



Mieloma Múltiplo

Mieloma Múltiplo

*Autoria: Associação Brasileira de Hematologia e
Hemoterapia e Terapia Celular*

Elaboração Final: 30 de outubro de 2013

Participantes: Hungria VTM, Crusoe EQ, Quero
AA, Sampaio M, Maiolino A, Bernardo WM

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A Diretriz foi elaborada a partir da elaboração de 15 questões clínicas relevantes e relacionadas ao diagnóstico e tratamento do Mieloma Múltiplo. As questões foram estruturadas por meio do PICO (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/SciELO, Cochrane Library, Premedline via OVID). Também foi realizada busca manual da evidência e de teses na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (BDTD e IBICT). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios de acordo com a categoria da questão: diagnóstico (QADAS), terapêutica (JADAD para Ensaios Clínicos Randomizados e *New Castle Ottawa scale* para estudos não randomizados). Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram selecionados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford¹.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Definir parâmetros para o diagnóstico clínico, avaliar a gravidade e normatizar etapas e opções de tratamento, manutenção, monitoramento para pacientes portadores de mieloma múltiplo. As diretrizes têm como público alvo o especialista hematologista para contribuir com a tomada de decisão no diagnóstico e tratamento do mieloma múltiplo.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmocitárias caracterizada por proliferação clonal anormal de plasmócitos na medula óssea, com produção de imunoglobulinas monoclonais, associadas a disfunções orgânicas²(D). Representa 1% das doenças neoplásicas e 13% das neoplasias hematológicas²(D).

No Brasil, não há conhecimento exato da incidência desta doença³(B). A mediana de idade ao diagnóstico, em estudos nacionais, é de 60,5 anos, sendo a maioria diagnosticados com doença avançada (76,5% em estadió III de Durie-Salmon)³(B).

Os testes laboratoriais cada vez mais sensíveis identificam o componente monoclonal e definem sua quantidade e o tipo de proteína anormal presente no soro e/ou urina, auxiliando o diagnóstico e avaliação terapêutica. O MM ainda é uma doença incurável, e o uso de drogas tais como talidomida, bortezomibe e lenalidomida, além da introdução do transplante autólogo de medula óssea tem mudado o curso da doença, além do aumento da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes portadores de MM²(D).

1. QUAIS OS MÉTODOS PARA CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO DE MM?

P – Paciente com mieloma múltiplo sintomático (mais de 10% de plasmócitos na medula óssea + proteína monoclonal no sangue ou urina + presença de um ou mais dos seguintes sintomas: anemia, lesões ósseas líticas, hipercalcemia, insuficiência renal)

I – Análise do mielograma, eletroforese de proteínas séricas e urinárias, imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem de cadeias leves e livres no sangue

O – Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para mieloma múltiplo sintomático, estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG) em 2010, são (todos os três critérios devem ser atendidos com a exceção indicada)⁴(D):

- Plasmócitos monoclonais presentes na medula óssea em mais de 10%;
- Presença de proteína monoclonal sérica ou urinária (exceto nos pacientes com mieloma múltiplo não secretor, que devem apresentar mais de 30% de plasmócitos monoclonais na

medula óssea ou plasmocitoma confirmado por biópsia²(D) e

- Evidência de dano orgânico relacionado ao mieloma múltiplo, especificamente, os critérios CRAB:

C: hipercalcemia - cálcio sérico > 11,5mg/dL ou

R: insuficiência renal - creatinina sérica > 2mg/dL ou clearance de creatinina estimado em < 40ml/min ou

A: anemia - normocítica, normocrômica, com hemoglobina 2g/dL abaixo do valor de normalidade ou <10g/dL ou

B: lesões ósseas: lesões líticas ou osteopenia grave atribuída a desordem proliferativa de plasmócitos ou fraturas patológicas.

Para confirmação destes critérios diante de um paciente com suspeita de mieloma múltiplo, deve-se realizar⁵(D):

1. Anamnese, história familiar e exame físico;
2. Hemograma e avaliação morfológica do esfregaço de sangue periférico;
3. Exames laboratoriais;

4. Eletroforese e imunofixação de proteínas séricas;
5. Quantificação por nefelometria de imunoglobulinas séricas;
6. Eletroforese e imunofixação de proteínas urinárias;
7. Aspirado e / ou biópsia de medula óssea;
8. Citogenética (cariótipo em metáfase e *fluorescent in situ hybridization* (FISH));
9. Avaliação radiológica do esqueleto, incluindo coluna vertebral, pélvis, crânio, úmero e fêmur, e ressonância nuclear magnética em situações específicas;
10. Dosagem de cadeias leves (Kappa e Lambda) e livres no plasma.

A história clínica deve evidenciar principalmente os sintomas relacionados às dores ósseas que estão presentes em 58% dos pacientes²(D). A história familiar deve concentrar-se em parentes de primeiro grau com o diagnóstico de doenças hematológicas malignas, especialmente linfoma, leucemia linfocítica crônica, e discrasias de células plasmocitárias⁵(D). A avaliação do hemograma é importante, pois a anemia está presente em 73% dos pacientes ao diagnóstico MM²(D). Quanto à morfologia do sangue periférico, este pode evidenciar achados específicos como a

presença de formação em rouleaux e plasmócitos circulantes⁵(D). Os exames laboratoriais incluem função renal, função hepática e dosagem do cálcio, para avaliação da presença de danos orgânicos⁵(D). A presença de alterações na função renal ao diagnóstico de mieloma está presente em 20% a 40% e a hipercalcemia é incomum²(D).

A eletroforese de proteínas em gel de agarose ou em capilar, de soro ou urina, é utilizada para a pesquisa da proteína monoclonal. A sensibilidade deste teste isolado é de 80,4%, com especificidade de 77,9% para o diagnóstico de gamopatia monoclonal⁶(B). No entanto, a quantificação das imunoglobulinas séricas por nefelometria também deve ser realizada quando disponível. Esses dois testes são complementares, e a quantificação por nefelometria pode ser particularmente útil para baixos níveis de imunoglobulinas⁵(D).

A imunofixação é o método "padrão ouro" para confirmação do diagnóstico de mieloma múltiplo, com a identificação da proteína monoclonal e das cadeias leves e pesadas envolvidas⁷(B). A sensibilidade deste teste isolado é de 41%, enquanto a especificidade é de 100%⁷(B). A imunofixação sérica também deve ser realizada quando há hipogamaglobulinemia ou mesmo quando a

eletroforese de proteínas parece normal, mas houver a suspeita de mieloma múltiplo ou de um distúrbio relacionado⁵(D).

A dosagem de cadeias leves de imunoglobulinas livres no plasma é recomendada para todos os pacientes recém-diagnosticados com discrasia de células plasmocitárias⁵(D). No entanto, tem maior importância em pacientes com mieloma múltiplo não secretor, isto é, com imunofixação sérica e urinária negativas, e em pacientes que secretam pequenas quantidades de proteína monoclonal no soro e / ou urina (mieloma oligossecretor)⁵(D), o que representa 15% a 30% dos casos de MM⁸(B).

Cerca de 6,77% de pacientes com doenças malignas de células B (mieloma múltiplo, amiloidose de cadeias leves, macroglobulinemia de Waldstrom e linfoma não Hodgkin de células B) possuem eletroforese de proteínas séricas negativas, com dosagem de cadeias leves livres no plasma aumentadas, sendo que 38,23% destes pacientes têm imunofixação sérica negativas com clínica relevante⁸(B).

Para o diagnóstico de doenças malignas de células B com eletroforese de proteínas séricas e imunofixação sérica, a sensibilidade diagnóstica

com a realização dos dois testes é de 78,5%, com especificidade de 100%. Na realização da eletroforese de proteínas sérica com a dosagem de cadeias leves de imunoglobulinas livres, a sensibilidade é de 82,3% e a especificidade é de 96,8%. Já com o uso da imunofixação sérica e urinária a sensibilidade aumenta para 92,3% e a especificidade para 100%. Com a imunofixação sérica e a dosagem de cadeias leves livres a sensibilidade é de 93,8% e a especificidade de 96,8%⁶(B). Assim, há um aumento na especificidade com o uso da imunofixação sérica e aumento na sensibilidade diagnóstica quando acrescido à imunofixação sérica, a dosagem de cadeias leves livres ou a imunofixação urinária.

Nos pacientes com imunofixação urinárias positivas, apenas 80,8% têm eletroforese de proteínas séricas positivas, 85,7% têm dosagem de cadeias leves livres aumentadas e 93,5% têm imunofixação sérica positiva. Desta forma, 0,5% dos pacientes com gamopatia monoclonal ficariam sem diagnóstico caso não fosse realizada a imunofixação urinária⁹(B).

O aspirado e/ou biópsia de medula óssea confirmam o diagnóstico quando mais de 10% de plasmócitos clonais são detectados⁵(D). A

sensibilidade do diagnóstico pelo mielograma, com a análise morfológica das células é de 79% e a especificidade é de 100%⁷(B). Já pela biópsia de medula, sempre que possível, a marcação com CD138 deve ser utilizada para determinar, com exatidão, a porcentagem de plasmócitos⁵(D).

A citometria de fluxo é a única técnica disponível para quantificar as células plasmocitárias tumorais⁷(B). Entre os pacientes com MM sintomático, o CD45 - é observado em 70,1% dos casos e o CD19 - em 100%. A expressão do CD56 nos plasmócitos é observada em 69%, enquanto que a de CD117 é observada em 50,6% dos casos de pacientes com MM sintomático⁷(B). A sensibilidade deste teste diagnóstico para MM na identificação de plasmócitos anormais é de 74%, com sensibilidade de 85%⁷(B).

A citogenética padrão deve ser incluída na avaliação inicial de um paciente com suspeita de MM. Apesar do baixo rendimento deste método ($\leq 20\%$) no esclarecimento diagnóstico, ele pode fornecer informações prognósticas. Além disso, deve ser realizado a FISH, de preferência depois de triagem dos plasmócitos, com sondas que incluem cromossomos 17p13, t(4,14), e t(14,16)⁵(D).

O exame do esqueleto continua sendo o método de imagens padrão para triagem diagnóstica, e está prontamente disponível a um custo modesto, podendo detectar lesões em ossos longos com risco de fratura iminente. A radiografia simples deve incluir uma visão do tórax, da coluna cervical, torácica e lombar, úmeros, fêmures, crânio, e pelve²(D). As lesões ósseas estão presentes em 80% dos pacientes ao diagnóstico²(D).

A ressonância magnética (RM) é uma técnica não invasiva que fornece informações detalhadas na investigação de pacientes com suspeita de compressão medular, avaliação de vértebra colapsada e/ou fraturada, tamanho da massa tumoral e o grau de que podem afetar o espaço epidural. Uma ressonância magnética da coluna vertebral e da pelve é obrigatória em todos os pacientes com diagnóstico presumido de plasmacitoma solitário. A RM também deve ser considerada em pacientes com mieloma assintomático porque pode detectar lesões, que poderão prever a progressão mais rápida para MM sintomático⁵(D). O papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) ainda não está claramente definido em MM⁵(D).

