

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

6º ano Profissionalizante

Abordagem do Mieloma Múltiplo em doentes jovens

-

A propósito de um caso clínico

Artigo tipo “*case report*”

Inês Filipa Monteiro Cordeiro Ferro

Porto, ano letivo 2013/2014

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade
do Porto

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano Profissionalizante

Dissertação com vista à atribuição do grau de mestre

Abordagem do Mieloma Múltiplo em doentes jovens

-

A propósito de um caso clínico

Artigo tipo “*case report*”

Estudante: **Inês Filipa Monteiro Cordeiro Ferro**

Nº de aluno: **200804487**

Orientadora: **Drª Maria Alexandra dos Santos Mota da Silva**

Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica

Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar do Porto

Lista de abreviaturas:

ASCT: Transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas;

CLL: Cadeias leves livres;

CXCR4: Recetor da quimiocina C-X-C tipo 4;

Dex: Dexametasona;

DHL: Desidrogenase láctica;

FGF: Fator de crescimento dos fibroblastos;

HDAC: Histona deacetilase;

HIF- α : Fator indutor de hipoxia α ;

IGF: Fator de crescimento insulina-*like*;

IKK/NF- κ B: Cinase I κ B/fator nuclear κ B;

IL-1: Interleucina-1;

IL-6: Interleucina-6;

JAK-STAT3: Ativador da transcrição e transdutor de sinal da cinase Janus;

MAPK: Cinase proteica *Ras-Raf-mitogen-activated*;

MGUS: Gamopatia monoclonal de significado indeterminado;

MIP-1 α : Proteína inflamatória de macrófagos 1 α ;

MM: Mieloma múltiplo;

OPG: Osteoprotegerina;

PDGF: Fator de crescimento derivado das plaquetas;

PI3K-AKT: Cinase-fosfatidilinositol-3-proteína cinase B;

RANK: Recetor ativador do fator nuclear κ -B;

RANKL-OPG: ligando do recetor ativado do fator nuclear κ -B;

Rd: Lenalidomida e dexametasona em baixa dose;

SMM: Mieloma múltiplo indolente;

TGF- β : Fator de crescimento tumoral β ;

TNF- α : Fator de necrose tumoral α ;

VCD: Bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona;

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular;

VLA-4: *Very late antigen-4*;

VRd: Bortezomib, lenalidomida e dexametasona em baixa dose;

VTd: Bortezomib, talidomida e dexametasona;

VTd-PACE: Bortezomib, talidomida, dexametasona, e 4 dias de infusão contínua de cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposido.

Resumo:

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos. A expansão das células neoplásicas, os seus produtos celulares e a própria resposta do hospedeiro conduzem a disfunção orgânica e diversos sintomas sugestivos, contudo inespecíficos. A idade média de diagnóstico corresponde a 63-70 anos, revelando-se incomum em indivíduos com idades inferiores a 40 anos ^[1].

Neste trabalho é apresentado um caso clínico de uma mulher jovem anteriormente saudável a quem foi diagnosticado mieloma múltiplo na sequência da investigação de queixas de fadiga, mialgias e dores ósseas e que apresentou uma evolução dramática após falência de todas as terapêuticas instituídas.

A temática abordada reflete não só a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico como também na escolha da estratégia mais adequada à doença agressiva, principalmente em jovens. O melhor conhecimento da biologia, a incorporação de alterações citogenéticas na estratificação do risco e o aparecimento de novos fármacos contribuíram para o aumento da sobrevivência numa porção significativa destes doentes. Porém, uma sobrevivência de aproximadamente 10 anos não é de modo algum satisfatória no que respeita a doentes jovens, pelo que o tratamento ideal para estes casos é ainda uma realidade distante.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; diagnóstico; tratamento; jovens.

Abstract:

Multiple myeloma represents a malignant neoplasm characterized by a monoclonal proliferation of plasma cells. The tumor, its products and the host response leads to organ dysfunction and suggestive symptoms, however not specific. The median age at diagnosis is 63-70 years, making it uncommon in patients under the age of 40 ^[1].

It is presented the case of a young woman, previously healthy, to which was diagnosed multiple myeloma following the investigation of a clinical presentation of fatigue, myalgia and bone pain that showed dramatic improvements after failure of all therapeutic approaches.

The issue addressed in this case report reflects not only the difficulty in establishing the diagnosis but also in choosing the most adequate therapeutic strategy to aggressive disease, especially in young patients. A better knowledge of the biology, the incorporation of cytogenetic alterations in risk stratification and the emergence of new therapeutic strategies contributed to an increase in survival in a significant number of these patients. However, a survival of about 10 years is by no means satisfactory in respect to younger patients, so, the ideal treatment for these cases is still a distant reality.

Key words: Multiple myeloma; diagnosis; treatment; young.

Introdução:

O diagnóstico de MM requer a presença de proteína-M no soro/urina, identificação de $\geq 10\%$ plasmócitos na medula óssea ou presença de

plasmocitoma na biópsia e, concomitantemente, evidência de envolvimento orgânico relacionado com este distúrbio (tabela I) [2,3,4,5].

Tabela I: Critérios de diagnóstico de MGUS, SMM e MM do *International Myeloma Working Group* [1]

MGUS	Proteína-M sérica (<30g/l) <10% plasmócitos na medula óssea Sem evidência de outra discrasia proliferativa de células B Sem dano tecidual ou orgânico
SMM	Proteína-M sérica (>30g/l) e/ou >10% plasmócitos na medula óssea Sem dano tecidual ou orgânico
MM	Presença de proteína-M sérica ou urinária >10% plasmócitos na medula óssea Plasmócitos clonais na medula óssea ou plasmocitoma Lesão tecidual ou orgânica

Compreende 1% de todas as neoplasias, cerca de 10% das hematológicas e, dentro destas, é a 2ª neoplasia mais comum. A sua incidência anual na Europa é cerca de 6/100 000 [6]. Esta aumenta com a idade, correspondendo a idade média de diagnóstico a 63-70 anos, sendo que apenas 2% dos doentes tem idades inferiores a 40 anos [1]. Predomina no sexo masculino e nos indivíduos de raça negra [7], exibindo uma incidência também superior em países desenvolvidos, decorrente da maior esperança média de vida e à maior vigilância médica.

A sua etiologia permanece desconhecida. Não obstante, numerosos estudos sugerem tratar-se de uma situação multifatorial, implicando fatores genéticos e

ambientais (radiação ionizante, pesticidas ou exposição ocupacional a metais) [4].

