células-tronco. Se o transplante autólogo é ou não uma opção apropriada deve ser discutida com cada paciente individualmente, levando em consideração a aptidão, fatores de risco

genéticos, considerações familiares e de trabalho e preferência pessoal.

Tornou-se uma questão aberta se o transplante autólogo como parte do tratamento de primeira linha é ou não necessário, ou se pode ser oferecido como uma opção na primeira recidiva ou recidiva posterior. Aguardamos os resultados de três estudos clínicos definitivos de Fase III em 2015 e 2016 que responderão esta pergunta. Recentemente, os dados de um estudo de Fase II da IFM de indução com VRD seguida por terapia inicial de alta dose com transplante autólogo de células-tronco, consolidação com VRD e um ano de manutenção com Revlimid® demonstraram um aumento adicional de 20% na profundidade da resposta após o transplante acima do atingido com a indução com VRD (Roussel M et al. JCO, julho de 2014). Considerando isto e outros dados sobre o transplante inicial, é razoável prosseguir com o transplante como parte da terapia inicial para pacientes elegíveis ao transplante, enquanto aguardamos os resultados dos estudos de Fase III.

A abordagem para a terapia de primeira linha ou de indução antes da coleta de células-tronco e da terapia de alta dose com resgate de células-tronco evoluiu e se modificou consideravelmente ao longo das últimas duas décadas. O regime anterior de indução padrão foi agora suplantado por regimes de combinação mais efetivos, com menos toxicidade. As recomendações de categoria 1 da NCCN para a terapia primária de candidatos ao transplante incluem Velcade®/ dexametasona (VD); Velcade®/doxorubicina/dexametasona (PAD); Velcade®/talidomida/ dexametasona (VTD); e Revlimid®/dexametasona (Rd). A coleta de células-tronco após Revlimid®/dexametasona pode necessitar de um fator de crescimento mais ciclofosfamida ou plerixafor, ao contrário do fator de crescimento isolado (por exemplo, Neupogen®). Ciclofosfamida/bortezomibe/ dexametasona (CyBorD); Velcade®/Revlimid®/dexametasona; e carfilzomibe/ Revlimid®/dexametasona (CRD) estão todos classificados na categoria 2A, e diversas outras terapias de combinação estão listadas como categoria 2B: Dexametasona em monoterapia; Doxil®/vincristina/dexametasona (DVD); e talidomida/dexametasona (TD). O consenso em 2015 é que as terapias de combinação de três medicamentos são recomendadas como indução antes do ASCT.

Advertências para opções de indução variadas

Regimes de três medicamentos podem produzir respostas rápidas e ter altas taxas de resposta. Regimes contendo Revlimid® e dexametasona portam um risco aumentado de coágulos de sangue (trombose venosa profunda ou TVP) e requerem aspirina profilática ou outro tratamento anticoagulante. A neuropatia é uma preocupação com regimes contendo talidomida e Velcade®. Suplementos, como os aminoácidos L-carnitina e L-glutamina e vitaminas B6 e B12 podem oferecer alguma neuroproteção. Um novo teste de RNAm está em desenvolvimento e que identificaria pacientes com mieloma em risco de neuropatia periférica induzida por bortezomibe, orientando assim a seleção de tratamento antecipadamente. A incidência de neuropatia periférica demonstrou ser significativamente menor com Velcade® subcutâneo do que com a administração IV. Velcade® aumenta a suscetibilidade à infecção por herpes zoster (cobreiro). Pacientes que tomam Velcade® devem, portanto, receber terapia antiviral de maneira profilática.

O estudo de Fase II da IFM mencionado acima em que os pacientes receberam indução com VRD, ASCT, consolidação com VRD e um ano de manutenção com Revlimid® pode apontar o caminho para um novo padrão de tratamento entre pacientes elegíveis para o transplante no futuro. Sesenta e oito por cento (68%) dos pacientes eram MRD negativos por citometria de fluxo após a conclusão do estudo. Com 39 meses de acompanhamento na publicação do estudo, a sobrevida global foi de 100%, e nenhum daqueles que eram MRD negativos apresentou recidiva. Esses dados são uma prévia do estudo de Fase III conduzido pela IFM/Dana-Farber em andamento, cujos resultados finais aguardamos para o final de 2015 ou 2016.

É um desafio selecionar o melhor tratamento para cada paciente. Deve-se considerar os riscos iniciais do tratamento, respostas e duração da remissão, os riscos de TVP e neuropatia, conveniência e custos. A presença de características genéticas de alto risco e/ou comprometimento renal pode influenciar a escolha de combinações com Velcade®. É crucial o diálogo aberto para discutir os “prós e contras”.

