



Mestrado Integrado em Medicina

Dissertação I Artigo de Revisão Bibliográfica

Mieloma Múltiplo: importância dos fatores de prognóstico no tratamento

Sara Cristina Vieira Silva

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante
Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Morada: Rua das Malhadouras nº 196
4625 – 016 Ariz Marco de Canaveses – Portugal
sara.silva44@gmail.com

Orientador:

Dra. Maria Alexandra dos Santos Mota da Silva
Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica
Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Porto, ano letivo 2011/2012

Resumo

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença clonal da medula óssea, incurável, caracterizada pela transformação neoplásica de células B diferenciadas, cuja incidência anual é de 4 por 100 000 habitantes. Esta patologia tem como manifestações clínicas *major* a anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e doença óssea, sendo esta última, o principal fator de morbidade.

Sabe-se atualmente que o prognóstico do MM depende de vários factores, que se podem dividir em relacionados com o hospedeiro e com a própria doença. Relativamente aos factores relacionados com o hospedeiro, estes são a idade, o *performance status* e as co-morbilidades. Relativamente aos factores relacionados com a doença, estes vão desde alterações celulares e dos marcadores de reacção inflamatória, produção aumentada de citocinas a alterações genéticas e moleculares.

Todos estes factores vão ser de extrema importância para a escolha do tratamento, permitindo uma optimização terapêutica que assegure desta maneira um melhor resultado.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo, factores de prognóstico, tratamento

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is a clonal, incurable disease characterized by bone marrow neoplastic transformation of differentiated B cells, that has an annual incidence of 4 per 100 000 inhabitants. This pathology has as major clinical manifestations anemia, hypercalcemia, renal failure and bone disease, which is the main factor of morbidity.

It is now known that the prognosis of MM depends on a number of factors that can be divided into host-related and disease related. The host-related factors are age, performance status and co-morbidities. For disease-related factors, there are cellular alterations and of inflammatory markers, increased production of cytokines and genetic and molecular disorders.

All these factors will be of extreme importance for the choice of treatment, allowing a therapeutic optimization that ensures a better outcome.

Key-words: multiple myeloma, prognosis factors, treatment

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) existe, provavelmente, há milhares de anos, porém, o primeiro caso devidamente documentado foi descrito por *Solly* em 1844 (*mollities ossium*)^(1, 2). Esta patologia é responsável, atualmente, por 1% de todas as neoplasias, aproximadamente 10% das afeções hematológicas e 2% das mortes relacionadas com cancro⁽³⁻⁵⁾. A incidência anual ajustada à idade, nos Estados Unidos da América, tem-se mantido estável nas últimas décadas, com aproximadamente 4 casos por 100 000 habitantes e é ligeiramente mais comum nos homens que nas mulheres⁽¹⁾. A idade média dos doentes na altura do diagnóstico é de cerca de 65 anos^(1, 6).

O MM é uma doença clonal da medula óssea, caracterizada pela transformação neoplásica de células B diferenciadas⁽⁷⁾. A principal causa de morbilidade do MM é a doença óssea⁽⁸⁾. Esta, está presente em cerca de 60% dos doentes com MM no momento do diagnóstico, e pode manifestar-se sob a forma de lesões osteolíticas, fraturas de compressão dos corpos vertebrais e/ou

osteopenia/osteoporose^(8, 9). Outras manifestações clínicas *major* do MM são anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e um risco aumentado de infeção⁽⁶⁾.

Aproximadamente 1% a 2% dos doentes apresentam doença extramedular (DEM) quando diagnosticados, enquanto 8% desenvolvem DEM mais tarde na doença⁽⁶⁾.

Pensa-se que quase todos os doentes com MM evoluem a partir de um estadio pré-maligno assintomático designado de Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*)^(10, 11). A MGUS está presente em 3% da população acima dos 50 anos e progride para MM a uma taxa de 1% por ano⁽¹²⁾.

Apesar dos progressos do conhecimento acerca do MM nos últimos anos, e no advento de novas terapêuticas cada vez mais eficazes, esta doença continua a ser incurável, assim como é uma doença altamente heterogénea cuja sobrevivência pode ir desde 6 meses até 10 anos^(13, 14).

Diagnóstico

O diagnóstico do MM requer: 1) presença de proteína Monoclonal (Proteína M) sérica acima de 30 g/L; 2) 10% ou mais de células plasmáticas clonais ao exame da medula óssea ou um plasmacitoma comprovado por exame histológico; e 3) evidência de lesão de um órgão (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas) que se encontra relacionada com a discrasia⁽⁶⁾ (Tabela I).

Tabela I. Critério de diagnóstico de MGUS^a, SMM^b e MM do *International Myeloma Working Group* (adaptado de Rajkumar⁽⁶⁾)

MGUS	Proteína sérica monoclonal (<30 g/L) Plasmócitos na medula óssea <10% Sem evidência de outra discrasia proliferativa de células B Sem dano tecidual ou de órgão
SMM (indolente)	Proteína sérica monoclonal (>30 g/L) e/ou Plasmócitos na medula óssea >10% Sem lesão tecidual ou de órgão
MM	Células plasmáticas na medula óssea >10% Proteína monoclonal sérica e/ou urinária Plasmócitos clonais na medula óssea ou plasmacitoma Lesão tecidual ou de órgão ^c

^aMonoclonal gammopathy of undetermined significance (Gamapatia monoclonal de significado indeterminado)

^bMieloma Múltiplo indolente (*Smoldering multiple myeloma*)

^cAumento de Cálcio >1mg/dL acima do limite superior normal; disfunção renal (creatinina >2g/dL); anemia (hemoglobina 2 g/dL abaixo do limite normal inferior; lesões ósseas (lesões líticas ou osteoporose com fraturas de compressão) atribuíveis ao MM

Fisiopatologia

Os principais fatores envolvidos na patogênese do MM são a instabilidade genômica e as interações entre as células tumorais e o microambiente hematopoiético.

Esta interação anormal, leva a ativação constitutiva de vias de sinalização que promovem a expansão do clone maligno, estimulam a neoangiogênese e a osteoclastogênese e protegem as células do mieloma da

apoptose⁽⁸⁾. Várias vias de sinalização intracelulares são ativadas por estas interações, nomeadamente a cinase proteica *Ras-Raf-mitogen-activated* (MAPK), o transdutor e transcritor de sinal a cinase Janus (JAK-STAT3), a cinase fosfatidilinositol-3 [(PI3K)-AKT], a cinase IκB [(IKK)/NF-κB], Wnt, Noth, Fator de crescimento insulina-like (IGF, *insuline-like growth*

factor) e vias de sinalização de pleiotrofina (Figura 1)⁽⁸⁾. As interações entre estas vias de sinalização levam à proliferação celular, sobrevivência, migração dinâmica e adesão das células do MM ao microambiente medular e a resistência ao tratamento⁽⁸⁾.

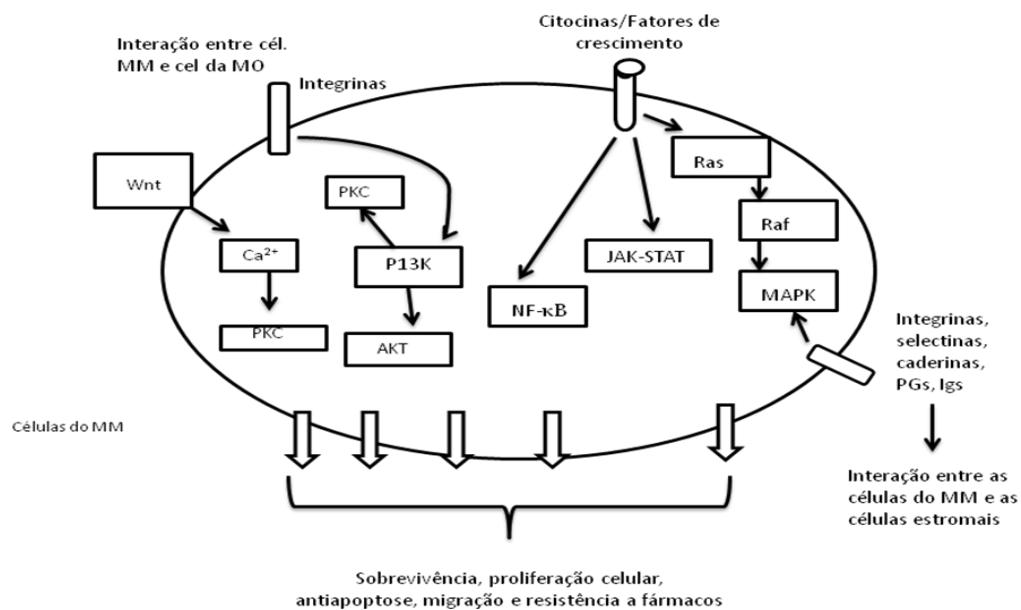


Figura 1. Vias sinalizadoras associadas à patogênese e resistência do MM (adaptado de Hong Liu et al⁽⁸⁾) Várias vias sinalizadoras que incluem cinase proteica *Ras-Raf-mitogen-activated* (MAPK), o transdutor e transcritor de sinal, a cinase Janus (JAK-STAT3), a cinase fosfatidilinositol-3 [(PI3K)-AKT], a cinase IκB [(IKK)/NF-κB], Wnt, Noth são ativadas constitutivamente nas células do MM por várias citocinas/fatores de crescimento e interações entre as células do MM, da medula óssea (MO) e das células estromais. Estas vias de sinalização estão associadas à proliferação, sobrevivência, migração e resistência a fármacos do MM.