Os fatores preponderantes na fisiopatologia do MM incluem instabilidade genómica e interações entre as células tumorais e o microambiente hematopoiético. Esta interação conduz à ativação de vias de sinalização (nomeadamente a MAPK, o JAK-STAT3, a PI3K-AKT, a IKK/NF- κ B, Wnt, Notch, IGF e vias de sinalização de pleiotrofina) que promovem a expansão do clone, estimulação da angiogénese e osteoclastogénese e proteção das células tumorais da apoptose. A interação entre as diferentes vias de sinalização leva à resistência à terapêutica, migração dinâmica e adesão das células de mieloma ao microambiente medular [8]. É hoje

reconhecido que todos os casos de MM são precedidos por uma condição assintomática, a gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou mieloma múltiplo indolente (SMM) [2,3,9]. Contudo, ao contrário da maioria das neoplasias, no MM não se aplica o conceito de deteção precoce porque não existe definição atual de “mieloma precoce”. Por este motivo, os protocolos de tratamento não se adaptam à carga tumoral mas sim à presença de critérios CRAB (tabela II), que

refletem doença substancial, considerada mais difícil de erradicar do que uma carga tumoral baixa [3].

Tabela II: Critérios CRAB [4]

Hipercalemia	Cálcio >11,5mg/dl
Insuficiência renal	Creatinina >2mg/ml
Anemia normocítica normocrômica	Hemoglobina <10g/dl ou >2g/dl abaixo do limite inferior de referência
Lesões ósseas	Radiografia esqueleto

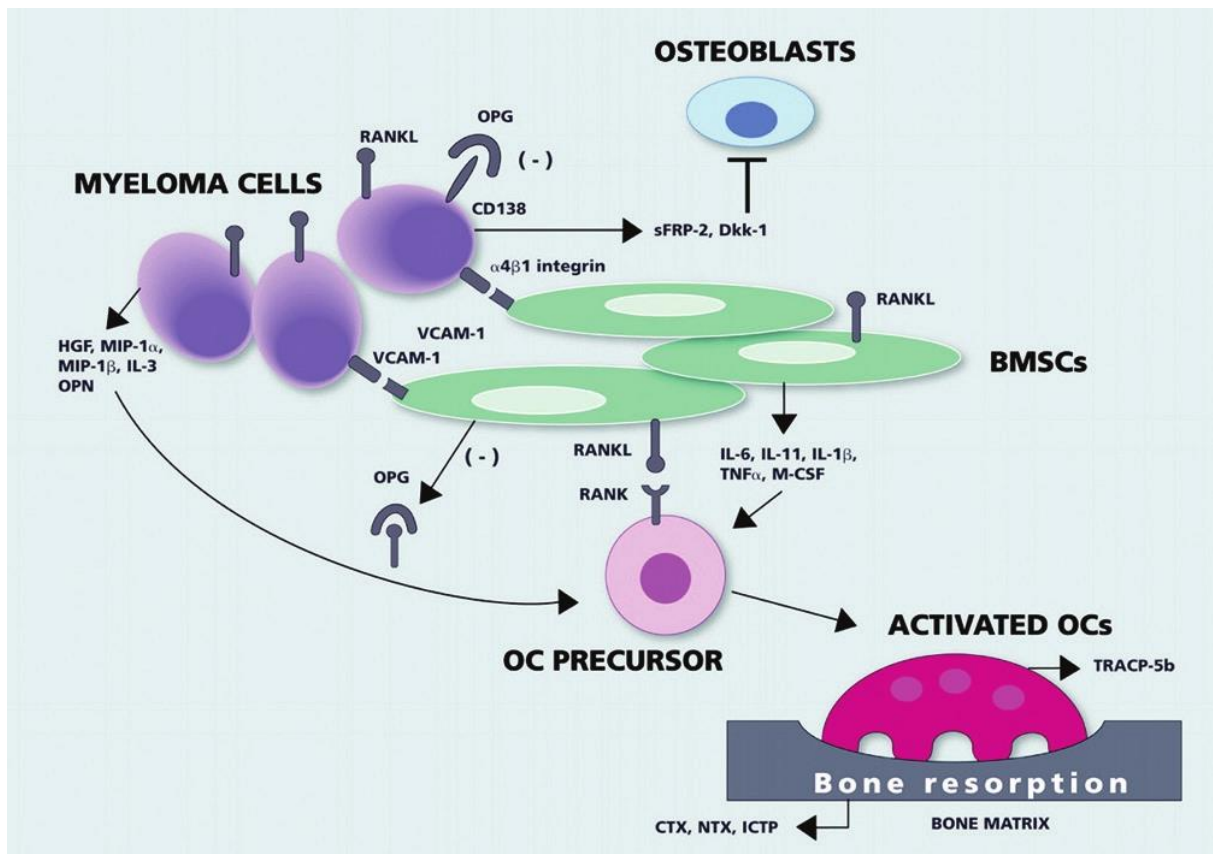


Figura 1: Representação esquemática das ações das células do MM na medula óssea [26].

A principal causa de morbilidade associada ao MM é a doença óssea, decorrente do desequilíbrio na atividade osteoclástica e osteoblástica. Este equilíbrio depende do ajustamento do rácio

RANKL-OPG, sendo que quanto maior for este rácio maior é a atividade osteoclástica em detrimento da atividade osteoblástica. Em doentes com MM, há um aumento da atividade osteoclástica sem compensação

osteoblástica suficiente e consequente destruição óssea. Estas interações diretas conduzem à produção exacerbada de citocinas pelas células do estroma, tais como IL-6, TNF- α , TGF- β , VEGF, e outros fatores que aumentam o crescimento das células tumorais e impedem a apoptose. As células do mieloma produzem fatores ativadores dos osteoclastos (IL-1, TNF- α , TGF- β e VEGF), induzindo as células do estroma e os osteoblastos a aumentar a produção de RANKL e diminuição da produção de OPG. As células do MM aumentam também a produção de MIP-1 α , que leva a uma maior indução da formação osteoclástica e aumento da adesão das células tumorais às estromais. Os osteoclastos secretam metaloproteínas da matriz, TGF, IGF-1, FGF, PDGF e outras proteínas que contribuem para lesões osteolíticas, assim como para a proliferação e sobrevida das células do MM (figura1) [8].

O curso desta doença é altamente variável e o seu comportamento clínico marcadamente heterogéneo [9]. O prognóstico depende de diversos fatores, tanto dependentes do hospedeiro, como idade, *performance status* e comorbilidades, como do próprio tumor,

como o estadiamento, a sua agressividade e resposta terapêutica [2].

A idade é um forte fator prognóstico independente no MM [10]. Em primeiro lugar, doentes mais novos não apresentam uma doença característica [11], o que dificulta o diagnóstico. Contudo, apresentam estadios ISS significativamente inferiores, exibem um *performance status* mais favorável e têm menor grau de envolvimento orgânico [11]. A análise do impacto prognóstico da idade feita pelo estudo IFM mostrou uma relação linear no risco de morte, com um aumento de 22% a cada 10 anos [10]. Assim, apurou-se que a sobrevida ajustada à idade é significativamente superior em doentes mais jovens (<50 anos), quer estejam sob quimioterapia convencional quer sob quimioterapia de alta dose [11], e é inferior em doentes com idades superiores a 66 anos e ainda menor em idades superiores a 75 anos [10].