Transplante

Terapia de Alta Dose (HDT) com Transplante Autólogo de Células-tronco (ASCT)

- O papel do transplante autólogo foi extensamente revisado e permanece um tópico em investigação nos contextos inicial e de recidiva ou no resgate.
- A HDT com transplante autólogo de células-tronco demonstrou melhorar as taxas de resposta e a sobrevida em pacientes com mieloma. No entanto, esta abordagem não é curativa. Com a introdução de novas terapias de combinação em adição ao ASCT, alguns investigadores estão introduzindo a noção de que um subgrupo de pacientes (“risco bom”) pode ter sobrevida prolongada e pode atingir “cura funcional” (definida como remissão completa por ≥ 4 anos).
- As taxas de remissão completa com HDT como uma parte planejada da terapia de primeira linha podem agora ser $\geq 90\%$ com novas estratégias pré e pós-transplante, com taxas de SLP se estendendo para quatro anos.
- O benefício adicional de se incorporar o transplante autólogo ou não, e se é melhor fazê-lo no início ou adiar o transplante até a recidiva, está em revisão contínua, com os resultados de três estudos clínicos definitivos esperados para o próximo ano.
- Morbidade e mortalidade – Com o atual fator de crescimento, antibiótico e outro cuidado de suporte, a mortalidade relacionada ao procedimento com HDT é muito baixa: $< 5\%$. A maioria dos centros usa o melfalano de alta dose intravenosa isoladamente em uma dose de 200 mg/m² como o regime de preparação.

Recomendações Atuais

Altas doses de quimioterapia com transplante autólogo de células-tronco deve ser fortemente considerado como parte da terapia de primeira linha para pacientes recém diagnosticados elegíveis com mieloma sintomático.

- a. O regime de condicionamento padrão é melfalano 200 mg/m². Não é recomendada radiação corporal total.
- b. Purga de células-tronco não é recomendada devido ao custo adicionado sem benefício clínico adicional.
- c. Células-tronco do sangue periférico são recomendadas em comparação à medula óssea devido à facilidade de coleta e enxerto mais rápido.
- d. Os regimes pré-transplante estão discutidos acima.

Papel do transplante autólogo no momento da primeira recidiva

Parte do processo de decisão para o transplante autólogo envolve o conhecimento do impacto de esperar, com a visão do transplante na recidiva. Os dados de dois estudos franceses randomizados e um estudo retrospectivo da Mayo Clinic indicam ausência de redução na sobrevida global com a espera para fazer o transplante na recidiva. Nenhum desses estudos, no entanto, examinou o impacto da terapia de indução com a combinação poderosa de um IMiD e um inibidor de proteassoma. O grande estudo randomizado conduzido pelos EUA-França de VRD de primeira linha versus VRD + ASCT, mencionado acima com resultados ainda pendentes, auxiliará a determinar se a adição da consolidação com ASCT após melhor terapia nova oferece benefício adicional ou não. A qualidade de vida se torna uma consideração importante. Por um lado, se o transplante não for realizado como uma estratégia primária planejada, a terapia tipicamente adicional, incluindo manutenção, é então necessária, com toxicidade e efeitos colaterais correspondentes. Por outro lado, o maior impacto do transplante é adiado, o que é, para alguns pacientes, uma melhor escolha pessoal.

Coleta e Armazenamento de Células-tronco para Uso Posterior

Existe uma forte relutância em muitos centros para a coleta de células-tronco sem um claro plano

para uso, tipicamente de uso imediato. Esta relutância surge devido a prioridades do protocolo, limitações de custo/utilização para a coleta e armazenamento, bem como a inúmeros outros fatores. Todavia, muitos pacientes solicitam e querem que suas células-tronco sejam coletadas, mesmo que possam não estar entusiasmados sobre a terapia de alta dose imediata.

Recomendações Atuais

- a. Coleta com armazenamento para uso futuro é recomendada com revisão individual de cada caso.
- b. Existe fundamentação médica e científica para poupar células-tronco para uso posterior.
- c. O transplante adiado é uma opção viável de tratamento.
- d. Um segundo transplante na recidiva é uma opção viável, especialmente se ocorreu uma primeira remissão após o transplante de > 2 anos. (Ver discussão de transplante “duplo”).

O Papel do Transplante Duplo ou Tandem

- No momento, o benefício adicional do transplante duplo ou tandem versus um único transplante autólogo não está claro.
- Os resultados com o transplante em tandem primário planejado (Total Therapy 1, 2, 3, 4 e 5 na University of Arkansas) foram bons. A sobrevida global mediana foi de 68 meses, com alguns subgrupos apresentando até mesmo sobrevida mais longa. A Terapia Total 3, que incorpora o uso de Velcade®, parece oferecer resposta mais precoce e aumento nas taxas de resposta, embora os pacientes com fatores de alto risco, incluindo idade mais avançada, LDH mais alto, citogenética anormal ou doença avançada não sejam tão propensos a atingir benefício estendido.
- Estudos comparativos, incluindo os estudos randomizados franceses, demonstraram benefício predominantemente para um subgrupo de pacientes (aqueles que não estão em VGPR ou CR).

Recomendações Atuais

- a. No presente momento, o transplante em tandem planejado continua sendo uma opção em estudos clínicos e deve ser conduzido em centros especializados nesta abordagem. Um segundo transplante planejado pode ser considerado em pacientes que atingem $< VGPR$ com um primeiro transplante autólogo.
- b. Um segundo transplante em um paciente que respondeu bem com um primeiro transplante e recidivou após > 2 anos é uma opção útil e viável.
- c. É altamente recomendado poupar e armazenar células-tronco em número suficiente para um segundo transplante ou transplante adicional, se apropriado.

