

O Impacto das Novas Terapêuticas no Mieloma Múltiplo

João Carlos Rua Castelhana

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Mestre Sofia Isabel Sousa Afonso

maio de 2023



ANEXO

Declaração de Integridade

Eu, João Carlos Rua Castelhana, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39873 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com **o Código de Integridades da Universidade da Beira Interior.**

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 29/04/2023

João Carlos Rua Castelhana

Dedicatória

Aos meus pais, embora já não estejam cá, serem para sempre os meus anjos da guarda,
e aos meus irmãos pelo apoio e por todos os ensinamentos.

Agradecimentos

À orientadora, Doutora Sofia Isabel Sousa Afonso, pela orientação e disponibilidade incessantes que foram imprescindíveis para a realização deste trabalho e pelo interesse adicional que me despoletou pela área da hematologia.

Aos meus pais, Carlos e Rosa, que apesar de terem deixado este mundo a meio do meu percurso, foram os principais responsáveis pela pessoa que sou hoje e por tudo o que consegui alcançar. Serei eternamente grato e levá-los-ei para sempre no meu coração e na minha alma.

Aos meus irmãos, Jorge e José, pelo apoio incondicional que me deram, principalmente perante as situações mais difíceis da minha vida, e por todos os conselhos e ensinamentos que têm sido essenciais para o meu crescimento pessoal e para o meu sucesso.

À minha tia, Alda, por ser uma segunda mãe para mim de há uns anos para cá e por estar sempre disponível para ajudar no que for preciso, apesar de todos os devaneios inúteis que lhe assolam a mente.

À minha cunhada, Adriana, por saber sempre mais da minha vida do que o meu irmão, por me receber sempre como um rei na sua casa e por ser a minha esteticista.

À minha cunhada, Ana, que apesar de distante, tem sempre uma boa história hospitalar para contar, e que me ensina indiretamente que para se ter sucesso seja no que for, não são necessários floreados, mas sim assertividade, clareza e objetividade.

Aos meus sobrinhos, Miguel e Mariana, por me soltarem o espírito infantil que guardo cá dentro e por todo o amor inocente que demonstram pelo seu Pi.

Ao resto da família, primos, tios e avós que já partiram, pela solidariedade constantemente demonstrada e por todos os convívios familiares que espero que nunca acabem.

Aos meus amigos de longa data da região da gândara, Guilherme, Henrique, Marco, Marcos, Maria, Xavier e Rafael, por todos os convívios e experiências passadas e por estarem sempre prontos para me aturar.

Aos meus colegas de casa favoritos, Eduardo, Inês, Pernica, João, Francisco, por aturarem os meus devaneios musicais, os meus convívios regulares e as minhas lamentações amorosas.

Aos restantes amigos covilhanenses, principalmente à Paula Guimarães, ao David B., à Joana Jacinto, à Mariana Cardoso, à Mariana Lourenço, à Maria Inês, ao Paulo Castro, ao Tiago Correia, ao Miguel Pereira e ao José António, que contribuíram para que a Covilhã fosse uma casa para mim e que me aturaram nos melhores e nos piores momentos.

Àqueles com quem me cruzei nestes anos de faculdade, agradeço por todas as memórias e por estes 6 anos fantásticos e por todos os momentos em que me fizeram crescer e aprender.

A todos, muito obrigado.

Resumo

Introdução: O mieloma múltiplo é a segunda neoplasia hematológica mais comum nos países desenvolvidos e a sua incidência é maior na faixa etária entre os 65 e os 75 anos. Caracteriza-se pela proliferação monoclonal de plasmócitos, dando origem a lesões de órgão-alvo, conhecidas por CRAB: hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesões osteolíticas. O paradigma em relação ao tratamento aplicado nesta neoplasia tem mudado de forma drástica ao longo dos últimos anos e espera-se que nos próximos anos ainda evolua mais.

Objetivo: Perceber de que forma os tratamentos evoluíram ao longo dos anos e o impacto que tiveram no prognóstico dos doentes, principalmente ao nível da sobrevida global e da sobrevivência livre de progressão, é o objetivo primordial deste trabalho.

Método: Como metodologia para a realização desta monografia foi utilizado o motor de busca *PubMed*, e foram, igualmente, retirados alguns artigos do *Blood Cancer Journal*. Foram impostos limites temporais na pesquisa, à exceção dos artigos referenciados no capítulo “Abordagem Histórica, os quais não obedeceram a nenhum limite temporal. A prioridade foram sempre os artigos mais recentes e apenas em língua inglesa.

Desenvolvimento: O mieloma múltiplo é resultado da evolução de uma gamapatia monoclonal de significado indeterminado devido à influência de alterações genéticas e epigenéticas adquiridas ao longo do tempo. É uma neoplasia de difícil diagnóstico, porque pode ser confundida clinicamente com muitas outras entidades, daí que o prognóstico do doente também dependa muito da fase em que é diagnosticada. Historicamente, o mieloma múltiplo foi uma doença que durante muitas décadas foi de difícil controlo, porque através dos tratamentos utilizados não se obtinham taxas de resposta satisfatórias. Só a partir da década de 90 do século passado, com a aplicação do transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos e anos mais tarde com o surgimento dos imunomoduladores, dos inibidores do proteossoma e dos anticorpos monoclonais, é que foi possível melhorar muito o prognóstico dos doentes, tanto a nível da sobrevida global média que aumentou de 3 para 8 a 10 anos, nas últimas duas décadas, como a nível da qualidade de vida, devido às remissões mais duradouras que os doentes experienciam.

Conclusão: O mieloma múltiplo é atualmente considerado uma doença crónica devido ao impacto altamente positivo que as novas terapêuticas têm apresentado ao nível da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão. No entanto, sabe-se que as recaídas são inevitáveis e que a doença desenvolve resistências contra o tratamento. Por isso há

ainda muito para investigar, principalmente na área da imunoterapia, que pode constituir a chave para a cura e/ou prevenção do mieloma múltiplo.

Palavras-chave

Mieloma Múltiplo; Novas Terapêuticas; Perspetiva Histórica.

Abstract

Introduction: Multiple myeloma is the second most common haematological malignancy in developed countries, and its incidence is higher in the age range between 65 and 75 years old. It is characterized by the monoclonal proliferation of plasma cells, leading to end organ damage known as CRAB: hypercalcaemia, renal impairment, anaemia, and osteolytic bone lesions. The paradigm regarding treatment for this neoplasm has changed dramatically in recent years, and it is expected to continue evolving in the upcoming years.

Objective: The main objective of this work is to understand how treatments have evolved over the years and the impact they have had on patient prognosis, especially in terms of overall survival and progression-free survival.

Method: The PubMed search engine was used as the methodology for this monograph, and some articles were also retrieved from the Blood Cancer Journal. Time limits were imposed on the search, except for the articles referenced in the "*Abordagem Histórica*" chapter, which did not follow any time limit. Priority was always given to the most recent articles and those only in English.

Discussion: Multiple myeloma results from the evolution of a monoclonal gammopathy of undetermined significance due to the influence of genetic and epigenetic changes acquired over time. It is a neoplasm that is difficult to diagnose because it can be clinically similar to other diseases. Therefore, the patient's prognosis also depends on the stage at which it is diagnosed. Historically, multiple myeloma was a disease that was difficult to control because the treatments used did not produce deep response rates. Only from the 1990s, with the application of autologous hematopoietic stem cell transplantation, and later with the emergence of immunomodulatory agents, proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies, it has been possible to significantly improve the prognosis of patients, both in terms of median overall survival, which has increased from 3 to 8-10 years in the last two decades, and in terms of quality of life due to more durable remissions experienced by patients.

Conclusion: Multiple myeloma is currently considered a chronic disease due to the highly positive impact of new therapies on overall survival and progression-free survival. However, it is known that relapses are inevitable, and that the disease develops drug resistance. Therefore, there is still much to investigate, especially in the area of

immunotherapy, which may hold the key to the cure and/or prevention of multiple myeloma.

Keywords

Multiple Myeloma; Novel Therapies; Historical Perspective.

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract	xi
Keywords	xii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Epidemiologia	4
3.1 Incidência	4
3.2 Mortalidade	4
3.3 Fatores de Risco	4
4. Patogénese	6
5. Manifestações Clínicas e Diagnóstico	9
5.1 Estados Precursores do Mieloma Múltiplo	9
5.1.1 Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado	9
5.1.2 Mieloma Múltiplo Indolente	10
5.2 Manifestações Clínicas	10
5.3 Diagnóstico	12
5.3.1 Critérios de Diagnóstico	12
5.3.2 Exames ao Diagnóstico	13
5.3.3 Estratificação de risco ao diagnóstico	14
6. Abordagem Histórica	16
6.1 As Primeiras Descobertas acerca do Mieloma Múltiplo	16

6.1.1 Primeiro Caso Documentado	16
6.1.2 Proteínas de Bence Jones	16
6.1.3 A descoberta do Pico Monoclonal e o seu significado	17
6.2 Evolução Temporal do Tratamento do MM	18
6.2.1 As Primeiras Terapêuticas do Mieloma Múltiplo	19
6.2.2 A Introdução da Quimioterapia no Mieloma Múltiplo	19
6.2.3 O Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos no Mieloma Múltiplo	20
6.2.4 O Aparecimento dos Imunomoduladores Aplicados ao Mieloma Múltiplo	21
6.2.5 Surgimento dos Inibidores do Proteossoma	24
6.2.6 Os Anticorpos Monoclonais no Mieloma Múltiplo	25
7. O Tratamento Atual no Mieloma Múltiplo e o seu Impacto.	28
7.1 Tratamento Inicial nos Doentes Elegíveis para Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos	32
7.1.1 Tratamento de Indução	32
7.1.2 Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos e Regime de Condicionamento	33
7.1.3 Tratamento de Consolidação após TAPH	33
7.1.4 Tratamento de Manutenção	34
7.2 Tratamento Inicial nos Doentes não Elegíveis para Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos	34
7.3 Tratamento nas Recaídas	36
7.3.1 Tratamento na 1ªRecaída	36
7.3.2 Tratamento nas Recaídas Seguintes	37
7.4 Tratamento de Suporte	39
7.5 O Impacto do Tratamento em Contexto Real	40
8. Conclusão	43
9. Bibliografia	45

Lista de Figuras

Figura 1- A biologia associada ao desenvolvimento e progressão do mieloma múltiplo .	8
Figura 2- Eletroforese de proteínas séricas típica num caso de mieloma múltiplo	18
Figura 3- Evolução temporal dos principais tratamentos aprovados para o mieloma múltiplo, desde 1844 até 2018.....	18
Figura 4- Principais mecanismos de ação das classes de fármacos utilizadas no tratamento do mieloma múltiplo.	27
Figura 5- Os resultados da terapêutica no mieloma múltiplo expressos pela evolução do componente M ao longo do tratamento.	28
Figura 6- Fases do tratamento nos doentes elegíveis para transplante e nos não elegíveis, correlacionadas com a carga tumoral.....	30
Figura 7- Esquemas de tratamento recomendados em doentes elegíveis e não elegíveis para transplante	35
Figura 8- Esquemas de tratamento recomendados como segunda linha no MM	37
Figura 9- Esquemas terapêuticos para o MM, destinados a doentes que já tenham tido pelo menos 2 recaídas.	39

Lista de Tabelas

Tabela 1- Dados clínicos que podem fazer suspeitar de um mieloma múltiplo.....	12
Tabela 2- Critérios de diagnóstico de MM, GMSI e MMI redigidos pelo International Myeloma Working Group.....	13
Tabela 3- Exames que devem ser feitos aquando do diagnóstico de mieloma múltiplo.	14
Tabela 4- Sistemas de estadiamento do MM, ISS e R-ISS.	15
Tabela 5- Critérios de Resposta do IMWG.....	31

Lista de Acrónimos

BCR	<i>B-cell receptor</i>
C	Ciclofosfamida
<i>CAR-T cells</i>	<i>Chimeric antigen receptor t cells</i>
Cd	Ciclofosfamida e dexametasona
Componente M	Componente monoclonal
CRAB	Hipercalemia, lesão renal, anemia e lesões osteolíticas
Dara	Daratumumab
DRM	Doença residual mensurável
Elo	Elotuzumab
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and drug administration
GMSI	Gamapatia monoclonal de significado indeterminado
I	Ixazomib
IMiDs	Agentes imunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IP	Inibidor do proteossoma
Isa	Isatuximab´
ISS	<i>International Staging System</i>
Kd	Carfilzomib e dexametasona
LDH	Lactato desidrogenase
M	Melfalano
MBRP	Muito boa resposta parcial
MDSC	<i>Myeloid suppressor cells</i>
MM	Mieloma múltiplo
MMI	Mieloma múltiplo indolente
MMrr	Mieloma múltiplo em recaída e/ou refratário
mRNA	RNA mensageiro
NK	Natural Killer
P	Prednisolona

PET TC	Tomografia Computorizada por emissão de positrões
Pom	Pomalidomida
PTH	Hormona paratiroideia
QT	Quimioterapia
R	Lenalidomida
RC	Resposta completa
Rd	Lenalidomida e dexametasona
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
RP	Resposta parcial
RSR	Rácio de sobrevida relativa
S	Selinexor
Sd	Selinexor e dexametasona´
SG	Sobrevida global
SGm	Sobrevida global média
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLPm	Sobrevida livre de progressão média
T	Talidomida
TAPH	Transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos
Td	Talidomida e dexametasona
Tregs	Células T reguladoras
V	Bortezomib
Vd	bortezomib e dexametasona
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
Ven	Venetoclax

1. Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais comum nos países desenvolvidos e a sua incidência é maior na população que se insere na faixa etária entre os 65 e 75 anos(1). Esta é caracterizada por uma proliferação monoclonal de linfócitos B maduros produtores de anticorpos, chamados de plasmócitos, os quais são responsáveis, fisiologicamente, pela manutenção da imunidade humoral. A proliferação descontrolada destas células causa a produção monoclonal de anticorpos, conhecida como componente monoclonal (componente M), ou a libertação de cadeias leves livres de imunoglobulinas originando lesões de órgão-alvo. As lesões de órgão-alvo são definidas por: hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesões ósseas, que são conhecidas na comunidade científica pelo acrónimo *CRAB* (2).

O primeiro caso bem documentado de MM foi descrito no ano de 1844, no entanto só a partir de meados do século XX é que se começaram a desenvolver regimes terapêuticos eficazes, que até então eram praticamente inexistentes (3). No início da década de 60 foi descoberto o primeiro regime terapêutico eficaz na redução tumoral, o melfalano(4), que continua a ser usado atualmente em alguns esquemas de quimioterapia, nomeadamente em alta dose nos esquemas de consolidação combinado com o transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) (5,6). Apesar de todas as investigações em redor deste tema, o melfalano juntamente com a prednisolona foi o regime de primeira linha recomendado durante mais de 30 anos, até que no início do século XXI se descobriram fármacos inovadores com resultados muito promissores no tratamento desta entidade, destacando-se os agentes imunomoduladores, os inibidores do proteossoma e, mais recentemente, os anticorpos monoclonais, vulgarmente e amplamente usados na prática clínica na abordagem terapêutica destes doentes (3,7,8).

O impacto, tanto dos agentes imunomoduladores como dos inibidores do proteossoma, tem sido notório nestes últimos anos, não só por aumentarem significativamente a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) destes doentes, mas também ao conferirem uma qualidade de vida muito superior à que era verificada antes. Isto deve-se ao melhor perfil de toxicidade destes fármacos, com modos de administração cómodos e em regime de ambulatório, melhores cuidados de suporte e à maior eficácia demonstrada no controlo da doença com maiores taxas de resposta completa (RC) e consequente controlo das complicações associadas ao MM (9).

Nesta monografia pretende-se rever a evolução do tratamento ao longo dos anos, sumarizando-se alguns dos regimes terapêuticos que foram aplicados nas últimas

décadas. Adicionalmente, outro dos objetivos deste trabalho consiste na avaliação do impacto que as novas terapêuticas têm tido em determinados indicadores de saúde, e a influência que estas têm tido no prognóstico e gestão dos doentes. Além disso, serão abordadas algumas das limitações atuais na abordagem clínica do mieloma múltiplo e como estas poderão ser ultrapassadas com toda a investigação que está a decorrer na área.