O *performance status* é outro fator a ter em consideração e é-nos dado pela aplicação da escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (tabela III), que indica a capacidade funcional aquando do diagnóstico.

Tabela III: *Performance scale* da Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

<i>Performance status</i>	Definição
0	Sem restrições nas atividades que realizava previamente
1	Atividade física extenuante restrita; capaz de realizar tarefas leves ou de natureza sedentária
2	Capaz para cuidar de si, mas incapaz de realizar outras tarefas. Deambula >50% das horas de vigília
3	Limitado nas atividades de cuidado ao próprio. Confinado à cama ou cadeirão >50% das horas de vigília
4	Incapacidade total. Incapaz de cuidar do próprio ou outra atividade. Completamente confinado à cama ou cadeirão

Como é uma doença heterogénea, criaram-se formas de estratificação que permitem estimar a sobrevida, como o Sistema de Estadiamento de Durie-Salmon (DSS) (tabela IV) e o recentemente introduzido *International Staging System* (ISS) (tabela V).

O ISS é o sistema de estadiamento mais utilizado, já que é reprodutível para todas as faixas etárias e para doentes tratados quer com quimioterapia convencional quer com terapia de alta dose/transplante autólogo de células hematopoiéticas progenitoras.

Tabela IV: Estadiamento segundo o sistema de estadiamento de Durie-Salmon (DSS) [4]

Estadio I	Cálcio <12mg/dl, hemoglobina >10g/dl, componente-M presente com IgG<5g/dl, IgA <3g/dl e ausência de lesões líticas
Estadio II	Sem critérios para estadio I ou III
Estadio III	Cálcio >12mg/dl, hemoglobina <10g/dl, componente-M presente com IgG>7g/dl, IgA >5g/dl e múltiplas lesões líticas

Ao estadiamento numérico pode ser adicionada a letra A ou B caso a creatinina seja <2mg/100ml ou >2mg/dl, respetivamente.

Tabela V: Estadiamento segundo o *International Staging System* (ISS) [1]

Estadio	Características	Sobrevida média
Estadio I	β 2-microglobulina <3,5mg/l e albumina \geq 3,5g/dl	62 meses
Estadio II	Sem critérios para estadio I ou III	44 meses
Estadio III	β 2-microglobulina \geq 5,5mg/l	29 meses

Estes dois sistemas dão-nos informação prognóstica, contudo não são úteis para a decisão terapêutica [2]. Portanto, desenvolveu-se um modelo de

estratificação de risco que se baseia em alterações citogenéticas para determinar a agressividade da doença (tabela VI).

Tabela VI: Classificação mSMART (*Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy*) [2]

Risco	Alterações citogenéticas
Standard	Hiperdiploidias t(11;14) t(6;14)
Intermédio	t(4;14)
Alto	Deleção 17p t(14;16) t(14;20) Expressão de genes de alto risco

Esta permite tanto o aconselhamento como o a tomada de decisão sobre a terapêutica mais adequada [2,9,12]. A frequência de anomalias citogenéticas é semelhante independentemente da idade [11]. Doentes que tenham um risco standard têm uma sobrevida global média de 6-7 anos, enquanto que doentes de alto risco tem uma sobrevida global média de 2-3 anos ou inferior, independentemente de terem sido ou não submetidos a transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas [2]. Assim, o prognóstico é predominantemente baseado no ISS e nas anomalias cromossómicas (tabela VII).

Tabela VII: Implicação terapêutica dos fatores de prognóstico no MM segundo as recomendações da *European Myeloma Network* [3]

	Risco standard	Alto risco	Implicações terapêuticas
Fatores do hospedeiro	ECOG 0-2 Função renal normal Sem disfunção orgânica	ECOG 3-4 Insuficiência renal (creatinina >2,0) Outro envolvimento de órgão Idade avançada	Doentes classificados como de alto risco tipicamente necessitam de diminuir a intensidade do tratamento
Carga tumoral	DSS I + II	DSS III	Limitada; Alguns doentes em estadio I não necessitam de tratamento, apenas de radioterapia (lesões ósseas solitárias)
Biologia tumoral (agressividade)	Hiperdiploidias, t(11;14), t(6;14) ISS I + II	Deleção 17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), expressão de genes de alto risco ISS III DHL elevado Taxa de proliferação de plasmócitos elevada Doença extramedular	O tratamento de doentes de alto risco permanece insatisfatória, contudo, o bortezomib parece ultrapassar algumas características de alto risco

A resposta terapêutica é outro fator prognóstico importante e é avaliada usando os critérios uniformes de resposta do IMWG (*International Myeloma Working Group*), recentemente atualizados com novos graus de resposta ajustadas às melhorias significativas nos últimos 5 anos

pelo uso de novos esquemas terapêuticos [9]. Existem 6 subcategorias de resposta: Resposta completa (RC) molecular, RC imunofenotípica, RC “stringent”, RC, muito boa resposta parcial (VGPR) e resposta parcial (RP) (tabela VIII) [9].

Tabela VIII: Critérios de resposta ao tratamento segundo o IMWG [9]

Subcategoria de resposta	Critérios
RC molecular	RC + PCR alelo específico negativo.
RC imunifênótipica	RC rigorosa + ausência de plasmócitos fenotipicamente aberrantes na medula óssea.
RC stringent	RC + ratio CLL normal e ausência de plasmócitos clonais na imunohistoquímica ou 2-4 cores na citometria de fluxo.
RC	Imunofixação negativa no soro e urina, ausência de plasmocitomas nos tecidos moles e $\leq 5\%$ de plasmócitos na medula óssea.
VGPR	Proteína-M detetável no soro e urina mas não na eletroforese ou redução $\geq 90\%$ da proteína-M sérica + proteína-M urinária $< 100\text{mg}/24\text{h}$.
RP	Redução da proteína-M sérica de $\geq 50\%$ e redução da proteína-M urinária $\geq 90\%$ ou $< 200\text{mg}/24\text{h}$. Se a proteína-M no soro ou urina não for mensurável, o critério anterior pode ser substituído por uma diferença $\geq 50\%$ nos níveis de CLL. Se a proteína-M no soro ou urina não for mensurável, bem como as CLL, é necessária uma redução $\geq 50\%$ dos plasmócitos, sendo que inicialmente a % de plasmócitos na medula óssea seria $\geq 30\%$. Adicionalmente ao já descrito, é necessária a redução de $\geq 50\%$ do tamanho dos plasmocitomas dos tecidos moles, se presentes no início.