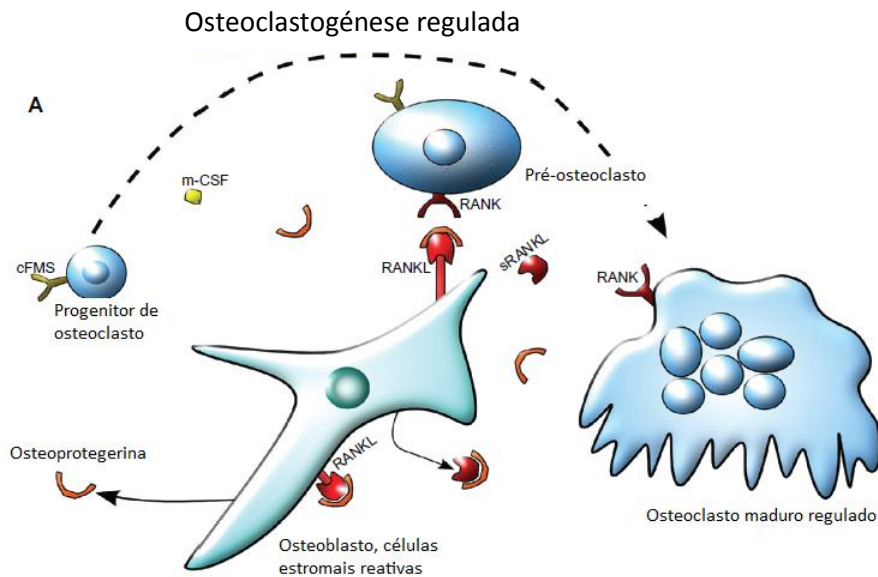


Figura 2. Modelo de osteoclastogénese durante homeostase óssea (adaptado de Tawara et al⁽¹⁵⁾)

Como referido anteriormente, a principal causa de morbilidade associada ao MM é a doença óssea, que se deve principalmente ao desequilíbrio na remodelação óssea no seu microambiente e inclui o aumento da atividade osteoclástica e dano osteoblástico⁽⁸⁾. O equilíbrio entre a reabsorção e formação óssea ocorre através do ajustamento do rácio ligando do ativador do recetor nuclear fator Kappa B - osteoprotegerina (RANKL-OPG) numa variação normal, isto é, quanto maior é o rácio RANKL-OPG, maior é a atividade osteoclástica em detrimento da atividade osteoblástica (figura 2)⁽¹⁵⁾.

Na medula óssea de doentes com MM, a interação entre as células tumorais e as proteínas morfogénicas do osso (BMSC, *bone morphogenetic stem cells*) resulta numa atividade osteoclástica aumentada e

consequente destruição óssea a partir de um *turnover* assíncrono, processo caracterizado pela insuficiente formação óssea em comparação com a reabsorção óssea osteoclástica⁽⁸⁾. Estas interações diretas entre as células do MM e as células da medula óssea propiciam a produção exacerbada de citocinas, pelas células estromais, tais como Interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrose factor*)- α , fator de transformação de crescimento (TGF, *transforming growth factor*)- β , fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) e outros fatores que aumentam o crescimento das células do MM e inibem a apoptose⁽¹⁶⁾. As células do MM produzem fatores que ativam os osteoclastos, nomeadamente IL-1 β , TNF- α , TGF- β e VEGF, fatores esses que podem induzir as células estromais

e os osteoblastos a produzir RANKL em demasia e concomitantemente, OPG em menores quantidades, promovendo assim, o desequilíbrio entre a atividade osteoclástica e osteoblástica. As células do MM aumentam também a produção de MIP-1 α , que origina, por sua vez, uma maior indução da formação osteoclástica e aumenta a adesão entre as células do mieloma e as células estromais⁽¹⁶⁾. Os

osteoclastos secretam metaloproteinases de matriz, TGF, IGF-1, fator de crescimento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) e outras proteínas que contribuem para as lesões osteolíticas, assim como para a proliferação e sobrevivência das células do MM⁽⁸⁾.

Estratificação do risco

Desde cedo, verificou-se que o MM era uma doença heterogénea, e a consequente investigação que daí surgiu, levou a uma tentativa de estratificação do mesmo. Os esforços desenvolvidos determinaram o desenvolvimento de modelos prognósticos que permitissem estimar a sobrevivência dos doentes⁽¹⁷⁾. Em 1975, foi formulado o sistema de estadiamento de Durie-Salmon (DS), tendo reunido um amplo consenso até recentemente. Este sistema de estadiamento segmentava os doentes predominantemente por massa tumoral e função renal (Tabela II)⁽⁵⁾. À medida que a compreensão biológica do tumor aumentava, outros elementos foram sendo adicionados ao processo de estadiamento, oferecendo uma dimensão genética e molecular.

Elementos como outros marcadores de sinalização celular, aberrações genéticas e apoptose eclipsaram em parte o significado prognóstico da massa tumoral como preditor de sobrevivência⁽¹⁸⁾.

O sistema de Durie-Salmon é um sistema, de facto, elegante que incorpora informação acerca da produção de imunoglobulina, hemoglobina, cálcio, creatinina e extensão da doença óssea. Porém, a quantificação das lesões ósseas utilizadas neste sistema, não é sempre fidedigna como fator de prognóstico, já que é observador-dependente⁽¹⁸⁾.

Outras variáveis, tais como idade do doente, *performance status*, albumina sérica, isótipo de imunoglobulina e infiltração das células plasmáticas na medula óssea foram,

deste modo estudadas e são, desde há muito tempo, consideradas como fatores de prognóstico, cuja inclusão em modelos de estadiamento torna-se premente. Entretanto, vários sistemas de estadiamento terão surgido, todavia nenhum foi capaz de gerar um assinalável consenso como no caso do Sistema de DS⁽¹⁹⁾.

Em 2005, *Greipp et al.*, desenvolveu o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS, *International Staging System*) que contempla a β -2 microglobulina e albumina sérica enquanto fatores de prognóstico (Tabela III)⁽²⁾. A sua simplicidade levou a que fosse prontamente adotado por diversas instituições⁽¹⁸⁾.

Tabela II. Sistema de estadiamento de Durie-Salmon (adaptado de Rajkumar⁽⁵⁾)

Critérios
<p>Estadio I</p> <p>Todos os seguintes:</p> <p>Hemoglobina >100g/L</p> <p>Cálcio sérico <12mg/dL</p> <p>Na radiografia, estrutura óssea normal (escala 0)^a ou plasmacitoma solitário apenas</p> <p>Taxas de produção de componente M baixas</p> <p>IgG <50g/L</p> <p>IgA <30g/L</p> <p>Componente M de cadeia leve na urina em eletroforese <4g/24 horas</p>
<p>Estadio II</p> <p>Não se encontra nem no estadio I nem III</p>
<p>Estadio III</p> <p>Um ou mais dos seguintes:</p> <p>Hemoglobina <85 g/L</p> <p>Cálcio sérico >12 mg/dL</p> <p>Lesões líticas ósseas avançadas</p> <p>Taxas altas de componente M</p> <p>IgG >70 g/L</p> <p>IgA >50 g/L</p> <p>Componente M de cadeia leve na urina em eletroforese >12g/24 horas</p>
<p>Subclassificação:</p> <p>A: creatinina sérica <2mg/dL</p> <p>B: creatinina sérica >2mg/dL</p>

^aEscala das lesões ósseas: ossos normais, 0; osteoporose, 1; lesões ósseas líticas, 2; e destruição óssea extensa e fraturas major, 3.