2. Métodos

Como metodologia, para a realização desta monografia, foram utilizados essencialmente os motores de busca *PubMed*, *NCBI*.

A pesquisa inicial foi mais centrada no tratamento atual do mieloma múltiplo, realizada em novembro de 2022, sendo limitada aos artigos publicados entre janeiro de 2015 e novembro de 2022 em língua inglesa e foi feita através da ferramenta *MeSH terms* no *Pubmed* da seguinte forma: ("*Multiple Myeloma/therapy*"[*Mesh*]).

Adicionalmente foi realizada outra pesquisa mais focada na evolução histórica da doença e as descobertas relacionadas com os diversos regimes terapêuticos utilizados no tratamento do MM ao longo dos anos e a epidemiologia da doença. Esta pesquisa foi realizada em janeiro de 2023 e não se impôs limites temporais aos artigos, por ser uma abordagem histórica, sendo feita através da ferramenta *MeSH terms* no *Pubmed* da seguinte forma: ("*Multiple Myeloma/epidemiology*"[*Mesh*] OR "*Multiple Myeloma/history*"[*Mesh*]).

Por último, foi realizada uma terceira pesquisa, em janeiro de 2023, direcionada para o diagnóstico, achados clínicos e terapêutica de suporte e prevenção, limitando-se aos artigos publicados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2022 em língua inglesa e foi feita com a ajuda da ferramenta *MeSH terms* da seguinte maneira: ("*multiple myeloma/diagnosis*"[*MeSH Terms*] OR "*multiple myeloma/prevention and control*"[*MeSH Terms*] OR (*multiple myeloma clinical features*)).

Para além destas referências, foram, também, retirados alguns artigos do *Blood Cancer Journal*.

3. Epidemiologia

3.1 Incidência

O MM corresponde a cerca de 0,9% dos diagnósticos de neoplasias malignas em todo o mundo, tendo sido estimados 160000 novos casos desta doença em 2018. A sua incidência aumentou exponencialmente nas últimas décadas, sendo que desde 1990 até 2016 aumentou cerca de 126%. É uma doença bem mais comum nos países desenvolvidos mais propriamente na América do Norte (Canadá, Estados Unidos da América), Oceânia (Austrália e Nova Zelândia) e Europa Ocidental, destacando-se Portugal como um dos países com maior incidência desta patologia, tendo uma incidência padronizada para a idade entre 4,0 a 4,9/100000. A maior incidência nestas áreas do globo em relação ao que se verifica em África ou na América do Sul pode dever-se às diferenças de investimento ao nível do diagnóstico desta patologia (1,2).

3.2 Mortalidade

Estima-se que em 2018 tenham falecido 106000 pessoas em consequência de MM, o que corresponde a 1,6% da mortalidade por neoplasias a nível global. O número absoluto de mortes por esta doença aumentou 94% desde 1990 até 2016, justificando-se principalmente pelo aumento significativo da incidência da doença. Em Portugal, a taxa de mortalidade padronizada para a idade em 2018 foi estimada entre 2,0 e 2,9/100000 (2). Apesar do aumento da mortalidade em níveis absolutos, a taxa de letalidade da doença tem vindo a diminuir progressivamente, principalmente nos países com maior incidência devido ao aumento da SG dos pacientes diagnosticados com MM (10).

3.3 Fatores de Risco

Os principais fatores de risco conhecidos e comprovados cientificamente que estão associados ao MM são: a idade, o sexo e a raça(2). Há outros fatores que possivelmente aumentam a probabilidade de contrair esta patologia, no entanto a literatura não é consensual sobre a sua validade, tais como: a obesidade, estados de inflamação crónica e exposição a pesticidas, radiação e solventes orgânicos (1).

Em relação à idade, é de salientar que 60% dos diagnósticos são feitos após os 65 anos de idade e que apenas 15% ocorrem em indivíduos com menos de 55 anos. Este facto é explicado pelas inúmeras mutações que têm de ocorrer para que a doença se manifeste,

as quais normalmente demoram décadas a desenvolverem-se, exceto no caso de já haver fatores que predisponham ao seu aparecimento (2).

No que toca ao sexo, a doença é ligeiramente mais comum em indivíduos do sexo masculino, possivelmente por certos estilos de vida menos saudáveis, como o alcoolismo, o consumo de tabaco e a obesidade, que são mais frequentes em homens (2).

A raça também constitui um fator de risco importante, principalmente em zonas em que a diversidade cultural é elevada. Nos Estados Unidos da América comprovou-se que os americanos com origens africanas têm muito maior probabilidade de contrair a doença relativamente aos caucasianos e aos asiáticos, por exemplo. Além disso, a incidência precoce, ou seja, abaixo dos 50 anos, é muito superior nesta população em comparação com indivíduos de outras etnias. Apesar das diferenças verificadas na incidência, não se conhecem mutações específicas ou diferenças genéticas significativas que justifiquem estes dados epidemiológicos. No entanto, a SG é semelhante nos vários grupos étnicos (2,11).

4. Patogênese

Nos últimos anos tem-se investido muito na descoberta da origem molecular das neoplasias malignas, para que seja possível desenvolverem-se terapêuticas dirigidas a certas moléculas, tais como receptores, enzimas, antigénios, anticorpos, citocinas, entre outras (12).

No caso do MM, há várias questões a propósito desta temática que ainda estão pouco claras, no entanto já se conhecem alguns dos processos que levam ao desenvolvimento desta doença. Esta neoplasia é resultado da evolução de uma gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que ocorre devido a uma série de alterações genéticas e epigenéticas que afetam a linhagem plasmocítica (13).

Sabe-se que a maturação de células B em plasmócitos é complexa. Depois de ocorrerem rearranjos nas cadeias pesadas e cadeias leves das células B *naive* na medula óssea, estas migram para os tecidos linfóides periféricos e secundários com o objetivo de realizarem a sua maturação. A partir da libertação de citocinas inflamatórias mediada por células T ou de forma independente destas, as células B que têm mais afinidade pelo antígeno circulante sofrem a transformação para plasmócitos no centro germinativo, ocorrendo, portanto, dois processos distintos, a *somatic hypermutation* e a *class-switch recombination*. O primeiro tem por objetivo produzir um receptor (BCR) com capacidade superior de reconhecimento e ligação ao antígeno, consistindo numa mutação programada que envolve as regiões variáveis dos genes da cadeia pesada e da cadeia leve da imunoglobulina. O segundo corresponde à mudança na região constante da cadeia pesada, condicionando, assim, a função e conseqüentemente a denominação da imunoglobulina (14).

Na *somatic hypermutation* e na *class switch recombination* há a probabilidade de ocorrerem erros genéticos, os quais podem originar células B anómalas e conseqüentemente uma neoplasia maligna. Ao contrário das outras patologias oncológicas resultantes de anomalias na diferenciação das células B, no MM a maioria das translocações ocorrem no processo de class switch recombination, envolvendo, frequentemente, o locus IgH (14q32). As translocações mais frequentes envolvendo o gene IgH são: t(4,14), t(6,14), t(11,14), t(14,16) e a t(14,20). Normalmente, estas anomalias induzem a desregulação de algumas moléculas essenciais no ciclo celular, sendo a ciclina D a mais afetada. Além das translocações, outra das alterações mais frequentes é a hiperdiploidia, estando presente em cerca de 55% dos casos. Tanto as

translocações como as alterações numéricas cromossômicas constituem os eventos primários na gênese do MM (13).

Para ocorrer evolução de uma GMSI ou de um mieloma múltiplo indolente (MMI) em MM, além das alterações genéticas já referidas, têm de existir mais fatores propícios a isso, que são os chamados eventos secundários, tais como mutações nas vias oncogênicas, perda de função das vias supressoras tumorais, algumas alterações epigenéticas e mudanças imunológicas e celulares na medula óssea. A principal via oncogênica afetada no MM é a via MAPK/ERK (afetada em 50% dos pacientes). Em relação às vias supressoras tumorais, a sua perda de função é menos frequente, no entanto está associada a uma doença de altíssimo risco, como acontece nas leucemias de plasmócitos e no MM com envolvimento extramedular, em que há uma perda ou mutação dos genes supressores tumorais RB1 e TP53. No que toca às alterações epigenéticas há a destacar a hipometilação generalizada do DNA e a hipermetilação de genes específicos no DNA, que contribuem para a transformação neoplásica. Além de todas estas variações, o *bone marrow microenvironment*, que se caracteriza pela associação dos plasmócitos com as células do mesênquima, do estroma, endoteliais e imunológicas, também contribui para um estado de proliferação celular descontrolada, anti-apoptótico, desenvolvendo também resistências às terapêuticas já instituídas para o controlo da neoplasia (13,15). Na figura 1 encontram-se esquematizadas as alterações genéticas que levam ao desenvolvimento e progressão do MM.

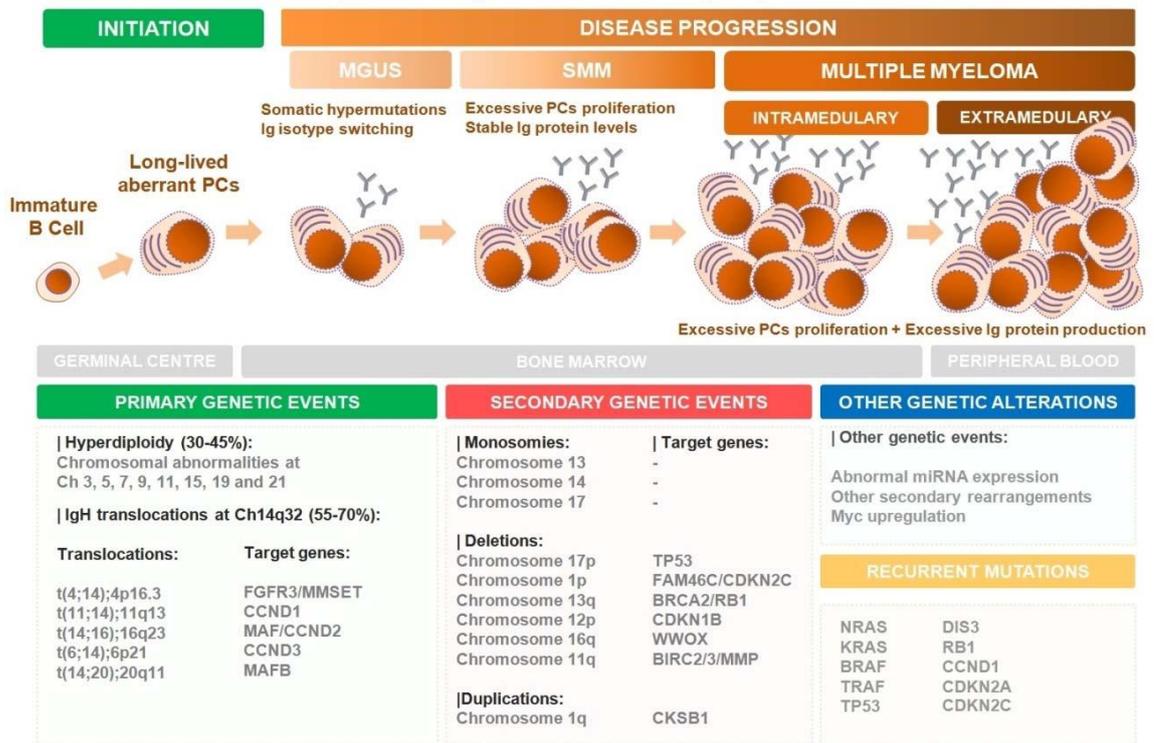


Figura 1- A biologia associada ao desenvolvimento e progressão do mieloma múltiplo

Retirado de (16).

5. Manifestações Clínicas e Diagnóstico

5.1 Estados Precursores do Mieloma Múltiplo

5.1.1 Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado

A gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) constitui um estado pré-maligno precursor do MM, que está associado a uma proliferação monoclonal de um determinado componente M, que pode ser IgG, IgA, IgM, IgE e IgD ou de cadeias leves. Esta doença pode evoluir, não só para MM, amiloidose ou doença de deposição de cadeias leves, como também pode estar associada a outras doenças linfoproliferativas de células B(17). Estima-se que o risco anual de progressão de GMSI para MM é de 1% (15).

Os critérios definidores desta patologia são: a presença de proteína monoclonal M no soro < 3 g/dL e uma concentração de plasmócitos monoclonais <10% na medula óssea, na ausência de sinais/sintomas CRAB (hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesão óssea). No entanto, quando se trata de uma GMSI com componente monoclonal IgM, há a necessidade de se excluir a presença de doença linfoproliferativa (Macroglobulinemia de Waldenström) associada, com atenção na avaliação da presença de linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, síndrome de hiperviscosidade sanguínea, sintomas B/constitucionais, neuropatia, coagulopatia, entre outras lesões de órgão-alvo características, além dos CRAB. Na GMSI de cadeias leves há um rácio de cadeias leves livres alterado (<0,26 ou >1,65) com o aumento serológico da concentração da cadeia leve envolvida e <10% de plasmócitos monoclonais na medula óssea, além da ausência dos CRAB e de outros sintomas de amiloidose (8,17).

A GMSI está presente em 5% dos indivíduos com idade superior a 70 anos, e é apenas diagnosticada em 10% dos pacientes que desenvolvem MM, uma vez que é uma entidade assintomática e o seu diagnóstico é quase sempre incidental (9). Normalmente é detetada em exames como a eletroforese de proteínas séricas ou a imunofixação feitas para avaliar um determinado quadro clínico, ou quando se detetam altos níveis de proteínas ou imunoglobulinas no sangue em análises de rotina (17).

Não está recomendado realizar nenhum tratamento num doente com GMSI, no entanto é importante vigiar estes doentes de modo a ser detetada precocemente uma eventual evolução para MM. As GMSI, através da conjugação de vários fatores (tipo de cadeia pesada envolvida, tamanho do pico monoclonal e valor do rácio de cadeias leves livres), são classificadas de acordo com o seu risco de progressão para MM (risco baixo, risco intermédio, risco alto), devendo a vigilância destes doentes ser adaptada ao risco de progressão da GMSI. Nos doentes com GMSI de alto risco para transformação neoplásica

é importante realizar também um exame de imagem, tal como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética ou a PET-TC para excluir a existência de lesões osteolíticas (17).

5.1.2 Mieloma Múltiplo Indolente

O MMI é um estado intermédio entre a GMSI e o MM, que se caracteriza por ser assintomático tal como a GMSI, no entanto já apresenta parâmetros laboratoriais compatíveis com um quadro de MM. A probabilidade de a patologia em questão evoluir para MM é 10 vezes maior em comparação com a GMSI durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico, portanto é essencial distinguir-se estas duas entidades. Em alguns casos se houver suspeita de um alto risco de progressão para MM também se pondera a avaliação da presença de alterações citogenéticas associadas a doença de alto risco, como a del (17p), a t (4,14) ou a amplificação 1q, pesquisadas a nível medular por técnica de *fluorescent in situ hybridization* (FISH) (18,19).

Quando o diagnóstico de MMI está estabelecido, é muito importante calcular o risco de evolução para MM que o paciente apresenta, por isso, em 2018 foram estabelecidos critérios para a estratificação do risco, chamados os *Mayo 2018 Criteria* (20-02-20 criteria), que dividem os pacientes em alto risco, risco intermédio ou baixo risco, de acordo com os valores de proteína monoclonal no soro, o rácio de cadeias leves livres no soro e a percentagem de plasmócitos monoclonais na medula óssea. Para os doentes classificados de baixo risco ou intermédio é aconselhado serem monitorizados a cada 3 ou 4 meses. Nos doentes de alto risco de progressão provou-se em ensaios clínicos que beneficiariam de um tratamento precoce só com lenalidomida ou com lenalidomida e dexametasona (Rd), porque demonstrou reduzir o risco de uma lesão de órgão alvo em 90%, comparativamente com o grupo de controlo que não realizou nenhum tratamento (15,18).

5.2 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas típicas do MM são normalmente abreviadas no acrónimo CRAB, que significa hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesão osteolítica. No entanto, pode apresentar-se de forma atípica, tanto por infeções recorrentes (≥ 2 episódios em 12 meses) devido à hipogamaglobulinemia, como por sintomas de hiperviscosidade sanguínea: confusão, afetação da visão, cefaleia e vertigem (20).