10% dos doentes tem progressão lenta do MM durante anos, requerendo tratamento anti-mieloma exclusivamente quando sintomáticos. Recomenda-se vigilância clínica aos assintomáticos, já que a quimioterapia convencional nesta fase não mostrou qualquer impacto na sobrevida global [5,9,13]. A escolha do

tratamento mais adequado depende da estratificação do risco e da sua elegibilidade para receber um regime de indução de alta dose (geralmente 2-4 ciclos) seguido de transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (ASCT) [2,4]. O regime de indução inclui inibidores dos proteossomas,

imunomoduladores e corticoides em diferentes combinações conforme a classificação do risco. São candidatos a este esquema doentes com idades inferiores a 65 anos, com doença ativa e ausência de comorbilidades significativas [9]. O ASCT deve ser oferecido a todos os doentes candidatos, uma vez que melhora a sobrevida global média em cerca de 12 meses. Contudo, a altura em que é feito é hoje discutível, uma vez que a sobrevida global não é afetada quer o ASCT seja feito logo após indução quer seja feito na altura da primeira recidiva [2]. O transplante em

tandem deve ser reservado a doentes que não atinjam pelo menor VGPR após o primeiro transplante. O papel do alotransplante em recém-diagnosticados permanece investigacional [5]. Não é claro que se deva fazer terapêutica sistemática de manutenção, mas os resultados obtidos em estudos devem ser discutidos com o doente, assim como explicação dos prós e contras de uma terapia de manutenção vs. tratamento na altura da recidiva [2]. A abordagem terapêutica ao doente recém-diagnosticado candidato e não candidato a transplante é esquematizada na figura 2.

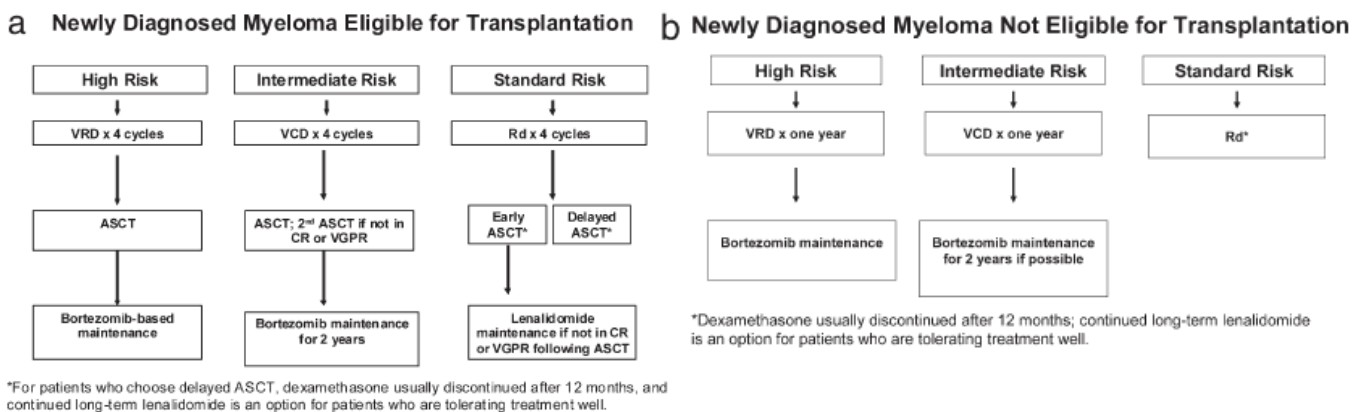


Figura 2: Abordagem terapêutica ao doente recém-diagnosticado com MM candidatos a transplante (A) e não candidatos a transplante (B) [2].

O tratamento de suporte é tão importante quanto o tratamento do mieloma em si (tabela IX). Relativamente à doença óssea, esta implica controlo da dor, da hipercalemia, prevenção de fraturas patológicas e síndrome de compressão medular. Para o controlo da dor, é importante uma analgesia adequada, utilizando opióides se necessário, bem como uso de bifosfonatos ou terapêuticas

não farmacológicas, como radioterapia ou cirurgia [4]. Os bifosfonatos tem um papel fundamental, devendo ser implementados em todos os doentes sob tratamento anti-mieloma independentemente da presença de lesões osteolíticas na radiografia [14]. Podem contrariar a progressão da doença óssea, diminuindo a reabsorção óssea osteoclástica e, conseqüentemente as complicações ósseas, possuindo também

alguns efeitos anti-tumorais. Os bifosfonatos são geralmente bem tolerados, contudo uma minoria de doentes desenvolve osteonecrose da mandíbula pelo uso prolongado, pelo que é essencial a avaliação por estomatologia previamente (tabela X). Embora o ácido zoledrónico, pamidronato ou clodronato reduzam a doença óssea e controlem a dor, o primeiro está associado a aumento da sobrevida em

doentes recém-diagnosticados com doença óssea e têm uma redução da doença óssea superior ao clodronato [14]. Se as queixas dolorosas permanecerem, podemos optar por radioterapia local de baixa dose (até 30Gy) como paliativo, tal como em algumas fraturas patológicas ou síndrome compressivo se deve considerar cirurgia ortopédica [14].

Tabela IX: Tratamento de suporte em doentes com MM [4]

Lesões ósseas
- Bifosfonatos
- Vertebroplastia ou quifoplastia
- Radioterapia
- Fixação ortopédica
Hipercalemia
- Fluidoterapia endovenosa
- Bifosfonatos
- Calcitonina
- Nitrato de gálio
Anemia (se sintomática)
- Eritropoietina ou transfusão
Infeção
- Imunoglobulinas ev em infeções severas repetitivas
- Profilaxia anti-viral (aciclovir) durante tratamento com bortezomib
Hiperviscosidade
- Plasmaferese indicada se sintomas de hiperviscosidade ou insuficiência renal severa devido a CLL elevadas
Profilaxia de tromboembolismo (em terapia com imunomoduladores)
- Aspirina em baixa dose
- Anticoagulantes

Tabela X: Recomendações para o uso de bifosfonatos no MM ^[14]

Fator	Recomendações
Doentes	Doentes recém-diagnosticados com MM sob tratamento anti-mieloma (independentemente da presença de lesões osteolíticas)
Administração	Endovenosa
Duração/frequência	Mensalmente durante a terapia inicial e continuada em doentes sem remissão Passados 2 anos, descontinuar se RC ou VGPR; continuar se \leq RP
Monitorização	Creatinina mensal
Opções	Ácido zoledrónico (1ª opção) Pamidronato (2ª opção) Clodronato (apenas em doentes que não se podem deslocar ao hospital, com incapacidades severas ou contra-indicações para a toma de ácido zoledrónico ou pamidronato)

Apesar dos enormes avanços na abordagem ao doente com MM, esta doença permanece incurável e a generalidade dos doentes, por fim, terá progressão da doença ou tornar-se-á refratário, necessitando de quimioterapia de resgate. É neste contexto que será apresentado um caso clínico específico, bem como a posterior discussão da melhor abordagem neste cenário específico.