Recomendações

Na suspeita de MM realiza-se os seguintes exames: hemograma com avaliação morfológica do sangue periférico, creatinina, cálcio, eletroforese de proteínas sérica e urinária. Diante de exames positivos, realiza-se a confirmação diagnóstica com imunofixação sérica e urinária, aspirado de medula óssea ou biópsia de medula óssea e RX do esqueleto.

2. COMO DETERMINAR O PROGNÓSTICO DO PACIENTE (EXAMES)?

P – Paciente com MM sintomático

I – Análise da beta 2 microglobulina, citogenética e estudos moleculares

O – Prognóstico

Na era de tratamentos combinados para mieloma múltiplo, anormalidades citogenéticas, expressão gênica de alto risco e elevados níveis de desidrogenase láctica e $\beta 2$ microglobulina são considerados as principais características prognósticas associadas a menor sobrevida global e a um menor período de sobrevida livre de eventos (SLE)¹⁰(B).

A combinação da dosagem de $\beta 2$ microglobulina e albumina, como propõe o

International Staging System (ISS) já foi validado para avaliação prognóstica¹¹(B).

Dentre os diferentes fenótipos para MM, o isotipo IgA, na presença de um perfil gênico de mau prognóstico, reduz a sobrevida global (SG) para uma mediana de 83 meses e a SLE para uma mediana de 49 meses; a IgD também afeta a sobrevida, sendo a SG de 84 meses e a SLE de 41 meses, no entanto, devido sua rara ocorrência (1%) não contribui estatisticamente para o contexto, apesar de estar fortemente relacionada com aumento dos níveis de desidrogenase láctica e $\beta 2$ microglobulina, além da presença de anomalias citogenéticas e moleculares¹⁰(B). A SG para os demais isotipos de imunoglobulinas é de 99 meses e a SLE 58 meses ($p=0,017$, $p=0,014$)¹¹(B).

Quanto às alterações citogenéticas, entre 20% a 50% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam alterações cromossômicas numéricas ou estruturais identificadas por metáfases ou por FISH¹²(B).

A presença de algumas translocações do gene da cadeia pesada das imunoglobulinas (IgH), tais como t(4;14) e t(14;16), conferem prognóstico desfavorável nos pacientes com MM¹³(B), o que

também acontece quando a diferença entre os valores das cadeias leves livres é maior que 185. A SG mediana nestes três grupos é de 3,97, 2,19 e 1,74 anos respectivamente ($p < 0,0001$) na presença de nenhum, um ou dois fatores de risco (cadeias leves livres e uma das translocações). Estes achados são similares quando utilizado a razão entre as cadeias leves livres, ao invés da diferença entre elas¹³(B).

Outras alterações citogenéticas comuns no MM são t(11;14), del(13q14) e del(17p13). A t(11;14) normalmente está associada ao MM de cadeias leves ($p = 0,0021$). A mediana de SLE para a t(11;14) é de 25,2 meses, comparado com 25,7 meses nos pacientes sem esta alteração. Quanto à mediana da SG, é de 37,2 meses para os pacientes portadores desta translocação, comparados com 46,3 meses na ausência desta alteração ($p = 0,78$). Não há associação entre a t(11;14) com outros parâmetros biológicos incluindo idade, sexo, valores de hemoglobina, $\beta 2$ microglobulina, proteína C reativa, cálcio, creatinina, albumina ou a porcentagem das células plasmáticas na medula óssea¹⁴(B).

Para a del(13q) ou t(4;14), o tempo de progressão da doença é de 5,9 meses (hazard ratio

(HR):1,42; $p=0,09$) e 8 meses (HR:1,44; $p=0,14$) respectivamente¹⁵(B).

A SLE para a $t(4;14)$ é de 9,9 meses, comparado com 25,8 meses nos pacientes sem esta translocação ($p=0,0003$)⁵(D). Já a SG é de 18,3 meses, comparado com 48,1 meses para os portadores de MM sem esta alteração ($p<0,0001$)¹⁴(B).

Na avaliação da $del(17p13)$ há redução significativa da sobrevida, com tempo médio de progressão de doença (TTP) e SG de 2,2 e 4,7 meses, respectivamente (TTP: HR: 2.82; $p=0,001$; e SG: HR: 3,23; $p=0,001$)¹⁵(B).

No que diz respeito ao impacto prognóstico quanto à resposta ao tratamento de indução (após seis ciclos de quimioterapia combinada), aqueles que apresentam respostas completas (RC) avaliadas por meio da imunofenotipagem, ou da dosagem das cadeias leves livres no plasma ou da imunofixação mostram um desfecho significativamente melhor quando comparados com aqueles que apresentam respostas parciais (RP), na SLE em 3 anos (90%, 69%, 60% e 35%, $p=0,001$), no tempo de progressão da doença (96%, 71%, 68% e 37%, $p=0,001$), e no aumento da SG (94%, 94%, 93% e 70%, $p=0,08$)¹⁶(B).

A SLE avaliada pela dosagem das cadeias leves livres no plasma ou pela imunofixação é significativamente mais longa nos pacientes com RC do que nos pacientes com RP ($p=0,001$). No entanto, apenas a avaliação por meio da imunofenotipagem para a SLE confere fator prognóstico independente (RR: 4,1; IC 95%, 1,4 a 12; $p=0,01$)¹⁶(B).

A dosagem das cadeias leves livres é importante na avaliação da progressão de MM assintomático para sintomático, no período de 5 anos, para os estadios clínicos I, II e III, de 25%, 51% e 76% respectivamente¹⁷(B).

A análise univariada de pacientes pós-transplante autólogo de medula óssea, revela maiores taxas de recaída em pacientes com idade > 50 anos ($p=0,002$), pacientes com del(13q14) ($p=0,006$) e em pacientes com del(17p13) ($p=0,003$). Em análise multivariada, somente a del(13q14) (HR: 2,34, $p=0,03$) e del(17p13) (HR:2,24, $p=0,04$) influenciam significativamente a incidência de recaída, enquanto que para a SLE, somente a idade (HR:2,8, $p=0,01$) e a del(17p13) (HR:2,05, $p=0,03$) conferem fator prognóstico negativo¹⁸(B). Estes dados mostram que a del(17p13) é um fator prognóstico negativo tanto para adquirir RC como para a melhora da SLE pós transplante autólogo de

medula óssea. Já a t(4;14) pode ter resposta positiva ao transplante¹⁸(B).

Recomendação

A dosagem de $\beta 2$ microglobulina e albumina devem ser utilizadas para avaliação prognóstica do mieloma múltiplo, conforme o ISS. Atualmente, a citogenética convencional e molecular são amplamente reconhecido como fatores prognóstico. Na avaliação pós-tratamento quimioterápico ou pós transplante de medula óssea, a imunofixação sérica e urinária e a dosagem de cadeias leves livres, são úteis para avaliação da resposta aos tratamentos.

3. COMO DETERMINAR O PROGNÓSTICO DO PACIENTE (ESCORE)?

P – Paciente com mieloma múltiplo sintomático

I – Estadiamento de Durie & Salmon,

International Staging System (ISS)

O – Prognóstico

Um sistema de estadiamento clínico, denominado Durie-Salmon (DS), publicado primeiramente em 1975, é utilizado para proporcionar uma melhor avaliação inicial e acompanhamento de pacientes portadores de MM, de forma individual, quantificando a massa tumoral a partir dos seguintes critérios: concentração de

hemoglobina, nível de cálcio sérico, níveis da proteína monoclonal sérica e urinária e a presença de lesões ósseas. A função renal é avaliada de forma independente, pois se relaciona apenas com a sobrevida e não com o tamanho da massa tumoral¹⁹(B).

Os três estadios são mostrados na tabela 1.

Estadio	Crítérios	Massa tumoral
I	Todos os seguintes:	Baixa massa tumoral $<0,6 \times 10^{12}/m^2$
	Hb $>10g/dL$,	
	cálcio normal	
	IgG $<5g/dL$, IgA $<3g/dL$	
	Proteína urinária monoclonal $<4g/24h$	
	Ausência ou lesão óssea única	
II	Entre os estadios I e II	Massa tumoral intermediária
III	Qualquer um dos seguintes:	Alta massa tumoral $>1,2 \times 10^{12}/m^2$
	Hb $<8,5g/dL$	
	Cálcio $<12mg/dL$	
	IgG $>7g/dL$, IgA $>5g/dL$	
	Proteína urinária monoclonal $>12g/24h$	
	Múltiplas lesões osteolíticas, fraturas	
Subclasse	A - creatinina $<2mg/dL$	
	B - creatinina $\geq 2mg/dL$	

Com o DS, a mediana da sobrevida global para pacientes em estadio III, é de 52,1 meses. Após 5 anos, a estimativa de sobrevidanos estadios I, II e III é de 73,3%, 54,7% e 44,3% respectivamente³(B).

Mais recentemente, sob a organização da *International Myeloma Foundation* um novo estadiamento, *International Staging System* (ISS), baseado nos valores da $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2$ M) e albumina sérica, tem sido aplicados nos pacientes com MM. Os pacientes são classificados em três grupos de risco¹¹(B):

- Estadio I: $\beta 2M < 3,5 \text{mg/l}$ e albumina $\geq 3,5 \text{g/dl}$.
- Estadio II: $\beta 2 M < 3,5 \text{mg/l}$ e albumina $< 3,5 \text{g/dl}$ ou $\beta 2 M 3,5 - < 5,5 \text{mg/l}$.
- Estadio III: $\beta 2 M \geq 5,5 \text{mg/l}$.

Com o ISS, a mediana de SG é de 62 meses para o estadio I, 49 a 65,5 meses para estadio II e de 26 a 29 meses para estadio III^{3,11}(B). Após 5 anos de acompanhamento, a estimativa de sobrevida nos estadio I, II e III é de 68,2%, 52,7% e 30,4% respectivamente³(B).

De acordo com o ISS, é observado que no estadio mais avançado, há uma maior proporção de

pacientes com idade avançada, com anemia (hemoglobina menor que 10g/dL), com plaquetopenia (plaquetas <130.000/L), com infiltração da medula óssea e mau performance status¹¹(B).

A frequência de pacientes com estadios avançados DS III (A ou B) aumenta progressivamente quando avaliados pelo ISS, correspondendo a 38% estadio I, 54% do estadio II e 70% do estadio III do ISS. Para DS IIIB, todos os pacientes (100%) são ISS III¹¹(B).

Quanto aos dados de citogenética, não é observado uma forte correlação com os estadios clínicos de ISS. A t(4;14) ocorre em incidência mais baixa nos pacientes em estadio I (p=0,035) que nos pacientes em estadio II e III (6%, 16% e 11%, respectivamente)¹¹(B).

Considerando o impacto das anormalidades citogenéticas, verifica-se uma sobrevida mediana de 42 meses nos pacientes com mieloma múltiplo e alguma alteração citogenética, comparado com 69 meses para os pacientes sem anomalias citogenéticas. O valor p para a ausência de anomalias citogenéticas contra anomalias citogenéticas é p= 0,03¹¹(B).

Quando avaliado as variáveis hipercalemia, estadio III pelo ISS e idade avançada, estes são preditores independentes de mortalidade, o que não acontece com as variáveis avaliadas pelo DS e os estadios I e II pelo ISS³(B).