Durante o desenvolvimento deste sistema de estadiamento, foram também consideradas as alterações genéticas, numa tentativa de avaliar a importância deste parâmetro, porém,

apenas uma pequena percentagem dos doentes estudados, apresentavam dados relativos a alterações genéticas e por esse motivo, não foram incluídas no modelo de estadiamento⁽²⁾.

Tabela III. Novo sistema de estadiamento internacional (adaptado de Greipp et al⁽²⁾)

Estadio	Crítérios	Sobrevivência mediana (meses)
I	β_2 -microglobulina sérica < 3,5 mg/L Albumina sérica > 3,5 g/dL	62
II	Não se encontra nem no estadio I nem no III*	44
III	β_2 -microglobulina > 5,5 mg/L	29

*Há duas categorias para o estadio II: β_2 -microglobulina <3,5 mg/L mas albumina sérica <3,5 g/dL; ou β_2 -microglobulina 3,5 a 5,5 mg/L independentemente no nível de albumina sérica

As sobrevivências medianas são, de acordo com os diferentes estadios, as seguintes: para o estadio I, 62 meses; estadio II, 45 meses; e estadio III, 29 meses⁽²⁾.

Os progressos verificados em torno da compreensão da biologia do MM são deveras consideráveis. O avanço alcançado relativamente a técnicas de citogenética molecular permitiu ultrapassar a limitação conferida pelos métodos convencionais de análise cromossómica relativamente ao MM, já que o baixo índice mitótico das células plasmáticas neoplásicas, não permitia obter metafases suficientes para uma análise

significativa; por esse motivo, as anomalias genéticas eram vistas numa minoria de doentes^(7, 20). Com o desenvolvimento do *Fluorescence in situ Hybridization* (FISH), técnica independente da divisão das células plasmáticas, foi possível uma maior eficácia quanto à deteção de aberrações genéticas^(17, 21, 22). Assim, vários estudos demonstraram que uma elevada percentagem dos doentes com MM apresentavam anomalias genéticas⁽²³⁾ e que, estas apresentavam caminhos fisiopatológicos divergentes, passíveis de serem agrupados com valor prognóstico diferente⁽¹³⁾.

Fatores de prognóstico

Sabe-se atualmente que o prognóstico do MM depende de fatores do hospedeiro (idade, *performance status* e co-morbilidades), de fatores relacionados com a própria doença (estadio e agressividade) e da resposta ao tratamento.

Fatores do hospedeiro

A idade é um fator de prognóstico independente de extrema importância. Está associada, geralmente, a um maior número de co-morbilidades, e portanto estabelece-se uma relação inversa entre a idade e o prognóstico isto é, quanto maior é a idade pior será o prognóstico⁽¹⁸⁾. Os doentes mais velhos apresentam-se, mais frequentemente, num estadio mais avançado de ISS e têm uma sobrevivência geral significativamente menor⁽²⁴⁾. Nesta perspetiva, a idade é um fator determinante na decisão terapêutica, revestindo-se assim de grande importância principalmente na atualidade, em que as opções terapêuticas são variadas.

Outro fator de prognóstico importante que deve ser considerado, aquando da escolha do tratamento, é o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) *performance status*.

O ECOG *performance status* é uma escala que pode ser utilizada por qualquer médico e investigador para avaliar a capacidade funcional do doente no momento do diagnóstico (Tabela IV)⁽²⁵⁾.

Poucos estudos, contudo, têm avaliado a Qualidade de Vida (QOL, *quality of life*) e a sua associação com o prognóstico em doentes com MM. A escala QOL pode ser dividida de forma geral em parâmetros físicos como dor, fadiga física e qualidade de vida global e parâmetros psicossociais como papel emocional, social e cognitivo. *Strasser-Weippl* verificou uma maior correlação entre os parâmetros físicos das escalas de QOL, no início do tratamento, e a atividade da doença do que entre as dimensões psicossociais e o estado da doença⁽²⁶⁾. Numa análise multivariada, que incluía cada parâmetro da escala de QOL e os parâmetros de prognósticos conhecidos (hemoglobina, β 2-microglobulina e albumina) verificou-se uma diferença acentuada entre as escalas psicossociais, concluindo assim que as dimensões psicossociais da escala de QOL são um fator de prognóstico independente no MM⁽²⁶⁾.

Tabela IV ECOG performance status (adaptado de Oken et al.⁽²⁷⁾)

Grau	ECOG
0	Ativo em pleno, capaz de levar a cabo todas as atividades que realizava antes da doença, sem restrições
1	Restringido em atividades extenuantes, mas ambulatorio e capaz de realizar tarefas mais leves ou de natureza sedentária ex. trabalho de escritório
2	Ambulatorio e capaz de tratar de si, mas incapaz de realizar outras tarefas. A deambular mais de 50% das horas que esta acordado
3	Capacidade de auto-tratamento limitada, confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas que está acordado
4	Completamente dependente. Não consegue realizar qualquer atividade de auto-cuidado. Totalmente confinado a cama ou cadeira
5	Morto

Fatores relacionados com a doença

No que respeita aos fatores relacionados com a doença, estes podem ser agrupados em alterações relativas a alterações celulares, marcadores de inflamação, modificações na produção de citocinas e alterações genéticas e moleculares.

Alterações celulares

O *Plasma Cell Labeling Index* (PCLI) é uma técnica laboratorial que indica a percentagem de plasmócitos na medula óssea na fase S do ciclo celular⁽²⁸⁾, permitindo assim avaliar a atividade proliferativa das células plasmáticas neoplásicas. Por esse motivo é um fator de prognóstico reprodutível e poderoso no MM. Ao contrário de outros fatores de prognóstico do MM, que refletem a massa tumoral e o envolvimento tecidual, o PCLI providencia um

reflexo da própria atividade da doença⁽²⁹⁾. Um PCLI elevada é preditivo de uma sobrevivência global e remissão curtas, porém, não quanto à resposta ao tratamento⁽²⁹⁾. Vários estudos publicados à data confirmam o valor independente de prognóstico do PCLI na sobrevivência após o tratamento com quimioterapia convencional e terapia em alta dose⁽²⁹⁾. Todavia é importante salientar que o PCLI não é facilmente aplicável na rotina⁽³⁰⁾.

Outro fator, que surgiu recentemente, é o rácio Albumina/componente monoclonal (A/M) que se mostrou um fator de prognóstico importante de sobrevivência. Para além da sua simplicidade, este é um fator facilmente reprodutível e disponível em qualquer parâmetro laboratorial. Assim, um rácio A/M ao diagnóstico menor que 1

correlaciona-se com um mau prognóstico enquanto um ratio A/M maior que 1 é preditor de uma sobrevivência longa⁽³⁰⁾.

Marcadores de inflamação

Atualmente, um fator de prognóstico que tem sido estudado como útil para o MM é o Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional (PINI, *Prognostic Inflammatory and Nutritional Index*) que agrega dois marcadores de inflamação [Proteína C Reativa (PCR) e orosomucóide] e estado nutricional (albumina e pré-albumina)⁽³¹⁾. Verificou-se assim que um PINI elevado era preditivo de uma sobrevivência curta, mesmo nos grupos considerados com bom prognóstico segundo o ISS, e logo, este era um bom marcador de prognóstico principalmente na população de doentes, mais envelhecida⁽³¹⁾.

A desidrogenase láctica (DHL) tem sido aventada como um fator de prognóstico significativo para os doentes com MM. Em doentes com MM sintomático, um nível de DHL sérica elevado é característico de doentes com MM avançado e prediz uma sobrevivência mais curta^(32, 33). Averiguou-se assim que a DHL sérica, é um marcador simples, barato e prontamente disponível em qualquer análise sanguínea que pode ser incluída entre as variáveis que definem o MM de alto risco^(34, 35).

A Proteína Reativa C (PCR) é também um fator de prognóstico fiável para o MM, e encontra-se sistematicamente elevada nos doentes com MM com pior prognóstico⁽⁹⁾.

Produção de citocinas

Conforme referido anteriormente, a insuficiência renal é um importante fator de morbidade nos doentes com MM e está presente em cerca de 50% dos doentes ao diagnóstico⁽³⁶⁾. Estudos transversais em insuficiência renal crónica identificaram a cistatina C sérica como um marcador, facilmente mensurável, capaz de estimar a taxa de filtração glomerular com um valor diagnóstico mais elevado que a creatinina sérica⁽³⁶⁾. A cistatina C sérica é um inibidor de proteinase da cisteína endógena, produzida por células nucleadas a uma taxa constante⁽³⁵⁾. A cistatina C é filtrada livremente pelo glomérulo, reabsorvida e catabolizada, mas não é secretada pelos túbulos. Verificou-se assim que os níveis séricos de cistatina C aumentam significativamente à medida que aumenta o estadio ISS, e por conseguinte, estes não só são um marcador sensível de insuficiência renal, mas também refletem a massa tumoral, providenciando assim informação prognóstica valiosa⁽³⁵⁾.