Apresentação do caso clínico:

M.A.A.F.C.V., sexo feminino, 41 anos de idade, caucasiana, autónoma, sem antecedentes patológicos relevantes ou medicação habitual, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Geral de Santo António a 21/03/2011 por queixas de astenia e dores musculoesqueléticas generalizadas. A sintomatologia teve início há mais de 3 meses, acometendo inicialmente a região cervical e escapular, acompanhada de mialgias esporádicas. Em Janeiro, verificou-se agravamento das

queixas álgicas, com atingimento predominante da articulação coxo-femural direita, condicionando dificuldades na marcha. Posteriormente, surgiu dor na articulação coxo-femural esquerda e região lombar. A dor tinha características em moedeira, de intensidade moderada a grave, sem predomínio diurno ou noturno, constantes, agravadas pelo movimento, sem alívio com o repouso, de agravamento progressivo, acabando por interferir com as atividades da vida diária. Nos 15 dias prévios à vinda ao SU, ocorre agravamento marcado da astenia e queixas álgicas ao nível coxo-femural, que impedem a deambulação e condicionam incapacidade total para as atividades da vida diária. Não apresentou alívio sintomático com a medicação até então prescrita pelo Médico Assistente (paracetamol+tiocolquicosido, pídolato de magnésio, ciclobenzaprina, pregabalina, tramadol+paracetamol ou prednisolona). Negou náuseas, vômitos, perda de peso, alterações esfíncterianas,

cefaleias, febre, tosse, dispneia, alterações genito-urinárias ou gastro-intestinais. Os antecedentes familiares eram irrelevantes neste contexto clínico.

Ao exame objetivo, a marcha era possível sem apoio, com base normal, limitada pelas dores osteoarticulares. As articulações distais não evidenciavam sinais inflamatórios, e a força muscular dos membros inferiores foi avaliada em grau II/V. Sem outras alterações de relevo.

Analicamente, apresentava hemograma com ligeira leucocitose ($12,2 \times 10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($5,85 \times 10^3/\mu\text{L}$) e linfócitos ($2,17 \times 10^3/\mu\text{L}$) normais, sem anemia (hemoglobina 12,3g/dl) ou trombocitopenia (plaquetas $205 \times 10^3/\mu\text{l}$). Função renal preservada (creatinina 0,78mg/dl). A radiografia da bacia mostrou várias lesões líticas dispersas. A TC da bacia revelou área lítica extensa no colo de fémur esquerdo. Foi, portanto, avaliada pela Ortopedia que ponderou necessidade de profilaxia de fratura do fémur, com encavilhamento.

Em face do quadro exposto, foram consideradas algumas hipóteses de diagnóstico, nomeadamente uma neoplasia metastizada ou discrasia de células plasmáticas, sendo a doente internada para investigação no Serviço de Medicina do Hospital, onde permaneceu desde 22/03/2011 a 13/04/2011. Durante esse período, foi possível excluir doença metastática pelos marcadores tumorais, que se encontravam dentro dos valores de referência (CA125: 17,6U/ml; CA19.9:

<0,6U/ml). Proteínas totais séricas diminuídas (4,93g/dl). Eletroforese das proteínas séricas mostrou albumina de 2,9g/dl e presença de proteína monoclonal (0,1g/dl; 1,10%). Proteínas totais urinárias elevadas (0,39 g/l), eletroforese das proteínas urinárias com predomínio gama (72,1%) e redução dos restantes parâmetros. Cadeias leves de imunoglobulinas κ urinárias de 20,5mg/dl. A eletroimunofixação (tanto sérica como urinária), mostrou uma banda com características monoclonais correspondente a eliminação de cadeias leves κ . CLL no soro com predomínio κ (15,60mg/dl) e relação κ/λ aumentada (82,11). Sem hipercalcemia (cálcio total 2,32mmol/l). O estudo da medula óssea revelou 44,8% de plasmócitos, a biópsia com imunohistoquímica mostrou negatividade das células neoplásicas para citoqueratinas, CD99 e proteína S100, revelando plasmocitoma pouco diferenciado e na radiografia do esqueleto observam-se lesões ósseas líticas na calote craniana, C2, bacia e fémur, com evidência de fratura do colo femoral esquerdo. Citogenética ao diagnóstico sem alterações de mau prognóstico. β 2-microglobulina de 1926ng/ml.

Assim, foi assumido o diagnóstico de MM de cadeias leve κ em Abril de 2011, qualificado como ISS-II e DSS-IIA, com *performance status* classificado como ECOG-1.

Foi, então, submetida a encavilhamento da diáfise, cabeça e colo

fémur esquerdo a 29/03/2011, e iniciou tratamento no dia 12/04/2011 com 5 ciclos de VD (Bortezomib 1,9mg endovenoso associado a dexametasona 20mg) após pulso inicial isolado de dexametasona, esquema que continuou posteriormente em regime de hospital de dia até Julho de 2011. Concomitantemente, fez bifosfonatos e analgesia com morfina (MST10[®] 100mg 1comprimido de 12/12horas e Sevredol[®] 1comprimido em SOS caso mantenha dor), tendo sido alcançada resposta completa (RC) segundo os critérios da IMWG. Em 19/10/2011 fez o primeiro transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas, seguido de um segundo em 19/04/2012 após regime de condicionamento com melfalano, com evidência de RC.

Manteve-se estável durante cerca de 1 ano, e em Maio de 2013 apresenta sinais de progressão da doença: dores ósseas generalizadas não controladas e astenia, com 1 mês de evolução. Apresentava anemia (hemoglobina 9,3g/dl), trombocitopenia (plaquetas $37 \times 10^3/\mu\text{l}$) e 23% de plasmócitos no sangue periférico - leucemia de plasmócitos. Mielograma com 54% de plasmócitos. A análise citogenética (FISH) detetou a presença de t(4;14) e del13q34. Sem insuficiência renal ou lesões líticas de novo. Foi submetida a esquema agressivo de quimioterapia com VTD-PACE (Bortezomib, talidomida, dexametasona, e 4 dias de infusão contínua de cisplatina,

doxorubicina, ciclofosfamida e etoposido), concluindo 2 ciclos (de 05/06/2013 a 05/08/2013). Alcançou, novamente, RC.

Submetida a alotransplante de células progenitoras hematopoiéticas a partir de dador familiar (irmão HLA-idêntico 10/10) em 26/09/2013 após regime de condicionamento de intensidade reduzida com fludarabina e busulfano.

Embora clinicamente assintomática, 4 meses após o alotransplante foi detetada novamente progressão da doença com reaparecimento de pico monoclonal, pelo que suspendeu a imunossupressão (ciclosporina) a 17/03/2014. Provável desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro hepática, mas sem evidência de efeito *graft vs mieloma*.