Recomendação

As duas formas de estadiamento para o mieloma múltiplo são válidas. No entanto, além do estadiamento de ISS ser mais simples (menor número de variáveis avaliadas), o ISS permite uma melhor avaliação de sobrevida para os diferentes estadios, o que não ocorre no estadiamento de Durie-Salmon para os estadios I e II.

4. COMO DEFINIR OS PACIENTES QUE DEVERÃO SER TRATADOS?

P – Paciente com MM assintomático

C – com ou sem tratamento

O – sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta, toxicidade

O acrônimo CRAB sumariza as manifestações clínicas típicas do MM: hipercalemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. Estas características do MM são usadas para distinguir entre MM sintomático e seus estados precursores: gamopatia

monoclonal de significado indeterminado (GMSI) e MM assintomático. Esta distinção é relevante não apenas para classificação e diagnóstico, mas também para a decisão terapêutica; os sintomas CRAB são importantes na decisão de quando iniciar a terapia antineoplásica, visto que os casos de MM assintomáticos não têm melhora na sobrevida com o tratamento²⁰(B).

A terapia é iniciada quando o paciente é classificado como estadio II com sinais de progressão da doença, ou como estadio III de acordo com o sistema de estadiamento de Durie-Salmon, sendo que qualquer lesão lítica é considerada como sintoma²¹(B). A mediana de tempo de progressão de MM assintomático para sintomático é de 1 a 2 anos²¹(B)²²(D).

Quando comparado o tratamento de melfalano e prednisona para pacientes com mieloma múltiplo em dois períodos diferentes: no momento do diagnóstico, e no momento da progressão da doença, não há diferença na sobrevida global entre os dois grupos. A estimativa é de 64 meses para aqueles que iniciaram tratamento imediatamente após o diagnóstico, e de 71 meses para aqueles que iniciaram o tratamento apenas após a progressão da

doença (odds ratio:1,1 IC:95%, 0,57 - 2,42, p=0,64)²²(D).

O uso de bisfosfonados, apesar de reduzirem o número de eventos em esqueleto, não alteram o tempo de progressão da doença ou a sobrevida global dos pacientes com MM assintomáticos²³(B).

O acompanhamento para os pacientes portadores de MM assintomático deve acontecer a cada 3 meses, com a realização de hemograma, avaliação da função renal e dosagem do cálcio sérico, e uma maior atenção deve ser dada a pacientes com maior risco de progressão, isto é, proteína monoclonal sérica $\geq 3\text{g/dL}$ e mais de 10% de plasmócitos na medula óssea, ou $\geq 95\%$ das células plasmocitárias da medula com fenótipos anormais²³(B).

Recomendações

Não existem evidências, até o momento, de que o MM assintomático deva receber tratamento ao diagnóstico. Nestes pacientes, a mediana de progressão da doença é de 1 a 2 anos, e o tratamento deverá ser iniciado quando surgirem os sintomas (CRAB).

5. O TRATAMENTO INICIAL COM CICLOFOSFAMIDA, TALIDOMIDA E DEXAMETASONA (CTD) É SUPERIOR À INDUÇÃO COM TALIDOMIDA E DEXAMETASONA (TD)?

P - Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

I - tratamento inicial

C -dexametasona +talidomida
(TD)/dexametasona +talidomida + ciclofosfamida
(CTD)

O -sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta,toxicidade

Em pacientes adultos com MM sintomáticos (não tratados previamente, resistentes ou recorrentes ao tratamento), responsivos ao tratamento com ciclofosfamida 500mg/m² IV, ou dose equivalente de 625 mg/m² no 1º dia; talidomida administrada via oral na dose de 100 mg e dexametasona na dose de 20 mg nos dias 1-4 e 8-11, a probabilidade de sobrevida em 2 anos sem progressão de doença é de 54,8%, e o tempo para progressão de doença nos pacientes com estabilidade da doença e naqueles com progressão é de 12 meses e 6 meses, respectivamente. A

probabilidade de sobrevida global em 2 anos nos pacientes responsivos é de 81,7%, não havendo diferença significativa em relação aos pacientes estáveis (67,1%). A toxicidade principal é neurológica em 25,8%, levando a perda da aderência em 7,6% dos casos²⁴(B).

O tratamento com ciclos de 4 semanas de pacientes com mieloma estadio II/III não responsivos ou recidivados com ciclofosfamida 500 mg nos dias 1, 8 e 15; talidomida 100 mg diários inicialmente, aumentando para 200 mg ao dia, se tolerado; e 40 mg de dexametasona oral nos dias 1-4 e 15-18 em cada ciclo. Com seguimento de 2 anos a sobrevida global é de 69,8%, sendo que 83,8% atingem resposta parcial, dos quais 86% são pacientes refratários ao tratamento prévio. Os efeitos adversos principais são constipação (16%), sonolência (6,5%), neuropatia, trombose de veia profunda (3,2%) e neutropenia febril (4,8%)²⁵(C).

Pacientes com MM recidivado ou refratário tratados com ciclofosfamida oral (300 mg/m² uma vez por semana) combinada com pulso de dexametasona (40 mg/dia por 4 dias VO, uma vez ao mês) e talidomida em doses escalonadas de no máximo 300 mg ao dia apresentam mortalidade de 21% em 18 meses, e 78,8% de RC ou RP, não

havendo diferença entre os pacientes refratários ou recorrentes. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos é de 73% e 34%, respectivamente. Os eventos adversos principais são: neutropenia, infecções, neuropatia, constipação e tromboembolismo²⁶(C).

O MM recorrente/refratário, com expectativa de vida maior de 3 meses, excluídos aqueles com critério para transplante autólogo ou alogênico de resgate, podem ser tratados com talidomida 200mg por dia inicialmente, e depois 400 mg por dia, associada a Ciclofosfamida na dose de 50 mg/dia e dexametasona na dose de 40 mg/dia, por 4 dias, a cada 3 semanas por 1 ano, se houver tolerância clínica. Pode haver mortes na ausência de progressão do mieloma (4%), mortes súbitas (3%) devido a cardiopatia prévia, interrupção no tratamento por desconforto do paciente, morte precoce por infecção, neuropatia periférica e sonolência. Outros eventos adversos podem ser constipação, sonolência, fadiga, tontura, neutropenia, trombose venosa e tromboembolismo pulmonar. A resposta global é de 83%, sendo que 57% apresentam resposta completa ou parcial. Depois de 6 meses de terapia, a resposta global reduz para 68%, sendo em 2 anos a sobrevida livre

de eventos e a sobrevida global após 2 anos de 57% e 66%, respectivamente²⁷(B).

O tratamento de pacientes sintomáticos com MM e critérios de exclusão para transplante autólogo, com ciclofosfamida 500 mg/semana; talidomida 50 mg por 4 semanas e aumento a cada 4 semanas de 50mg ao máximo de 200 mg/dia e dexametasona 20 mg/dia nos dias 1-4 e 15-18 de cada ciclo de 28 dias comparado com melfalam 7 mg/m²/dia e prednisolona 40 mg/dia, dados nos dias 1-4 de cada ciclo de 28 dias. Há aumento na resposta global nos pacientes da ciclofosfamida em 31,2% (NNT: 3), e de resposta completa em 10,7% (NNT: 9), em 4 anos de seguimento. A mortalidade precoce é semelhante nas duas formas de tratamento, sendo as causas mais comuns de morte são: progressão da doença, infecção, insuficiência renal e tromboembolismo. Os efeitos adversos mais frequentes são: citopenia, neuropatia, constipação, infecção, rash e elevação da fosfatase alcalina, sendo que há aumento nos eventos tromboembólicos nos pacientes tratados com ciclofosfamida²⁸(A).

Pacientes com Mieloma múltiplo sintomáticos, tratados com ciclos de 21 dias de ciclofosfamida oral (500 mg/semana), talidomida oral (100 mg/dia elevada para 200 mg/dia se tolerada), e

dexametasona oral (40 mg/dia nos dias 1-4 e 12-15) comparado com ciclofosfamida oral (500 mg/semana), vincristina (0,4 mg/dia), doxorubicina 9 mg/m²/dia IV por 4 dias, e dexametasona oral (40 mg/dia nos dias 1-4 e 12-15), dado por 6 ciclos, apresentam resposta global maior nos pacientes tratados com talidomida (aumento na resposta de 11,3% - NNT: 9), aumento na resposta completa de 4,9% (NNT: 20) em 6 semanas, de 12,8% (NNT: 8) em 3 meses. A sobrevida global e a mortalidade são comparáveis em ambos tratamentos, entretanto há redução de citopenia e infecções nos pacientes tratados com talidomida, mas aumento de constipação e sonolência. Há eventos ainda de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar semelhantes em ambas formas de tratamento²⁹(B).

Recomendação

Para tratamento de indução, em pacientes elegíveis ao transplante autólogo da medula óssea, Não há como definir o efeito da adição da ciclofosfamida nesse esquema terapêutico devido à ausência de estudos comparativos com o tratamento da dexametasona associada à talidomida

6. O TRATAMENTO INICIAL COM VELCADE, CICLOFOSFAMIDA E DEXAMETASONA (VCD) É SUPERIOR À INDUÇÃO COM VELCADE E DEXAMETASONA (VD)?

P - Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

I - tratamento inicial

C - velcade + dexametasona (VD)/velcade + ciclofosfamida + dexametasona (VCD)

O - SG, livre de evento, taxa de resposta, toxicidade

A comparação do tratamento de pacientes com Mieloma Múltiplo por meio de ciclos (28 dias) de bortezomibe (1,3 mg/m² IV nos dias 1, 4, 8, e 11), ciclofosfamida oral (300 mg/m² nos dias 1, 8, 15, 22), e dexametasona (40 mg oral nos dias 1-4, 9-12, e 17-20), com lenalidomida oral (25 mg nos dias 1-21, e dexametasona (40 mg nos dias 1-4, 9-12, e 17-20), ou com lenalidomida (25 mg nos dias 1-21), ciclofosfamida (300 mg/m² nos dias 1, 8, 15, e dexametasona (40 mg nos dias 1, 8, 15, 22), demonstra que: há aumento na resposta completa de 29% a 39% (número necessário para tratar (NNT): 3 a 4) e na resposta parcial de 30% (NNT: 4)

nos pacientes tratados com bortezomibe. Não há diferença em relação à sobrevida livre de progressão ou à sobrevida global em 2 anos de seguimento. Há aumento no risco de neuropatia em 38% (número necessário para prejudicar (NNH): 3) a 44% (NNH: 2) nos pacientes tratados com bortezomibe³⁰(B).

Pacientes com MM podem ser tratados com 8 ciclos de 3 semanas de bortezomibe (1,3mg/m², nos dias 1, 4, 8, 11), dexametasona (40 mg, nos dias 1, 8, 15), e Ciclofosfamida (500 mg/m², nos dias 1, 8 e/ou 15). Quando comparado com esquemas de associação com lenalinomida 15mg nos dias 1-14 ou em substituição da Ciclofosfamida com 25 mg de lenalinomida, esse esquema não apresenta diferença com relação aos desfechos resposta completa, resposta parcial, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, ou com relação aos eventos adversos hematológicos ou não hematológicos, durante o seguimento de 1 ano³¹(B).