Apesar destes achados clínicos tão bem definidos, chegar ao diagnóstico através deles é complexo, uma vez que o paciente, frequentemente, apresenta apenas um dos sinais clínicos e até pode estar assintomático se a anemia ou a hipercalcemia ou a lesão renal forem ligeiras. Num estudo de coorte no Reino Unido, demonstrou-se que em média, um paciente que apresentava dor óssea demorava cerca de 7 meses até ser diagnosticado com MM, enquanto um doente que apresentava uma hipercalcemia demorava apenas em média 23 dias até ser diagnosticado. A problemática é que o sintoma de apresentação mais frequente do MM neste estudo foi a dor óssea, principalmente na coluna dorsal e lombar, o que tornou o diagnóstico bastante mais desafiante, por ser um sintoma inespecífico e bastante comum nas idades de maior incidência do MM (21). Portanto, é muito importante que a classe médica, principalmente os responsáveis pelos cuidados de saúde primários, esteja atenta a este tipo de sintomas e achados clínicos porque pode mudar radicalmente o prognóstico do doente se o diagnóstico for atempado, numa fase em que o doente ainda não apresente lesões de órgão-alvo irreversíveis. Num outro estudo de coorte no Reino Unido, foram analisadas as vias de diagnóstico pelas quais os doentes foram diagnosticados com MM, e a SG associada a cada via de diagnóstico. Verificou-se que os doentes que eram diagnosticados com MM a partir de um episódio de emergência/urgência tinham francamente pior prognóstico em comparação com os pacientes que eram diagnosticados a partir de uma referência por um médico de família ou por uma consulta de um profissional de outra especialidade (22).

Para o estudo inicial do paciente com sinais CRAB, mas ainda não diagnosticado com MM é importante ter em conta alguns aspetos que se encontram esquematizados na tabela 1. Por exemplo, o tipo de anemia mais característico da doença é normocítica, normocrômica, devendo ser colocada hipótese de MM após exclusão de causas de anemia frequentes como a anemia por défice de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico e anemia com componente hemolítico. No que toca à hipercalcemia é importante ter em consideração que no MM, normalmente, a PTH está suprimida e a vitamina D normal, e não há história de outra neoplasia, sarcoidose ou de iatrogenia com tiazídicos, por exemplo. Em relação às lesões ósseas, as fraturas patológicas em locais atípicos e fraturas vertebrais em pacientes jovens constituem um sinal de alarme que deve ser investigado, podendo indicar, igualmente MM. A caracterização da lesão renal é complexa, portanto, só se deve suspeitar de lesão renal por deposição de cadeias leves, quando não há uma causa pré-renal, renal ou obstrutiva evidente que explique a elevação da creatinina (20).

Tabela 1- Dados clínicos que podem fazer suspeitar de um mieloma múltiplo.

Achado Clínico	Quando suspeitar de mieloma múltiplo
Hipercalemia	<ul style="list-style-type: none"> • PTH apropriadamente suprimida • Vitamina D em valores normais • Quando não há história de outra neoplasia, doença granulomatosa ou de iatrogenia (tiazídicos, lítio)
Lesão Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Não há identificação clara de uma causa pré-renal, renal ou obstrutiva que explique a lesão.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamina B12, ácido Fólico e cinética do ferro a valores normais • Quando não há história de hemorragia recente • Não há hemólise identificada • Quando não há uma causa renal identificada ou uma doença crônica que explique a anemia • Descrição de “rouleaux eritrocitário” no esfregaço de sangue periférico • Elevação da VS
Dor Óssea /Fratura	<ul style="list-style-type: none"> • Evidência de lesões ósseas visualizadas em métodos de imagem • Fraturas de compressão em pacientes jovens • Fraturas patológicas em locais atípicos
Paraproteína Monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação clara de um pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas ou urinárias • Hiperproteinemia sem haver uma fonte infecciosa ou inflamatória identificada • Infecções recorrentes (>2 episódios em 12 meses)

Abreviaturas: PTH- Hormona da paratiróide; VS- Velocidade de Sedimentação.

Adaptado de (20).

5.3 Diagnóstico

5.3.1 Critérios de Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico mais aceites e seguidos na prática clínica foram redigidos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG) e encontram-se esquematizados na tabela 2. Segundo eles, para que haja um diagnóstico definitivo de MM é necessário que haja pelo menos um evento definidor de MM e a presença de 10% ou mais de plasmócitos monoclonais na medula óssea ou a documentação de um plasmocitoma confirmado por biópsia. Os eventos definidores de mieloma são os CRAB (hipercalcemia, lesão renal, anemia e lesão osteolítica), a presença de $\geq 60\%$ de plasmócitos monoclonais na medula óssea; rácio de cadeias leves livres envolvida/não envolvida no soro ≥ 100 e doseamento da cadeia leve livre envolvida > 100 mg/L; presença numa ressonância magnética de mais

do que uma lesão focal, com pelo menos 5 mm de tamanho (designados por critérios *SLiM*). Estes três últimos encontram-se nos critérios revistos recentemente por se associarem a um risco de 80% de se virem a desenvolver lesões de órgão-alvo sintomáticas (8).

Tabela 2- Critérios de diagnóstico de MM, GMSI e MMI redigidos pelo International Myeloma Working Group

Patologia	Critérios de Diagnóstico
<i>Mieloma Múltiplo</i>	<p>Ambos os critérios têm de se verificar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmócitos monoclonais na medula óssea $\geq 10\%$ ou a documentação de um plasmocitoma ou de doença extramedular confirmada por biópsia 2. Um dos eventos definidores de mieloma: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Lesão de órgão-alvo atribuída à proliferação de plasmócitos e ao componente monoclonal: <ol style="list-style-type: none"> 2.1.1. Hipercalemia: cálcio sérico > 1 mg/dL acima do valor que corresponde ao limite superior do normal ou > 11 mg/dL 2.1.2. Insuficiência renal: clearance de creatinina < 40 mL por minuto ou creatinina sérica > 2 mg/dL 2.1.3. Anemia: Hb > 2 g/dL abaixo do valor do limite inferior normal ou < 10 g/dL. 2.1.4. Lesões ósseas: uma ou mais lesões líticas na radiografia ou na TC ou PET-TC 2.2. Plasmócitos monoclonais na medula óssea $\geq 60\%$ 2.3. Rácio de CLL > 100 2.4. > 1 lesão focal visualizada na Ressonância Magnética (com pelo menos 5mm)
<i>GMSI</i>	<p>Os três critérios têm de ser cumpridos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteína monoclonal sérica < 3g/dL 2. Plasmócitos monoclonais na medula óssea $< 10\%$ 3. Ausência dos CRAB relacionados com a proliferação monoclonal de plasmócitos
<i>Mieloma Múltiplo Indolente</i>	<p>Ambos os critérios têm de ser cumpridos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteína monoclonal sérica ≥ 3g/dL ou proteína monoclonal na urina ≥ 500 mg em 24h e/ou plasmócitos monoclonais na medula óssea 10%-60% 2. Ausência de eventos definidores de mieloma ou de amiloidose

Abreviaturas- CLL: cadeias leves livres; GMSI: gamapatia monoclonal de significado indeterminado; PET-TC: Tomografia por emissão de positrões; TC: tomografia computadorizada.

Adaptado de (8).

5.3.2 Exames ao Diagnóstico

Aquando do diagnóstico ou antes do diagnóstico definitivo do MM é essencial recorrerem-se a uma série de exames para estadiar a doença, avaliar o risco do paciente e conseqüentemente decidir a melhor terapia com base nestes dados. Na tabela 3, encontram-se listados os exames que se devem realizar na prática clínica para o estudo da doença numa primeira fase (19).

Tabela 3- Exames que devem ser feitos aquando do diagnóstico de mieloma múltiplo

	Exame
Sangue	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma e esfregaço de sangue periférico • Eletroforese sérica e imunofixação • Níveis de cadeias leves livres séricas • Níveis de imunoglobulinas séricas • Função renal e hepática • Cálcio • LDH, VS • Albumina, β2m • Citometria de fluxo (opcional)
Urina	<ul style="list-style-type: none"> • Análise à urina das 24h para verificar proteinúria e proteinúria de cadeias leves (proteinúria de Bence Jones) • Eletroforese e imunofixação urinária
Medula Óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Citologia e biópsia para confirmar plasmocitose e monoclonalidade • NGF ou NGS para detetar as células monoclonais • Citogenética: cariótipo e FISH para detetar del(17p), t(4,14), t(14,16), ampl 1q/<i>gain</i> 1q, t(11,14)
Imagiologia	<ul style="list-style-type: none"> • WBLD- CT • PET-TC (recomendado se disponível) • MRI de corpo inteiro (usado se a WBLD-CT for negativa e se a PET-TC não estiver disponível)

Abreviaturas-; FISH: *fluorescent in situ hybridisation*; LDH: lactato desidrogenase; MRI: Ressonância Magnética; NGF: *next generation flow*; NGS: *next generation sequencing*; PET-TC: tomografia por emissão de positrões; VS: velocidade de sedimentação; WBLD-CT: *whole body low dose computed tomography*; β 2m: beta-2 microglobulina

Adaptado de (19).

5.3.3 Estratificação de risco ao diagnóstico

O prognóstico depende de muitos fatores tais como a idade, a fragilidade, as comorbilidades, o momento do diagnóstico, a resposta ao tratamento e as mutações ou alterações citogenéticas envolvidas na patogénese da doença. Neste contexto, apesar de ser difícil prever o prognóstico de cada doente com exatidão, percebeu-se que seria importante criar um *score* que permitisse estratificar os doentes consoante o seu risco de vir a desenvolver doença grave ou não (23,24).

O primeiro sistema de estadiamento, o *Durie-Salmon Staging System*, tinha em conta os valores de hemoglobina, de cálcio sérico e do pico monoclonal, a gravidade da lesão renal e das lesões ósseas, no entanto demonstrou algumas limitações, visto que as observações das lesões ósseas no exame de imagem eram dependentes do observador, portanto reduzia a precisão e poderia induzir um resultado enviesado (23).

Foi criado, então, o *International Staging System (ISS)* que relaciona os valores de albumina sérica e de $\beta 2$ microglobulina sérica com o risco, sendo um *score* simples e prático. Durante alguns anos, este *score* foi o *standard* para estadiar a doença, sendo que os pacientes que eram classificados de alto risco eram os que tinham valores mais elevados de $\beta 2$ microglobulina sérica e menores valores de albumina (24). No entanto, o ISS tinha algumas limitações, visto que certos pacientes, que eram classificados como grau I ou II, adquiriam mutações e alterações citogenéticas, tal como a del(17p), que lhes conferia um prognóstico bastante pior comparativamente com o previsto pelo *score*. Portanto, este foi revisto e passou a denominar-se R-ISS no ano de 2015, passando a incorporar o valor de LDH, além de alterações citogenéticas tais como: a del(17p), a t(4;14) e a t(14;16). A presença de qualquer destas anormalidades citogenéticas, ou de um valor anormal de LDH correlaciona-se positivamente com uma maior taxa de proliferação do tumor, e com a probabilidade de vir a desenvolver doença extramedular ou leucemia de plasmócitos, significando, igualmente, que se associa a uma menor SG. O R-ISS encontra-se esquematizado na tabela 4 (25,26).

Tabela 4- Sistemas de estadiamento do MM, ISS e R-ISS.

Fator Prognóstico	Critério
ISS:	<ul style="list-style-type: none"> • I - $\beta 2$ microglobulina sérica < 3,5 mg/dL, albumina sérica \geq 3,5 g/dL • II - Não cumpre critérios nem de ISS- I, nem de ISS-III • III- $\beta 2$ microglobulina sérica \geq 3,5 mg/dL
Alterações Citogenéticas:	<ul style="list-style-type: none"> • Alto Risco- Presença de del (17p) e/ou de t (4,14) e/ou de t (14,16) • Baixo Risco- Ausência de qualquer destas anomalias citogenéticas
LDH:	<ul style="list-style-type: none"> • Normal- LDH sérica < valor limite superior do normal • Elevado- LDH sérica > valor limite superior do normal
R-ISS:	<ul style="list-style-type: none"> • I- ISS-I + a ausência das alterações citogenéticas de alto risco detetadas por FISH + valor normal de LDH sérica. • II- Não cumpre critérios de R-ISS-I ou de R-ISS-III • III- ISS-III + alteração citogenética detetada por FISH ou valor elevado de LDH

Abreviaturas- FISH: *fluorescent in situ hybridisation*; ISS: *International Staging System*; LDH: lactato desidrogenase; R-ISS: *Revised International Staging System*.

Adaptado de (25).

6. Abordagem Histórica

6.1 As Primeiras Descobertas acerca do Mieloma Múltiplo

6.1.1 Primeiro Caso Documentado

O primeiro caso bem documentado de MM foi descrito em 1844 por um cirurgião inglês chamado *Samuel Solly*. A doente de nome *Sarah Newbury*, era dona de casa e tinha 39 anos quando começou a sentir fadiga e dor óssea intensa na coluna. Após 2 anos da apresentação inaugural da doença, começou a sentir dor também nos membros e deixou de se conseguir mobilizar. Alguns meses depois, desenvolveu fraturas no fêmur, na clavícula, no úmero, no rádio e no cúbito e acabou por falecer precocemente, 4 anos após os primeiros sintomas. O caso foi investigado e realizaram a autópsia que revelou uma substância de cor avermelhada a substituir o tecido ósseo esponjoso no esterno e em ambos os fêmures, o que levou *Solly* a pensar que fosse consequência de um processo inflamatório (3).

6.1.2 Proteínas de Bence Jones

Henry Bence Jones foi um conceituado médico do século XIX, sendo o primeiro a estudar a proteinúria associada ao MM. Data do ano de 1845 quando um paciente com 45 anos com queixas de fortes dores torácicas e fadiga foi referenciado para *Bence Jones*. Este decidiu analisar-lhe a urina, pois nesta época era usual este procedimento para todo o tipo de quadros clínicos indefinidos. *Jones* concluiu que a urina tinha de facto uma substância estranha que precipitava quando adicionada ao ácido nítrico, a qual descreveu como sendo óxido de albumina. A partir deste caso, *Bence Jones* tentou avaliar se existia então uma correlação entre este tipo de proteinúria e as lesões encontradas nos ossos dos pacientes como o que ele analisou inicialmente: ossos de consistência mole, frágeis, nos quais existia uma substância de cor avermelhada e de aspeto gelatinoso. No entanto, este faleceu sem conseguir confirmar a sua hipótese e só no século XX é que se chegaram a conclusões mais concretas sobre o tema. Em 1956, *Korngold* e *Lipari* identificaram várias classes das, já denominadas na época, proteínas de *Bence Jones* e demonstraram que estas reagiam aos mesmos antissoros que as proteínas que circulavam no sangue dos pacientes com MM identificado. Devido a esta descoberta, as duas classes de proteínas de *Bence Jones* ficaram conhecidas como *kappa* e *lambda*. Finalmente, no ano de 1962 resolveu-se o mistério relativo à origem destas proteínas. *Edelman* e *Gali* descobriram que as proteínas de *Bence Jones* eram idênticas às cadeias

leves que compunham as imunoglobulinas encontradas no soro, deixando, assim, um legado fundamental no que toca ao conhecimento fisiopatológico do MM (3,7,27).

6.1.3 A descoberta do Pico Monoclonal e o seu significado

Embora já se conhecesse o quadro clínico associado ao mieloma múltiplo no final do século XIX, a fisiopatologia da doença não era clara, não se sabia o que causava as lesões ósseas e renais, os plasmócitos e as imunoglobulinas ainda eram praticamente desconhecidos e as técnicas de diagnóstico eram muito limitadas, tanto que, na maioria dos casos, a identificação da doença só se fazia numa fase *post mortem* (27).

A partir do século XX começaram-se a fazer esforços no sentido de encontrar uma explicação para os sintomas e alterações que os doentes apresentavam. Em 1928, foi publicada uma compilação de 412 casos documentados na literatura entre os anos de 1848 a 1928, que impulsionou a investigação na área. No ano seguinte, começam-se a fazer aspirações à medula óssea para perceber que tipo de células estavam envolvidas na doença e passados dez anos, em 1939, pela primeira vez, foi aplicada a técnica da eletroforese no contexto de um MM, tendo sido descoberto o famoso pico monoclonal. Apesar disto, o conhecimento acerca das proteínas séricas ainda era limitado e não se sabia a justificação para esta alteração no exame (7).