Desde Abril de 2014 com progressão franca da doença, caracterizada por agravamento da sintomatologia algica e da astenia, com elevações do pico monoclonal κ na urina (2092mg/24horas), plasmocitose medular (63% de plasmócitos), dor óssea, anemia (hemoglobina 8,9g/dl) e trombocitopenia (plaquetas $39 \times 10^3/\mu\text{l}$). À radiografia do esqueleto identificam-se diversas áreas de lesões líticas, nomeadamente na calote craniana, acetábulo esquerdo e região proximal de ambos os úmeros.

Discussão:

O desafio deste caso clínico consiste na decisão da melhor abordagem terapêutica perante uma progressão

acelerada, tentando aumentar a sobrevivência destes doentes.

A nossa doente é classificada como sendo de risco intermédio segundo a classificação mSMART e alto risco segundo a *European Myeloma Network*. À luz dos conhecimentos atuais, cumpriu a estratégia adequada, já que se verificou resposta completa com o esquema a que foi sujeita.

A maioria dos doentes com MM que sobrevive ao tratamento inicial eventualmente recidiva e, a cada regime terapêutico instituído, a duração e qualidade da resposta vai diminuindo [2,15]. A escolha da terapêutica em situações de progressão depende da: estratificação do risco, terapêuticas preconizadas anteriormente e duração da resposta terapêutica [15]. As opções que podemos oferecer incluem transplante de células progenitoras hematopoiéticas, um novo curso da quimioterapia inicial, outros fármacos ou inclusão num ensaio clínico com novos regimes farmacológico, cuja participação deve ser oferecida sempre que possível, já que a melhor abordagem terapêutica é ainda desconhecida [15]. Caso o doente recuse a participação ou não existam ensaios clínicos a decorrer, a terapêutica é escolhida parcialmente com base na sua elegibilidade para transplante, nos agentes farmacológicos anteriormente utilizados, na resposta obtida, efeitos laterais e comorbilidades [9,15].

A pedra basilar do tratamento atual dos doentes em progressão ou refratários

ao tratamento inclui o uso dos novos agentes talidomida, lenalidomida e bortezomib [16]. Todos têm atividade quando usados isoladamente, mas as suas taxas de resposta são superiores se associados a outros agentes ativos, como a dexametasona. A escolha do regime deve ponderar as potenciais respostas favoráveis e a possibilidade de maior toxicidade, adaptando conforme a necessidade clínica [15]. Portanto, enquanto que em doentes apenas com progressão analítica basta a combinação de dois fármacos, em doentes com progressão franca e dano de órgãos-alvo pode ser necessária a combinação de 3 ou mais fármacos para o controlo da doença [15].

De acordo com estudos de fase III, a lenalidomida e o bortezomib aumentaram a sobrevivência pós-progressão e são ativos em doentes que anteriormente receberam novos agentes [16]. A lenalidomida tem atividade em doentes previamente tratados com talidomida ou bortezomib e, juntamente com dexametasona, está associada a uma taxa de resposta global de 60% e um período até progressão de 11 meses [15]. O bortezomib, isolado ou associado a quimioterapia, é ativo em doentes pré-tratados com talidomida ou lenalidomida, uma vez que tem um mecanismo de ação distinto [15,16]. Aproximadamente 1/3 dos doentes com recidiva da doença vão responder ao uso isolado de bortezomib [2]. As taxas de resposta global isoladamente e em combinação com dexametasona são,

respetivamente, 30% e 65%. O estudo DOXIL-MMY-3001 (fase III) demonstrou que o uso de bortezomib com doxorubicina leva a um maior período de tempo até progressão (9,3 meses), taxas de sobrevida superiores aos 15 meses (76%) e maior duração média de resposta (10,2 meses) [2,15]. Com base nestes resultados, a doxorubicina parece ter uma atividade modesta na doença progressiva, e pode ser considerada como opção de tratamento neste grupo de doentes [2]. Em doentes previamente tratados com bortezomib, podemos utilizar qualquer um dos dois imunomoduladores. Embora a talidomida tenha sido o primeiro imunomodulador a demonstrar eficácia no mieloma, a lenalidomida e pomalidomida são mais efetivas e seguras, com menores taxas de neuropatia [15].

A combinação destes novos agentes mostrou-se sinérgica, podendo superar a resistência aos fármacos [16]. Como alternativa à substituição por um novo regime farmacológico, podemos apenas adicionar um novo agente ao regime prévio (exemplo: num doente anteriormente tratado com bortezomib e dexametasona cuja doença progrediu, podemos adicionar talidomida). Doentes cuja doença progrida apesar do uso dos imunomoduladores e bortezomib, são candidatos a carfilzomib ou combinação de diversos fármacos [15].

Carfilzomib é um inibidor dos proteossomas seletivo, que provoca uma inibição sustentada e com menores efeitos

laterais relativamente ao bortezomib [17]. Isoladamente, revelou respostas sustentadas e duradouras em ensaios clínicos e já foi aprovada nos EUA para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo recidivante e refratário em doentes previamente tratados com lenalidomida e bortezomib [2,17]. Como tem um perfil de segurança favorável, é particularmente útil em combinação com outros agentes. Um estudo de fase II (PX-171-033-A1) que usou carfilzomib isolado, sendo 80% dos doentes refratários a terapêutica com lenalidomida e bortezomib, demonstrou taxas de resposta global de 24% e duração média da resposta de 7,8 meses [17].

Em recidivas mais agressivas pode ser necessário tratamento de combinação com diversos agentes, tais como os esquemas VCD (bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona), VTD (bortezomib, talidomida e dexametasona), VRd (bortezomib, lenalidomida e dexametasona) ou VTD-PACE (Bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposido), tal como fez esta doente [2].

A duração da terapêutica ainda não está definida e em alguns regimes, nomeadamente os que incluem bortezomib ou agentes alquilantes, pode ser aceitável parar o tratamento assim que se atinja um *plateau* estável, minimizando os riscos de toxicidade grave [2].

Nesta doente, houve um período de cerca de 1 ano desde o transplante autólogo até ocorrer progressão agressiva

da doença com leucemia de plasmócitos. Faz novo tratamento quimioterápico, com transplante alogénico 4 meses depois. Contudo, passados 4 meses verifica-se novamente progressão, sendo que em 3 meses esta torna-se francamente notória. Embora esta doente seja jovem e tenha feito as terapêuticas recomendadas para estas idades (já de si mais agressivas), o resultado final foi medíocre, estando prevista uma sobrevida restante muito curta, contrariamente ao esperado segundo o estudo IFM, que nos diz que idades mais jovens (<66 anos) tem melhor prognóstico quando comparadas com as idades mais avançadas. Será que a biologia do MM nestes doentes jovens difere da observada em idades típicas, condicionando-lhes um pior prognóstico? Haverá uma nova classe de fármacos que poderá alterar a biologia desta doença ou ultrapassar a refratariedade? Atendendo que ela já fez alotransplante, há outros alvos terapêuticos a considerar, maioria dos quais se encontra ainda em investigação.