O Papel do Transplante Alogênico

- Apesar das melhoras médicas nas últimas duas décadas, o transplante alogênico completo, mesmo com um doador irmão perfeitamente compatível, é um procedimento de alto risco no controle do mieloma. A morbidade e mortalidade relacionadas ao tratamento inicial são altas. Mesmo em centros com a maior experiência e nos melhores contextos de risco, a mortalidade

Tabela 9. Opções de terapia de indução para pacientes elegíveis para transplante

Terapia tripla à base de Velcade®

- VCD (CyBorD) (Velcade, Ciclofosfamida, dexametasona)
- VRD (RVD) (Velcade, Revlimid, dexametasona)
- VTD (Velcade, Talidomida, dexametasona)
- PAD (Velcade, Adriamicina, dexametasona)

Terapia tripla à base de Kyprolis®

- KCD (Kyprolis, Ciclofosfamida, dexametasona)
- KRD (Kyprolis, Revlimid, dexametasona)
- KTD (Kyprolis, Talidomida, dexametasona)
- Outros

inicial é de pelo menos 15% a 20%. Em outros centros, mortalidade de 20% a 30% ou maior é frequentemente relatada. As complicações pulmonares são geralmente as mais críticas para pacientes com mieloma.

- As possíveis vantagens do transplante alogênico são células-tronco livres de mieloma e efeito enxerto versus mieloma. Porém, apesar desses fatores, a cura de longo prazo é rara. A recidiva continua a uma taxa de aproximadamente 7% por ano com o acompanhamento de longo prazo. A doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) também pode ser um problema constante, necessitando de terapia e reduzindo a qualidade de vida.
- O efeito do enxerto versus mieloma pode ser aumentado utilizando infusões de linfócitos de doadores e foi clinicamente benéfico em algumas séries.
- Um estudo de cooperação em grupo que avaliou 710 pacientes randomizados para transplante não mieloablativo ou “mini” alogênico versus transplante autólogo em tandem foi apresentado em ASH 2010 (Krishnan et al.). Infelizmente, este estudo mostrou de forma bastante decisiva que a adição planejada do transplante mini alogênico como parte de uma abordagem inicial de transplante duplo introduziu significativo risco adicional sem benefício de sobrevida em relação ao transplante autólogo em tandem. Assim, a consideração rotineira desta abordagem não é mais recomendada.

Tabela 10. Medicamentos quimioterápicos mais comumente usados

NOME DO MEDICAMENTO	OUTRO NOME DE TRATAMENTO	COMENTÁRIOS
Agentes Tradicionais		
Melfalano* (M)**	Alkeran® (pela boca ou IV)	Melhor agente único para tratamento
Ciclofosfamida* (C or CY)**	Cytoxan® (pela boca ou IV) Bis-cloro-nitro-ureia®	Eficácia semelhante ao M, mas com mais toxicidade GI e GU e menos danos às células tronco da medula óssea.
Prednisona (P)**	Prednisolone® (similar) (geralmente pela boca)	Diretamente ativo, funciona bem com M, C e B. Não causa supressão da medula óssea.
Dexametasona (D)**	Decadron® (pela boca ou IV)	Semelhante à prednisona, porém mais potente; efeitos colaterais mais graves.
Novos Agentes		
Doxorrubicina Liposomal Peguilada	Doxil® (IV)	Em combinação, atividade promissora, menos toxicidade do que A
Bortezomibe (B, V ou P)**	VELCADE® (IV)	Diretamente ativo, utilizado sozinho ou em combinação
Talidomida (T)**	Thalidomid® (pela boca)	Diretamente ativo, aprovado para uso em combinação com dexametasona, utilizado em outras combinações
Lenalidomida (R ou L)**	Revlimid® (pela boca)	Diretamente ativo, aprovado para uso em combinação com dexametasona, utilizado em outras combinações
Carfilzomibe	Kyprolis® (IV)	Diretamente ativo, utilizado sozinho ou em combinação
Pomalidomida	Pomalyst® (pela boca)	Diretamente ativo, utilizado sozinho ou em combinação
Panobinostat	Farykad® (pela boca)	Aprovado para uso em combinação com bortezomibe e dexametasona

*Agentes alquilantes **Abreviatura comum

Recomendações Atuais

- O transplante alogênico convencional de plena compatibilidade é raramente recomendado como uma estratégia primária porque os riscos são muito altos.
- O transplante “mini” alogênico é apenas recomendado em um contexto de estudo clínico. Tem havido interesse crescente no uso inicial do transplante alogênico para pacientes de alto risco.
- O transplante entre gêmeos idênticos, ou “singênico”, é uma opção rara, que é um procedimento seguro com bons resultados e é recomendado como uma consideração na disponibilidade de um gêmeo idêntico.