Em pacientes com MM o tratamento de indução com 4 ciclos de 21 dias de bortezomibe (1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8, e 11) e dexametasona (40 mg nos dias 1 a 4, e 8 a 11), quando comparado com fase de consolidação constituída por 2 ciclos de dexametasona (40 mg nos dias 1 a 4), ciclofosfamida (700 mg/m² nos dias 1-2), etoposide (100 mg/m²

nos dias 1-2), e cisplatina (25 mg/m² nos dias 1-2) ou comparado com a fase de transplante autólogo, apresenta resultados semelhantes quanto à resposta completa, resposta parcial, progressão e estabilidade da doença. Sendo os eventos adversos mais frequentes na indução: neuropatia, infecção e constipação³²(**B**).

A comparação entre o tratamento de pacientes com MM com bortezomibe associado à dexametasona e Ciclofosfamida, quando comparado com bortezomibe e dexametasona, aumenta a resposta completa em 26% (NNT: 4) e a resposta parcial em 28% (NNT: 4), sendo os eventos adversos semelhantes entre as duas formas de tratamento³³(**B**).

Recomendação

O tratamento com bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida sugere aumento de resposta em comparação ao uso de bortezomibe e dexametasona, com eventos adversos semelhantes.

7. A QUIMIOTERAPIA EM ALTAS DOSES COM MELFALANO 200 É SUPERIOR A BUSSULFANO E MELFALANO (BU+MEL)?

P - Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

I - Quimioterapia em altas doses

C -melfalano 200 mg/m² (Mel200) / melfalano +bussulfano (BU+Mel))

O -sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta,toxicidade

Em pacientes com MM com indicação de transplante, o tratamento com melfalano na dose de 200 mg/m², comparado com 1 mg/kg de busulfano oral a cada 8 horas, por 12 doses (dose total de 12 mg/kg) associado a 140 mg/m² de melfalano, determina resposta global menor em 4% (NNH: 25), mas resposta completa, parcial, progressão de doença, sobrevidas livre de eventos e sobrevida global semelhantes em 5 anos de seguimento³⁴(B). O tempo de hospitalização é menor nos pacientes tratados com dose de 200 mg/m², entretanto têm resposta menor após o transplante de 6% (NNH: 18), apesar da sobrevida ser semelhante³⁵(B).

Dois regimes de condicionamento para pacientes com MM e indicação de transplante autólogo: melfalano 200 mg/m² ou melfalano 100 mg/m² associado a busulfano 16 mg/kg, quando comparados, determinam aumento na resposta de 10% (NNT: 10) na associação de drogas, e maior tempo de sobrevida livre de progressão em 5 anos, apesar de mortalidade global semelhante³⁶(B).

Em pacientes com MM submetidos a transplante autólogo são tratados previamente com um curso de metilprednisolona (400 mg/dia). A mobilização é iniciada com ciclofosfamida 1.500 mg/m², doxorubicina 90 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², e prednisona oral (80 mg/m²). Depois da coleta os pacientes recebem 4 cursos de vincristine 0,4 mg/dia, doxorubicina 9 mg/m²/dia, e metilprednisolona 0,4 g/dia. Os pacientes que respondem podem ser submetidos ao tratamento com melfalano (200 mg/m²) ou busulfano (4mg/kg/dia oral) e melfalano (140 mg/m²), com resultados relativos à remissão (resposta completa e doença residual mínima) semelhantes³⁷(B).

O condicionamento com busulfurano (dose de 14 mg/kg), etoposide (dose de 60 mg/kg) e com ciclofosfamida (dose de 120 mg/kg) em pacientes a serem submetidos a transplante autólogo no

tratamento de MM quando comparado com o condicionamento por meio de altas doses de melfalano (200 mg/m²) pode apresentar resultados distintos com relação ao tempo de hospitalização, resposta completa, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Então, o tratamento com altas doses de melfalano reduz o tempo de hospitalização em 4 dias na média, mas não há diferença significativa na resposta completa obtida, na sobrevida livre de progressão, ou na SG³⁸(**B**).

A comparação entre busulfano (12 mg/kg) associado a melfalano (140 mg/m²) e melfalano (200 mg/m²) como regimes de condicionamento para transplante autólogo em pacientes com MM produz resultados semelhantes em relação ao tempo de hospitalização e ao enxerto. As altas doses de melfalano reduzem a mortalidade em 4,9% (NNT: 20), apesar de menor sobrevida livre de progressão. Além disso, as altas doses necessitam menos de tratamento de resgate após progressão ou recidiva da doença (NNT: 7)³⁹(**B**).

Recomendação

Há controvérsia na comparação entre os resultados (sobrevida e resposta) obtidos com o condicionamento por meio de busulfano associado a

melfalano, e melfalano em altas doses, sendo ambas opções de uso em pacientes com MM.

8. DOIS TRANSPLANTES SEGUIDOS SERIA MELHOR DO QUE UM TRANSPLANTE?

P - Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

I - Quimioterapia em altas doses

C - Um ou dois transplantes seguidos

O -sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta,toxicidade

Apesar de informação oriunda de evidência, agregada de várias populações e intervenções heterogêneas, concluindo que pacientes com MM tratados com dois transplantes autólogos não apresentam melhor sobrevida global ou sobrevida livre de progressão do que aqueles submetidos a apenas um transplante, e apesar da resposta ser superior, há aumento na mortalidade relacionada ao transplante, há evidência consistente advinda de populações mais homogêneas e intervenções apropriadas, contribuindo com outras conclusões⁴⁰(B). Há evidência advinda de dados retrospectivos informando que a comparação entre

pacientes que obtêm RC ou RP, com transplante autólogo único ou duplo, não mostra diferenças significativas na sobrevida livre de progressão ou sobrevida global⁴¹(B).

Pacientes com MM tratados com elevada dose de quimioterapia não apresentam diferença na RP ou RC quando comparados único ou duplo transplantes autólogos. Entretanto, a probabilidade de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global é superior nos pacientes submetidos a transplante duplo, com aumento de 10% (NNT: 10) e 21% (NNT: 5), respectivamente, em 7 anos de seguimento. A probabilidade de sobrevida é maior (32% - NNT: 3) nos pacientes que obtêm resposta parcial após o primeiro transplante⁴²(A).

Pacientes após receberem melfalano (200 mg/m²) ou melfalano (200 mg/m² seguido, após 3 a 6 meses, por melfalano (120 mg/m²) e busulfano (12 mg/kg) são comparados a receber um único transplante ou dois transplantes, com 3 anos de seguimento. O duplo transplante aumenta a resposta completa em 14% (NNT: 7), prolonga a sobrevida livre de progressão em 18 meses e a sobrevida livre de eventos em 12 meses. A mortalidade é semelhante nas duas formas de tratamento⁴³(A).

A comparação entre dois transplantes (seis meses após o primeiro) e um transplante, em pacientes com MM estadio II ou III, sem tratamento prévio, demonstra que há aumento na resposta completa de 14% após 6 meses (NNT: 7) com o duplo transplante. Após 3 anos de seguimento, ainda, o transplante duplo aumenta a resposta global e livre de progressão em 20% (NNT: 5) e 28% (NNT: 4), respectivamente. Em relação à toxicidade, não há diferença entre a ocorrência/duração de neutropenia, de trombocitopenia, ou de transfusão de plaquetas quando comparadas as duas formas de tratamento. Além disso, das mortes ocorridas nos transplantes, 20% são devidas a efeitos tóxicos, e 80% à progressão da doença⁴⁴(A).

A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em 10 anos de seguimentode pacientes submetidos por Mieloma Múltiplo a dois transplantes autólogos é superior em 16% (NNT: 6) e 18% (NNT: 6), respectivamente, quando comparado ao transplante único⁴⁵(B).

Recomendação

Dois transplantes em pacientes com MM aumentam a sobrevida e a resposta quando comparado com um transplante autólogo, particularmente para pacientes que atingiram

menos que remissão parcial muito boa, podendo haver aumento da toxicidade, não relacionado ao procedimento.

9. O TRANSPLANTE ALOGÊNICO É SUPERIOR AO TRANSPLANTE AUTÓLOGO?

P – Paciente com MM sintomático com indicação de transplante de células tronco hematopoéticas

I – Quimioterapia em altas doses

C –autólogo ou alogênico

O –sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta,toxicidade

Comparando-se transplante autólogo e alogênico em pacientes com MM não há diferença na resposta global ou na resposta completa. Em um ano de seguimento, a sobrevida global e livre de progressão é superior nos pacientes submetidos ao transplante alogênico. Entretanto, a resposta global é superior no transplante autólogo (aumento de 50%), bem como a sobrevida livre de progressão em dois anos de seguimento. Em 4 anos de seguimento há aumento na recorrência/progressão de 20% (NNH: 5) nos pacientes submetidos ao transplante autólogo, com aumento na mortalidade de 13%

(NNH: 8). A toxicidade relacionada ao transplante é superior no alogênico, com aumento de 28% (NNH: 4) em 3 anos de seguimento. As causas principais de mortalidade são: pneumonite, infecção, hemorragia, rejeição e falência de múltiplos órgãos⁴⁶(B).

Em pacientes com MM seguidos por 10 anos, o transplante alogênico tem sobrevida livre de progressão maior do que o transplante autólogo (aumento de 2,1 anos), e não há diferença na sobrevida global. A toxicidade após 3 meses é superior no transplante alogênico (aumento de 15%, NNH: 7), como também há aumento na recorrência de 59% (NNH: 2) e na mortalidade não relacionada à recorrência de 21% (NNH: 5)⁴⁷(B).

Após o tratamento com 6 ciclos de quimioterapia seguido de um primeiro transplante autólogo, pacientes com MM e falha na resposta completa podem ser submetidos a um segundo transplante autólogo ou a um transplante alogênico. A resposta completa é maior nos pacientes submetidos ao transplante alogênico (aumento de 29%, NNT: 4), como também a toxicidade (11% de aumento), sendo as principais causas de toxicidade: infecções e rejeição. Não há diferença na sobrevida livre de progressão, na sobrevida livre de eventos

ou na sobrevida global entre as duas formas de transplante⁴⁸(**B**).

Em pacientes adultos com MM, tratados com transplante alogênico ou autólogo, em seguimento médio de 5 anos, a sobrevida livre de progressão é maior nos pacientes tratados com transplante alogênico (17%, NNT: 6), como também há redução na mortalidade (7%, NNT: 15) e na recorrência (29%, NNT: 4). A resposta completa é superior (10%, NNT: 10), a mortalidade não relacionada à recorrência é menor (9%, NNT: 11), e após 2 anos a recorrência/progressão é menor (29%, NNT: 4) nos pacientes submetidos ao transplante alogênico⁴⁹(**B**).

Recomendação

A resposta e a sobrevida são maiores no transplante alogênico, mas há aumento na toxicidade, em comparação ao transplante autólogo. O transplante alogênico não é recomendado fora de estudo clínico.