O melhor conhecimento da biologia desta neoplasia permitiu a investigação de novas classes de fármacos que demonstraram um papel promissor em doentes com recidiva ou doença refratária. Incluem imunomoduladores (pomalidomida), inibidores dos proteossomas (MLN-9708 ou oprozomib), moduladores da transdução (perifosina), anticorpos monoclonais (elotuzumab, daratumumab ou siltuximab)), inibidores da

histona deacetilase (panabinostat, vorinostat ou rocilinostat) ou agentes cujo alvo é o microambiente medular [2,18]. Embora os resultados recentes sejam promissores, a atividade destes agentes isoladamente é limitada, mas é substancialmente aumentada quando combinados com os fármacos usados na quimioterapia tradicional [19].

A pomalidomida é um novo fármaco imunomodulador que exhibe atividade anti-mieloma mais potente e segurança similar à lenalidomida ou talidomida e demonstrou ter atividade em doentes em progressão ou refratários, quer isoladamente quer em combinação com dexametasona em baixa dose (taxas de resposta de 60% em doentes em progressão, 30% em doentes refratários a lenalidomida e 25% em doentes refratários tanto a lenalidomida como a bortezomib) [2,15,20].

O MLN-9708 é um inibidor dos proteossomas de 2ª geração que mostrou efeitos promissores em estudos *in vivo* tanto na doença progressiva como em recém-diagnosticados [2,8]. Foram feitos dois ensaios clínicos de fase I com uso deste fármaco isoladamente em doentes em recidiva/refratários e um ensaio clínico de fase I onde foi usado em combinação com lenalidomida e dexametasona em recém-diagnosticados. Nos estudos feitos em doentes em recidiva/refratários, demonstrou-se estabilização da doença por 12,9 meses em 61% dos doentes e 9,5 meses em 45% dos doentes. Os efeitos adversos mais relatados foram fadiga,

náuseas, trombocitopenia e neutropenia. A terapêutica de combinação demonstrou resultados superiores a RP em todos os doentes e superior a VGPR em 60% dos doentes. Estes resultados são encorajadores pela possibilidade de uma terapêutica de indução tripla via oral e de eficácia elevada em doentes recém-diagnosticados [21]. Outro inibidor dos proteossomas em estudo é o oprozomib, que mostrou induzir apoptose em células do mieloma resistentes a bortezomib *in vitro* e reduzir significativamente o crescimento tumoral e prolongar a sobrevida em modelos usando xenotransplantes. A sua atividade anti-mieloma é potenciada quando associada a bortezomib, lenalidomida e dexametasona ou um inibidor da histona deacetilase. Num estudo de fase I em doentes em recidiva, este mostrou um perfil de segurança aceitável e níveis de inibição >80%, quando administrado durante 5 dias a cada 2 semanas. Os efeitos adversos mais frequentes foram náusea, vômito e diarreia [21].

A perifosina é um inibidor da via PI3K/AKT/mTOR, que é fundamental ao crescimento e sobrevida do tumor. Interfere com múltiplas vias de sinalização, inibindo-as e promovendo apoptose das células de mieloma. Estudos pré-clínicos mostraram que esta aumenta os efeitos citotóxicos da dexametasona, doxorubicina, melfalano e bortezomib. Um estudo multicêntrico de fase I/II revelou que o uso de perifosina e dexametasona tem atividade em doença

recidivante/refratária, com uma taxa global de resposta de 41% [19].

Os anticorpos monoclonais podem ter como alvos as células tumorais, a interação das células do mieloma com as células estromais da medula óssea ou os componentes do microambiente da medula óssea [22]. O daratumumab (anticorpo monoclonal anti-CD38) é o primeiro anticorpo com atividade clínica como agente isolado no MM [23]. As células do MM expressam níveis elevados de CD38, e a sua função biológica inclui adesão mediada por recetor, transdução de sinal e regulação da mobilização do cálcio intracelular [22]. O elotuzumab (anticorpo anti-CS1) inibe a ligação das células do mielomas às estromais da medula óssea significativamente [22]. A combinação de elotuzumab, lenalidomida e dexametasona mostrou resultados promissores no contexto de progressão/doença refratária [23]. A IL-6 tem um papel *major* no crescimento, sobrevida do MM e resistência a fármacos. O siltuximab (anticorpo anti-IL-6) demonstrou atividade anti-mieloma promissora em combinação com bortezomib, dexametasona e melfalano em estudos pré-clínicos. A combinação deste fármaco com os fármacos quimioterápicos aumenta os níveis de apoptose tumoral [22].

Os inibidores da histona deacetilase (inibidores HDAC) promovem a diferenciação, param o ciclo celular e a angiogénese e induzem apoptose das células tumorais. O panobinostat tem

atividade inibitória potente a baixas concentrações, atuando em todas as classes de HDAC. O estudo de fase III (PANORAMA1) feito em doentes em progressão/refratários associou panobinostat a bortezomib, mostrando atividade nestes doentes, sem efeitos adversos inesperados. A combinação tripla de panobinostat, dexametasona e bortezomib ou lenalidomida mostrou igualmente um perfil semelhante e efeito sinérgico no mieloma via redução da carga do tumor, inibição da progressão da doença e preservação da integridade óssea. O vorinostat age igualmente sobre todas as classes de HDAC, causando alterações moleculares e apoptose nas células do mieloma, mesmo nas resistentes a quimioterapia convencional, bem como redução da produção de IL-6 pelas células do estroma da medula óssea. Concomitantemente, eleva a atividade de outros agentes pró-apoptóticos, tais como a dexametasona, talidomida, lenalidomida ou pomalidomida. Um estudo de fase I com combinação de vorinostat com lenalidomida, bortezomib e dexametasona mostrou eficácia, com uma taxa de resposta global de 52% e de remissão completa de 28%. O rocilinoestat tem como alvo o sistema de degradação da *aggresomal protein*. Verificou-se uma atividade sinérgica em estudos *in vitro* e *in vivo*, quando o alvo compreende a inibição dos proteossomas e a inibição da degradação da *aggresomal protein* (rocilinoestat com bortezomib). Esta

combinação mostrou ter um potencial benefício em doentes com MM e doença óssea ^[19].