Tabela 11. Terapia de Alta Dose (HDT)

TIPO DE TRANSPLANTE	VANTAGENS	DESvantagens
Autólogo Único	<ul style="list-style-type: none"> • 50% de remissões excelentes • Pelo menos tão bom quanto a terapia padrão em relação à sobrevida global e provavelmente melhor para pacientes com alta Sβ2M • Base para estratégias para obtenção de remissão verdadeira ou cura de longo prazo • Novos esquemas preparativos podem produzir verdadeira remissão completa 	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão de recidiva semelhante à quimioterapia padrão • Mais tóxico e caro • Pacientes que se beneficiam de forma decisiva do transplante não claramente identificado • Terapia de manutenção ainda poderá ser exigida/ recomendada
Autólogo Duplo	<ul style="list-style-type: none"> • Atualização de 2002 dos dados franceses indica benefício da sobrevida para o subgrupo de pacientes que não se encontram em RC ou VGPR • Resultados excelentes com transplante tandem (ver texto) 	<ul style="list-style-type: none"> • Papel do duplo vs. individual ainda incerto • Muito mais tóxico e caro em comparação ao transplante único • Nenhum benefício de sobrevida se em RC ou VGPR após o primeiro transplante
Alogênico Tradicional	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum risco de contaminação das células-tronco/medula com mieloma • Possível efeito do enxerto versus mieloma para prolongar a remissão 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesmo para irmãos idênticos do HLA, risco significativo de complicações precoces e até mesmo a morte (25% -30%) • Risco de complicações imprevisíveis • Restrito a idade < 55 • Mais tóxico e caro versus autólogo
Mini-Alo	<ul style="list-style-type: none"> • Forma menos tóxica do Alo • Quimioterapia preparativa geralmente bem tolerada • Resultados no enxerto imunológico anti-mieloma 	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma quimioterapia anti-mieloma é administrada. • Ainda produz a doença do enxerto contra o hospedeiro • Benefícios completos ainda incertos • Risco de mortalidade inicial de aproximadamente 17% • Não é recomendado para pacientes com mieloma fora do contexto de um estudo clínico
Gêmeos Idênticos	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum risco de contaminação do mieloma em células transplantadas • Muito menos arriscado do que o transplante alogênico 	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum efeito do enxerto contra o mieloma • Necessidade do gêmeo idêntico < 55

Radiação

Radioterapia é uma modalidade importante do tratamento para mieloma.

Para pacientes com problemas locais graves, como destruição óssea, dor grave, e/ou pressão nos nervos ou na medula espinhal, a radiação local pode ser dramaticamente efetiva. **A grande desvantagem é que a radioterapia danifica permanentemente as células-tronco normais da medula óssea na área de tratamento. Radiação com amplo campo abrangendo grandes quantidades de medula óssea normal deve ser evitada.** Uma estratégia geral é se basear na quimioterapia sistêmica para atingir o controle global da doença, limitando o uso da radioterapia local em áreas com problemas particulares.

Terapia de Manutenção

Drogas Imunomoduladoras (IMiDs) – Em 2012, três estudos randomizados controlados por placebo relataram um prolongamento significativo da sobrevida livre de progressão com Revlimid® como terapia de manutenção para mieloma. Dois desses estudos avaliaram a manutenção pós-transplante, e o terceiro estudo avaliou Revlimid® como manutenção após terapia padrão baseada em melfalano. O estudo CALGB dos EUA (McCarthy et al.) concluiu que Revlimid® em uma dose de 10 mg por dia por 21 dos 28 dias dobra o tempo até a progressão em comparação com placebo quando administrado a pacientes com doença estável ou melhor após melfalano de alta dose/ASCT. Dados de acompanhamento desse estudo demonstraram que a manutenção com Revlimid® também aumenta a sobrevida global. O estudo da IFM demonstrou que a manutenção com Revlimid® prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão quando fornecido a pacientes após ASCT como terapia de consolidação seguida por uma dose mais baixa de Revlimid® para terapia de manutenção, porém não tem impacto na sobrevida global (Attal et al.).

Para contrabalançar os dados favoráveis da manutenção com Revlimid® está o risco baixo, porém aumentado, de uma segunda malignidade. Um estudo de acompanhamento conduzido por Palumbo do grupo italiano determinou que Revlimid® isoladamente não aumenta o risco de segunda malignidade, mas que a combinação de melfalano e Revlimid®, dois agentes que podem afetar a medula óssea, aumenta. Aguardamos os resultados do acompanhamento de longo prazo com os estudos de manutenção com Revlimid®, assim como os resultados de diversos estudos de manutenção com agentes aprovados e experimentais.

Velcade® – Estudo de Fase III de HOVON/GMMG comparando Velcade®, Adriamicina e dexametasona (PAD) + manutenção com Velcade®, vincristina, Adriamicina e dexametasona (VAD) + manutenção com talidomida foi publicado em agosto de 2012. Velcade® não somente resultou em melhora da SLP e da SG, mas o seu uso como terapia de manutenção administrada em um esquema de semanas intercaladas foi bem tolerado e resultou em respostas adicionais. Os resultados iniciais também indicaram benefício em pacientes com a característica genética de baixo risco por FISH de deleção 17p.