A Interleucina-6 (IL-6) tem sido recentemente estudada como fator de prognóstico para o MM. Esta é

uma potente citocina pleiotrópica que regula o crescimento das células plasmáticas (CP) pela via do recetor da IL-6 (IL-6R)⁽³⁷⁾. *Kim et al.* averiguou que a produção aumentada de IL-6R podia ser utilizada como um fator de prognóstico independente, para doentes com MM que realizam transplantação autóloga de células progenitoras hematopoiéticas⁽³⁷⁾. A produção aumentada do gene do IL-6R é frequente no MM e está associada a um prognóstico adverso⁽³⁷⁾. Estes resultados aventam um potencial papel no crescimento celular das células do MM e as implicações terapêuticas que daí podem advir⁽³⁷⁾. *Kowalska et al.* verificou que o fator estimulador das colónias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony stimulating factor*) é um fator essencial na patogénese do MM, e como tal, é um indicador poderoso e independente de mau prognóstico nos doentes com MM e pode ser considerado numa futura abordagem terapêutica⁽³⁸⁾.

As citocinas angiogénicas angiopoetina-1 (Ang-1) e angiopoetina-2 (Ang-2) e o rácio entre as mesmas são elementos que têm sido estudados como fatores de prognóstico. *Terpos et al.* revelou numa análise multivariada que um rácio Ang-1/Ang-2 baixo podia prever, de forma independente, uma sobrevivência inferior em doentes com MM⁽³⁹⁾.

A β -catenina é um regulador essencial na via de sinalização Wnt, responsável pela adesão celular e condução de sinal. Encontra-se, não raras vezes, sobreexpressa em muitos tumores humanos⁽⁴⁰⁾. *Li et al.* verificou que a taxa de expressão de mRNA de β -catenina era significativamente menor em doadores saudáveis quando comparados com doentes com MM recidivante/refratário; não obstante, o autor aferiu igualmente que os níveis de mRNA de β -catenina eram significativamente menores em doentes com MM recém diagnosticados comparativamente aos doentes com MM recidivante/refratário. Por fim, verificou ainda que os níveis proteicos de β -catenina correlacionavam-se com os níveis de β 2-microglobulina e DHL⁽⁴⁰⁾.

Outro fator de prognóstico útil no MM é o VEGF que atua em várias fases da patogénese do MM e é um mediador importante na angiogénese tumoral⁽⁴¹⁾. Apesar de VEGF apresentar um impacto prognóstico na sobrevivência geral e na sobrevivência livre de doença, não é um fator de prognóstico independente para o MM; no entanto, o VEGF e os seus recetores permanecem alvos terapêuticos promissores para o tratamento do MM^(41, 42).

Alterações genéticas

Investigações recentes puseram em evidência que o desenvolvimento tumoral é consequência de um processo de várias etapas onde são acumuladas alterações genéticas sequenciais⁽⁴³⁾, e como tal, anomalias cromossômicas estão entre os parâmetros prognósticos independentes de maior importância⁽⁴⁴⁾.

No que concerne à genética, o MM não é apenas uma doença, mas sim muitas, com cada subtipo já definido pelas aberrações genéticas e citogenéticas⁽⁴⁵⁾. É ainda cada vez mais evidente, que as características genéticas subjacentes ao tumor ditam a heterogeneidade clínica do MM⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ e que as mesmas ditam a evolução da doença⁽⁴⁷⁾, ou seja, aberrações genômicas adquiridas têm um impacto significativo na sobrevivência dos doentes com MM, e a análise das mesmas permite providenciar melhores ferramentas prognósticas⁽⁴⁹⁾.

Smadja et al. foi o primeiro a identificar o significado prognóstico dos cariótipos hiperdiplóides em comparação com os cariótipos não-hiperdiplóides⁽⁷⁾, por técnicas de citogenética convencional⁽⁵⁰⁾. Ao analisar as alterações mais comuns do MM verificou-se que, em geral, estas podiam ser divididas em 2 grandes grupos genéticos: o grupo hiperdiplóide (h-MM) que pode ser definido maioritariamente como o ganho de

cromossomas, e o grupo não hiperdiplóide (nh-MM) caracterizado pela presença de translocações envolvendo o gene das cadeias pesadas das imunoglobulinas e vários outros cromossomas^(11, 51, 52). Verifica-se assim, que estes dois grupos representam dois caminhos patogénicos diferentes, mas talvez sobreponíveis⁽⁴⁷⁾. O cariótipo hiperdiplóide é observado em 50% a 60% dos doentes, e corresponde a trissomias envolvendo os cromossomas 3,5,7,9,11,15,19 e 21⁽⁷⁾. Estas alterações numéricas encontram-se associadas, ainda que fracamente, a um bom prognóstico, desde que não coexistam com anomalias estruturais, nomeadamente, translocações ou mutações envolvendo o braço curto do cromossoma 17 (17p)^(48, 53, 54). Cerca de 75% dos doentes com MM apresentam translocações envolvendo o gene de cadeia pesada das Imunoglobulinas (Igs) localizado no braço longo do cromossoma 14 (14q)⁽⁵⁵⁾.

Recentemente houve uma tentativa de agrupar as alterações genéticas associadas ao MM em alterações genéticas primárias, isto é, alterações que surgem cedo na patogénese do MM, e alterações secundárias, que surgem posteriormente ao aparecimento do MM, e são cruciais no desenvolvimento e progressão tumoral⁽²¹⁾.

Alterações primárias

Anomalias do cromossoma 13 As alterações no cromossoma 13 foram as primeiras a serem identificadas no MM, visto que eram as únicas, possíveis de serem observadas por técnicas citogenéticas convencionais. Estas são encontradas em 50% dos casos de MM^(11, 43, 48). Destas, a monossomia representa 85%, enquanto as restantes 15% são deleções intersticiais^(7, 11). A monossomia tem sido considerada, há já vários anos, como um fator de prognóstico adverso^(56, 57). Porém, vários estudos têm patenteado a associação entre monossomia 13 e t(4;14) e alimentado as dúvidas acerca da possibilidade da monossomia isolada perder o seu valor preditivo, isto é, o prognóstico adverso conferido à monossomia 13 só se verifica quando esta se encontra associada a outras alterações, não deixando, no entanto, de ser um fator de prognóstico importante, apenas não é independente^(11, 57). Para além disso, não se verifica diferença de efeito de prognóstico entre as deleções e as monossomias; *Fonseca et al.* sugere que as deleções do cromossoma 13 são cruciais como um pré-requisito para a expansão clonal no MM⁽⁴³⁾.

t(11;14)(q13;q32) A t(11;14) é a translocação mais comum no MM^(1, 55), detetável em 5% dos doentes com MM por análise citogenética convencional e

entre 15% a 20% dos doentes com MM com recurso à técnica de FISH^(7, 11, 48, 55).

A t(11;14) resulta numa justaposição do protooncogene CCND1 com o *locus* do gene da imunoglobulina H (IgH), processo que leva à expressão ectópica da ciclina D1^(11, 47, 48), uma proteína envolvida na progressão do ciclo celular. Vários estudos defendem que a t(11;14) apresenta um impacto favorável no *outcome* do MM⁽⁴⁸⁾, apesar desta associação não ser estatisticamente significativa⁽¹¹⁾, enquanto que outros estudos afirmam que esta translocação não apresenta qualquer impacto⁽⁵⁵⁾.

Outros estudos defendem ainda que a presença de t(11;14) e/ou outras alterações 11q têm sido associadas a um pior prognóstico e características clínicas mais agressivas^(55, 58).

De acordo com os resultados do estudo IFM99, realizado pelo *Intergroup Francophone du Myélome*, a presença de t(11;14) não apresenta um impacto substancialmente significativo, assumindo assim que o seu papel prognóstico possa estar relacionado com a associação a outros fatores^(4, 47). *Sawyer et al.* defende, por seu turno, que esta translocação é um fator neutro quanto ao prognóstico⁽⁷⁾.

t(4;14)(p16.3;q32) Esta translocação, também designada de t(4;14), afeta a porção telomérica do cromossoma 4p,

levando à desregulação de dois protooncogenes, FGFR3 no derivado do cromossoma 14 (der14) e o domínio SET do MM (MMSET) no derivado do cromossoma 4 (der4)^(11, 47, 48). A t(4;14) é encontrada em 15%-20% dos doentes diagnosticados com MM^(7, 59, 60). Esta translocação é também observada nos doentes com MGUS, mas é mais frequente no MM sintomático⁽⁶¹⁾.