10. A MOBILIZAÇÃO COM CICLOFOSFAMIDA + G-CSF É SUPERIOR À G-CSF?

P - Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (CTHs)

I - Mobilização das células - tronco hematopoéticas

C - G-CSF (Filgastrim) 10 mcg/kg/dia/
Ciclofosfamida + G-CSF

O - coleta de CTHs superior a $2,5 \times 10^6$ cels
CD34/kg / toxicidade

Em pacientes com MM estadio II/III e não refratários ao tratamento padrão, a mobilização de célulastronco-hematopoiéticas de sangue periférico, para o transplante autólogo, pode ser realizada com o uso isolado de fator de crescimento hematopoiético (G-CSF) ou em associação com ciclofosfamida 4g/m². Em relação à toxicidade, os pacientes submetidos à mobilização com a ciclofosfamida apresentam febre em 66% dos casos, requerendo antibioticoterapia, dor óssea e prurido cutâneo. Nos casos de G-CSF isolado há ocorrência apenas de dor óssea. Com relação à coleta por aferese, na associação obtem-se $1,47 (1,38-2,32) \times 10^8$ /kg de linfócitos e monócitos, de células tronco-

metapoiéticas : $0,82 (0,18-13,2) \times 10^4/\text{kg}$ e $1,98 (0,96-6,96) \times 10^6/\text{kg}$ de células $\text{CD}34^+$. Já nos pacientes de G-CSF isolado a recuperação é de $2,44 (2,06-3,6) \times 10^8/\text{kg}$ de linfócitos e monócitos, de células tronco-metapoiéticas: $0,75 (0,16-7,8) \times 10^4/\text{kg}$ e $1,05 (0,32-3,4) \times 10^6/\text{kg}$ de células $\text{CD}34^+$. O resultado de mobilização por paciente é de: $7,35 (6,9-11,6) \times 10^8/\text{kg}$ de linfócitos e monócitos, $4,1 (0,9-66) \times 10^4/\text{kg}$ de células tronco-hematopoiéticas e $6,8 (1,8-34,8) \times 10^6/\text{kg}$ de células $\text{CD}34^+$, na ciclofosfamida e G-CSF; e $8,59 (6,4-11,3) \times 10^8/\text{kg}$ de linfócitos e monócitos, $2,33 (0,5-24,2) \times 10^4/\text{kg}$ de células tronco-hematopoiéticas e $4,85 (2,1-10,05) \times 10^6/\text{kg}$ de células $\text{CD}34^+$. O tempo de neutrófilos $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ e plaquetas $>20 \times 10^9/\text{l}$ é de 12 e 11 dias, para a ciclofosfamida e G-CSF, respectivamente, e de 11 e 13 dias para o G-CSF, respectivamente. Os resultados favorecem a associação (ciclo e G-CSF) para a celularidade de monócitos e linfócitos, e o G-CSF para $\text{CD}34^+$, não havendo diferença em relação a granulócitos e ao tempo alvo de recuperação do número de neutrófilos e plaquetas no enxerto⁵⁰(B).

Pacientes com MM com mobilização de células tronco-periféricas com fator estimulante de colônias granulocitárias (G-CSF) na dose de $16 \mu/\text{kg}$ ou altas doses de ciclofosfamida $6 \text{ g}/\text{m}^2$ e G-CSF $5 \mu/\text{kg}$, demonstram que o uso isolado de G-CSF requer um

intervalo de tempo maior para atingir a coleta de células tronco-hematopoiéticas (3 vezes mais), aumenta a frequência de hospitalização em 68% (NNH: 2) e aumenta as transfusões de plaquetas em 68% (NNH: 2) e de hemácias em 31% (NNT: 3). Também, a incidência de pneumonia/seps e febre é maior, mas há maior quantidade de células CD34 infundidas nesse grupo de pacientes (G-CSF). O tempo médio de recuperação granulocitárias (ambos $> 500/\mu\text{L}$ e $2.500/\mu\text{L}$) e plaquetas (ambos $> 50.000/\mu\text{L}$ e $> 100.000/\mu\text{L}$) é similar entre as duas formas de mobilização, assim como a toxicidade pós-transplante⁵¹(B).

Em pacientes com MM, a aférese dá início em média em 15 dias após a mobilização celular com ciclofosfamida e G-CSF em comparação com 4 dias com G-CSF isolado, sendo que 80% e 94% dos pacientes atingem o valor de 2×10^6 CD34 células/kg, respectivamente. A toxicidade hematológica e a neutropenia febril é mais frequente nos pacientes submetidos a ciclofosfamida e G-CSF. A infusão média de células CD34 é de 3,8 (1,3-20,5), e de 4,0 (0,84-9,09), nos tratamentos com Ciclofosfamida associada e G-CSF isolado, respectivamente. A recuperação neutrofílica em nível de $0,5 \times 10^9/\text{L}$ é observada em 11 (4-21) e 12 (10-24) dias após o transplante nos pacientes que

recebem Ciclofosfamida associada e G-CSF isoaldo, respectivamente. A recuperação plaquetária em nível de $20 \times 10^9/L$ é alcançada em média de 11 (0-27) e 12 (9-26) dias, respectivamente. A recuperação reticulocitária a 1% é detectada em média de 14 (10-21) e 14 (11-29) dias, respectivamente. Sugiro colocar para cada esquema ao invés de respectivamente A progressão da doença é observada em número inferior nos pacientes com G-CSF isolado, no seguimento de 2 anos, mas a sobrevida livre de progressão é semelhante entre as duas formas de mobilização. As principais causas de morte são progressão da doença e infecção⁵²(B).

Recomendação

Os dois métodos de mobilização, ciclofosfamida e G-CSF ou G-CSF isolado, são equivalentes quanto à eficácia e segurança.

11. O TRATAMENTO INICIAL COM MPT É SUPERIOR À INDUÇÃO COM MP?

P – Paciente com MM sintomático sem indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

I – tratamento inicial

C – melfalano + prednisona (MP) / melfalano + prednisona + talidomida (MPT)

O -sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta,toxicidade

Os desfechos obtidos em pacientes com MM, não tratados previamente, em estadio II ou III, submetidos à administração oral de melfalano (4 mg/m²) e prednisona oral (40 mg/m²), em ciclos repetidos a cada 4 semanas (6 ciclos), em comparação ao esquema associado à Talidomida (100 mg por dia durante 6 ciclos, e como terapia de manutenção, demonstram que uma proporção maior de pacientes submetidos à talidomida tem resposta completa ou parcial, em 6 meses de seguimento, com aumento de resposta de 20,7% (NNT: 5). Nesses pacientes, ainda, há redução na progressão, recorrência e morte de 16% (NNT: 6), há aumento na sobrevida livre de eventos de 27% (NNT: 4) em 2 anos de seguimento, há aumento na sobrevida global em 3 anos de 19% (NNT: 5). Nos pacientes submetidos à talidomida há aumento nos eventos adversos grau 3-4 de 23% (NNH: 5), sendo os mais frequentes: cardiovasculares, hematológicos, tromboembolismo, infecções, e neuropatia periférica. Os eventos relacionados à morte são: insuficiência cardíaca, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, infarto, pneumonia, febre de origem desconhecida e tromboembolismo. Nos pacientes que não utilizam

talidomida, os eventos relacionados à morte são: insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular, infecções incluindo pneumonia, e febre de origem desconhecida. A idade acima de 70 anos é fator prognóstico para a ocorrência de eventos adversos grau 3-4⁵³(A).

Após 3 anos de seguimento desses pacientes verifica-se aumento na resposta completa de 11,9% (NNT: 8), aumento na resposta parcial muito boa de 18,4% (NNT: 6) e aumento na resposta parcial de 21,3% (NNT: 5), nos pacientes tratados com talidomida. Há, ainda, favorável à talidomida, aumento no tempo para progressão da doença, aumento na sobrevida livre de progressão, apesar da sobrevida global ser semelhante em 3 anos de seguimento. Permanece o aumento de eventos adversos grau 3-4 de 33% (NNH: 3) nos pacientes tratados com talidomida, sem modificação no perfil desses eventos⁵⁴(A).

O tratamento de pacientes com MM e idade superior a 75 anos com melfalano (0,2 mg/kg/dia) associado a prednisona (2 mg/kg/dia) por 12 ciclos, a cada 6 semanas, comparado com o mesmo esquema associado a talidomida oral (100 mg/dia) por 72 semanas, em seguimento de 4 anos, demonstra menor sobrevida global (< 15 meses), e

menor sobrevida livre de progressão (< 6 meses). Entretanto, os pacientes tratados com talidomida tem aumento nos eventos adversos de neuropatia (NNH: 7), e neutropenia (NNH: 7)⁵⁵(A).

Idosos com MM (com idade principalmente superior a 70 anos) podem ser tratados com melfalano (0,25 mg/kg), e prednisona (100 mg/dia) por 4 dias a cada 6 semanas. Entretanto, o tratamento pode ser realizado em associação com a talidomida (200 mg/dia). Comparando as duas formas de tratamento, não há diferença na sobrevida e na sobrevida livre de progressão em 2 anos de seguimento, sendo que há aumento na mortalidade com o uso de talidomida em pacientes com idade superior a 75 anos. Há aumento na resposta parcial e na resposta parcial muito boa no grupo tratado com talidomida de 17% (NNT: 6) e 16% (NNT: 6), respectivamente. A qualidade de vida melhora em ambas formas de tratamento, sem diferença significativa entre elas. A recorrência também é semelhante nos dois tratamentos, mas os eventos adversos estão aumentados de forma não significativa nos pacientes recebendo talidomida, com aumento da fadiga/sonolência (> 4%), da toxicidade para granulócitos e infecções (> 5%), e da toxicidade cardiológica (> 2%), sem diferença em fenômenos tromboembólicos⁵⁶(A).

O diagnóstico de pacientes com MM não elegíveis para o transplante pode levar ao tratamento com 8 ciclos de melfalano (9 mg/m²/dia) e prednisona (60 mg/m²/dia) por 4 dias a cada 6 semanas, ou a associação desse esquema à talidomida (100 mg/dia) continuamente. Analisando-se a resposta, a toxicidade, a sobrevida livre de doença, a sobrevida global, o tratamento com talidomida aumenta a resposta em 20,4% (NNT: 5), sem diferença entre a sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Há aumento de eventos adversos grau 3-4, como infecções (NNH: 7) no uso da talidomida, apesar de redução na mortalidade de 10,6% (NNT: 10)⁵⁷(A).

Recomendação

A associação da talidomida ao melfalano e prednisona aumentam a resposta e sobrevida de pacientes com MM em fase inicial. Entretanto há aumento dos eventos adversos, e seu uso em pacientes com idade superior a 75 anos e pacientes com co-morbidades deve ser cauteloso devido à repercussão dessa mortalidade dos pacientes.