Terapia de Suporte

Bisfosfonatos – Bisfosfonatos são uma classe de substâncias químicas que se ligam à superfície de ossos danificados em pacientes com mieloma. Esta ligação inibe a destruição óssea contínua e pode melhorar as chances de cicatrização e recuperação da densidade e resistência óssea. Um estudo randomizado que utilizou o bisfosfonato pamidronato (Aredia) mostrou benefício especial em pacientes que respondem à quimioterapia em andamento (ver Figura 5). As recomendações do IMWG de 2013 para o tratamento da doença óssea relacionada ao mieloma afirmam que a terapia com bisfosfonatos deve ser considerada em todos os pacientes que recebem terapia antimieloma de primeira linha, independente da presença de lesões ósseas osteolíticas na radiografia convencional. Outros bisfosfonatos disponíveis incluem clodronato (Bonafos®), uma formulação oral em uso na Europa para o tratamento da doença óssea do mieloma, e ácido zoledrônico (Zometa), aprovado nos EUA e na Europa como tratamento da hipercalcemia e da doença óssea. Diversas novas

terapias que previnem a perda óssea relacionada ao mieloma estão em estudos clínicos, incluindo denosumab, um anticorpo monoclonal para o ligante de RANK, BHK880, um anticorpo monoclonal anti-DKK1, e sotatercept, uma proteína de fusão que estimula o crescimento ósseo.

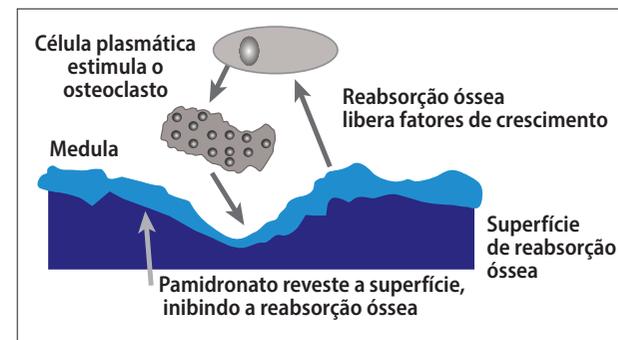
No encontro anual de 2010 da American Society of Hematology (Sociedade Americana de Hematologia), uma comparação randomizada de ácido zoledrônico com clodronato como parte do estudo MRC Myeloma IX (Morgan et al.) mostrou que o ácido zoledrônico não apenas foi superior ao clodronato na prevenção de eventos esqueléticos relacionados (SRE), mas também proporcionou um benefício à sobrevida, independente da redução de SRE, corroborando a atividade antimieloma do ácido zoledrônico. Emergiram diversas preocupações relacionadas ao uso crônico de bisfosfonatos. Duas dessas, dano renal e ONJ (osteonecrose da mandíbula), são tratadas em detalhes em outros materiais educacionais da IMF (Mieloma Minute [Minuto do Mieloma], Entendendo a Terapia com Bisfosfonatos). As duas condições são felizmente relativamente incomuns, porém o conhecimento desses possíveis problemas é essencial na prevenção. A função renal deve ser monitorada em série (especialmente a creatinina sérica antes de cada dose de tratamento), especialmente com o uso de Zometa. Se a creatinina sérica aumenta em 0,5 a 1,0 mg/dL, ajustes na dose e/ou no esquema para Aredia ou Zometa podem ser necessários. Para Zometa, um dos ajustes mais simples é prolongar o tempo de infusão de 15 minutos para 30–45 minutos, o que reduz o risco de comprometimento renal.

Um artigo de posicionamento da American Academy of Oral Medicine (Academia Americana de Medicina Oral) sobre o gerenciamento de ONJ (osteonecrose da mandíbula) relacionados a bisfosfonatos (BONJ) foi originalmente publicado no The Journal of the American Dental Association em dezembro de 2005 e foi atualizado diversas vezes, mais recentemente em um artigo de posicionamento de 2014 intitulado Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update (Osteonecrose da Mandíbula Relacionada à Medicação – Atualização de 2014). A primeira recomendação é a prevenção de ONJ relacionada ao medicamento por meio de check-ups dentários regulares. Se for encontrado algum problema, a consulta com um especialista (ou seja, cirurgião bucal) é fortemente recomendada. Toda cirurgia de mandíbula importante deve ser evitada até que seja feita uma consulta. Extrações dentárias também devem ser evitadas até que tenha sido feita uma consulta completa. A infecção pode exigir terapia com antibióticos. Nos últimos anos, a incidência de ONJ parece ter reduzido dramaticamente devido à maior conscientização sobre o problema e atenção à higiene oral antes e após o início da terapia com bisfosfonatos.

No entanto, preocupações adicionais têm emergido com o uso prolongado de bisfosfonatos. Embora fraturas atípicas (subtrocantéricas) do fêmur sejam raras, existem dados que estabelecem uma associação de cinco ou mais anos de tratamento com bisfosfonatos com a sua ocorrência. Em outubro de 2010, a FDA adicionou fratura subtrocantérica do fêmur à seção de “Precauções e Advertências” das bulas para todos os bisfosfonatos. Duas recentes publicações discutem a possível associação entre bisfosfonatos orais e câncer do esôfago. Usando a mesma base de dados, um grupo não encontrou uma associação (Cardwell et al.), ao passo que o outro grupo relatou um aumento no risco (Green et al.). Esses achados requerem análise adicional.