Esta translocação encontra-se associada a um impacto negativo e a uma maior agressividade da doença independentemente do tratamento utilizado⁽⁵⁶⁾ e independente de qualquer outro fator de prognóstico⁽⁴⁸⁾. *Moreau et al.* mostrou efeitos similares desta translocação em doentes tratados com quimioterapia em alta dose⁽⁵⁶⁾.

A t(4;14) foi identificada como fator de prognóstico independente para o tempo mediano livre de doença assim como para a sobrevivência global⁽⁴⁷⁾. Alguns estudos observaram que os doentes com esta translocação apresentavam um tempo de recidiva curto após quimioterapia em alta dose com suporte de células progenitoras hematopoiéticas⁽⁶²⁾.

t(14;16)(q32;q23) Esta translocação está presente em 5% a 7% dos doentes com MM e justapõe o locus de IgH ao locus c-MAF⁽⁷⁾. Enquanto *Avet-Loiseau et al.* advoga que esta translocação não é significativa no MM,

outros estudos defendem que apresenta uma clara associação a um *outcome* adverso⁽⁷⁾, com uma sobrevivência encurtada e características mais agressivas⁽⁵⁶⁾ em doentes tratados tanto com quimioterapia convencional como com quimioterapia em alta dose⁽⁵⁷⁾.

Outras translocações menos comuns que envolvem o cromossoma 14 são, por exemplo, a t(6;14)(p21;q32) que se encontra associada a um prognóstico neutro e t(8;14)(q24;q32) e t(14;20)(q32;q11) também associadas a um prognóstico neutro⁽⁶³⁾.

Alterações secundárias

Del17p A deleção 17p13.1 permanece o fator de prognóstico mais importante no MM⁽¹¹⁾. Esta deleção é normalmente monoalélica e inclui o gene *Tp53*; a anomalia é detetada em apenas 5% dos novos casos de MM^(7, 34), mas a sua prevalência aumenta nos estadios mais avançados da doença^(48, 64).

Esta aberração é preditiva de uma sobrevivência global extremamente baixa^(7, 11) assim como taxas de resposta ao tratamento baixas quando comparadas com outras anomalias^(17, 48).

Ademais, doentes com esta anomalia específica apresentam outras características adversas nomeadamente doença extramedular (plasmacitomas), hipercalcemia e

envolvimento do sistema nervoso central ^(7, 11, 56).

Alterações do cromossoma 1 As alterações estruturais do cromossoma 1 são identificadas em 40% a 48% dos casos, sendo as mais comuns, as ampliações 1q21 (+1q21) e as deleções 1p⁽⁷⁾. A alteração mais comum é +1q21, identificada em 40% dos casos diagnosticados de MM e em cerca de 70% no mieloma recidivante⁽⁴⁸⁾. Determinados estudos defendem que doentes com +1q21 apresentam uma progressão livre de doença e uma sobrevivência global mais curtas, quando comparados com doentes sem esta anomalia cromossômica; no entanto, numa análise multivariada, a alteração +1q21 não foi descrita como um fator de prognóstico independente e, portanto, o seu carácter adverso é provavelmente devido ao facto da sua presença estar associada com outras anomalias cromossômicas de “alto risco” como a t(4;14) e a deleção 13^(47, 65, 66). Porém, *Klein et al.* verificou que a alteração +1q21 estava associada a uma sobrevivência geral curta⁽⁶⁷⁾.

A deleção 1p32, encontrada em 15% dos doentes com MM leva a uma diminuição da expressão do gene CDKN2C. Este gene é um inibidor da cinase ciclina-dependente cujos alvos são CDK4 e CDK6, que têm como função o controlo do crescimento

celular ao nível de G1. Doentes com esta mutação apresentam uma sobrevivência global mais curta quando comparados com os doentes que não apresentam esta alteração⁽⁴⁸⁾.

Também no braço curto do cromossoma 1 ocorre uma translocação recíproca rara envolvendo o gene MYC. A t(1;8)(p12;q24) justapõe o gene MYC ao 1p12 e ocorre aparentemente como uma alteração secundária. O significado clínico desta translocação não é contudo, ainda conhecido⁽⁷⁾.

Del12p Em apenas um estudo, o IFM mostrou que deleções no braço curto do cromossoma 12 ocorriam em 12% dos doentes com MM e estavam associadas a uma progressão livre de doença e a uma sobrevivência geral mais curtas^(3, 4, 11).

Alterações moleculares

Gene expression profiling (GEP)

Atualmente pensa-se que a heterogeneidade observada no prognóstico dos doentes com MM com parâmetros clínicos similares (ex. idade, apresentação clínica, massa tumoral, etc) resulta de uma evolução diferencial do complexo de anomalias genéticas tanto nas células malignas do MM como do microambiente da medula óssea que coletivamente promovem a progressão da doença⁽⁶⁸⁾.

Apesar do conhecimento aprofundado de que se dispõe, determinados aspectos críticos da biologia tumoral e da genética subjacente do MM em geral, e do refratário em particular, permanecem ainda pouco compreendidos⁽⁶⁹⁾.

Porém, com o advento das novas tecnologias, como a técnica GEP foi possível estudar o MM com detalhe excepcional⁽⁷⁰⁾, tornando-se um método superior de análise genética⁽⁷¹⁾. A análise GEP agrupa, por padrões de expressão aumentada, grupos de genes que apresentam vias fisiopatológicas diferentes. A GEP permite assim, agrupar o MM segundo as alterações primárias, e permite concomitantemente, subagrupar as alterações secundárias, criando assim grupos da doença que vão ter vias fisiopatológicas diferentes⁽¹¹⁾. Deste modo, esta é uma técnica que pode elucidar tanto a biologia do MM, assim como o seu comportamento clínico, visto que permite avaliar globalmente alterações moleculares que existem em indivíduos na altura do diagnóstico e que evoluem durante a progressão do tumor e depois do tratamento. Os genes que são analisados pela técnica GEP, afetam funções que se sobrepõem, tais como regulação do ciclo celular, angiogénese, adesão celular, migração celular e proliferação.

Várias assinaturas GEP têm sido propostas por diferentes grupos,

inicialmente no contexto da transplantação de células progenitoras hematopoiéticas⁽⁶⁹⁾. Porém, a informação é limitada no contexto de doentes tratados com novos fármacos, nomeadamente lenalidomida⁽⁶⁹⁾.

Deste modo, a análise GEP pode ser de extrema importância no diagnóstico ao identificar o subtipo da doença, estratificar os doentes em diferentes grupos de risco e prever a resposta aos fármacos quimioterápicos. À medida que a doença evolui a técnica GEP é usada para monitorizar a resposta à terapia, prever o prognóstico clínico individualizado, prever a recorrência da doença e definir a elegibilidade para a transplantação autóloga ou alogénica⁽⁶⁹⁾.

Vários estudos sugerem que as assinaturas GEP podem providenciar um método mais específico para a identificação de doentes com MM de alto risco, redefinindo assim a estratificação do risco⁽⁷²⁾.

Mais importante, esta abordagem permite prever, com menor grau de incerteza, quais os doentes que vão ser mais ou menos respondedores a determinadas modalidades terapêuticas, e tal aferição permite uma abordagem mais personalizada quanto ao tratamento dos doentes com MM⁽⁶⁹⁾. Porém, a integração na clínica desta técnica está longe de ser uma realidade já que,

apesar de se ter provado um forte fator de prognóstico, e portanto um parâmetro fulcral de decisão terapêutica⁽⁷³⁾ é, atualmente uma técnica muito dispendiosa e por esse motivo, não se encontra acessível a

todos os clínicos. Os fatores de prognóstico encontram-se assim resumidos na tabela V, numa tentativa de os englobar de forma a facilitar, posteriormente, a escolha do tratamento.