No ano de 1961 é publicada uma das maiores descobertas relativamente ao MM e à área da imunologia em geral. *Jan Waldenström*, um aclamado médico sueco, com uma vasta experiência já na área da hematologia nomeadamente no MM e noutras gamopatias mais atípicas, introduziu e distinguiu os conceitos de gamapatia monoclonal e policlonal. Associou o pico monoclonal à origem de processos neoplásicos como o MM ou a Macroglobulinemia, que mais tarde herdou o seu nome, no entanto, observou que nem sempre o pico evoluía para uma neoplasia, designando este fenómeno de “*essential hypergammaglobulinemia*” ou de “*benign monoclonal protein*”, atualmente conhecido por gamapatia monoclonal de significado indeterminado. Em relação à gamapatia policlonal, *Jan Waldenström* identificou-a na eletroforese como sendo uma curva com uma configuração mais achatada e associou-a a processos inflamatórios ou infecciosos (3,7,27).

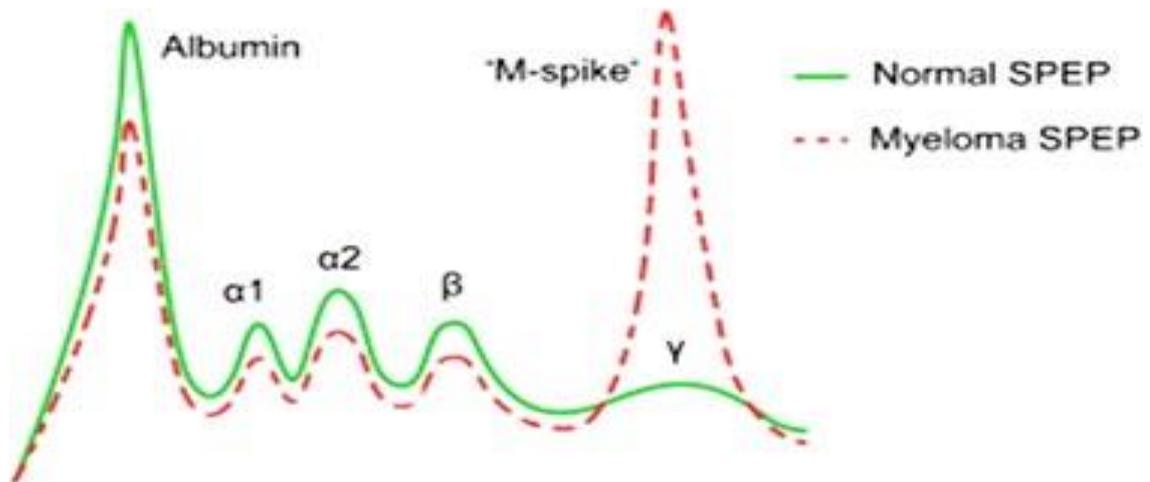


Figura 2- Eletroforese de proteínas séricas típica num caso de mieloma múltiplo
Adaptado de (3).

6.2 Evolução Temporal do Tratamento do MM

Embora o tratamento farmacológico do MM tenha evoluído de forma impressionante nos últimos 20 anos, com o surgimento de inúmeros fármacos como os agentes imunomoduladores, os inibidores do proteossoma, os anticorpos monoclonais e mais recentemente as *Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T cells)*, nem sempre foi assim, porque até à década de 90 do século passado os tratamentos ainda eram muito limitados (9,28).

Os principais fármacos utilizados no MM estão esquematizados e organizados pela ordem temporal em que foram aprovados para o seu tratamento na figura 3.

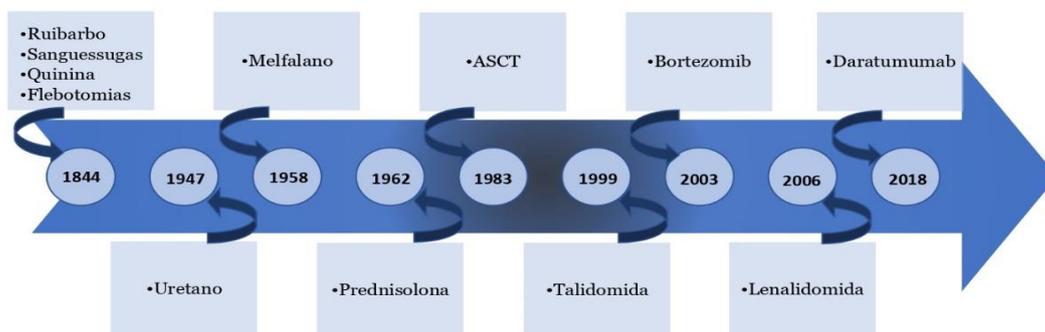


Figura 3- Evolução temporal dos principais tratamentos aprovados para o mieloma múltiplo, desde 1844 até 2018.

Adaptado de (27).

6.2.1 As Primeiras Terapêuticas do Mieloma Múltiplo

Desde o primeiro caso documentado da doença em 1844 até 1947 não se conhecia nenhum fármaco para o tratamento do MM, utilizavam-se apenas recursos naturais de acordo com os conhecimentos empíricos da época tais como o ruibarbo, a quinina e as sanguessugas para “terapia de manutenção” e as flebotomias quando o doente se sentia mais debilitado (7).

Em 1947 testou-se a primeira terapêutica farmacológica, o uretano, tendo sido aprovado por ter tido um efeito positivo num paciente específico, no entanto, o mesmo não aconteceu quando foi testado em ensaios clínicos randomizados passados 20 anos. Este fármaco apresentou efeitos adversos muito graves tais como pancitopenia, hepatotoxicidade, anorexia severa e mostrou-se carcinogénico. Além disso, conferiu uma SG mais baixa do que o placebo, sendo que a SG média nesta época era de aproximadamente 6 meses (7).

6.2.2 A Introdução da Quimioterapia no Mieloma Múltiplo

O primeiro tratamento farmacológico verdadeiramente eficaz no MM a ser aprovado foi o melfalano, um agente alquilante, mais propriamente uma mostarda nitrogenada, classificado assim por conter grupos de cloroetilamina na sua estrutura química. O principal mecanismo de ação deste fármaco é formar ligações cruzadas com o DNA, levando à inibição da sua síntese e função e conseqüentemente à inibição da replicação das células. Este tipo de agentes não é específico para nenhuma fase do ciclo celular, no entanto é mais eficaz no final da fase G1 e S, atingindo as células que se dividem mais rapidamente, tais como as neoplásicas (29).

Em 1958 foi testado pela primeira vez em alguns doentes com MM, demonstrando resultados promissores, sendo aprovado em 1962 para o tratamento da doença. A partir daí foram feitos vários ensaios clínicos para avaliar de forma mais fidedigna os seus efeitos. Chegou-se à conclusão que alguns dos doentes respondiam bem ao tratamento, tendo uma melhoria significativa tanto nos parâmetros laboratoriais (hemoglobina, creatinina, cálcio sérico) como no estado geral, sendo que o efeito mais impactante era a redução da dor óssea, a principal causa de incapacidade nestes doentes. A diminuição da dor óssea suspeitava-se que fosse devido à redução do número de plasmócitos na medula óssea e conseqüente redução do tumor. No entanto, verificou-se que um número significativo de doentes não respondiam tão bem ao melfalano, uma vez que apresentavam um reaparecimento gradual dos sintomas pouco tempo depois da dose de

carga e outros tinham efeitos adversos graves como pancitopenias graves, hepatotoxicidade, neoplasias malignas secundárias, náuseas e vômitos que condicionavam muito o seu estado geral, e em casos extremos até levavam ao seu falecimento (4,30). Apesar de tudo, num estudo de 1967 verificou-se que a SG média dos doentes incluídos no estudo a partir da data em que começaram o tratamento com melfalano foi de 23 meses, comparativamente à SG estimada de 8 meses em pacientes não submetidos a tratamento algum, verificada noutros estudos (4).

Durante a década de 60 do século XX, foram-se introduzindo os glicocorticóides em conjunto com o melfalano, inicialmente a prednisolona e mais tarde a dexametasona, concluindo-se que tinham um efeito benéfico na gestão dos doentes com MM, embora inicialmente não se tenha notado um aumento significativo da SG (31). Atualmente, sabe-se que os glicocorticóides induzem a apoptose das células malignas através de interações com a IL-6 e devido à inibição da transcrição de genes reguladores da sobrevivência e do crescimento. Além disso, têm um efeito importante em algumas vias inflamatórias e reguladoras da diferenciação celular (32,33). Há uma forte suspeita de que a diminuição da expressão do gene NR3C1 que codifica o recetor glicocorticóide (GR) nas células possa estar associado a um mau prognóstico, visto que as células malignas do MM passam a ter resistência à dexametasona (32).

Na década de 70 foram aprovados mais agentes alquilantes para o tratamento do MM como a ciclofosfamida ou a carmustina, além da vincristina e da doxorubicina, porque se pensava que poderiam ter um efeito sinérgico com o melfalano na redução da carga tumoral associada ao MM, no entanto, apesar de algumas combinações terem tido resultados razoáveis, o progresso ao nível da SG e SLP não foi significativo (31).

6.2.3 O Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos no Mieloma Múltiplo

Apesar da introdução do regime melfalano combinado com a prednisolona ter mudado o paradigma e ter aumentado significativamente a SG, a taxa de RC era apenas de 5% (34,35).

Na década de 80 através de alguns estudos, concluiu-se que a dose administrada de melfalano tinha uma correlação com a probabilidade de se atingir a RC, ou seja, os doentes tratados com esquemas com doses mais altas de melfalano tinham maiores taxas de RC, com tempo de SLP maior. No entanto, verificou-se que essa estratégia poderia ser arriscada, visto que com doses tão altas de melfalano, a mielosupressão consequente

seria grave e os doentes contraíam infecções com mais frequência e mais graves, algumas delas letais. Além disso, o MM acabava por recidivar ao fim de algum tempo independentemente da dose, principalmente naqueles que apresentavam resistência ao tratamento *standard* (34). Portanto, começou-se a testar o transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) nesta patologia, de modo a que os doentes recuperassem mais rapidamente das citopenias e tolerassem melhor os esquemas de alta dose de melfalano (36). Inicialmente, começou-se por utilizar o TAPH apenas após as recidivas da doença, mas comprovou-se, anos mais tarde, que seria mais benéfico recorrer a esta terapêutica após os primeiros ciclos de indução de quimioterapia (QT) visto que permitia remissões mais duradouras, e não tinha tanto efeito em doentes já com várias recidivas (37). No final da década de 90, indivíduos elegíveis para TAPH tinham prevista uma SG média de cerca de 5 anos, algo que até aí era impensável (38).

Atualmente, a QT de alta dose com melfalano seguida de TAPH ainda é utilizada como terapêutica de primeira linha de tratamento em doentes elegíveis para transplante, após os primeiros ciclos de QT de indução. Vários estudos demonstraram que o TAPH permitiu aumentar a negatividade de doença residual mensurável (DRM) com impacto na SLP. No entanto, nenhum dos estudos recentes mostrou impacto do TAPH na SG com os regimes de indução e manutenção usados no momento, refletindo provavelmente melhores e mais eficazes linhas de tratamento aquando de progressão/recaídas posteriores (5). Além disso, esta terapêutica acarreta bastantes riscos ao doente tais como mielosupressão prolongada, mucosite, infecções, infertilidade, fibrose pulmonar, entre outros efeitos menos comuns como pneumonites intersticiais (5). Está também documentado que o melfalano em altas doses aumenta exponencialmente o risco de se vir a desenvolver um síndrome mielodisplásico ou uma leucemia mielóide aguda. Apesar disto, a QT de alta dose de melfalano seguida do TAPH mantém-se como tratamento *gold standard* nos doentes com MM elegíveis para transplante. Deve sempre ser avaliado individualmente o risco-benefício do TAPH, podendo nalgumas situações ficar reservado para fase mais tardias da evolução da doença, principalmente nos doentes que atingem DRM negativa com o tratamento de indução e nos doentes com doença de baixo risco (8).

6.2.4 O Aparecimento dos Imunomoduladores Aplicados ao Mieloma Múltiplo

No ano de 1954 desenvolveu-se um fármaco que anos mais tarde viria a ter um grande impacto na evolução das terapêuticas do MM, a talidomida. Este fármaco foi primeiramente comercializado pelos seus efeitos sedativo-hipnótico e anti-emético, daí

que as mulheres grávidas tenham sido das principais consumidoras desta droga. Atingiu uma popularidade tão alta que foi vendido em mais de 40 países, até que foram descobertos os seus efeitos teratogênicos. De facto, no início da década de 60 documentaram-se inúmeras malformações fetais devido ao consumo da talidomida, o que levou à sua descontinuação no mercado, no entanto continuou a ser investigada para se compreender de forma mais clara o seu mecanismo de ação e, eventualmente, a sua aplicabilidade em alguma patologia. Entretanto, foi documentado que a talidomida tinha um efeito benéfico em determinadas doenças autoimunes, mas só na década de 90 foi descoberta a sua capacidade para inibir a angiogénese, uma das características marcantes do MM, o que levou a sua aprovação para o tratamento desta neoplasia em casos refratários em 1999 (39).

A sua aprovação como um fármaco a ser usado em casos de MM refratário deveu-se a um ensaio clínico que decorreu entre 1997 e 1998 em que se testou a eficácia da talidomida como tratamento único em doentes que apresentaram doença progressiva e que não respondia ao tratamento *standard* utilizado na época. Em cerca de 32% dos pacientes que realizaram o tratamento verificou-se uma redução de pelo menos 25% nos níveis de paraproteínas séricas ou urinárias, a que se seguiu uma redução da percentagem de plasmócitos na medula óssea e o aumento dos níveis de hemoglobina, demonstrando o efeito antineoplásico notável do fármaco em questão. Além disso, ainda se verificou uma redução das dores ósseas sentidas pelos pacientes, tendo sido um parâmetro avaliado qualitativamente (40). Anos mais tarde, comprovou-se que a talidomida combinada com a dexametasona poderia originar taxas de RC de 50%, ou de 65% quando combinada também com a ciclofosfamida (35). A grande limitação verificada neste agente imunomodulador eram alguns dos seus efeitos adversos tais como: a neuropatia periférica e o aumento da incidência de episódios trombo-embólicos. Portanto, foram criados outros fármacos imunomoduladores (IMiDs) com uma estrutura semelhante à da talidomida, como a lenalidomida e a pomalidomida, no entanto com perfis únicos ao nível da sua ação anti-inflamatória, anti-proliferativa, anti-angiogénica e melhor perfil de toxicidade, nomeadamente com menor incidência de neuropatia periférica (35).

No que toca ao mecanismo de ação da talidomida e dos seus análogos, estes exercem o seu efeito através da desregulação de alguns dos mecanismos essenciais para a sobrevivência das células neoplásicas, e afetam indiretamente as interações que as células anómalas têm com o microambiente envolvente, por exemplo com as células do estroma da medula óssea, com os osteoclastos e com as células do sistema imunitário. Estes fármacos têm um importante papel na inibição ou redução dos níveis de citocinas, as quais estimulam a proliferação, a resistência à terapêutica e a resistência à apoptose.

As citocinas afetadas são, fundamentalmente, o TNF-*alpha*, a IL-6, a IL-8 e o VEGF (*vascular endothelial growth factor*). A redução destas substâncias é causada pela inibição da expressão de moléculas de adesão celular nas células do MM e do estroma da medula óssea. Além disso, estes fármacos têm um importante papel na redução da destruição óssea, inibindo os processos de maturação/formação dos osteoclastos. Uma das características distintivas dos IMiDs em relação às restantes classes farmacológicas utilizadas no tratamento do MM é o facto de influenciarem muito a resposta imunitária. Induzem a proliferação de células T através da estimulação da produção da IL-2 e do IFN- γ , maximizam a coestimulação entre as células T CD4+ e as TCD8+ e promovem mecanismos de ativação das células NK. Uma das características particulares dos IMiDs de segunda geração, a lenalidomida e a pomalidomida, é que inibem as células T reguladoras (Tregs), as quais são imunossupressoras e desempenham um papel importante na criação de um ambiente de auto-tolerância imunológica que acaba por salvaguardar as células neoplásicas. Níveis elevados de Treg foram associados a valores de SG mais baixos nos doentes com MM (39,41).