As recomendações do IMWG de 2013 afirmam que, para pacientes em CR ou VGPR, a duração ideal da terapia com bisfosfonatos não está clara; os bisfosfonatos devem ser administrados por no mínimo 12 meses e até 24 meses, e depois a critério do médico. Para pacientes que têm a doença

Figura 5. Como o pamidronato funciona



ativa, que não atingiram uma resposta, ou que têm doença óssea de risco por mais de dois anos, a terapia com bisfosfonatos pode ser reduzida para a cada três meses. As diretrizes mais atuais sobre o papel dos bisfosfonatos no mieloma da American Society of Clinical Oncology (Sociedade Americana de Oncologia Clínica, ASCO) (Kyle et al. JCO 2007) recomendam o tratamento por dois anos, considerando a seguir a descontinuação de bisfosfonatos para pacientes cuja doença é responsiva ou estável. O uso continuado de bisfosfonatos deve ser a critério do médico.

Antibióticos – As infecções são um problema comum e recorrente em pacientes com mieloma. É necessária uma estratégia cuidadosa para o controle da infecção. A terapia com antibióticos deve ser instituída imediatamente se houver suspeita de infecção ativa. O uso de antibióticos preventivos ou profiláticos com infecção recorrente é controverso. Um estudo comparativo (URCC/ECOG, Vesole et al.) apresentado em ASH 2010 concluiu que “o uso de antibióticos profiláticos não reduziu a incidência de infecção séria (> grau 3 e/ou hospitalização) nem de qualquer infecção dentro dos primeiros 2 meses de tratamento.”

Com base neste estudo, os autores recomendam que antibióticos não devam ser obrigatórios nos primeiros dois meses de tratamento, porém devem ser considerados em cada caso individualmente. A continuação de antibióticos profiláticos pode aumentar as chances de resistência a antibióticos, mas também pode reduzir a chance de complicações infecciosas recorrentes. O uso de gamaglobulina de alta dose pode ser necessário em pacientes com infecções recorrentes agudas e graves. GM-CSF pode ser útil na melhora dos níveis de leucócitos em um esforço para contornar

Tabela 12. Testes requeridos para monitorar as respostas à terapia

Exames de sangue	<ul style="list-style-type: none"> • Hemogramas de rotina • Exames bioquímicos • Provas de função hepática • Medições da proteína do mieloma (eletroforese de proteínas séricas mais imunoglobulinas quantitativas) • Análise de Cadeia Leve Livre no Soro (Freelite®) • Análise de Cadeia Pesada/Leve (Hevylite®) • $\beta 2$ Microglobulina sérica • Proteína C reativa • Índice de marcação no sangue periférico (LI) • Nível de eritropoietina sérica
Urina	<ul style="list-style-type: none"> • Exame de urina de rotina • Urina de 24 horas para a medição de proteínas totais, eletroforese e imunoeletroforese • Urina de 24 horas para depuração de creatinina se houver creatinina sérica elevada
Avaliação Óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Mapeamento por raio-X • Exame de RM/TC para problemas especiais • Exame de FDG/PET de todo o corpo se o status da doença não estiver claro • Medição da densidade óssea (exame DEXA) como valor basal e para avaliar o benefício dos bisfosfonatos
Medula Óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiração e biópsia para o diagnóstico e monitoramento periódico • Testes especiais para avaliar o prognóstico buscando vários cariótipos potenciais e anormalidade FISH (número de cromossomas, translocações, deleções – p.ex., FISH 13q-, t[04:14], 1q21, etc.)
Outros testes (circunstâncias especiais)	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidose • Neuropatia • Complicações renais ou infecciosas

as complicações infecciosas. O uso de G-CSF ou GM-CSF é útil na fase de recuperação após o transplante de medula óssea ou de células-tronco. G-CSF e GM-CSF também são usados na coleta de células-tronco.

Antivirais – Um aumento na incidência de herpes zoster (cobreiro) foi observado em algumas populações de pacientes com mieloma (mas não de outras malignidades) tratadas com Velcade®. **Deste modo, a terapia antiviral profilática deve ser considerada com a terapia com Velcade®. Isto levou à recomendação de que os pacientes que recebem carfilzomibe, um inibidor de proteossoma de segunda geração, também recebam profilaxia antiviral. Os pacientes com mieloma são advertidos a não receber a vacina contra o herpes zoster (Zostavax®), já que é um vírus vivo que apresenta um risco significativo àqueles que estão imunocomprometidos.**

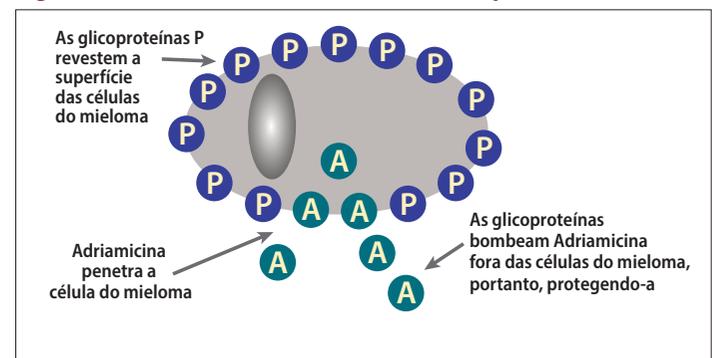
Controle da Doença Recidivada ou Refratária

Como ilustrado na seção de fisiopatologia, um problema frequente no mieloma é a recidiva que ocorre após uma remissão de 1 a 3 anos. Embora a terapia de manutenção possa ser útil em prolongar o período de remissão inicial, a recidiva que intercorre inevitavelmente, requer terapia de reindução. O seguinte é uma estratégia geral para o cuidado da doença em recidiva.