Tabela V. Fatores de prognóstico e estratificação do MM (adaptada de Rajkumar⁽⁷⁴⁾)

Determinante prognóstico	Risco Standard	Risco alto
Fatores do hospedeiro	ECOG performance status 0-2 Função renal normal	ECOG performance status 3 ou 4 Insuficiência renal (creatinina sérica > 2.0) Idade avançada
Massa tumoral	Estadio de Durie-Salmon I, II	Estadio DS III
Biologia do tumor	Hiperploídia t(11;14)t(6;14)	t(4;14)*t(14;16)t(14;20)17p-DHL elevada Taxa de proliferação de células plasmáticas elevada Assinatura de alto risco GEP

ECOG indica Eastern Cooperative Oncology Group; DHL, desidrogenase láctica; e GEP, *gene expression profiling*

*t(4;14) é considerado “risco intermediário” baseado nos bons resultados que se pôde observar na terapia com bortezomib

Abordagens terapêuticas

Considerando que para uma grande maioria de doentes, o MM é uma doença incurável, a estratégia terapêutica engloba não só o tratamento da doença em si, mas também cuidados de suporte, os quais nos últimos anos se têm revestido de uma importância crescente⁽⁷⁵⁾.

Relativamente ao tratamento de suporte, este foca-se principalmente na doença óssea, dor, lesão renal e

profilaxia de infeções. Quanto à doença óssea, os bifosfonatos, nomeadamente o zoledronato e o pamidronato têm-se mostrado eficazes na redução das lesões osteolíticas bem como no controlo da dor associada a estas lesões⁽⁷⁶⁾. Estudos recentes têm explorado novos alvos terapêuticos para o tratamento da doença óssea no MM. Um desses fármacos é o Denosumab, uma imunoglobulina

humana G2 mAb que se liga especificamente ao RANKL com grande afinidade, inibindo assim a osteoclastogênese. Este fármaco tem-se mostrado eficaz em atrasar o surgimento da doença óssea nos doentes com MM⁽⁷⁷⁾, com menos efeitos laterais que os bifosfonatos⁽⁷⁸⁾.

Concomitantemente, o tratamento da dor é de extrema importância já que esta apresenta um impacto importante na qualidade de vida dos doentes⁽⁷⁵⁾. Relativamente à analgesia, as opções terapêuticas são variadas, desde paracetamol até opióides. Para além disso, existe um conjunto de medidas não farmacológicas como correção cirúrgica e radioterapia⁽⁷⁵⁾.

Relativamente à doença renal, estudos defendem que uma intervenção precoce com prevenção da insuficiência renal é de extrema importância. Assim, a função renal deve ser otimizada com uma hidratação adequada e certos fármacos potencialmente nefrotóxicos devem ser evitados⁽⁷⁹⁾.

A propensão a infeções deve-se, não só, ao MM como também à terapêutica com corticosteróides. Assim, a profilaxia de infeções é realizada através da vacinação⁽⁷⁵⁾, sendo discutível o uso de antibioterapia⁽⁷⁵⁾.

Relativamente ao tratamento da doença em si, o primeiro fármaco

comprovadamente eficaz foi o melfalano, um agente alquilante ainda atualmente utilizado. Mais tarde, verificou-se que os corticosteróides eram também eficazes na diminuição da globulina sérica e no aumento do hematócrito, porém, não havia diferença nas sobrevivências medianas quando comparadas com um placebo. Foi estabelecida, assim, uma associação clássica de melfalano e prednisona que se verificou eficaz^(74, 80).

Posteriormente, foram introduzidas outras combinações que incluíam vincristina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona⁽¹⁾.

Nos anos 80 foi introduzida no tratamento do MM, a transplantação de células progenitoras hematopoiéticas, e verificou-se então uma melhoria da sobrevida dos doentes com MM⁽⁸¹⁾.

No final dos anos 90 surgiu a talidomida, que levou a um aumento significativo da sobrevivência dos doentes. Na última década surgiram novos fármacos, que se mostraram eficazes no tratamento do MM como o bortezomib e a lenalidomida. A introdução destes fármacos melhorou significativamente as taxas de resposta do MM; o paradigma destes novos agentes era também novo, visto que tinham como alvo, não só os mecanismos intracelulares das células do MM, como também as interações destas com as células da medula óssea⁽⁵⁰⁾.

A talidomida é um fármaco imunomodulador que tem uma função anti-angiogénica e previne a produção de citoquinas. A lenalidomida é um composto farmacêutico de segunda geração, da família da talidomida, e que apresenta uma maior eficácia, assim como menores efeitos laterais, tais como neuropatia periférica⁽⁸²⁾. Existe também uma terceira geração destes fármacos imunomoduladores, nomeadamente a pomalidomida que está associada a uma taxa de resposta mais elevada⁽⁸⁾ principalmente nos doentes com MM recidivante⁽⁸³⁾.

O bortezomib é um inibidor de proteossomas e tem como alvo o proteossoma 26S, que tem um papel importante na degradação das células⁽⁷⁹⁾. O bortezomib previne, ainda, a ativação do NF-κB e, com isto, a produção de IL-6; estes efeitos inibem a proliferação celular e além disso, induzem a apoptose das células tumorais^(84, 85). O bortezomib participa ainda na ativação osteoblástica que combate diretamente os níveis altos de reabsorção óssea característica do MM. Surgiu já uma segunda geração de inibidores de proteossomas, o carfilzomib que se liga exclusivamente ao proteossoma 26S tornando este tratamento ainda mais específico^(8, 77).

Os tratamentos combinados associam corticosteróides com agentes alquilantes (melfalano e

ciclofosfamida), fármacos imunomoduladores e inibidores de proteossomas⁽⁶⁾.

Atualmente as opções terapêuticas contemplam o transplante de células progenitoras e a quimioterapia convencional, e a decisão entre as mesmas, ainda depende de fatores, tais como a idade, co-morbilidades e o *performance status*^(79, 86, 87).

O ISS, apesar de providenciar informação prognostica importante, não é útil para a decisão terapêutica. Assim, há autores que defendem uma abordagem terapêutica baseada na estratificação de risco segundo as alterações genéticas (tabela VI)⁽⁶³⁾.

Há dados publicados na literatura onde se pode verificar que doentes que apresentavam a t(4;14) parecem beneficiar de associações contendo bortezomib ou lenalidomida^(18, 88), enquanto que, os doentes com a deleção 17p13 parecem beneficiar apenas com tratamentos de alta dose e tratamentos prolongados com bortezomib⁽⁸⁹⁾. Contudo, *Avet-Loisseau et al.* mostrou que tanto a t(4;14) como a del(17p) mantêm-se como fatores de prognóstico fortes que não são anulados com a indução por bortezomib⁽⁴⁶⁾. A sobrevivência associada à del17p é curta independentemente do tratamento⁽¹⁸⁾.

Tabela V. Estratificação do risco do MM (adaptado de Kumar⁽⁶³⁾)

Risco <i>standard</i>	Hiperdiploidia t(11;14) t(6;14)
Risco intermédio	t(4;14) Deleção de 13 ou hipodiploidia por cariotipagem convencional
Alto risco	Deleção 17p t(14;16) t(14;20)

Recentemente surgiu um fármaco que se mostrou eficaz, relativamente à t(4;14), o composto TKI-258, uma pequena molécula inibidora de FGFR3 que apresenta atividade *in vitro* contra células do mieloma que apresentavam a t(4;14)⁽¹¹⁾.

Outros fármacos têm surgido, tendo em

conta as vias de sinalização que levam à proliferação das células do MM, nomeadamente (MAPK), (JAK/STAT), (PI3K)/Akt; assim, inibidores destas vias de sinalização, como o perofosina e enzastaurina têm sido desenvolvidos e encontram-se em estudos clínicos⁽⁹⁰⁾. Para além disso, e como a interação entre as células do MM e o microambiente da medula óssea é de extrema importância na progressão do MM, têm surgido fármacos com ação contra a IL-6, o VEGF e o IGF-1)⁽⁷⁷⁾.

Todavia, é importante ressaltar, que apesar dos avanços que se têm atingido quanto ao conhecimento do MM, na prática clínica, esta terapêutica individualizada segundo os diversos fatores de risco, ainda não é utilizada.

Conclusão

O MM é, tal como já foi antes descrito, uma doença clonal das células B, com uma prevalência elevada na população, a qual tem aumentado com o envelhecimento da mesma.

É uma patologia heterogénea e que, apesar dos avanços terapêuticos recentemente atingidos, continua a ser uma doença incurável. A sua heterogeneidade tem estimulado uma crescente investigação cujo foco central são os aspetos biológicos,

biomoleculares e genéticos. Associado a uma melhor compreensão da biologia do MM, surgiram os avanços no tratamento do mesmo, concretizados através da descoberta de novos fármacos de eficácia superior que permitiram, por sua vez, uma individualização terapêutica, capaz de melhorar a qualidade de vida dos doentes com MM. A evolução do conhecimento relativo ao MM e os fármacos entretanto desenvolvidos até hoje, não foram, contudo, capazes de

anular o estatuto de doença incurável associado a esta patologia.