Efetivamente esta classe de fármacos veio revolucionar o tratamento do MM, principalmente a lenalidomida que apresentou excelentes resultados em ensaios clínicos, tendo sido aprovada em 2006 para tratamento de doença refratária e anos mais tarde para tratamento de primeira linha, tanto de indução juntamente com outros fármacos como de manutenção em monoterapia. Demonstrou uma eficácia anti-neoplásica superior à talidomida devido ao seu mecanismo de ação mais amplo e aos seus efeitos secundários não tão incapacitantes, apesar de causar uma mielosupressão mais marcada, acaba por não provocar tanta sonolência, obstipação e não origina quadros de neuropatia periférica tão pronunciados. De destacar que a lenalidomida é metabolizada no rim, portanto, em doentes com insuficiência renal crónica pode advir a necessidade de se ajustar a dose do fármaco ou mesmo retirá-lo, bem como também apresenta risco trombo-embólico, com necessidade de adopção de medidas terapêuticas preventivas adequadas (42). Outro dos riscos associados à lenalidomida, é que aumenta a probabilidade de se desenvolverem neoplasias secundárias como síndromes mielodisplásicas, leucemias agudas e linfomas (30).

Atualmente, está a ser investigado outro tipo de IMiDs, chamados cereblon *E3 ligase immunomodulators* (CELMoDs). Apesar de apresentarem um mecanismo de ação similar aos IMiDs clássicos, conseguem ligar-se mais veementemente à proteína *cereblon*, reduzindo ainda mais a sua concentração intracelular (9).

6.2.5 Surgimento dos Inibidores do Proteossoma

Graças ao enorme progresso ocorrido na área da biologia celular e da oncologia no início do novo milênio, mais uma classe de fármacos foi desenvolvida, os inibidores da via ubiquitina-proteossoma. A via ubiquitina-proteossoma representa a maior via de degradação de proteínas intracelulares, não só as que se encontram mutadas ou deformadas, mas também aquelas que apesar de apresentarem uma função normal, necessitam de ser degradadas com o objetivo de regular o ciclo celular, a proliferação, a apoptose, a diferenciação, a sinalização, a transcrição e a tradução de sinais intracelulares. Através deste conhecimento, chegou-se à conclusão de que, a partir da inibição desta via era possível interromper o crescimento e a proliferação descontrolada que caracteriza as células neoplásicas. Além disso, a sua inibição também induz a ativação da cascata da apoptose devido à acumulação excessiva de proteínas na célula (43).

O primeiro fármaco inibidor do proteossoma (IP) a ser aprovado para o tratamento do MM foi o bortezomib (Velcade) em 2003, no entanto apenas para recidivas ou casos refratários ao tratamento. Este fármaco demonstrou ótimos resultados em ensaios clínicos, tanto utilizado como esquema de indução de primeira linha, como em tratamento na recidiva ou doença refratária. Num dos estudos, após 2 meses de seguimento ou 3 ciclos de tratamento verificou-se uma taxa de RC de 25% e de RP de 63% utilizando-se o bortezomib apenas, ou este juntamente com a dexametasona como primeiro esquema de indução (44). Além do estudo referido, outros apresentaram resultados bastante promissores, e o bortezomib foi então aprovado também para tratamento de indução de primeira linha poucos anos mais tarde, e atualmente ainda é abundantemente utilizado em vários regimes terapêuticos. A sua toxicidade não é significativa na maior parte dos casos e é possível geri-la. Os principais efeitos adversos são: trombocitopenia, neutropenia, toxicidade gastrointestinal, neuropatia periférica, infecção e fadiga (45).

Atualmente, já existem outros dois fármacos pertencentes aos IPs que são o carfilzomib e o ixazomib. O carfilzomib foi aprovado em 2012 pela FDA para tratamento de doentes submetidos previamente a 2 regimes terapêuticos diferentes, devido aos resultados satisfatórios que demonstrou ao nível da RC e da MBRP. A utilização deste IP tem de ser cautelosa, principalmente em doentes com comorbilidades cardíacas, porque demonstra alguma toxicidade a esse nível e aumenta o risco de insuficiência cardíaca, doença isquémica cardíaca, hipertensão arterial e dispneia (46,47). No caso do ixazomib, este foi aprovado pela FDA em 2015 para tratamento de doentes com MM refratário e ainda hoje

é utilizado para esse propósito. Tem um perfil de toxicidade diferente do carfilzomib, uma vez que afeta mais o sistema gastrointestinal e provoca rash cutâneo frequentemente. Não é tão utilizado como o carfilzomib, mas acaba por ser uma alternativa no caso de o paciente já ter adquirido resistência aos restantes fármacos da mesma classe (46).

6.2.6 Os Anticorpos Monoclonais no Mieloma Múltiplo

A imunoterapia tem vindo a revolucionar a oncologia no geral, muitas das neoplasias já contam com fármacos que atuam no sistema imunitário, no caso do MM não é diferente (48). Com o desenvolvimento dos anticorpos monoclonais na última década e com a sua aprovação, inicialmente o daratumumab (Dara), e mais tarde o elotuzumab, o isatuximab e o bentalamab, houve uma revolução no tratamento desta neoplasia. A adição destes fármacos a regimes terapêuticos já existentes tem proporcionado excelentes resultados. Possibilitam, por exemplo, a obtenção de uma taxa de resposta de 90% e asseguram remissões mais duradouras. Além disso, permitem a muitos dos doentes que alcancem um estado de DRM negativo, o que representa um excelente marcador de prognóstico, porque se correlaciona com uma SLP e SG maior. O estado de DRM é diagnosticado através de *Next Generation Sequencing* (NGS) e por *Next Generation Flow* (NGF) (49).

Os anticorpos monoclonais mais utilizados no MM são os anti-CD38 (daratumumab e o isatuximab), isto porque o CD38 é um marcador altamente expresso pelos plasmócitos comparativamente com as restantes células. Além dos plasmócitos, também as células T reguladoras (Tregs) e as *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) expressam em grande quantidade este marcador, o que as torna, igualmente, um alvo para os anti-CD38. Esta classe farmacológica acaba por ter vários mecanismos de ação distintos devido às várias interações que o CD38 desempenha nas células onde é expresso. Os vários mecanismos de ação são: *complement-dependent cytotoxicity*, *antibody-dependent cellular cytotoxicity* e *antibody-dependent cellular phagocytosis* e toxicidade direta através da indução da apoptose. Através destes processos, estes fármacos também têm a capacidade de eliminar vários tipos de células imunossupressoras. Foi descoberto também que a lenalidomida e a pomalidomida causam o aumento da expressão do CD38, portanto, acabam por ter uma ação síncrona com o Dara e com o Isatuximab (50).

Embora tenham mecanismos de ação semelhantes, o Dara e o isatuximab têm algumas particularidades diferentes. Em relação ao modo de administração, o Dara pode ser administrado por duas vias distintas, intravenoso ou subcutâneo, no entanto a forma

subcutânea mostra-se muito mais vantajosa, visto que o tempo de administração é muito mais diminuído, cerca de 5 minutos, e provoca menos reações adversas relacionadas com a infusão. No que toca aos seus principais efeitos adversos, há a destacar a fadiga, náusea, anemia, dor lombar, tosse, neutropenia, febre, infeções do trato respiratório superior e trombocitopenia. Já o isatuximab só pode ser administrado por via endovenosa, o que o torna menos prático e acaba por ter mais propensão para provocar reações adversas relacionadas com a infusão, tais como, dispneia, náusea, cefaleia e febre. Em relação aos seus efeitos adversos, excluindo as reações devidas à infusão, destacam-se a fadiga, as náuseas, as infeções do trato respiratório superior e a tosse, além de que também pode provocar toxicidade hematológica menos frequentemente, por exemplo neutropenia, trombocitopenia, linfopenia e anemia (49,50).

Há ainda outro tipo de anticorpo monoclonal usados no MM que é o elotuzumab que atua na *signaling lymphocytic activation molecule F7* (SLAMF7), afetando diretamente as células NK e ativando a via *antibody-dependent cellular toxicity*. Apesar de se ter provado que este fármaco não é eficaz em monoterapia, juntamente com a lenalidomida e a dexametasona demonstrou resultados satisfatórios, tal como com a pomalidomida e a dexametasona, ambos os regimes aprovados em casos refratários (51).

A figura 4 resume os principais mecanismos de ação dos agentes alquilantes, dos IPs, dos IMiDs e dos anticorpos monoclonais, que já foram descritos anteriormente, e ainda acrescenta informações doutras classes farmacológicas importantes na gestão do MM, mas menos utilizadas, que são os inibidores das desacetilases das histonas (iHDACs) e os inibidores seletivos da exportação nuclear. No caso dos iHDACs, como o panobinostat e o vorinostat, estes interferem na estrutura da cromatina dos plasmócitos. A sua principal função é ativar a expressão de genes supressores tumorais que estavam silenciados devido a processos anómalos de acetilação das histonas. No caso dos inibidores seletivos da exportação nuclear, como o selinexor, estes atuam inibindo a passagem de proteínas do núcleo para o citoplasma, as quais apresentam funções de supressão tumoral, fazendo com que estas se acumulem dentro deste. Além disso são responsáveis por impedir que os mRNAs, que codificam oncoproteínas, também saiam do núcleo, evitando, assim, a produção dessas proteínas (16).

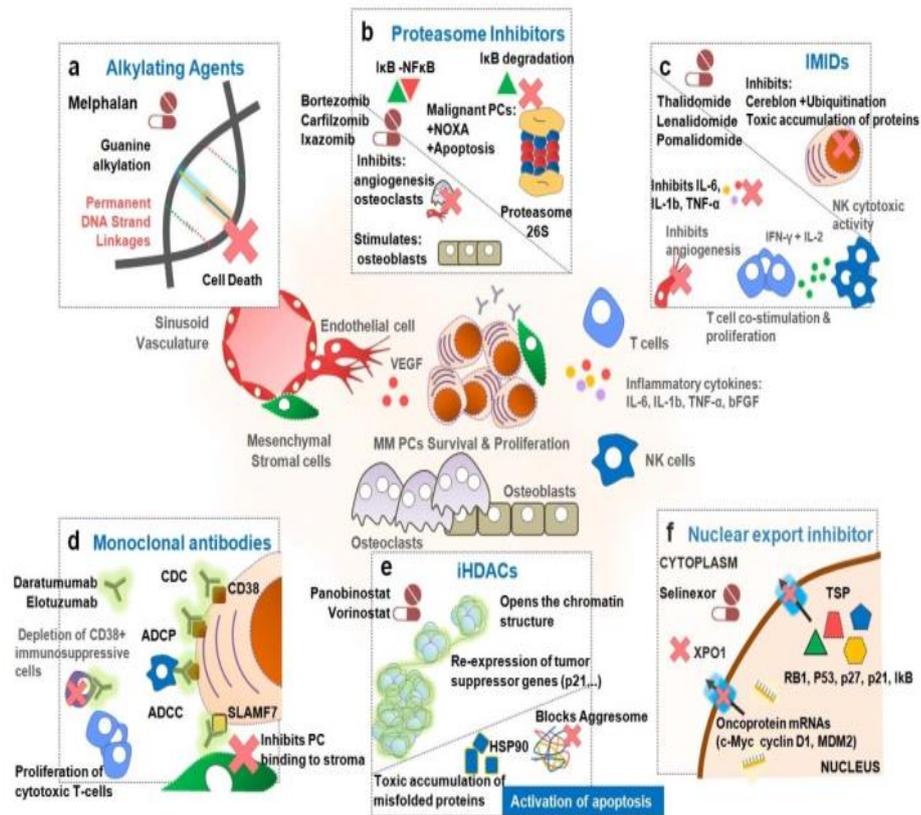


Figura 4- Principais mecanismos de ação das classes de fármacos utilizadas no tratamento do mieloma múltiplo.

Abreviaturas: ADCC- antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCP- antibody-depedent cellular phagocytosis; CDC- complement-dependent cytotoxicity; iHDACs-histone deacetylase inhibitors; PCs-plasma cells; XPO1- exportin 1.

Retirado de (16).

7. O Tratamento Atual no Mieloma Múltiplo e o seu Impacto.

Nos dias de hoje, o MM já é considerado uma doença crónica devido ao impacto positivo que as novas terapêuticas tiveram na SG. Estima-se que, nos últimos 20 anos, a SGM dos doentes com MM tenha evoluído de valores de 3 para 8 a 10 anos (52). Como o MM é incurável e sabe-se à partida que as recaídas são inevitáveis, o tratamento desta patologia não tem por objetivo erradicá-la, mas sim de travar a sua progressão e consequentemente maximizar a SLP, de modo a propiciar a melhor qualidade de vida possível aos doentes. Na figura 5 é possível observar a evolução do componente M ao longo do tempo de tratamento, no fundo refletindo os objetivos da terapêutica. Se o doente for diagnosticado numa fase assintomática com um MMI, é importante tentar evitar a progressão para MM. Como na maior parte dos casos, os doentes são só diagnosticados numa fase sintomática, ou seja, quando já está estabelecido o quadro de MM, é importante induzir a remissão da doença e se possível atingir um estado de DRM negativo, que é preditor de maior sobrevida (53,54). Eventualmente a doença irá recidivar, portanto nessa fase é importante ponderar um novo regime terapêutico, mas sempre com o foco de reduzir o componente M ao máximo possível e obter respostas o mais profundas e duradouras possíveis (28).

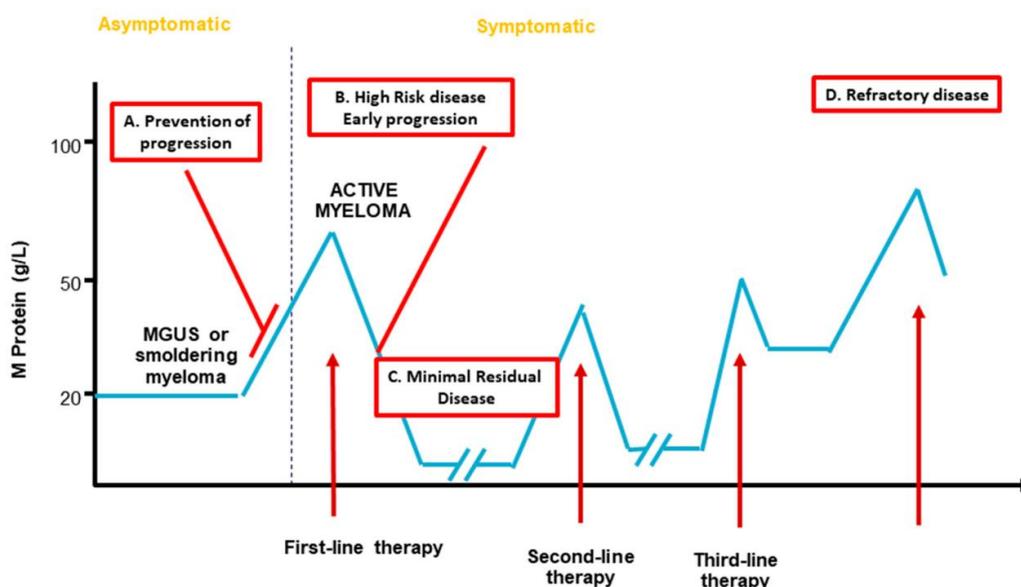


Figura 5- Os resultados da terapêutica no mieloma múltiplo expressos pela evolução do componente M ao longo do tratamento.

Retirado de (28).

Atualmente, ao nível do tratamento, os pacientes dividem-se em dois grupos principais: os elegíveis para TAPH e os não elegíveis para TAPH. Embora os critérios não sejam lineares e estanques, os elegíveis a transplante são, normalmente, aqueles que têm uma idade igual ou inferior a 70 anos, uma boa capacidade funcional (ECOG PS 0-2) e não apresentam comorbilidades importantes, sendo, portanto, passíveis de suportar um tratamento mais intensivo, como é o caso dos esquemas de quimioterapia de altas doses de melfalano seguida de TAPH (55).