Se a primeira recidiva ocorrer após uma remissão de pelo menos 6 meses a 1 ano, a primeira estratégia é considerar a reutilização da terapia que produziu a remissão em primeiro lugar. As diretrizes da NCCN afirmam que “se a recidiva ocorrer mais de 6 meses após a conclusão da terapia primária inicial, os pacientes podem ser retratados com o mesmo regime primário.” Aproximadamente 50% dos pacientes apresentarão uma segunda remissão com a mesma terapia que produziu a primeira. Isto é especialmente verdadeiro para pacientes cuja doença está em remissão há mais de um ano após a tentativa inicial de indução. Como um exemplo, um paciente que recebeu Revlimid®/ dexametasona de baixa dose e cujo mieloma entrou em remissão por dois anos pode novamente receber Rd. Se a remissão tiver durado menos de seis meses, alguma terapia alternativa será geralmente necessária. Isto também é o caso se a recidiva tiver ocorrido após um segundo ou terceiro uso da terapia de indução original. A adição de um terceiro medicamento ao regime é uma importante consideração neste contexto. (Ver Figura 6.)

Velcade® (bortezomibe) para mieloma recidivado – Velcade® desempenha um papel crucial como uma plataforma em que se baseiam as terapias de combinação para recidiva (VR, VRD, VCD, etc.). Em agosto de 2014, com base no estudo internacional de Fase II, RETRIEVE, Velcade® foi aprovado nos EUA para o retratamento de pacientes adultos com mieloma que responderam anteriormente a terapia com Velcade® e recidivaram pelo menos seis meses após a conclusão daquela terapia.

Figura 6. Célula do mieloma Resistente a Múltiplos Fármacos (MDR)



Kyprolis® (carfilzomibe) para mieloma recidivado– Kyprolis® foi avaliado isoladamente e como um medicamento de base nos estudos de terapia em combinação para a terapia da recidiva. Ele demonstrou segurança e eficácia nessas terapias de combinação como KCyD, KRd, KTD e KCyTD, todas as quais foram apresentadas no ASH em 2012. Os resultados finais do estudo ASPIRE comparando Kyprolis®/Revlimid®/ dexametasona a Revlimid®/ dexametasona no mieloma recidivado foram apresentados no encontro anual do ASH de 2014, demonstrando a superioridade de KRd sobre Rd. Os resultados iniciais do estudo

ENDEAVOR que comparou Kyprolis®/ dexametasona a Velcade®/dexametasona em pacientes com mieloma que tiveram uma a três terapias anteriores foram liberados em março de 2015, e demonstraram que pacientes que estavam no braço Kyprolis®/Dexametasona tiveram o dobro da sobrevida livre de progressão comparado aos pacientes no braço Velcade®/ dexametasona (18,7 versus 9,4 meses). A análise final deste estudo, e de outros estudos sendo conduzidos com Kyprolis®, terão que determinar se a dose maior que a aprovada de Kyprolis® no estudo ENDEAVOR e o número de pacientes no estudo que receberam Velcade® prévio influenciou significativamente nos resultados. Os resultados do estudo de Kyprolis®/ Pomalyst®/dexametasona no mieloma recidivado/refratário ainda não estão publicados neste momento, porém dados preliminares demonstraram uma taxa de resposta global de 75% com mais de 17 meses de sobrevida livre de progressão em pacientes altamente pré-tratados.

Pomalyst® também demonstrou seu valor no contexto de recidiva em estudos de terapia de combinação múltipla (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD). Notícias recentes encorajadoras do IFM foram publicadas na Revista Blood em fevereiro de 2015, indicando que pacientes com mieloma inicial recidivado/refratário que têm deleções de alto risco 17p e/ou t(4;14) mostram melhora da SLP e da SG com Pomalyst®/ dexametasona de baixa dose.

Outras opções – É importante manter em mente que uma variedade de protocolos de quimioterapia única e de combinação estão disponíveis para o controle da doença recidivada e refratária. Dependendo do problema exato, uma variedade de intervenções pode ser possível. Por exemplo, se a recidiva está associada ao desenvolvimento de uma ou duas lesões ósseas, a radiação ao(s) local(is) de envolvimento ósseo pode ser um meio satisfatório de controlar a recidiva. Se ocorreu a recidiva geral, dexametasona como um agente único pode ser muito útil em atingir o controle global da doença. O uso da dexametasona é atraente porque pode ser fornecida por via oral e não causa efeitos colaterais significativos como queda de cabelo ou redução nos valores de hemograma do sangue periférico.