Na era das terapêuticas alvoadirecionadas e dos novos fármacos, o paradigma inerente ao tratamento do MM modificou-se, abandonando o conceito de um grupo biológico monocromático, abarcando atualmente uma conceção mais diferenciada da fisiopatologia do MM, encetando esforços no sentido de otimizar a capacidade preditiva quanto ao melhor tratamento para cada indivíduo, no intuito final de assegurar o melhor resultado.

Tal só foi possível a partir do estudo aprofundado dos vários fatores que vão influenciar o tratamento e a progressão da doença. No presente trabalho foram abordados alguns dos muitos fatores que permitem avaliar o MM, relativamente à sua gravidade, à evolução ao longo do tempo e predizer de alguma forma a resposta a determinado tratamento. Foram expostos variados fatores que podem ser agrupados em associados ao doente e à doença. Relativamente aos fatores associados ao doente, temos a idade do mesmo, co-morbilidades e o seu *performance status*. Quanto aos fatores associados à doença, estes podem ser agrupados relativamente a alterações celulares, produção de marcadores inflamatórios, quantificação

de determinadas citoquinas, alterações genéticas e alterações moleculares. Porém, existem muitos outros fatores capazes de caracterizarem o MM.

Com o conhecimento, indubitavelmente, mais aprofundado acerca da biologia do MM torna-se plausível, assim, uma individualização terapêutica que permita cada vez melhores resultados com o menor número de efeitos laterais possíveis.

Atualmente basear o tratamento nas alterações genéticas, é ainda prematura. No entanto, tem-se feito vários esforços no sentido em que estas alterações possam ser integradas nas árvores de decisão terapêutica.

Apesar da heterogeneidade da doença e de ser ainda hoje uma doença incurável, é compreendido de forma mais clara, o que possibilita, em última instância, um efeito muito positivo para os doentes, propiciando uma maior longevidade e, mais importante ainda, com melhor qualidade de vida.

Contudo, apesar do conhecimento aprofundado que se adquiriu da biologia do MM, ao longo dos anos, o tratamento ainda não se encontra ajustado a estas classificações. O ideal seria que utilizássemos estas ferramentas, na prática clínica.

Referências bibliográficas

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-72. Epub 2008/03/12.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20. Epub 2005/04/06.
3. Blade J, Cibeira MT, Fernandez de Larrea C, Rosinol L. Multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii313-9. Epub 2010/10/15.
4. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109(8):3489-95. Epub 2007/01/09.
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86(1):57-65. Epub 2010/12/25.
6. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(1):78-88. Epub 2011/12/20.
7. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet*. 2011;204(1):3-12. Epub 2011/03/02.
8. Liu H, Tamashiro S, Baritaki S, Penichet M, Yu Y, Chen H, et al. TRAF6 Activation in Multiple Myeloma: A Potential Therapeutic Target. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012. Epub 2012/03/24.
9. Zahlten-Hinguranage A, Goldschmidt H, Cremer FW, Egerer G, Moehler T, Witte D, et al. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is predictive for prognosis in myeloma bone disease after surgery. *Br J Cancer*. 2006;95(7):782-7. Epub 2006/09/14.
10. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418-22. Epub 2009/02/24.
11. Chesi M, Bergsagel PL. Many multiple myelomas: making more of the molecular mayhem. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:344-53. Epub 2011/12/14.
12. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N*

- Engl J Med. 2007;356(25):2582-90. Epub 2007/06/22.
13. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011;117(18):4696-700. Epub 2011/02/05.
 14. Kapoor P, Fonseca R, Rajkumar SV, Sinha S, Gertz MA, Stewart AK, et al. Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(6):532-7. Epub 2010/06/01.
 15. Tawara K, Oxford JT, Jorcyk CL. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies. *Cancer Manag Res*. 2011;3:177-89. Epub 2011/06/01.
 16. Sfiridaki K, Pappa CA, Tsirakis G, Kanellou P, Kaparou M, Stratiniaki M, et al. Angiogenesis-related cytokines, RANKL, and osteoprotegerin in multiple myeloma patients in relation to clinical features and response to treatment. *Mediators Inflamm*. 2011;2011:867576. Epub 2011/09/24.
 17. Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler H, Fritz E, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(4):804-12. Epub 2000/02/16.
 18. Lonial S. Presentation and risk stratification--improving prognosis for patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2010;36 Suppl 2:S12-7. Epub 2010/05/28.
 19. Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2009;46(2):110-7. Epub 2009/04/25.
 20. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*. 2004;104(3):607-18. Epub 2004/04/20.
 21. Schilling G, Hansen T, Shimoni A, Zabelina T, Perez-Simon JA, Gutierrez NC, et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2008;22(6):1250-5. Epub 2008/04/18.
 22. Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Hayman SR, et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone.

- Blood. 2009;114(3):518-21. Epub 2009/03/28.
23. Gutierrez NC, Garcia JL, Hernandez JM, Lumbreras E, Castellanos M, Rasillo A, et al. Prognostic and biologic significance of chromosomal imbalances assessed by comparative genomic hybridization in multiple myeloma. *Blood*. 2004;104(9):2661-6. Epub 2004/07/09.
24. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, Zervas K, Pouli A, Repoussis P, et al. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol*. 2005;75(5):370-5. Epub 2005/09/30.
25. Coleman EA, Goodwin JA, Coon SK, Richards K, Enderlin C, Kennedy R, et al. Fatigue, sleep, pain, mood, and performance status in patients with multiple myeloma. *Cancer Nurs*. 2011;34(3):219-27. Epub 2011/04/28.
26. Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2008;81(5):374-9. Epub 2008/07/19.
27. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
28. Kapoor P, Kumar S, Mandrekar SJ, Laumann KM, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Efficacy of thalidomide- or lenalidomide-based therapy in proliferative multiple myeloma. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2011;25(7):1195-7. Epub 2011/04/07.
29. Minarik J, Scudla V, Bacovsky J, Zemanova M, Pika T, Ordeltova M, et al. Thalidomide and bortezomib overcome the prognostic significance of proliferative index in multiple myeloma. *Neoplasma*. 2010;57(1):8-14. Epub 2009/11/10.
30. Kadar K, Wolf K, Tabori J, Karadi I, Varkonyi J. The Albumin and Monoclonal Protein Ratio as Prognostic Marker for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Pathol Oncol Res*. 2012. Epub 2012/02/09.
31. Dupire S, Wemeau M, Debarri H, Pascal L, Hivert B, Willekens C, et al. Prognostic value of PINI index in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):306-13. Epub 2011/12/01.
32. Gkatzamanidou M, Kastritis E, Gavriatopoulou MR, Nikitas N, Gika D, Mparmparousi D, et al. Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(5):409-13. Epub 2011/09/10.
33. Bouafia F, Draï J, Bienvenu J, Thieblemont C, Espinouse D, Salles G, et al. Profiles and prognostic values of

serum LDH isoenzymes in patients with haematopoietic malignancies. *Bull Cancer*. 2004;91(7-8):E229-40. Epub 2004/09/24.

34. Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Gkotsamanidou M, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2010;24(10):1769-78. Epub 2010/08/27.

35. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, Kastritis E, Christoulas D, Pouli A, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica*. 2009;94(3):372-9. Epub 2009/03/03.

36. Nuckel H, Langer C, Herget-Rosenthal S, Wichert M, Assert R, Dohner H, et al. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2012. Epub 2012/03/20.

37. Kim SY, Min HJ, Park HK, Oh B, Kim TY, She CJ, et al. Increased copy number of the interleukin-6 receptor gene is associated with adverse survival in multiple myeloma patients

treated with autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):810-20. Epub 2011/01/12.

38. Kowalska M, Kaminska J, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Chechlinska M, Druzd-Sitek A, et al. A survey of prognostic value of serum factors in multiple myeloma patients before treatment: macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) is a powerful predictor of survival. *Med Oncol*. 2011;28(1):194-8. Epub 2010/01/01.

39. Terpos E, Anargyrou K, Katodritou E, Kastritis E, Papatheodorou A, Christoulas D, et al. Circulating angiopoietin-1 to angiopoietin-2 ratio is an independent prognostic factor for survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma who received therapy with novel antimyeloma agents. *Int J Cancer*. 2012;130(3):735-42. Epub 2011/04/13.

40. Li J, Zhang DB, Luo SK, Zhao Y, Huang BH, Gu JL. [Expression and clinical significance of beta-catenin in multiple myeloma]. *Ai Zheng*. 2007;26(9):1010-4. Epub 2007/10/12.