Nos doentes considerados elegíveis para TAPH, a gestão terapêutica passa, inicialmente, pela fase de indução, seguida pela fase de consolidação com esquemas de QT de altas doses seguida de TAPH. Após esta fase de tratamento mais intensivo, os doentes são submetidos a um regime de manutenção até haver a evidência de recaída ou toxicidade/intolerância inaceitáveis. Após a primeira recaída, é importante iniciar um novo regime terapêutico, tendo em conta o tratamento a que o doente foi submetido na fase de indução e tendo em conta, igualmente, o perfil de toxicidade de cada regime e o estado funcional do doente no momento (56).

Nos doentes não elegíveis para TAPH, a gestão terapêutica passa por uma fase de indução mais intensiva e de seguida por uma fase de terapia contínua mais contida. Esta fase mantém-se até se verificar recaída ou intolerância. Aquando das recaídas é igualmente necessário substituir o regime usado anteriormente devido às resistências que as células do MM criam aos fármacos já utilizados. Tal como no caso dos doentes elegíveis para TAPH, em cada recaída o tratamento escolhido deve ser adaptado consoante as comorbilidades do doente e a sua capacidade funcional (57).

Na figura 6 estão demonstradas cada uma destas fases de tratamento. Tanto a fase de indução como a de consolidação são mais intensas com o objetivo de reduzir de forma mais abrupta a carga tumoral. A fase de manutenção no caso dos doentes elegíveis a TAPH e a contínua nos restantes casos acabam por ter o mesmo objetivo, que é manter a carga tumoral em níveis basais o maior tempo possível, com o objetivo de aumentar a SLP e a SG (19).



Figura 6- Fases do tratamento nos doentes elegíveis para transplante e nos não elegíveis, correlacionadas com a carga tumoral.

Abreviaturas- TAPH: transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos.

Em cada fase do tratamento do MM são recomendados certos regimes terapêuticos, que são escolhidos tendo em conta os resultados que apresentam nos ensaios clínicos. Os resultados são apresentados através de parâmetros bem definidos que quantificam a resposta ao tratamento. Estes parâmetros são chamados de critérios de resposta e têm por objetivo avaliar a eficácia de cada regime terapêutico, tornando possível comparações entre eles de forma mais fidedigna. Na tabela 5 estão sumarizados os vários critérios de resposta ao tratamento (58).

Tabela 5- Critérios de Resposta do IMWG

Critérios de Resposta <i>Standard</i> do IMWG	
Resposta Completa Estrita	Resposta completa como definida abaixo, além de um rácio de CLL normal e ausência de células monoclonais na biópsia da medula óssea analisada por imunohistoquímica (rácio de $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ para doentes com κ e λ , respetivamente, após a contagem de ≥ 100 plasmócitos).
Resposta Completa	Imunofixações sérica e urinária negativas, ausência de qualquer plasmocitoma nos tecidos moles e $<5\%$ plasmócitos no aspirado de medula óssea.
Muito boa resposta parcial	Componente M urinário e sérico detetados por imunofixação mas não na eletroforese ou $\geq 90\%$ de redução no componente M sérico + componente M urinário <100 mg.
Resposta Parcial	$\geq 50\%$ de redução da proteína M sérica + redução da proteína M $\geq 90\%$ na urina de 24h ou < 200 mg por 24h. Se o componente M sérico e urinário não forem mensuráveis, uma redução de $\geq 50\%$ na diferença entre a cadeia leve livre envolvida e a não envolvida é necessária para substituir os valores de proteína M.
Resposta mínima	Redução do componente M sérico entre 25% e 49% + redução entre 50% a 89% da proteína M na urina de 24h + redução de $\geq 50\%$ nas dimensões do plasmocitoma, se estiver presente.
Doença estável	Não é um indicador recomendado para avaliar a resposta. A estabilidade da resposta é melhor descrita através do tempo até à progressão estimada. Este indicador é verificado quando a doença não cumpre critérios nem de resposta completa, muito boa resposta parcial, resposta parcial, resposta mínima ou de doença em progressão.
Doença em progressão	Tem de cumprir pelo menos um dos critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 25% do valor mais baixo verificado aquando da resposta num dos seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> ○ Componente M sérico (o aumento absoluto deve ser $\geq 0,5$ g/dL); ○ Componente M sérico aumenta ≥ 1 g/dL , se o valor mais baixo de proteína M foi de ≥ 5 g/dL; ○ Proteína M urinária (o aumento absoluto deve ser de ≥ 200 mg/24h);
Recaída Clínica	A Recaída clínica é definida quando se cumpre pelo menos um destes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores evidentes que indiquem que há um agravamento das lesões de órgão-alvo (CRAB) e da doença em geral, devido à proliferação monoclonal e consequente aumento do componente M. Embora esta medida não seja usada para calcular a SLP, é normalmente reportada na prática clínica; • Aparecimento de novos plasmocitomas nos tecidos moles (fraturas osteoporóticas não contam para a progressão); • Aumento do tamanho dos plasmocitomas já existentes, definido como um aumento de 50% e ≥ 1 cm; • Hipercalemia (>11 mg/dL) • Diminuição da hemoglobina em ≥ 2 g/dL e não relacionada com o regime terapêutico ou outras comorbilidades não relacionadas com o MM • Aumento da creatinina em 2 mg/dL ou mais, comparativamente com o momento em que a terapia teve início, relacionada com o agravamento do MM • Hiperviscosidade relacionada com a paraproteinemia
Recaída após RC (utilizado apenas para calcular a SLP)	Tem de cumprir pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Reaparecimento do componente M sérico ou urinário na imunofixação ou na eletroforese de proteínas. • Aparecimento de $\geq 5\%$ de plasmócitos na medula óssea • Aparecimento de algum sinal de progressão (p.ex, um novo plasmocitoma, lesão osteolítica ou hipercalemia)
Recaída após DRM (utilizado apenas para calcular a SLP)	Tem de cumprir pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Reversão do estado de DRM negativa (evidência de plasmócitos monoclonais em NGF ou NGS, ou estudo imagiológico que demonstra recorrência de lesões relacionadas com o MM) • Reaparecimento de componente M sérico ou urinário na imunofixação ou eletroforese de proteínas. • Desenvolvimento de $\geq 5\%$ plasmócitos monoclonais na medula óssea • Aparecimento de um sinal indicativo de progressão (p.ex, um novo plasmocitoma, lesão osteolítica ou hipercalemia)

Critérios de DRM do IMWG (só se aplicam quando se verifica resposta completa)	
DRM-negativa e Avaliação por imagem	É definida como a ausência de plasmócitos monoclonais numa amostra de 100000 células ($< 10^{-5}$) na medula óssea e avaliação por PET-TC negativa.

Abreviaturas- CLL: cadeias leves livres; Componente M: componente monoclonal; DRM: doença residual mensurável; MM: mieloma múltiplo; NGF: *next generation flow*; NGS: *next generation sequencing*; PET-TC: tomografia por emissão de positrões; RC: resposta completa; SLP: sobrevida livre de progressão.

Adaptado de (58).

De seguida serão apresentados os regimes terapêuticos recomendados em cada fase do tratamento do MM, à luz das guidelines atuais.

7.1 Tratamento Inicial nos Doentes Elegíveis para Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos

7.1.1 Tratamento de Indução

Tal como mencionado anteriormente, o regime de indução tem por objetivo reduzir ao máximo a carga tumoral numa fase inicial, sendo por isso mais agressivo. Normalmente, fazem-se 3 a 4 ciclos nesta fase antes de se proceder ao TAPH. Até muito recentemente, os únicos esquemas de indução recomendados eram os tripletos, sendo que o bortezomib (V) mais a lenalidomida com a dexametasona (Rd), ou seja, o VRd, e o bortezomib juntamente com a talidomida (T) e a dexametasona (VTd) eram os que apresentavam valores de RC, MBRP mais altos e rácios mais favoráveis de DRM negativa, e por conseguinte, valores de SLP maiores, comparativamente com regimes por exemplo contendo ciclofosfamida (C) como o VCd, ou contendo doxorubicina (19,59). No que toca à comparação entre o VTd e o VRd não há um ensaio clínico que os compare diretamente, mas há uma meta análise feita que inclui resultados de três ensaios clínicos que demonstra que o VRd induz respostas mais profundas (59).

Com a introdução dos anticorpos monoclonais, nomeadamente do Dara, o paradigma tem-se modificado e já se pondera a utilização de regimes constituídos por quatro fármacos. No ensaio clínico de fase III CASSIOPEIA comparou-se doentes que receberam 4 ciclos de indução de VTd e outro grupo que recebeu 4 ciclos de Dara-VTd seguidos de TAPH e fase de consolidação e manutenção igual para os dois grupos. Os resultados da SLP ao fim de 18 meses demonstrou a superioridade do regime Dara-VTd (93% versus 85%, $p < 0.0001$) (60). No ensaio clínico de fase II GRIFFIN o objetivo foi comparar o regime VRd com o Dara-VRd tanto na indução como na consolidação. Na manutenção também houve um grupo que foi submetido apenas a lenalidomida e outro

com lenalidomida juntamente com o Dara. Os rácios de SLPm ao fim de 24 meses foram de 95,8% e 89,8% para o Dara-VRd e para o VRd, respetivamente. Apesar dos ótimos resultados demonstrados, o Dara-VRd ainda não foi aprovado (61).

Em suma, os regimes de indução que apresentam melhores resultados atualmente e que já foram aprovados são o VRd, e o Dara-VTd. Espera-se que num futuro próximo o Dara-VRd seja aprovado, e outros regimes contendo anticorpos monoclonais também o sejam, se de facto demonstrarem a sua superioridade a nível de SLP e de SG (62).

7.1.2 Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos e Regime de Condicionamento

Como descrito anteriormente, apesar de se terem passado décadas desde a sua aprovação, a quimioterapia de alta dose seguida de TAPH continua a ser o *gold standard* para doentes elegíveis a este tipo de tratamento. O regime de condicionamento recomendado continua a ser a alta dose de melfalano ($200\text{mg}/\text{m}^2$), no entanto a dose deve ser reduzida em doentes com alteração da função renal (62).

7.1.3 Tratamento de Consolidação após TAPH

A fase de consolidação após TAPH tem como objetivo aprofundar a resposta (aumentar a obtenção de DRM negativa), sendo que pode consistir em mais 2 a 4 ciclos de tratamento com o regime utilizado na indução, ou um mais eficiente. No entanto, a necessidade da sua realização e o esquema escolhido depende da resposta ao tratamento de indução, do número de ciclos feitos na indução, da toxicidade existente, do risco citogenético e da profundidade da resposta obtida após o TAPH, sendo por vezes não recomendada (19).

A realização de um transplante em *tandem*, designado desta maneira devido a ser seguido ao TAPH inicial, é também considerado como uma das formas terapêuticas de consolidação da resposta obtida ao primeiro TAPH (19).

No que toca ao transplante em *tandem*, os dados também são algo controversos. O benefício em termos de SLP e SG com o transplante em *tandem* foi observado essencialmente nos doentes de alto risco citogenético, nomeadamente com a t(4;14), t(14;16) e del(17p). Assim, recomenda-se a realização de TAPH em *tandem* a todos os doentes de alto risco citogenético, doença refratária ao primeiro esquema de indução e aos doentes que tenham atingido uma resposta pouco profunda, por exemplo, inferior a uma MBRP após o primeiro TAPH (19,63).

7.1.4 Tratamento de Manutenção

Para o tratamento de manutenção, o fármaco aprovado e recomendado pela EMA é a lenalidomida. Numa meta-análise que incluiu mais de 1200 doentes que tiveram um seguimento durante 79 meses, demonstrou-se que a lenalidomida conferiu mais de 2 anos de SLP, além de 2,5 anos de SG em comparação com o placebo. Deve-se manter a lenalidomida até haver evidência de progressão da doença ou intolerância por parte do paciente (64). O estudo do Medical Research Council (MRC) Myeloma XI mostrou vantagem da manutenção com lenalidomida *versus* placebo em termos de SG mesmo nos doentes de alto risco citogenético (19,64).

Além da lenalidomida, já foram testados outros fármacos aplicados nesta fase do tratamento, como o bortezomib e o ixazomib que demonstraram bons resultados, também na população de alto risco, no entanto ainda não foram aprovados pelo EMA (19,65).

7.2 Tratamento Inicial nos Doentes não Elegíveis para Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos

O MM é uma doença do doente idoso. Sendo a população idosa extremamente heterogénea, torna-se essencial a correta avaliação do estado de fragilidade do doente, de modo a melhor adequar a intensidade do esquema de tratamento ao estado geral do doente, e não apenas à sua idade cronológica. O IMWG definiu numa escala de fragilidade (IMWG FS), com objetivo de prever a tolerabilidade aos vários esquemas de tratamento. Esta escala baseia-se na idade cronológica, o Katz Activity Daily Living (ADL), o Lawton Instrumental Activity of Daily Living (IADL) e o Charlson Comorbidity Index (CCI). Embora ainda não validada, é a escala amplamente usada na avaliação de fragilidade destes doentes (66).

Nos pacientes não elegíveis para TAPH, os regimes terapêuticos atualmente recomendados são o Dara-Rd, o Dara-VMP e o VRd (evidência IA) (60). Vários ensaios clínicos demonstraram uma eficácia superior destes tratamentos em termos de SLP e SG em comparação com os regimes *standard* Rd e VMP. Por exemplo, no estudo MAIA em que se compararam diretamente os regimes Dara-Rd e Rd, verificou-se uma SG estimada ao fim de 60 meses de 66,3% e 53,1% ((HR 0.68 [IC 95% 0.53-0.86], p=0.0013) nos grupos Dara-Rd e Rd, respetivamente (60). Apesar de haver 3 regimes claramente superiores em termos de eficácia, não há nenhum ensaio clínico já realizado que os

compare diretamente, no entanto numa *network meta-analysis*, deduziu-se de forma indireta que o tratamento com maior probabilidade de produzir valores de SLP e SP superiores é o Dara-Rd (57). Nestes doentes deve ser mantida a terapêutica continuamente, com adaptação do esquema e intensidade do tratamento ao longo do tempo, devendo este ser mantido até progressão ou toxicidade inaceitável (56,67).

Na figura 7 estão resumidos os regimes terapêuticos utilizados em primeira linha, tanto nos doentes elegíveis para transplante como nos não elegíveis.

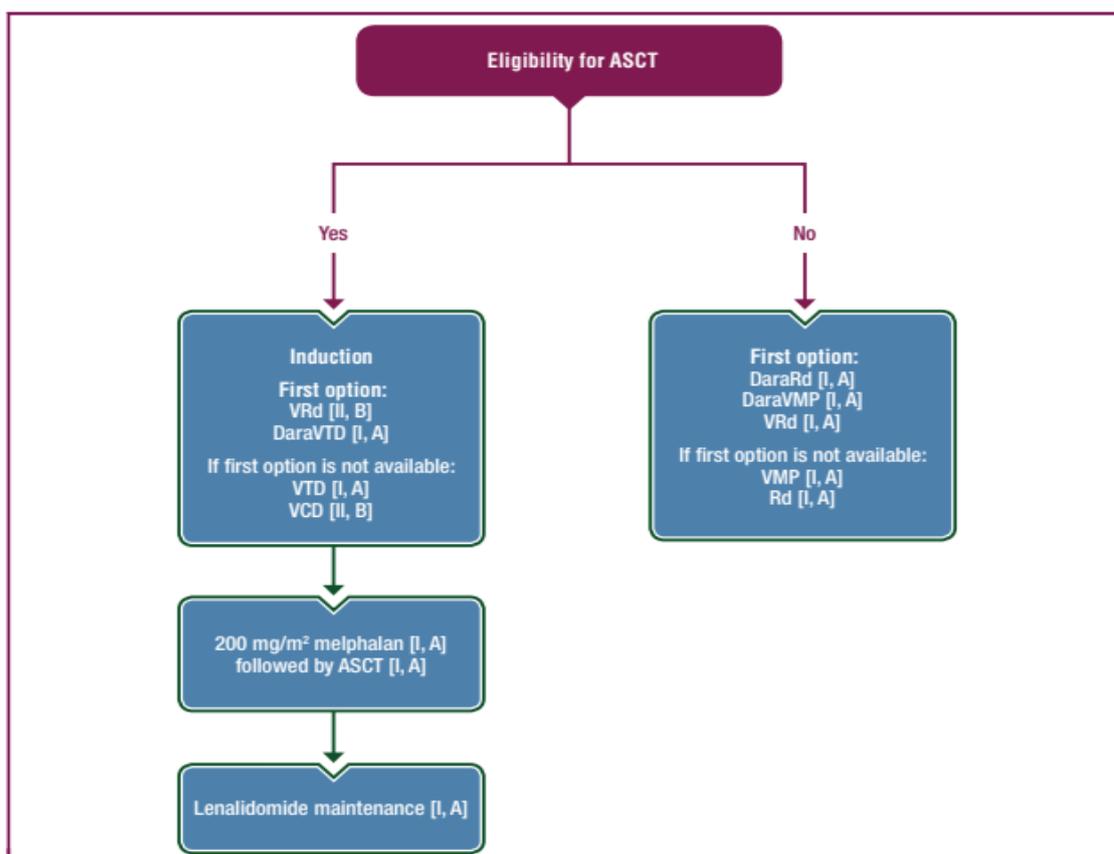


Figura 7- Esquemas de tratamento recomendados em doentes elegíveis e não elegíveis para transplante

Abreviaturas- ASCT: *autologous stem cell transplantation*; C: ciclofosfamida; D: dexametasona; Dara: daratumumab; M: melfalano; P: prednisolona; Rd: lenalidomida e dexametasona; T: talidomida; V: bortezomib.