12. O TRATAMENTO INICIAL COM MPV É SUPERIOR À INDUÇÃO COM MP?

P – Paciente com MM sintomático sem indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

I – tratamento inicial

C – melfalano + prednisona (MP) / melfalano + prednisona + velcade (MPV)

O – sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta, toxicidade

Pacientes recém-diagnosticados, sem tratamento prévio, sintomáticos, quem não são candidatos para transplante, recebendo 9 ciclos de 6 semanas de melfalano (9 mg/m^2) e prednisona (60 mg/m^2) somente ou em combinação com bortezomibe ($1,3 \text{ mg/m}^2$) por 54 semanas. O tempo para progressão é maior (>6 meses) com bortezomibe, a resposta parcial e a resposta complete também são maiores em 36% (NNT: 3) e 26% (NNT: 4), respectivamente. Em 16 meses de seguimento há redução na mortalidade de 9% (NNT: 12) com o uso de bortezomibe, apesar da mortalidade durante o tratamento ser semelhante. A toxicidade hematológica é semelhante, mas a neuropatia, os sintomas gastrointestinais, eventos adversos graves ocorrem mais nos pacientes tratados com bortezomibe^{58(A)}. Dos pacientes recebendo

bortezomibe, 47% desenvolvem neuropatia periférica, em 2,3 meses, sendo dose dependente, atingindo um limite na dose de 45 mg/m². A neuropatia é reversível, sendo que 60% dos casos resolvem completamente em 5,7 meses⁵⁹(B). Com 3 anos de seguimento há redução no risco de morte de 35% nos pacientes submetidos ao bortezomibe. A resposta e os eventos adversos são semelhantes em ambos esquemas terapêuticos⁶⁰(A).

A filtração glomerular tendo como *cut-off* 50mL/min não é fator prognóstico da resposta completa. Há aumento de reversão da injúria renal (de filtração < 50 para > 60 mL/min) em 10% (NNT: 10) nos pacientes tratados com bortezomibe, sendo a idade < 75 anos e o índice de filtração glomerular < 30 mL/min são fatores favoráveis à reversão. Os eventos adversos graus 4 e 5 e eventos graves são mais frequentes em pacientes com pior função renal⁶¹(B).

A resposta completa é associada com maior tempo para progressão, com a necessidade de nova terapêutica, e com o intervalo livre de tratamento. A qualidade da resposta aumenta durante o tratamento com o bortezomibe, sendo a duração da resposta completa semelhante durante os ciclos

iniciais (1-4) e tardios (5-9), e entre os pacientes recebendo 9 versus < 9 ciclos de bortezomibe⁶²(B).

Os índices de uso de bifosfonatos durante o tratamento, a progressão devido a piora na doença óssea, e a necessidade de radioterapia subsequente ocorrem menos com o uso de bortezomibe. Dados radiológicos revelam que a melhora óssea é fator prognóstico preditor de resposta nos pacientes tratados com bortezomibe⁶³(B).

A qualidade de vida melhora em ambas formas de tratamento (com ou sem bortezomibe), sobretudo naqueles que obtêm resposta completa, trazendo sobretudo impacto dependendo de sua duração, no estado de saúde, na dor e no apetite. As doses de bortezomibe de menor intensidade produzem melhores resultados quanto à qualidade de vida⁶⁴(B).

Recomendação

A associação de bortezomibe à prednisona e melfalano aumenta a eficácia no tratamento de pacientes com MM além de aumentar as sobrevidas, mas aumenta também os eventos adversos.

13. A MANUTENÇÃO PÓS-TRANSPLANTE COM TALIDOMIDA OU TALIDOMIDA + DEXAMETASONA É SUPERIOR A NENHUM TRATAMENTO?

P - Paciente com MM sintomático com indicação de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (CTHs)

I - Manutenção pós-transplante

C - Talidomida / Talidomida + Dexametasona/ sem manutenção

O - sobrevida global, livre de evento, taxa de resposta, toxicidade

Após o tratamento de pacientes com MM com o transplante o tratamento de manutenção com dexametasona isolada (40 mg/dia VO por 4 dias a cada 28 dias) ou dexametasona (na mesma dose) associada à talidomida (200 mg VO diária) por 12 meses ou até a progressão da doença, demonstra que não há diferença na resposta (completa ou parcial muito boa) entre as duas formas de manutenção. Depois de um seguimento de 27 meses, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão estimadas de 2 anos são reduzidas em 15% (NNT: 7) e 34% (NNT: 3), com o tratamento isolado pela dexametasona. A comparação entre as

respostas nas duas formas de tratamento não é fator prognóstico para a sobrevida global em 2 anos, mas com relação à sobrevida livre de progressão, os pacientes tratados com talidomida e que obtiveram resposta tem aumento na sobrevida de 40% (NNT: 2). O uso da associação com talidomida aumenta significativamente os eventos adversos em 25% (NNH: 4), sendo a neuropatia a mais comum (21%), levando inclusive a descontinuidade do tratamento⁶⁵(A).

Recomendação

Sugiro o uso da talidomida e talidomida + dexametasona são úteis no tratamento de manutenção para pacientes com mieloma múltiplo que não atingiram pelo menos resposta parcial muito boa após o transplante.

14. QUAIS SÃO AS MELHORES OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O PACIENTE COM MM RECIDIVADO?

P – Paciente com MM recidivado

I – tratamento

C – repetir o esquema inicial / combinações com talidomida / combinações com bortezomibe (Velcade) / combinações com lenalidomida (Revlimid)

O - taxa de resposta, duração da remissão, sobrevida global

LENALIDOMIDA

Pacientes com MM recidivado submetidos ao menos a um prévio tratamento, com doença ativa não resistente à dexametasona (dose >200 mg), podem ser tratados com 25 mg diários de lenalidomida oral por 21 dias a cada ciclo de 28 dias e 40 mg diários de dexametasona oral nos dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20, e após o quarto ciclo, 40 mg de dexametasona nos dias 1 a 4. O tratamento com lenalidomida aumenta a resposta (completa ou parcial) em 41,1% (NNT: 2). Não aumento no tempo de resposta, mas a duração da resposta à lenalidomida é superior aos pacientes não tratados (15,8 meses vs 5,1 meses), bem como o tempo de progressão (11,1 meses vs 4,7 meses). A sobrevida global também é superior no grupo tratado (29,6 meses vs 20,2 meses). Os eventos adversos não hematológicos mais frequentes são: fadiga, insônia, diarreia (3,4%), neuropatia periférica (1,7%), constipação (2,8%), e infecção, sendo que há aumento nas infecções nos pacientes tratados com lenalidomida em 23,8% (NNH: 4), aumento nos eventos tromboembólicos em 11,3% (NNH: 8), aumento na ocorrência de neutropenias de

trombocitopenia em 36,6% (NNH: 3) e 7,8% (NNH: 11). Há redução na descontinuidade do tratamento da lenalinomida por causa de progressão da doença em 51,8% (NNT: 2), mas aumento pelos eventos adversos em 9,6% (NNH: 11). Há aumento na redução na dose de dexametasona com o uso de lenalinomida em 15,7% dos casos (NNT: 7)⁶⁶(A).

Os pacientes com MM, tratados com regime prévio antimieloma, sem resistência à dexametasona (dose >200 mg), recebendo 25 mg de lenalidomida e 40 mg de dexametasona, tem aumento na sobrevida global média de 20,6 meses, em relação aos pacientes em uso apenas de dexametasona. Os eventos adversos mais frequentes são: neutropenia, constipação, náusea, tremor, e tontura. Os pacientes tratados com lenalidomida tem aumento na neutropenia grau 3 em 22,7% (NNH: 5), na neutropenia febril de 3,4% (NNH: 30), na trombocitopenia grau 3 ou 4 de 5,7% (NNH: 20), na trombose venosa profunda de 1,5% (NNH: 70) e na embolia pulmonar de 3,3% (NNH: 30)⁶⁷(A).

A sobrevida livre de progressão aumenta com o uso da lenalinomida (6,5 meses), há aumento ainda do tempo de duração da resposta (8,8 meses), na resposta global em 38,7% (NNT: 3), na resposta completa em 15,3% (NNT: 7), e na resposta parcial

em 14,5% (NNT: 7). Após 48 meses de seguimento, a mortalidade é semelhante entre os pacientes com e sem a associação da lenalinomida, mas a sobrevida global é superior em 6,4 meses. Com o uso de lenalinomida há aumento nos eventos adversos 3 ou 4 de 13,6% (NNH: 7), sendo os principais relacionados a neutropenia e trombocitopenia, eventos tromboembólicos e neuropatia periférica⁶⁸(A).

Em pacientes com MM com recorrência ou refratariedade ao tratamento recebendo 30mg uma vez aos dias de lenalinomida, por 21 dias a cada 28 dias, e manutenção com dexametasona 40 mg/dia por 4 dias a cada 14 dias, a resposta global à lenalinomida isolada é de 25%, sendo a duração de 23 meses. A combinação com a dexametasona eleva a resposta para 29%. A sobrevida global é de 28 meses para os pacientes em uso de lenalinomida, sendo a sobrevida livre de progressão de 7,7 meses, a qual se eleva para 8,3 meses com a adição da dexametasona. As diferenças com ou sem adição de dexametasona não são significativas. Os eventos adversos graus 3 e 4 mais comuns são neutropenia, trombocitopenia, anemia, fadiga, neuropatia periférica, diarreia, eventos tromboembólicos, sendo que a trombose venosa profunda só ocorreu com a associação à dexametasona⁶⁹(A).

TALIDOMIDA

Em pacientes adultos com MM que receberam um a três tratamentos prévios, requerendo complementação terapêutica por progressão da doença, podem ser tratados com dexametasona (40 mg/dia nos dias 1-4, 9- 12, e 17-20 de cada ciclo de 28 dias para os primeiros 4 ciclos, e depois nos dias 1-4 para os demais oito ciclos) ou com talidomida (100 mg/dia, 200 mg/dia, ou 400 mg/dia por doze ciclos de 28 dias). A proporção de pacientes tratados com talidomida 400mg sem progressão da doença em um ano é 18% superior quando comparado com pacientes tratados com dexametasona. Não há diferença entre as diferentes doses de talidomida quanto à resposta global, e também com relação à dexametasona nas semanas 24 e 48. A duração da resposta é superior nos pacientes tratados com talidomida nas diversas doses em relação à dexametasona (> 6 meses), mas a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global é semelhante. A descontinuação por eventos adversos é semelhante entre os pacientes tratados com talidomida ou dexametasona, sendo os principais motivos nos pacientes tratados com talidomida: distúrbios do sistema nervoso, insuficiência renal, e infecções e distúrbios psiquiátricos no tratamento com

dexametasona. Os eventos adversos mais comuns na talidomida são constipação (42,1%), fadiga (23,9%), astenia (13,9%), anemia (13,1%), tontura (12,9%), lombalgia (12,1%), e náusea (11%), e na dexametasona são fadiga (22,6%), insônia (19,4%), constipação (16,1%), edema (14,5%), diarreia (14,5%), artralgia (12,1%), astenia (12,1%), anemia (11,3%), dor óssea (10,5%) e bronquite (10,5%). Grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events were reported in 38% of patients treated with dexamethasone and 44% of patients treated with thalidomide, and appeared to be dose-related (32% in THAL 100, 38% in THAL 200, and 60% in THAL 400). The incidence of grade 3 or 4 hematologic adverse events was low in all treatment groups (Table 4). The most commonly reported grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events were neutropenia (THAL 6% and DEX 0%), anemia (THAL 6% and DEX 4%), fatigue (THAL 5% and DEX 2%), and pneumonia (THAL 4% and DEX 4%). Os eventos adversos grau 3 ou 4 na talidomida são neutropenia febril, constipação, neuropatia periférica, eventos tromboembólicos, arritmias cardíacas, não havendo diferença significativa entre a talidomida e a dexametasona⁷⁰(A).