41. Andersen NF, Vogel U, Klausen TW, Gimsing P, Gregersen H, Abildgaard N, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms may influence the efficacy of thalidomide in multiple myeloma. *Int J Cancer*. 2011. Epub 2011/12/06.

42. Ribas C, Colleoni GW, Silva MR, Carregoza MJ, Bordin JO. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunoexpression in the context of adverse standard prognostic factors in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2004;73(5):311-7. Epub 2004/10/02.
43. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, Dewald GW, Bailey RJ, Van Wier SA, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study. *Cancer Res.* 2002;62(3):715-20. Epub 2002/02/07.
44. Hu Y, Chen L, Sun CY, She XM, Ai LS, Qin Y. Clinical significance of chromosomal abnormalities detected by interphase fluorescence in situ hybridization in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Chinese medical journal.* 2011;124(19):2981-5. Epub 2011/11/02.
45. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK.* 2009;23(12):2210-21. Epub 2009/10/03.
46. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(30):4630-4. Epub 2010/07/21.
47. Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2010;95(7):1150-7. Epub 2010/03/12.
48. Nahi H, Sutlu T, Jansson M, Alici E, Gahrton G. Clinical impact of chromosomal aberrations in multiple myeloma. *J Intern Med.* 2011;269(2):137-47. Epub 2010/12/17.
49. Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, Vidriales MB, Montalban MA, Martinez-Lopez J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood.* 2012;119(3):687-91. Epub 2011/12/01.
50. Abe M. Guest editorial: understanding the pathogenesis and

- the evolving treatment paradigm for multiple myeloma in the era of novel agents. *Int J Hematol.* 2011;94(4):307-9. Epub 2011/10/14.
51. Decaux O, Lode L, Minvielle S, Avet-Loiseau H. [Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival]. *Rev Med Interne.* 2007;28(10):677-81. Epub 2007/06/15. Anomalies genetiques dans le myelome: role dans l'oncogenese et implications pronostiques.
52. Roos-Weil D, Moreau P, Avet-Loiseau H, Golmard JL, Kuentz M, Vigouroux S, et al. Impact of genetic abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Haematologica.* 2011;96(10):1504-11. Epub 2011/06/21.
53. Tan D, Teoh G, Lau LC, Lim A, Lim TH, Yap KC, et al. An abnormal nonhyperdiploid karyotype is a significant adverse prognostic factor for multiple myeloma in the bortezomib era. *Am J Hematol.* 2010;85(10):752-6. Epub 2010/08/20.
54. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* 2012;119(9):2100-5. Epub 2012/01/12.
55. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, Kyle RA, Dewald GW, Bailey RJ, et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood.* 2002;99(10):3735-41. Epub 2002/05/03.
56. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood.* 2003;101(11):4569-75. Epub 2003/02/11.
57. Braggio E, Fonseca R. Unraveling the multiple myeloma genome in the next-generation sequencing era: challenges to translating knowledge into the clinic. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):579-81. Epub 2011/11/15.
58. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood.* 2002;100(5):1579-83. Epub 2002/08/15.
59. Trudel S, Stewart AK, Rom E, Wei E, Li ZH, Kotzer S, et al. The inhibitory anti-FGFR3 antibody, PRO-001, is cytotoxic to t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood.* 2006;107(10):4039-46. Epub 2006/02/10.
60. Chang H, Sloan S, Li D, Zhuang L, Yi QL, Chen CI, et al. The t(4;14) is

- associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *British journal of haematology*. 2004;125(1):64-8. Epub 2004/03/16.
61. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*. 2011;117(21):5573-81. Epub 2011/03/29.
62. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood*. 2003;101(4):1520-9. Epub 2002/10/24.
63. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1095-110. Epub 2009/12/04.
64. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood*. 2009;114(3):522-5. Epub 2009/04/01.
65. Inamoto Y, Kurahashi S, Imahashi N, Fukushima N, Adachi T, Kinoshita T, et al. Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2009;84(5):283-6. Epub 2009/04/02.
66. Yang RF, Li CM, Qiu HR, Lu H, Wu HX, Xu JR, et al. [Investigation of 1q21 amplification in patients with multiple myeloma using I-FISH and clg-FISH]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2011;28(6):686-9. Epub 2011/12/14.
67. Klein U, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Raab MS, Seckinger A, et al. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer*. 2011;117(10):2136-44. Epub 2011/04/28.
68. Broyl A, Hose D, Lokhorst H, de Knecht Y, Peeters J, Jauch A, et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. *Blood*. 2010;116(14):2543-53. Epub 2010/06/25.
69. Kumar SK, Uno H, Jacobus SJ, Van Wier SA, Ahmann GJ, Henderson KJ, et al. Impact of gene expression profiling-based risk stratification in patients with myeloma receiving initial

- therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood*. 2011;118(16):4359-62. Epub 2011/08/24.
70. Johnson SK, Heuck CJ, Albino AP, Qu P, Zhang Q, Barlogie B, et al. The use of molecular-based risk stratification and pharmacogenomics for outcome prediction and personalized therapeutic management of multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2011;94(4):321-33. Epub 2011/10/18.
71. Zhou Y, Zhang Q, Stephens O, Heuck CJ, Tian E, Sawyer JR, et al. Prediction of cytogenetic abnormalities with gene expression profiles. *Blood*. 2012. Epub 2012/04/13.
72. Shaughnessy JD, Jr., Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007;109(6):2276-84. Epub 2006/11/16.
73. Meissner T, Seckinger A, Reme T, Hielscher T, Mohler T, Neben K, et al. Gene expression profiling in multiple myeloma--reporting of entities, risk, and targets in clinical routine. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7240-7. Epub 2011/10/12.
74. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011;118(12):3205-11. Epub 2011/07/28.
75. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British journal of haematology*. 2011;154(1):76-103. Epub 2011/04/27.
76. Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wasch R. [Current approaches in multiple myeloma and other cancer-related bone diseases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(20):1057-61. Epub 2012/05/03. Prophylaxe und Therapie beim multiplen Myelom und anderen tumorbedingten Knochenveränderungen.
77. Jiang H, Yi Q, Hou J. Strategic consideration on treatment of multiple myeloma. *Chinese medical journal*. 2011;124(19):2965-8. Epub 2011/11/02.
78. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(9):1125-32. Epub 2011/02/24.
79. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma

2011. *British journal of haematology*. 2011;154(1):32-75. Epub 2011/05/17.
80. Barlogie B, Tricot G, Haessler J, van Rhee F, Cottler-Fox M, Anaissie E, et al. Cytogenetically defined myelodysplasia after melphalan-based autotransplantation for multiple myeloma linked to poor hematopoietic stem-cell mobilization: the Arkansas experience in more than 3,000 patients treated since 1989. *Blood*. 2008;111(1):94-100. Epub 2007/09/27.
81. Jagannath S. New drugs in multiple myeloma and the significance of autologous stem cell transplants. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(3):178-9. Epub 2009/04/29.
82. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-20. Epub 2007/11/03.
83. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*. 2011;118(11):2970-5. Epub 2011/06/22.
84. Du J, Huo J, Shi J, Yuan Z, Zhang C, Fu W, et al. Polymorphisms of nuclear factor-kappaB family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens. *Haematologica*. 2011;96(5):729-37. Epub 2011/01/14.
85. Vangsted A, Klausen TW, Vogel U. Genetic variations in multiple myeloma I: effect on risk of multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2012;88(1):8-30. Epub 2011/09/03.
86. Jacobus SJ, Kumar S, Uno H, Van Wier SA, Ahmann GJ, Henderson KJ, et al. Impact of high-risk classification by FISH: an eastern cooperative oncology group (ECOG) study E4A03. *British journal of haematology*. 2011;155(3):340-8. Epub 2011/09/10.
87. Giralt S. Stem cell transplantation for multiple myeloma: current and future status. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:191-6. Epub 2011/12/14.
88. Trudel S, Li ZH, Wei E, Wiesmann M, Chang H, Chen C, et al. CHIR-258, a novel, multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the potential treatment of t(4;14) multiple myeloma. *Blood*. 2005;105(7):2941-8. Epub 2004/12/16.
89. Hose D, Seckinger A, Jauch A, Reme T, Moreaux J, Bertsch U, et al. The role of fluorescence in situ hybridization and gene expression

profiling in myeloma risk stratification.
Srp Arh Celok Lek. 2011;139 Suppl
2:84-9. Epub 2012/02/23.

90. Anderson KC. New insights into
therapeutic targets in myeloma.
Hematology / the Education Program of
the American Society of Hematology
American Society of Hematology
Education Program. 2011;2011:184-90.
Epub 2011/12/14.