Retirado de (19).

7.3 Tratamento nas Recaídas

7.3.1 Tratamento na 1ª Recaída

Na escolha da segunda linha de tratamento, deve-se ter em consideração as características/risco da doença, o regime terapêutico prévio, a resposta obtida (resposta atingida, duração da resposta, doente refratário), as toxicidades apresentadas, e devem ser incluídos fármacos de grupos terapêuticos diferentes, dado os processos de resistência ao tratamento que surgem. Dependendo da tolerância e fragilidade do doente, é importante adaptarem-se as doses, os intervalos entre ciclos de tratamento e os períodos livres de tratamento, sempre tendo em conta as comorbilidades do doente, a sua capacidade funcional e a forma como reage ao regime terapêutico em curso (68). Em geral, os regimes triplos são priorizados, no entanto em doentes que apresentem já uma fragilidade considerável ou em que a recaída não tenha tido um impacto relevante do ponto de vista clínico, poder-se-á optar por regimes constituídos por apenas dois fármacos ou esquemas em monoterapia. O tratamento deve ser mantido continuamente até progressão ou intolerância (56).

Caso o doente tenha feito manutenção ou terapêutica contínua com lenalidomida e tenha progredido sob tratamento ou após 60 dias do término do tratamento, este doente é considerado refratário a este fármaco, tendo, portanto, que realizar regimes terapêuticos que não a contenham (68). Os regimes recomendados nesta situação e que deram melhores resultados em ensaios clínicos comparados a regimes *standard* são: o PomVd, o Dara-Kd e o Isa-Kd (68). Nos doentes que sejam sensíveis à lenalidomida, deve-se optar pelo Dara-Rd ou pelo KRd ou ixazomib, lenalidomida e dexametasona (IRd) ou o elotuzumab, lenalidomida e dexametasona (Elo-Rd) (67–71). Se o doente realizar Dara nos regimes de indução ou de primeira linha, não deve ser utilizado nos regimes de segunda linha. Nestes casos, a opção mais viável é o KRd. Para doentes que tenham índices de fragilidade altos pode-se considerar como primeira escolha o IRd. Não há comparações diretas entre estes regimes nos ensaios clínicos já realizados, portanto é difícil caracterizar qual o que concede uma SLPm maior, ou uma SG superior, no entanto deve-se avaliar sempre o doente e decidir tendo em conta o perfil de toxicidade de cada regime (68).

Embora não haja um estudo que comprove a superioridade de um novo transplante no que toca a valores de SLPm e SG em doentes que tenham realizado manutenção com lenalidomida, poderá ser uma opção em doentes submetidos a um regime de indução contendo bortezomib e daí deve ter resultado uma remissão superior a 36 meses (72,73).

Deve-se escolher o tratamento de segunda linha que se demonstre mais eficaz, uma vez que os resultados obtidos com os tratamentos de recaídas posteriores são desencorajadores (68).

Na figura 8 estão esquematizados os inúmeros regimes terapêuticos, já descritos, que poderão ser utilizados após a 1ª recaída da doença.

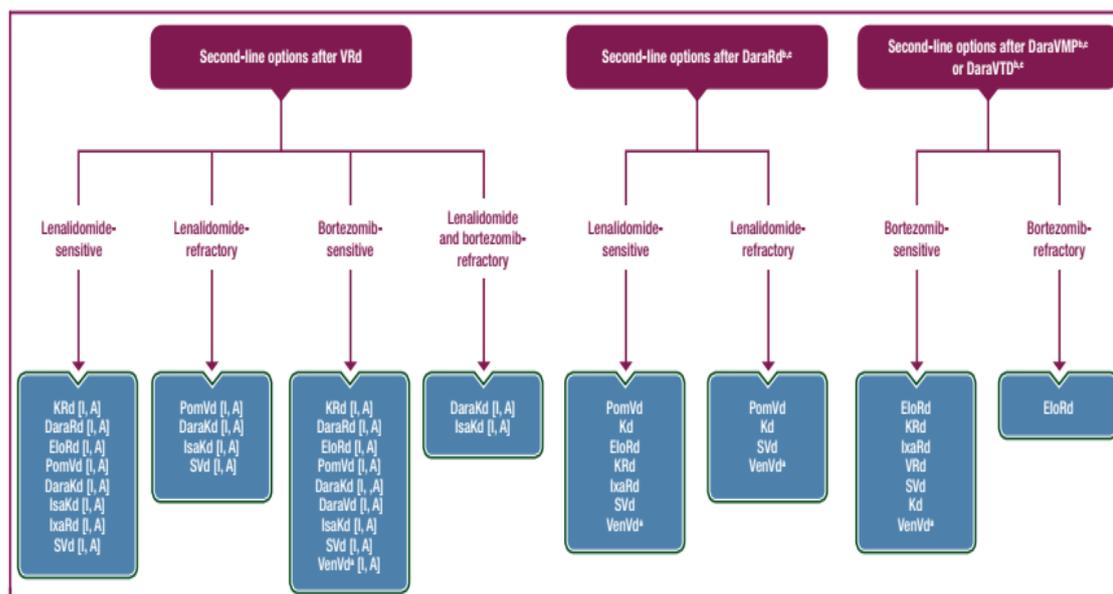


Figura 8- Esquemas de tratamento recomendados como segunda linha no MM

Abreviaturas- Dara: daratumumab; Elo: elotuzumab; Isa: isatuximab; Ixa: ixazomib; K: carfilzomib; Kd: carfilzomib/dexametasona; MM: mieloma múltiplo; PomVd, pomalidomida/bortezomib/dexametasona; Rd: lenalidomida/dexametasona; S: selinexor; Vd: bortezomib/dexametasona; Ven: venetoclax; VMP: bortezomib/melfalano/prednisolona; VRd: bortezomib/lenalidomide/dexametasona; VTD: bortezomib/talidomida/dexametasona.

Retirado de (19).

7.3.2 Tratamento nas Recaídas Seguintes

A partir da 2ª recaída, inevitavelmente o doente já estará mais fragilizado e o MM já terá desenvolvido naturalmente resistências a alguns fármacos, o que torna o tratamento mais desafiante e menos eficaz, a isto chama-se o MM em recaída e/ou refratário (MMrr). Num estudo recente, demonstrou-se que os doentes que já sejam refratários ao tratamento com dois IPs, dois IMiDs e pelo menos um anticorpo monoclonal terão apenas uma SGM de 5,6 meses (74).

Para doentes que já tenham resistência a lenalidomida e bortezomib e que não tenham sido ainda submetidos a um anticorpo monoclonal, os regimes Dara-Kd e o Isa-Kd são opções viáveis(68). Regimes à base de pomalidomida, como o Isa-Pomd e o Elo-Pomd

também são recomendados em doentes que já não podem ser submetidos ao daratumumab, ao bortezomib e à lenalidomida (68,75). Em alternativa, também há outros fármacos, alguns já aprovados pela FDA mas não pela EMA, que são o venetoclax, o selinexor e o belantamab mafodotin (76). O venetoclax é um inibidor seletivo da BCL-2, e o seu mecanismo de ação é promover a apoptose celular. Se o doente ainda for sensível aos PIs, este fármaco combinado com a dexametasona e com o bortezomib (VenVd) demonstrou bons resultados, especialmente nos doentes que apresentem a t(11,14) (77). O selinexor, como descrito anteriormente é um inibidor seletivo da exportação nuclear e faz com que proteínas supressoras tumorais se reativem. Este fármaco juntamente com o bortezomib e a dexametasona (SVd) demonstrou bons resultados ao nível da SLPm em comparação com o Sd, embora o Sd também possa ser uma opção viável em doentes que sejam refratários ao tratamento com fármacos das três classes farmacológicas mais utilizadas (IMiDs, PIs e anticorpos monoclonais) (78,79). O belantamab mafodotin é um anticorpo conjugado que se liga ao antigénio de maturação das células B. Em monoterapia demonstrou resultados satisfatórios ao nível da SLP e da SG em casos de MMrr (80).

Na figura 9 encontram-se resumidos os diversos esquemas terapêuticos indicados para doentes que já tenham tido pelo menos 2 recidivas da doença.

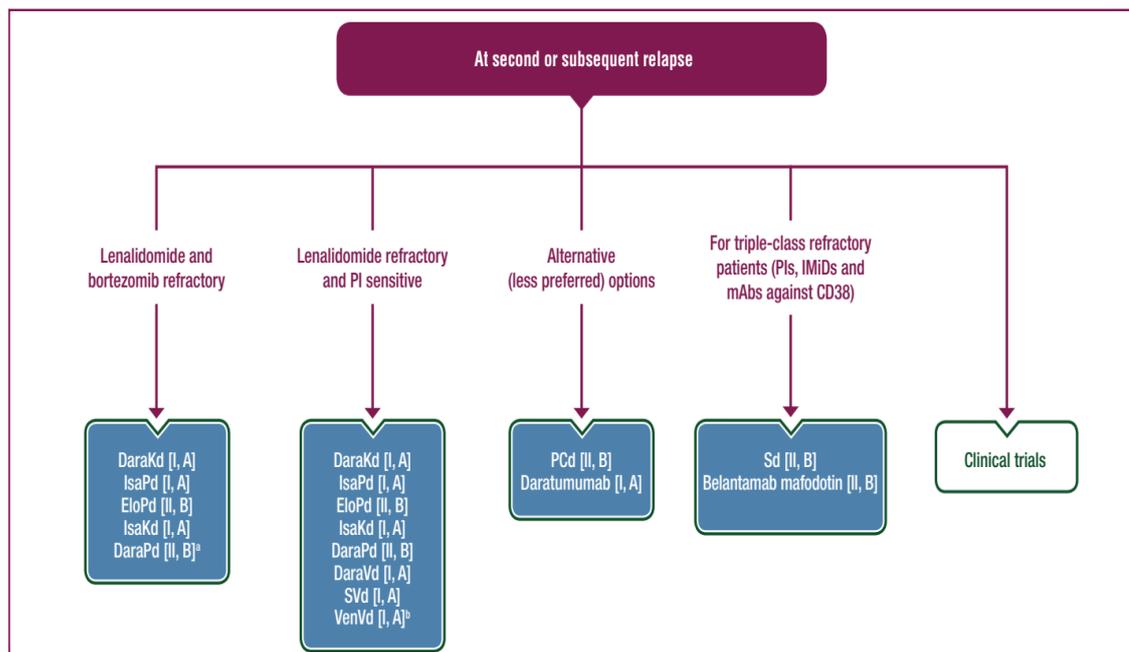


Figura 9- Esquemas terapêuticos para o MM, destinados a doentes que já tenham tido pelo menos 2 recaídas.

Abreviaturas- Dara: daratumumab; Elo: elotuzumab; IMiD: imunomoduladores; Isa: isatuximab; Kd: carfilzomib/dexametasona; mAb: anticorpo monoclonal; MM: mieloma múltiplo; PCd: pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona; Pd: pomalidomida/dexametasona; PI: inibidor do proteossoma; S: selinexor; Sd: selinexor/dexametasona; Vd: bortezomib/dexametasona; Ven: venetoclax.

Retirado de (19).

7.4 Tratamento de Suporte

Embora o tratamento dirigido ao MM tenha evoluído muito, não foi apenas este factor que contribuiu para aumentar exponencialmente a sobrevida dos doentes nas últimas décadas. Vários fatores têm contribuído para o aumento da qualidade de vida dos doentes com MM e da sua sobrevida, sendo que um dos mais importantes tem sido o tratamento de suporte porque diminui o risco de muitas complicações relacionadas com o tratamento primário e com as características intrínsecas da própria doença. Sabe-se que a maioria das mortes precoces em doentes com MM são causadas por infeções, por doenças cardiovasculares e por falência renal. Estas causas são, em alguns casos, possíveis de prevenir, se o tratamento de suporte for adequado (1).

As infeções são uma das causas principais de mortalidade nos doentes com MM porque estes doentes apresentam falta de imunidade, principalmente ao nível da imunidade humoral, decorrente da produção inapropriada de imunoglobulinas e do próprio tratamento dirigido à doença. Portanto, é essencial realizar-se profilaxia contra vários microorganismos, seja uma profilaxia farmacológica, seja através de esquemas de vacinação. Em relação à vacinação, contra os vírus as mais importantes são a do

Influenza, principalmente para prevenir infecção nas épocas sazonais de maior incidência, a contra o vírus que causa a hepatite B se não houver a presença de anticorpos suficientes, a contra o vírus que causa a hepatite A se o contexto geográfico assim o justificar e a do *Herpes Zoster*. No que toca à vacinação contra agentes bacterianos, são especialmente importantes as vacinas contra o *Haemophilus Influenza*, o *Neisseria Meningitidis* e o *Streptococcus Pneumoniae* (81). Em relação à profilaxia antibiótica, a utilização do sulfametoxazol-trimetoprim e da levofloxacina nas primeiras semanas de tratamento está preconizada devido a reduzirem significativamente o risco de infecção nesse período (1,82). Num doente que esteja a fazer tratamento com um IP ou um anticorpo monoclonal ou que esteja num período pós-TAPH é muito importante realizar profilaxia farmacológica para evitar a reativação do *Herpes Zoster* (1).

Além da profilaxia infecciosa, é muito importante realizar profilaxia trombo-embólica, porque os IMiDs aumentam muito o risco destes fenómenos. Os fármacos utilizados são a aspirina em casos de baixo risco, e anticoagulantes tais como a enoxaparina ou os novos anticoagulantes orais em casos de maior risco (47,83,84).

Como o MM aumenta exponencialmente a atividade osteoclástica com conseqüente destruição óssea, é fundamental controlar este fenómeno, uma vez que é das principais causas de morbidade nestes doentes. Logo, os bifosfonatos são fundamentais no tratamento de qualquer doente com esta neoplasia, porque ao diminuírem a tal atividade osteoclástica, vão prevenir lesões osteolíticas e fraturas, além de ajudarem nos casos de hipercalcemia. O principal bifosfonato usado no MM é o ácido zoledrónico, estando contraindicado em doentes com uma função renal muito comprometida. Devido ao mecanismo de ação desta classe farmacológica também é recomendado recorrer-se à suplementação com cálcio e vitamina D dos doentes (85).

7.5 O Impacto do Tratamento em Contexto Real

Embora seja consensual na comunidade científica que as novas terapêuticas têm tido um impacto muito positivo tanto na qualidade de vida como na sobrevida dos doentes com MM, por vezes é difícil interpretar essa influência apenas através de resultados provenientes de ensaios clínicos. Isto porque, nos ensaios clínicos, os indivíduos são selecionados segundo critérios muito bem definidos, não refletindo as características da população real, por exemplo, muitas das vezes não são aceites indivíduos com outras comorbilidades, ou com mais de 80 anos ou que tomem determinados fármacos. Este fenómeno pode levar a um enviesamento, precisamente quando se tentam generalizar resultados de ensaios clínicos para o contexto real. Portanto, é de crescente importância

realizarem-se cada vez mais estudos com populações reais, mesmo que observacionais, de modo a complementar os resultados dos ensaios clínicos e avaliar de forma mais fidedigna o real impacto que as novas terapêuticas têm tido no MM (86).