Pacientes com MM, com ausência de resposta ou refratariedade ao tratamento com melfalano,

podem ser tratados com talidomida (50 mg uma vez ao dia, aumentada em 50 mg a cada 3 semanas ao máximo de 200 mg ao dia) e dexametasona (40 mg nos dias 1-4, repetido a cada 3 semanas), ou bortezomibe (1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8, e 11 de ciclos de 3 semanas) e dexametasona (20 mg nos dias 1-2, 4-5, 8-9, e 11-12). Não há diferença na resposta entre o bortezomibe e a talidomida, apesar do tempo de resposta ser menor com o bortezomibe. As sobrevidas livres de progressão e global são semelhantes entre as duas formas de tratamento. A neurotoxicidade, as infecções, as reações psiquiátricas, a trombose venosa profunda, a insuficiência cardíaca, e os eventos cardiovasculares são os eventos adversos mais comuns, e não diferem significativamente entre as duas formas de tratamento. A qualidade de vida também é semelhante⁷¹(A).

Adultos com MM e idade inferior a 75 anos que recorreram ou falharam na quimioterapia de primeira linha podem ser tratados com talidomida isolada (200 mg/dia à dose máxima de 800 mg/dia) ou com a combinação de thalidomide e interferon (3 MIU/m² duas vezes por semana). O tempo de resposta é inferior na talidomida isolada, a duração da resposta é superior, a sobrevida livre de eventos é superior, apesar da sobrevida global ser

semelhante entre os dois tratamentos. Os eventos adversos mais frequentes nas duas formas de tratamento são: neutropenia, anemia, trombocitopenia, constipação, sonolência e rash cutâneo, mas a toxicidade hematológica graus 3 e 4 é superior com o uso da talidomida⁷²(A).

BORTEZOMIBE

Pacientes com MM em atividade, com progressão após a resposta a um ou mais formas de tratamento, ou com tratamento refratário, são tratados com bortezomibe, ou doxorubicina associada a bortezomibe, e apresentam redução na progressão da doença em 45% (NNT: 2), sendo que a sobrevida livre de progressão aumenta em 2,5 meses. A sobrevida de 15 meses aumenta com a associação em 11% (NNT: 9), mas a sobrevida global é semelhante. A duração média na resposta também se eleva em 3 meses. Os eventos adversos mais comuns em ambas formas de tratamento: náusea, diarreia, constipação, fadiga, trombocitopenia, e neutropenia. Os eventos adversos graus 3 ou 4 são mais frequentes (> 16%) na associação, mas a neuropatia, os eventos tromboembólicos, eventos cardiovasculares e a mortalidade advinda dos

eventos adversos são semelhantes nas duas formas de tratamento⁷³(A).

Em pacientes expostos previamente a imunomoduladores a associação entre doxorubicina e bortezomibe aumenta o tempo para progressão da doença, mas sem diferença na sobrevida global, ou na resposta obtidas. A incidência de eventos adversos grau 3 ou 4, como neuropatia periférica, neutropenia, hemorragia, estomatite, eventos tromboembólicos é semelhante nas duas formas de tratamento, independente da exposição prévia a imunomoduladores⁷⁴(A).

Nos casos de refratariedade ou recorrência após o tratamento de pacientes com MM, o bortezomibe (1,3mg/m²), associado ou não ao bevacizumabe (15mg/kg), pode ser utilizado no tratamento. Não há diferença entre o tratamento associado ou não com relação à sobrevida livre de progressão, ou em relação à resposta, ou em relação à sobrevida global. Não há diferença entre a incidência de eventos adversos, sendo os mais comuns: diarreia, anemia, neutropenia, fadiga, infecção respiratória, neuralgia, neuropatia periférica, hipertensão⁷⁵(A).

O tratamento com bortezomibe (1,3 mg/m²) ou com dexametasona (40 mg) pode ser utilizado em

pacientes com MM progressivo após um a três prévios tratamentos. O resultado obtido revela tempo para progressão maior no tratamento com bortezomibe, com aumento na resposta de 20% (NNT: 5), e aumento na sobrevida global de 14% (NNT: 7) no primeiro ano. Não há diferença nos eventos ósseos, infecções, e nos eventos adversos comuns entre as duas formas de tratamento, como neuropatia periférica, trombocitopenia, diarreia, fadiga, hipercalemia, e compressão medular. Há menor descontinuidade com o uso de bortezomibe (23%). Há aumento nos eventos adversos grau 3 com o uso de bortezomibe, apesar dos eventos grau 4 ocorrerem em frequência semelhante, no tratamento com bortezomibe ou dexametasona, como morte relacionada à medicação (4% e 8%, respectivamente), neuropatia periférica, e eventos cardiovasculares (13% e 5%, respectivamente)⁷⁶(A).

A resposta ao tratamento com bortezomibe é superior à dexametasona nos pacientes de maior risco, com aumento de 7% (NNT: 14) em pacientes com idade superior a 65 anos, de 6% (NNT: 16) em pacientes com mais de uma terapêutica prévia, de 4% (NNT: 25) refratários a última terapia prévia. O tempo para a progressão da doença é maior no bortezomibe, como também a sobrevida de 1 ano. A

incidência de eventos adversos é semelhante nos dois tratamentos⁷⁷(A).

Após 3 anos de seguimento, a sobrevida global é melhor nos pacientes tratados com bortezomibe, a sobrevida de 1 ano aumenta em 13% (NNT: 8), a resposta aumenta em 5% (NNT: 20), e os resultados obtidos após 3 anos melhoram com relação ao início do tratamento⁷⁸(A).

Avaliados pelo Quality of Life Questionnaire – Core (QLQC30) e Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity (NTX) de eventos adversos após 42 semanas de seguimento, os pacientes tratados com bortezomibe apresentam melhor status global de saúde, saúde física, cognição, função emocional, dispneia e sintomas no sono, do que pacientes tratados com dexametasona⁷⁹(A).

Recomendação

A lenalinomida, a talidomida e o bortezomibe em diferentes combinações são opções terapêuticas para o paciente refratário ou recorrente de MM.

15. QUAL É O BISFOSFONATO INDICADO PARA PACIENTES COM MM E LESÕES ÓSSEAS?

P – Paciente com MM e lesões ósseas

I – tratamento

C – Clodronato oral / clodronato endovenoso / pamidronato/ ácido zoledrônico

O – diminuição de novos eventos esqueléticos, sobrevida global

CLODRONATO

Pacientes com idade menor de 75 anos, com presença de células plasmáticas na medula óssea superior a 20%, e se inferior, com evidência de plasmocitose monoclonal medular; paraproteína detectável na urina ou no sangue; radiografia do esqueleto mostrando lesões osteolíticas; sem tratamento citotóxico prévio, exceto baixas doses de radioterapia para controle da dor, com o uso de clodronato 1,6 g/dia, após 3 anos de seguimento obtem redução de 6,4% (NNT: 17) e de 30% (NNT: 3) nas fraturas não vertebrais e vertebrais, respectivamente⁸⁰(A)

IBANDRONATO

Pacientes adultos, com MM, Durie-Salmon estadio II/III, com expectativa de vida acima de 12 meses, e ao menos uma lesão óssea lítica, podem ser tratados com ibandronato (2 mg/mês), e seguidos por 24 meses. O tempo para ocorrência de um primeiro evento ósseo, o número de eventos ósseos e de complicações ósseas não aumenta em comparação a pacientes não medicados com ibandronato. Assim também, não há modificação nas lesões osteolíticas identificadas, nem na porcentagem de melhora ou progresso dessas lesões⁸¹(A)

PAMIDRONATO

No MM estadio Durie-Salmon III e com ao menos uma lesão osteolítica em regime quimioterápico nos últimos 2 meses, com expectativa de vida ao menos de 9 meses, tratados com pamidronato (90 mg a cada 4 semanas) em associação ao tratamento anti-mieloma, há aumento no tempo para a ocorrência do primeiro evento ósseo, no tempo para a ocorrência da primeira fratura patológica, e para a necessidade da primeira radioterapia. A proporção de pacientes apresentando hipercalcemia é menor nos pacientes em uso de pamidronato, mas a ocorrência de

compressão medular por fratura vertebral e a mudança na resposta das lesões osteolíticas é semelhante aos pacientes não tratados⁸²(A).

Após 21 ciclos de tratamento, o tempo para a ocorrência de eventos ósseos é menor nos pacientes não tratados com pamidronato em comparação com aqueles submetidos ao tratamento, resultado semelhante obtido com 9 ciclos. Uma redução significativa na proporção de pacientes com fraturas vertebrais ocorre com o tratamento, mas não há diferença com relação às fraturas não vertebrais. A proporção de pacientes que requerem radioterapia também é reduzida com o tratamento. Na avaliação radiológica não há modificação nas lesões osteolíticas (melhora ou progressão)⁸³(A).

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO

Pacientes adultos com diagnóstico novo de MM sintomático por biópsia, podem ser tratados com quimioterapia de indução (4 a 6 ciclos de 21 dias com 500 mg oral de ciclofosfamida por semana, 0,4 mg de vincristina diariamente combinada com 9 mg/m² de doxorubicina diária, e 40 mg de dexametasona diária nos dias 1-4 e 12-15, ou 500 mg de ciclofosfamida por semana, 100 mg de talidomida diária e aumento para 200 mg diário se

tolerado, e 40 mg de dexametasona diária nos dias 1-4 e 12-15). Após a indução os pacientes são submetidos a mobilização com melfalano (200 mg/m²), e transplante autólogo. Durante esse último período pode-se comparar a associação do uso de clodronato (1600 mg/dia oral), ou zoledronato (4 mg a cada 3-4 semanas durante a indução e depois a cada 4 semanas). Se os pacientes não apresentam progressão da doença 3 meses após o transplante pode-se mantê-lo com talidomida (50 mg a 100 mg ao dia) ainda em uso de um dos bifosfonatos sendo comparados. Nos pacientes com doença óssea (71%), história de fratura vertebral (29%), de fratura não vertebral (12%), de lesões osteolíticas (52%), e com radioterapia prévia (13%), em seguimento de 3,7 anos, a comparação entre o tratamento com zoledronato e clodronato, mostra que há redução nos eventos ósseos 8% (NNT: 12) com o zoledronato, resultado semelhante ao obtido com 17,5 meses. A redução no risco de eventos é maior nos pacientes com doença óssea no início do tratamento, com aumento no benefício de 25% (NNT: 4). O tamanho do benefício modifica-se em relação ao tipo de evento ósseo: qualquer evento (8% - NNT: 12), lesão osteolítica (5% - NNT: 20), fratura vertebral (4% - NNT: 25), e outras fraturas (2% - NNT: 50)⁸⁴(A).

Recomendação

Para pacientes com MM e lesões ósseas são opções terapêuticas: o clodronato, o pamidronato e o zoledronato.

Anexo

Pico 1: Quais são os métodos para confirmar o diagnóstico de MM?

Multiple Myeloma AND (Proteins OR plasma cells OR plasma cell OR bone marrow examination OR electrophoresis OR monoclonal OR immunofixation OR light chains OR light chain OR immunoglobulin OR immunoglobulins OR symptoms OR anemia OR fractures OR bone lesions OR hypercalcemia OR renal failure OR renal insufficiency OR clinical chemistry tests OR cytodiagnosis OR hematologic tests OR immunologic tests) AND Diagnosis/broad [filter]

Pico 2: Como determinar o prognóstico do paciente (exames)?