O impacto dos fatores do microambiente medular no MM, tais como hipoxia, angiogénese e interações entre células do MM/células estromais medulares revelaram-se importantes para a melhor compreensão da progressão da doença e desenvolvimento de resistência, e, por isso, foram incorporadas em novas abordagens terapêuticas. Estudos indicam que a hipoxia (induzida pelas células do MM por expressão aumentada de HIF- α) contribui para a progressão e desenvolvimento de resistência aos fármacos. A inibição da HIF- α bloqueia a angiogénese, reduz a carga tumoral e destruição óssea *in vivo*, tornando-o um potencial alvo terapêutico ^[19]. O processo de angiogénese tem um papel importante na progressão tumoral e provém do desequilíbrio entre VEGF e FGF (aumento dos fatores proangiogénicos e diminuição dos antiangiogénicos). A VEGF está aumentada no MM, sendo a sua inibição outro potencial alvo terapêutico. Contudo, os resultados de testes que usaram esta estratégia foram decepcionantes, sem evidência de resposta em doentes com MM recidivante. A resistência a fármacos também pode advir das interações na adesão das células do mieloma e medula óssea, que se pensa ser o principal mecanismo de escape do mieloma à citotoxicidade induzida pelos fármacos. As integrinas VLA-4 e $\alpha 4\beta 1$ são críticas na

indução desta resistência, mas mostrou-se que o bortezomib potencia os efeitos dos outros agentes farmacológicos já que ultrapassa esta resistência, contribuindo para uma possível melhoria dos resultados terapêuticos. Existem outros agentes responsáveis pela adesão das células do MM que podem ser inibidas por outros fármacos, tais como o bivatuzumab associado a mertansine (um potente agente anti-microtúbulos). O ADM3100 é um antagonista das CXCR4 (promove migração tumoral) e promove o bloqueio das interações das células do mieloma com o microambiente, aumentando a sensibilidade à terapêutica. Um estudo de fase I que usou a combinação de bortezomib e plerixafor enquanto quimiossensibilizantes em doentes recidivantes/refractários mostrou que esta combinação é bem tolerada e promove a separação das células do mieloma das células estromais, aumentando a quimiossensibilidade [19].

Conclusão:

O MM permanece uma doença incurável uma vez que a maioria dos doentes eventualmente recidiva ou se torna refratário aos tratamentos [24]. O melhor conhecimento dos mecanismos biológicos responsáveis pela progressão e resistência farmacológica levou ao desenvolvimento de novos e promissores agentes farmacológicos [18].

O uso de novos fármacos cujo alvo terapêutico envolve a sinalização celular ou

microambiente medular predizem resultados favoráveis quer isoladamente quer em combinação em casos de doença progressiva/refratária. Embora tenham mostrado melhorias, é necessário um melhor conhecimento dos complexos mecanismos de resistência a fármacos, nomeadamente em doentes jovens. Perante as taxas elevadas de resposta obtidas e à evolução terapêutica nos últimos 10 anos, conseguiu-se alcançar um aumento da sobrevida global. Contudo, o curso da doença permanece variável, havendo doentes com sobrevidas de 10-15 anos e outros que sucumbem a doença altamente refratária em meses [13,25].

Há, assim, um longo caminho a percorrer no sentido de otimizar a terapêutica e, conseqüentemente, obter sobrevidas mais satisfatórias, nomeadamente neste grupo de doentes mais jovens. Como é uma doença típica de indivíduos mais velhos, existem poucos estudos dirigidos a populações mais jovens. Este caso clínico exemplifica a complexidade e dificuldades que podem surgir aquando do tratamento do MM em doentes particularmente jovens e na progressão da doença neste mesmo grupo de doentes.

Agradecimentos:

À Dra. Alexandra Mota, um muito obrigado por toda a disponibilidade e apoio que demonstrou no curso deste trabalho.

Referências Bibliográficas:

- [1] Blade J, Cibeira MT, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, Multiple myeloma. *Annals of Oncology: Official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.
- [2] Rajkumar SV, Multiple Myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013; 88:226-235.
- [3] Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematol*. 2014; 99(2): 232-242.
- [4] Pingali SR, Haddad RY, FACP, Saad A. *Current Concepts of Clinical Management of Multiple Myeloma*. 2012.
- [5] Jasielec JK, Kubawiak AJ. Current approaches to the inicial treatment of sintomatic multiple myeloma. *Int J Hematol Oncol* 2013 Feb; 2(1): 1-13.
- [6] Dimopoulos MA, Terpos E. Multiple Myeloma. *Annals of Oncology*. 2010; 21(supplement 7): vii143-vii150.
- [7] Rajkumar SV. Multiple Myeloma. Current problems in cancer. *National Instit of Health*. 2009 Jan; 33(1): 7-64.
- [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 Jun; 12(3): 155-63.
- [9] Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. *Annals of Oncology*. 2013; 24(supplement 6): vi133-vi137.
- [10] Chretien ML, Hebraud B, Chances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years trated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *J Europ Hematol Assoc*. 2014 Apr:1-10.
- [11] Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favourable features and shows better survival: na analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood American Society of Hematology* 2008 Apr; 111(8):4039-4047.
- [12] Kyle RA, Rajkumar. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *National Institute of Health* 2009. 23(1):3-9.
- [13] Chou T. Multiple Myeloma: Recent Progress in diagnosis and treatment. *J Clin Exp Hematopathol*. 2012 Dec; 52(3):149-159.
- [14] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 June 20; 31(18):2347-2357.
- [15] Rajkumar SV. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *UpToDate* 2014 Apr.
- [16] Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA. Treatment of relapsed/refractory multiple

myeloma. *Semin Hematol* 2009 Apr; 46(2): 143-57.

[17] Moreau P. The emerging role of carfilzomib combination therapy in the management of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014 Apr; 7(2):265-90.

[18] Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H, Jakubowiak A, Lonial S, Richardson PG. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Ver Hematol*. 2014 Feb; 7(1):97-111.

[19] de la Puente P, Muz B, Azab F, Luderer M, Azab AK. Molecularly Targeted Therapies in Multiple Myeloma. *Leukemia Research and Treatment* 2014 Apr; 2014:976567, 8 pág.

[20] Offidani M, Corvatta L, Caraffa P, Leoni P, Pautasso C, Larocca A, Palumbo A. Pomalidomide for the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: a review of biological and clinical data. 2014 May; 14(5):499-510.

[21] Nooka A, Gleason C, Casbourne D, Lonial S. Relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma with a focus on carfilzomib. *Biologics* 2013; 7:13-32.

[22] Yang J, Yi Q. Therapeutic monoclonal antibodies for multiple myeloma: na update and future perspectives. *Am J Blood Res* 2011; 1(1):22-33.

[23] Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orłowski R et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*, 2014 Mar; 28(3):525-42.

[24] de la Puente P, Muz B, Azab F, Luderer M, Azab AK. Molecularly Targeted Therapies in Multiple Myeloma. 2014. 2014:976567.

[25] Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Hoessler J et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: na international Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013 March; 27(3):711- 717.

[26] Vyasa B, Maseeh A. The challenge of relapsed/refractory myeloma: Na emerging role of Bortezomib. *Clinical Cancer Investigation Journal* 2012; 1(4):190- 195.