Um dos estudos que demonstra de forma evidente o impacto das novas terapêuticas foi realizado com uma amostra da população norueguesa, que correspondeu aos doentes diagnosticados com MM entre 1982 e 2017. O estudo teve por objetivo comparar o rácio de sobrevida relativa (RSR) da amostra ao fim de 5 e 10 anos após se ter estabelecido o diagnóstico de MM, dividindo-se a amostra por 7 períodos de tempo, cada um deles correspondendo a um tipo de regime terapêutico *standard*, que era o utilizado nessa determinada época. O primeiro período foi entre 1982 e 1987, tempo em que a primeira linha de tratamento correspondia ao esquema de melfalano juntamente com a prednisolona, e assim sucessivamente até ao último período que decorreu desde 2013 até 2017, no qual já se utilizavam alguns dos fármacos recomendados atualmente como primeira linha, os IPs e os IMiDs. Os resultados a que se chegaram foram: a sobrevida dos doentes diagnosticados entre 1982 e 1987 foi muito menor do que a sobrevida dos que foram diagnosticados no último período estudado em todas as faixas etárias. Na faixa etária dos doentes com menos de 65 anos, o RSR ao fim de 5 anos evoluiu de 0,36 para 0,67 entre o primeiro período e o último estudados, sendo que a evolução foi bastante linear ao longo do tempo. Já na faixa etária entre os 65 e os 79 anos, o RSR ao fim de 5 manteve-se em valores estáveis desde 1982 até 2002, sendo que a partir daí evoluiu favoravelmente até 2017. Na faixa etária de doentes com mais de 80 anos o RSR aos 5 anos, flutuou nos primeiros períodos, sendo que demonstrou uma subida significativa nos últimos dois períodos avaliados, desde 2008 até 2017. A conclusão tirada foi que o aumento da sobrevida relativa em todas as faixas etárias pode ser explicado pela evolução do tratamento ao longo dos anos, sendo que nos doentes não candidatos a transplante, a sobrevida foi muito maior quando surgiram os IMiDs e os IPs. No entanto, o facto de a sobrevida dos doentes com menos de 65 anos ter aumentado linearmente em todos os períodos não pode ser explicado apenas pela evolução do tratamento, porque a aprovação do TAPH só surgiu a meio da década de 90 (87).

Outro estudo que demonstra o forte impacto que as novas terapêuticas tiveram na sobrevida dos doentes foi realizado na Suécia, de uma forma semelhante ao anterior, em que se dividiu a amostra por períodos do tempo consoante a época em que os doentes foram diagnosticados, cada período de tempo compreendeu 10 anos, e a avaliação começou em 1973 e prolongou-se até 2013. O estudo também teve por objetivo quantificar a sobrevida relativa aos 3 meses, 1 ano, 5 anos e 10 anos, de cada faixa etária em cada período de tempo. Em todas as faixas etárias o RSR aumentou

consideravelmente, exceto no grupo que compreende os doentes entre 20 e 40 anos de idade e os doentes com mais de 80 anos. A conclusão foi semelhante ao estudo da Noruega, de facto a evolução evidente da sobrevida pode dever-se às novas terapêuticas e ao tratamento de suporte, no entanto não se podem descartar outros fatores que tenham contribuído para isso (88).

Foi feito um estudo também semelhante em Itália, que incluiu pacientes diagnosticados entre 1989 e 2009. O objetivo do estudo foi semelhante aos já apresentados, e verificou-se também um aumento da sobrevida relativa, especialmente a partir de 1997 no grupo de doentes elegíveis para transplante, o que evidencia um papel fundamental da introdução do TAPH como terapia de primeira linha em doentes que o tolerem. Nos doentes não elegíveis para transplante verificou-se um aumento significativo da sobrevida a partir do ano de 2006, que coincide com a aprovação do bortezomib e da talidomida para regimes de primeira linha (89).

8. Conclusão

A partir desta monografia é possível concluir-se que os regimes terapêuticos aplicados no MM têm tido uma evolução muito significativa, principalmente durante este século. Tanto a nível da SG como da qualidade de vida, o impacto dos IMiDs, dos IPs e mais recentemente dos anticorpos monoclonais, tem sido muito positivo. Durante mais de três décadas, o tratamento do MM baseou-se em regimes simples de quimioterapia constituídos por melfalano e um corticoesteróide, porém, com o avanço da ciência nomeadamente na área da hemato-oncologia, os tratamentos evoluíram para regimes complexos, compostos por fármacos dirigidos a moléculas que desempenham um papel ativo na patogénese da neoplasia. Só nos últimos 20 anos, o tratamento de primeira linha do MM já mudou inúmeras vezes, refletindo-se num aumento da SGM dos doentes com MM de 3 anos para 8 a 10 anos. No entanto não se pode afirmar que este progresso foi apenas devido às novas terapêuticas, há, possivelmente, outros fatores envolvidos, não só relacionados com os cuidados de saúde.

Espera-se que nos próximos anos, com a evolução da imunoterapia, sejam atingidos ainda melhores resultados ao nível da SG e da qualidade de vida dos doentes com MM. A imunoterapia está de facto em clara ascensão na área do MM. Além dos anticorpos monoclonais que já constituem alguns dos esquemas terapêuticos de primeira linha utilizados atualmente, já há vários fármacos a serem testados em ensaios clínicos e que têm demonstrado resultados muito promissores, tais como as *CAR-T-cells*. No entanto, serão necessários mais estudos para se perceber a viabilidade da sua aplicação em contexto real, porque as amostras nos ensaios clínicos, muitas das vezes, não refletem as características da população real, que acaba por ser bem mais heterogénea.

Embora o impacto das novas terapêuticas no MM seja notável, esta neoplasia continua a ser incurável e as recaídas são inevitáveis, sendo que em doentes de alto risco citogenético o prognóstico continua a ser muito desfavorável. É fundamental continuar a investigação na área de forma a se perceber com mais pormenor os fatores genéticos e epigenéticos envolvidos na evolução de uma GMSI para MM, e os fatores envolvidos no desenvolvimento de resistências ao tratamento por parte da doença. O desenvolvimento na área da imunoterapia poderá ser a solução para contornar as resistências que a doença desenvolve e poderá ser mesmo a chave para o objetivo final da investigação na área que é a cura ou mesmo a prevenção da doença.

9. Bibliografia

1. C J van de Donk NW, Pawlyn C, Yong KL. Seminar Multiple myeloma. *Lancet* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 3];397(10272):410–27. Available from: www.thelancet.com
2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*. 2021 Jan 20;9(1):3.
3. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. Vol. 100, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 221–8.
4. Hoogstraten B, Sheehe PR, Cutrner J, Cooper T, Rrccriinn RA, Oberfield A, et al. Melphalan in Multiple Myeloma. *Blood*. 1967;30(1):74–83.
5. Kazandjian D, Mo CC, Landgren O, Richardson PG. The role of high-dose melphalan with autologous stem-cell transplant in multiple myeloma: is it time for a paradigm shift? Vol. 191, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 692–703.
6. Jain T, Sonbol MB, Firwana B, Kolla KR, Almader-Douglas D, Palmer J, et al. High-Dose Chemotherapy with Early Autologous Stem Cell Transplantation Compared to Standard Dose Chemotherapy or Delayed Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Feb 1;25(2):239–47.
7. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. Vol. 183, *Recent Results in Cancer Research*. 2011. p. 3–23.
8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2023 Mar 4];97(8):1086–107. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26590>
9. Dima D, Jiang D, Singh DJ, Hasipek M, Shah HS, Ullah F, et al. Multiple Myeloma Therapy: Emerging Trends and Challenges. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
10. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health

- Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist*. 2020 Sep 1;25(9):e1406–13.
11. Sun T, Wang S, Sun H, Wen J, An G, Li J. Improved survival in multiple myeloma, with a diminishing racial gap and a widening socioeconomic status gap over three decades. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jan 2;59(1):49–58.
 12. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Apr 1;130(4):1565–75.
 13. Heider M, Nickel K, Högnner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. Vol. 44, *Oncology Research and Treatment*. S. Karger AG; 2021. p. 672–81.
 14. Dunn-Walters D, Townsend C, Sinclair E, Stewart A. Immunoglobulin gene analysis as a tool for investigating human immune responses. Vol. 284, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 132–47.
 15. Salomon-Perzyński A, Jamroziak K, Głodkowska-Mrówka E. Clonal evolution of multiple myeloma—clinical and diagnostic implications. Vol. 11, *Diagnostics*. MDPI; 2021.
 16. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. Vol. 12, *Cancers*. MDPI AG; 2020.
 17. Mouhieddine TH, Weeks LD, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 10]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/23/2484/1553607/bloodbld2019846782c.pdf>
 18. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022 Sep 1;12(9).
 19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V., Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):309–22.
 20. Eslick R, Talaulikar D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician*. 2013 Oct;42(10):684–8.
 21. Seesaghur A, Petruski-Ivleva N, Banks VL, Wang JR, Abbasi A, Neasham D, et al. Clinical features and diagnosis of multiple myeloma: A population-based cohort study in primary care. *BMJ Open*. 2021 Oct 6;11(10).

22. Howell D, Smith A, Appleton S, Bagguley T, Macleod U, Cook G, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival – findings from a UK population-based study. *Br J Haematol.* 2017 Apr 1;177(1):67–71.
23. Ziogas DC, Dimopoulos MA, Kastritis E. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel therapies. Vol. 11, *Expert Review of Hematology.* Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 863–79.
24. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. Vol. 12, *Blood Cancer Journal.* Springer Nature; 2022.
25. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(26):2863–9.
26. Cairns DA, José Lahuerta J, Wester R, Bertsch U, Waage A, Zamagni E, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. Vol. 40, *J Clin Oncol.* 2022.
27. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 2]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/111/6/2962/1297557/zh800608002962.pdf>
28. Caers J. The road to a cure: Emerging treatments for multiple myeloma. Vol. 12, *Cancers.* MDPI AG; 2020. p. 1–3.
29. Kuczma M, Ding ZC, Zhou G. Immunostimulatory effects of melphalan and usefulness in adoptive cell therapy with antitumor CD4+ t cells. *Crit Rev Immunol.* 2016;36(2):179–91.
30. Poh C, Keegan T, Rosenberg AS. Second primary malignancies in multiple myeloma: A review. Vol. 46, *Blood Reviews.* Churchill Livingstone; 2021.
31. Bergsagel DE. treatment of plasma cell myeloma 1974. *Br J Haematol.* 1976;33(443).
32. Pozhitkov A, Rosenzweig M, Pichiorri F, Gunes EG, Buettner R, Keats JJ, et al. Glucocorticoid receptor expression in multiple myeloma patients is a predictor of survival. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(14):3493–7.

33. Das S, Juliana N, Yazit NAA, Azmani S, Abu IF. Multiple Myeloma: Challenges Encountered and Future Options for Better Treatment. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
34. T J McElwain RLP. High-Dose Intravenous Melphalan For Plasma-cell Leukaemia and Myeloma. Vol. 37, Dig Dis Sci. 1983.
35. Latif T, Chauhan N, Khan R, Moran A, Usmani SZ. Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):27.
36. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-Dose Melphalan With Autologous Bone Marrow Transplantation for Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 67, *Blood.* 1986 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/67/5/1298/593436/1298.pdf>
37. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total Therapy With Tandem Transplants for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 1990.
38. Kyle RA. Update on the Treatment of Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2001 Apr 1;6(2):119–24.
39. Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. Vol. 96, *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences.* Japan Academy; 2020. p. 189–203.
40. Eema S, Inghal S, Ayesh J, Ehta M, Aman R, Esikan D, et al. ANTITUMOR ACTIVITY OF THALIDOMIDE IN REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA A BSTRACT Background Patients with myeloma who relapse. Vol. 341. 1999.
41. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immunomodulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. Vol. 54, *Leukemia and Lymphoma.* 2013. p. 683–7.
42. Blumel S, Broadway-duren J. Approaches to Managing Safety With Lenalidomide in Hematologic Malignancies. Vol. 5, *J Adv Pract Oncol.* 2014.
43. Kisselev AF. Site-specific proteasome inhibitors. Vol. 12, *Biomolecules.* MDPI; 2022.
44. Jagannath S, Durie BGM, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(6):776–83.

45. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
46. Manasanch EE, Orłowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy. Vol. 14, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; 2017. p. 417–33.
47. Bringhen S, Milan A, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). Vol. 103, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2018. p. 1422–32.
48. Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma. Journal of Clinical Investigation. 2020 Apr 1;130(4):1565–75.
49. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nagy B, Deák R, Dembrovszky F, et al. Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
50. Gozzetti A, Ciofini S, Simoncelli M, Santoni A, Pacelli P, Raspadori D, et al. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. Vol. 18, Human Vaccines and Immunotherapeutics. Taylor and Francis Ltd.; 2022.
51. Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. Vol. 8, Journal for ImmunoTherapy of Cancer. BMJ Publishing Group; 2020.
52. Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: The (r)evolution of current therapy and a glance into the future. Vol. 105, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2020. p. 2358–67.
53. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 5]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/132/23/2456/1469446/blood858613.pdf>
54. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in

- patients with multiple myeloma: A meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1;3(1):28–35.
55. Gertz MA, Dingli D. How I Treat How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. 2014 [cited 2023 Apr 13]; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/124/6/882/1382204/882.pdf>
 56. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020 Sep 1;10(9).
 57. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, van Beekhuizen S, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2022 May 1;39(5):1976–92.
 58. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 16]. Available from: www.thelancet.com/oncology
 59. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Jesús Jes M, Blanchard J, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/134/16/1337/1248514/bloodbld2019000241.pdf>
 60. Elnair RA, Holstein SA. Evolution of Treatment Paradigms in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 825–40.
 61. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 15]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/8/936/1755379/bloodbld2020005288.pdf>
 62. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Bazarbachi A, Harousseau JL, Mohty M. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. Vol. 12, *Blood Cancer Journal*. Springer Nature; 2022.
 63. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–

- melfalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020 Jun 1;7(6):e456–68.
64. Mccarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 18];35:3279–89. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
65. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018 Feb 4;32(2):383–90.
66. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/125/13/2068/1383978/2068.pdf>
67. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2016 Oct 6;375(14):1319–31.
68. Kumar S, Baizer L, Callander NS, Giralt SA, Hillengass J, Freidlin B, et al. Gaps and opportunities in the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: Consensus recommendations of the NCI Multiple Myeloma Steering Committee. Vol. 12, *Blood Cancer Journal.* Springer Nature; 2022.
69. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2015 Jan 8;372(2):142–52.
70. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2015 Aug 13;373(7):621–31.
71. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2016 Apr 28;374(17):1621–34.

72. Miller KC, Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri AA, et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Dec 1;54(12):2039–50.
73. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Vol. 21, *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* Elsevier Inc.; 2015. p. 2039–51.
74. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019 Sep 1;33(9):2266–75.
75. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2018 Nov 8;379(19):1811–22.
76. Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. Vol. 8, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* BMJ Publishing Group; 2020.
77. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec 1;21(12):1630–42.
78. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2019 Aug 22;381(8):727–38.
79. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10262):1563–73.

80. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Feb 1;21(2):207–21.
81. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2021 Jan 19;35(1):31–44.
82. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec 1;20(12):1760–72.
83. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 2018 Feb 15;378(7):615–24.
84. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol.* 2019 Jun 1;94(6):635–40.
85. Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications. Vol. 11, *Cells.* MDPI; 2022.
86. Terpos E, Mikhael J, Hajek R, Chari A, Zweegman S, Lee HC, et al. Management of patients with multiple myeloma beyond the clinical-trial setting: understanding the balance between efficacy, safety and tolerability, and quality of life. Vol. 11, *Blood Cancer Journal.* Springer Nature; 2021.
87. Langseth ØO, Myklebust TÅ, Johannesen TB, Hjertner Ø, Waage A. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982–2017. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2023 Mar 14];191(3):418–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16674>
88. Thorsteinsdottir S, Dickman PW, Landgren O, Blimark C, Hultcrantz M, Turesson I, et al. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2023 Jan 13];103(9):e412–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567776/>

89. Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, Liardo E V., Marcheselli R, Luminari S, et al. Survival of multiple myeloma patients in the era of novel therapies confirms the improvement in patients younger than 75 years: A population-based analysis. *Br J Haematol.* 2013 Oct;163(1):40–6.