Multiple Myeloma AND (((Diagnosis AND genetics) OR (Differential Diagnosis[MeSH] OR Differential Diagnosis[Text Word] AND genetics) OR (Natural History OR Mortality OR Phenotype OR Prevalence OR Penetrance AND genetics) OR (therapy[Subheading] OR treatment[Text Word] OR treatment outcome OR investigational therapies

AND genetics) OR (Genetic Counseling OR Inheritance pattern AND genetics) OR (Medical Genetics OR genotype OR genetics[Subheading] AND genetics) OR (DNA Mutational Analysis OR Laboratory techniques and procedures OR Genetic Markers OR diagnosis OR testing OR test OR screening OR mutagenicity tests OR genetic techniques OR molecular diagnostic techniques AND genetics)) OR Prognosis/narrow)

Pico 3: Como determinar o prognóstico do paciente (escore)?

Multiple Myeloma AND (staging OR system OR stage OR stratification OR Durie-Salmon OR International Staging System OR ISS OR neoplasm staging OR score) AND prognosis

Pico4: Como definir os pacientes que deverão ser tratados?

((Multiple myeloma) AND (Monoclonal gammopathy of undetermined significance OR MGUS OR smoldering OR placebo OR observation OR asymptomatic OR symptomatic)) OR ((Multiple myeloma OR Monoclonal gammopathy of undetermined significance OR MGUS OR smoldering) AND (placebo OR observation OR asymptomatic OR symptomatic) AND (comparative study OR comparative studies OR epidemiologic methods OR Therapy/Broad[filter] OR Prognosis/Broad[filter]))

Pico 5: O tratamento inicial com CTD é superior à indução com TD?

(multiple myeloma) AND (thalidomide) AND (Dexamethasone) AND (Cyclophosphamide)

Pico 6: O tratamento inicial com VCD é superior à indução com VD?

(multiple myeloma) AND (Bortezomib) AND (Dexamethasone) AND (Cyclophosphamide)

Pico 7: A quimioterapia em altas doses com Mel 200 é superior a BU+Mel?

(multiple myeloma) AND (Busulfan) AND (melphalan)

Pico 8. Dois transplantes seguidos seria melhor do que um transplante?

(multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND Tandem

Pico 9: O transplante alogênico é superior ao transplante autólogo?

(multiple myeloma) AND (transplantation OR transplant) AND allogeneic AND autologous

Pico 10: A mobilização com Ciclofosfamida + G-CSF é superior à G-CSF ?

((Multiple Myeloma)) AND (Filgrastim OR Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR G-CSF OR Recombinant-Methionyl Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR G-CSF Recombinant, Human Methionyl)) AND (Cyclophosphamide) AND Random*

Pico 11: O tratamento inicial com MPT é superior à indução com MP?

(((((Multiple Myeloma))) AND (Melphalan)) AND (Prednisone)) AND (Thalidomide) AND Random*

Pico 12: O tratamento inicial com MPV é superior à indução com MP?

(((((Multiple Myeloma))) AND (Melphalan)) AND (Prednisone)) AND (bortezomib OR velcade)) AND Random*

Pico 13: A manutenção pós-transplante com talidomida ou talidomida + dexametasona é superior a nenhum tratamento?

((Multiple Myeloma)) AND ((Thalidomide)) AND ((Dexamethasone)) AND ((Transplantation, Autologous OR Transplantation)) AND Random*

Pico 14: Quais são as melhores opções terapêuticas para o paciente com MM recidivado?

(((((Multiple Myeloma))) AND (recurrence OR relapsed OR relapsing OR refractory)) AND Random* = 238

Pico 15: Qual é o bisfosfonato indicado para pacientes com MM e lesões ósseas?

(((((Multiple Myeloma))) AND (Diphosphonates)) AND Random*

REFERÊNCIAS

1. Centre for Evidence Based Medicine [Internet]. Oxford: University of Oxford; 2011. [cited 2012 Nov 21]. Available from: [http:// www.cebm.net](http://www.cebm.net)
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
3. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GW, Coelho EO, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:791-2.
4. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011;117:5573-81.
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117:4701-5.
6. Vermeersch P, Van Hoovels L, Delforge M, Mariën G, Bossuyt X. Diagnostic performance of serum free light chain measurement in patients suspected of a monoclonal B-cell disorder. *Br J Haematol* 2008;143:496-502.
7. Frébet E, Abraham J, Geneviève F, Lepelley P, Daliphard S, Bardet V, et al. A GEIL flow cytometry consensus proposal for quantification of plasma cells: application to differential diagnosis between MGUS and myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;80:176-85.

8. Harding SJ, Mead GP, Bradwell AR, Berard AM. Serum free light chain immunoassay as an adjunct to serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis in the detection of multiple myeloma and other B-cell malignancies. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:302-4.
9. Katzmman JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1575-8.
10. Nair B, Waheed S, Szymonifka J, Shaughnessy JD Jr, Crowley J, Barlogie B. Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. *Br J Haematol* 2009;145:134-7.
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-20.
12. Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Hahn-Ast C, Jüttner A, Schnurr T, Cremer F, et al. Chromosomal aberrations in 130 patients with multiple myeloma studied by interphase FISH: diagnostic and prognostic relevance. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;167:20-5.
13. Kumar S, Zhang L, Dispenzieri A, Van Wier S, Katzmman JA, Snyder M, et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010;24(8):1498-505.
14. Chang H, Sloan S, Li D, Zhuang L, Yi QL, Chen CI, et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol* 2004;125:64-8.

15. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114:522-5.
16. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, Mateos MV, Montalban MA, Fernandez-Redondo E, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1627-33.
17. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111:785-9.
18. Schilling G, Hansen T, Shimoni A, Zabelina T, Pérez-Simón JA, Gutierrez NC, et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1250-5.
19. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
20. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP Jr, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:464-8.
21. Fechtner K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, Neben K, Goldschmidt H, et al. Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems. *Radiology* 2010;257:195-204.

22. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnatelli S, Spanedda R, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer* 2000;82:1254-60.
23. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28:690-7.
24. Dmoszynska A, Walter-Croneck A, Hus I, Grzasko N, Manko J, Jedrzejczak WW, et al. The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma--a report by the Polish Myeloma Study Group. *Leuk Res* 2010;34:1330-5.
25. Sidra G, Williams CD, Russell NH, Zaman S, Myers B, Byrne JL. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone for patients with refractory, newly diagnosed or relapsed myeloma. *Haematologica* 2006;91:862-3.
26. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, Flory A, Hanslip J, Goldstone AH, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well-tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:763-70.
27. García-Sanz R, González-Porras JR, Hernández JM, Polo-Zarzuela M, Sureda A, Barrenetxea C, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-63.

28. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118:1231-8.
29. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012;97:442-50.
30. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, Lacy MQ, Reece DE, Dispenzieri A, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/ bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;156:326-33.
31. Kumar SK, Flinn I, Noga SJ, Hari P, Rifkin R, Callander N, et al. Bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide combination for newly diagnosed multiple myeloma: phase 1 results from the multicenter EVOLUTION study. *Leukemia* 2010;24:1350-6.
32. Corso A, Barbarano L, Mangiacavalli S, Spriano M, Alessandrino EP, Cafo AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone can improve stem cell collection and overcome the need for additional chemotherapy before autologous transplant in patients with myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:236-42.
33. Davies FE, Wu P, Jenner M, Srikanth M, Saso R, Morgan GJ. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1149-50.

34. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, Bladé J, de la Serna J, Alegre A, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol* 2000;109:138-47.
35. Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, Martínez-López J, de la Serna J, Alegre A, et al. Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2002;43:67-74.
36. Ria R, Falzetti F, Ballanti S, Minelli O, Di Ianni M, Cimminiello M, et al. Melphalan versus melphalan plus busulphan in conditioning to autologous stem cell transplantation for low-risk multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:118-22.
37. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-33.
38. Benson DM Jr, Elder PJ, Lin TS, Blum W, Penza S, Avalos B, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimens for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Leuk Res* 2007;31:1069-75.
39. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Grande C, de la Rubia J, Rosiñol L, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m² versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimens for autologous transplantation in

- newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010;95:1913-20.
40. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:100-6.
 41. Lahuerta JJ, Grande C, Martínez-Lopez J, De La Serna J, Toscano R, Ortiz MC, et al. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos/Trasplante Autólogo de Médula Osea phase II trial. *Br J Haematol* 2003;120:296-303.
 42. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
 43. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434-41.
 44. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhal A, Ben Romdhane N, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood*. 2009;113:6265. Retraction of: Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhal A, Romdhane NB, Omri HE, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Hassen AB, Msadek F, Saad A, Hsaïri M, Boukef K,

- Amouri A, Louzir H, Dellagi K, Abdeladhim AB. *Blood* 2008;111:1805-10.
45. Regelink JC, van Roessel CH, van Galen KP, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Zweegman S. Long-term follow-up of tandem autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:e741-3.
 46. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Blood* 1996;88:4711-8.
 47. Khaled Y, Mellacheruvu S, Reddy P, Peres E, Mineishi S. Long-term outcomes following myeloablative allogeneic transplantation for multiple myeloma compared to autologous transplantation and the impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:325-6.
 48. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, de la Rubia J, de Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:3591-3.
 49. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29:3016-22.
 50. Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-

- dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs. G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:211-7.
51. Desikan KR, Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Siegel D, Fassas A, et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998;16:1547-53.
 52. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, et al. Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009;84:809-14.
 53. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
 54. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-14.
 55. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
 56. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116:1405-12.
 57. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, et al. Addition of thalidomide to

- oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011;86:16-22.
58. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
 59. Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol* 2011;86:23-31.
 60. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-66.
 61. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol* 2009;27:6086-93.
 62. Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of

- bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* 2010;116:3743-50.
63. Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, et al. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. 1. *Eur J Haematol* 2011;86:372-84.
 64. Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol* 2012;89:16-27.
 65. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2012;87:948-52.
 66. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
 67. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
 68. vopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147-52.

69. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458-64.
70. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012;97:784-91.
71. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol* 2012;88:485-96.
72. Chiou TJ, Wang TH, Chao TY, Lin SF, Tang JL, Chen TY, et al. Randomized Phase II trial of thalidomide alone versus thalidomide plus interferon alpha in patients with refractory multiple myeloma. *Cancer Invest.* 2007;25:140-7.
73. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol.* 2007;25:3892-901.
74. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, Spencer A, Bladé J, Robak T, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer.* 2008;112:1529-37.
75. White D, Kassim A, Bhaskar B, Yi J, Wamstad K, Paton VE. Results from AMBER, a randomized phase 2 study of

- bevacizumab and bortezomib versus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2013;119:339-47.
76. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98. Comment in: *N Engl J Med* 2005;352:2546-8.
 77. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:429-35.
 78. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-60.
 79. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, San Miguel JF, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* 2008;143:511-9.
 80. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1998;100:317-25.
 81. Menssen HD, Sakalová A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2353-9.

82. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
83. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
84. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:743-52.