Outro ponto importante é que a recidiva após a terapia de alta dose com transplante tem, em muitos casos, um padrão semelhante à recidiva após abordagens mais convencionais. Segundas e, algumas vezes, terceiras remissões podem ser atingidas após a recidiva após o transplante de medula óssea. Não está atualmente claro se uma segunda terapia de alta dose com transplante é a estratégia mais apropriada em oposição a alguma outra abordagem, e isso deve ser baseado nas considerações individuais do paciente.

Considerando a taxa contínua e rápida de desenvolvimento de novas terapias para mieloma, incluindo inibidores de proteassoma de segunda geração, IMiDs de terceira geração, anticorpos monoclonais e terapias dirigidas, bem como investigação de novas combinações de agentes existentes e novos, o tratamento no contexto de Estudos Clínicos pode ser uma opção para pacientes com mieloma recidivante.

Uma gama completa de terapias de suporte é crucial para o controle do mieloma. Quando primeiramente diagnosticado, inúmeros procedimentos de emergência podem ser necessários, incluindo diálise, plasmáfereze, cirurgia e radiação para reduzir a pressão em um nervo, medula espinhal ou outro órgão vital. O controle da dor é essencial para o cuidado inicial de pacientes com mieloma. Isto pode ser difícil até o controle inicial da doença ser atingido. Não existe motivo para os pacientes com mieloma terem dor contínua importante com a gama

Tabela 13. Fases do Estudo Clínico

I	Primeiros testes para avaliar a dosagem, a tolerância e a toxicidade em pacientes
II	Testes adicionais para avaliar a eficácia do tratamento na dose e no esquema selecionado
III	Comparação do novo tratamento com tratamento(s) prévio(s) para determinar se o novo tratamento é melhor
IV	Normalmente realizado após a aprovação do FDA para avaliar a relação custo-eficácia, impacto da qualidade de vida e outras questões comparativas

de novos medicamentos e estratégias disponíveis. Pode haver relutância por parte do paciente e/ou do médico em implementar procedimentos de pleno controle da dor devido a preocupações quanto ao vício. O controle da dor deve sempre ser a primeira prioridade. Uma cinta ou espartilho pode auxiliar a estabilizar a coluna vertebral ou outras áreas, reduzindo o movimento e a dor. O exercício moderado também é importante na recuperação da resistência óssea e na mobilidade e pode auxiliar na redução geral da dor.

Tratamentos Novos e Emergentes

A maioria dos novos tratamentos está disponível no contexto de Estudos Clínicos. As fases de Estudos Clínicos estão listadas na Tabela 13. Uma gama completa de agentes está atualmente em Estudos Clínicos, incluindo inibidores orais de proteassoma, anticorpos monoclonais, inibidores da histona deacetilase (HDAC), estimuladores do gene de supressão tumoral, agentes quimioterápicos e terapias dirigidas para vias específicas do mieloma. Os pacientes são encorajados a verificar com seus médicos quanto à disponibilidade de novos estudos clínicos. Em caso de dúvidas ou preocupações, a IMF está disponível através do email no IMF@myeloma.org.br ou pelo telefone 0800 777 0355,. O Myeloma Matrix, uma publicação da IMF que lista todos os medicamentos atualmente em ensaios clínicos para o mieloma, está disponível com atualizações regulares em cópia impressa e com atualizações contínuas no website da IMF. Bons resumos de novas terapias estão apresentados nos relatórios da IMF do ASH, ASCO, EHA, e IMWG. Estes resumos estão disponíveis online no myeloma.org.br

Referências Bibliográficas

As referências bibliográficas ao invés das notas de rodapé formais são fornecidas como material de fontes históricas para cada seção principal do livreto. Dentro das seções, os artigos estão listados em ordem alfabética por autor.

Geral

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

Histórico

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Epidemiologia

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;

16(7):1474-1478.

- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.

- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6:49-56.

Doença Óssea

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy, GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases

- in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirmermeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

Anemia

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Sintomas Clínicos

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Cromossomos

- Arzuomanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).

Mieloma MGUS e Assintomático

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J*

Med 1980; 302:1347-49.

- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Estadiamento e Fatores Prognóstico

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
 - Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2-microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
 - Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
 - Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
 - Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
 - Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
 - Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
 - Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
 - Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
 - Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
 - Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
 - Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
 - Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.
- ### Crítérios de Resposta
- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
 - Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- ### Quimioterapia & Radioterapia
- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of

multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.

- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Doença Refratária

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma - a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Citocinas e Transdução de Sinal

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

Transplante Autólogo

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allograft transplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- 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; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.
- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Roussel M 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 Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.

Transplante Singênico e Alogênico

- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
 - Bensinger WI, Demirer T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
 - Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
 - Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
 - Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
 - Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
 - Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.
- ## Manutenção
- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
 - McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).
- ## Terapias de Suporte
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
 - Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma:

- Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj.c4444.
- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl; abstr 8021).
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in trans-fusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention

- of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
 - Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
 - Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
 - Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
 - Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
 - Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.
- ## Novas Terapias
- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
 - Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
 - Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.
 - Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
 - Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
 - Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
 - Dimopoulos MA, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353.
 - 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 randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.
 - Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
 - Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.

- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R, et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal 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; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.