



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.

A Secretária de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o mieloma múltiplo no Brasil e de diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº 21/SAS/MS, de 13 de novembro de 2014; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo a esta Portaria, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mieloma Múltiplo.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral do mieloma múltiplo, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do mieloma múltiplo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUMENA ALMEIDA CASTRO FURTADO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS – MIELOMA MÚLTIPLO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Foi realizada em 01/04/2014 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields] OR "multiple myeloma"[MeSH Terms] AND (("clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial phase iii"[All Fields] OR "phase iii clinical trial"[All Fields]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields])).

Foram ainda revisadas as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), do International Myeloma Working Group (IMWG), do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e tópicos relacionados do uptodate (<http://www.uptodate.com>). Dados epidemiológicos internacionais foram obtidos do National Cancer Institute (NCI).

2. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que, na maioria dos casos, secretam proteína monoclonal detectável no sangue ou urina, podendo levar à disfunção de órgãos. Corresponde a cerca de 1% dos tumores malignos e 10%-15% das neoplasias hematológicas[1]. Nos EUA, a população estimada de pessoas com a doença era 83.367, em 2011 (incidência esta que, comparativamente a 1975, aumentou de 4,9 para 7,4 casos/100.000 habitantes/ano), foi duas vezes maior em negros do que em brancos, 1,5 vez maior em homens do que em mulheres e correspondeu a uma mortalidade de 3,4/100.000 habitantes/ano[1,2]. No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. No Vale do Paraíba, em São Paulo, a incidência e prevalência do MM em seis meses corresponderam, respectivamente, a 0,7 e 5,7/100.000 habitantes[3]. Dados antigos do IBGE, de 1991-1995, demonstraram taxas brutas de incidência em homens e mulheres na cidade de Campinas, respectivamente de 0,8 e 0,9/100.000 habitantes[4].

O MM é uma doença do idoso. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos, no Ocidente[1], mas, no Brasil, a ocorrência da doença parece se dar mais cedo, sendo de 60 anos a idade mediana dos pacientes ao diagnóstico[5,6]. Ainda no Ocidente, a incidência anual da doença em pessoas com menos de 50 e 30 anos é, respectivamente, de 1,3 e 0,1 casos/100.000 habitantes, e no último levantamento, de 2007-2011, não foram observados casos com idade inferior a 25 anos[2]. A incidência aumenta com a idade, atingindo 36,1/100.000 habitantes/ano após os 70 anos[2].

O MM é uma doença clonal de plasmócitos, que via de regra produz em excesso um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M.

Estruturalmente, as imunoglobulinas normais são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves; há cinco tipos de cadeias pesadas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e dois tipos de cadeias leves (kappa e lambda), que, ao todo, podem constituir imunoglobulinas em dez combinações diferentes. Os plasmócitos malignos podem secretar imunoglobulinas anômalas (cadeia pesada e cadeia leve), somente m leves ou nenhuma paraproteína. A avaliação do componente M é importante para o diagnóstico e no seguimento do paciente com MM.

O acometimento ósseo pelo MM é característico da doença, com lesões líticas que afetam predominantemente o esqueleto axial (crânio, coluna e gradil costal) e as áreas proximais dos membros superiores e inferiores. Na avaliação radiológica inicial, quase 80% dos pacientes terão lesões líticas no esqueleto, acometendo vértebras (65%), arcos costais (45%), crânio (40%), ombros (40%), pelve (30%) e ossos longos (25%)[7]. Quase 10% dos doentes têm osteopenia difusa ou osteoporose ao diagnóstico[8]. As lesões ósseas resultam do aumento da atividade osteoclástica (reabsorção óssea), acompanhada pela exaustão da função osteoblástica e redução da formação óssea. Apesar de geralmente diagnosticadas em radiografias, as lesões líticas só aparecem quando já se perdeu acima de 30% do trabeculado ósseo[9].

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C90.0 - Mieloma múltiplo

C90.1 - Leucemia plasmocitária

C90.2 - Plasmocitoma extramedular

D47.2 - Gamopatia monoclonal

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes apresenta-se com sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou de outros órgãos) ou lesão renal por deposição de proteína monoclonal tumoral. As manifestações clínicas mais comuns ao diagnóstico são[10]:

a) Doença óssea - Dor óssea principalmente em tórax e coluna induzida pela movimentação (60%), déficit motor ou sensitivo, fraturas patológicas, redução da altura;

b) Insuficiência renal - Edema, oligúria, uremia, elevação de creatinina (48%). A insuficiência renal é secundária principalmente à nefropatia obstrutiva devido a cilindros de cadeia leve monoclonal (proteína de Bence Jones) que se depositam nos túbulos contornados distais e coletores, conhecida como "rim do mieloma", e à hipercalemia. Pode ser agravada por infecção, desidratação, uso de medicamentos nefrotóxicos e contraste venoso. Outra causa é o depósito glomerular de cadeias leves com síndrome nefrótica associada que ocorre na amiloidose de cadeia leve (AL) (geralmente lambda) e na doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) (geralmente kappa);

c) Síndrome de Fanconi adquirida: disfunção tubular proximal (fosfatúria, glicosúria e aminoacidúria) - Suspeitar se valor de ácido úrico sérico for muito baixo[11];

d) Anemia normocítica normocrômica (73%) ou macrocítica (9%) - Palidez, astenia e cansaço. A anemia é secundária a infiltração medular por plasmócitos, lesão renal ou hemodiluição quando há níveis elevados de proteína monoclonal;

e) Hipercalemia (28%) - Anorexia, náusea, vômitos, constipação, fraqueza, polidipsia, poliúria, confusão, coma, encurtamento do intervalo QT, bradicardia, hipertensão. Raramente, pode ser consequência da ligação do cálcio sérico à proteína monoclonal (neste caso o cálcio iônico é normal e o paciente assintomático não requer tratamento)[12];

f) Infecções bacterianas recorrentes - Secundárias a disfunção de linfócitos e plasmócitos normais e à hipogamaglobulinemia;

g) Síndrome de hiperviscosidade - Borrimento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, tontura, zumbido, surdez súbita, diplopia, ataxia, confusão, alteração de consciência, acidente vascular cerebral ou coma;

h) Perda ponderal (24% dos casos);

i) Massas subcutâneas (5%-7% dos casos) - Evidência de plasmocistomas extramedulares;

j) Compressão medular (5% dos casos) por fratura patológica ou plasmocitoma - Dor local no sítio de compressão associada a fraqueza ou parestesia de membros inferiores, constipação intestinal e retenção urinária;

k) Infiltração de outros órgãos (rara) - Estômago, vesícula biliar, ductos biliares, pâncreas e intestino, mediastino, pulmão, pleura, pericárdio, órbita.

Compressão medular, confusão mental, hipercalemia e insuficiência renal são emergências médicas que necessitam de pronta investigação e tratamento[13-17].

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

a) História clínica completa - Dor, sintomas constitucionais e neurológicos e infecção.

b) Antecedentes - Infecção ou doença crônica, exposição a substâncias tóxicas (benzeno, solventes orgânicos, herbicidas, inseticidas) ou radiação, imunossupressão, história familiar de mieloma múltiplo.

c) Exame físico, incluindo o exame neurológico - Sinais de anemia, petéquias, equimoses, febre. É raro apresentar-se hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfonomegalia (1%). Pesquisar sinais de amiloidose (nódulos ou placas cutâneas, equimoses, macroglossia, púrpura periorbital, síndrome do túnel do carpo)[10].

4.3 EXAMES COMPLEMENTARES

A investigação inicial visa a identificar, em um doente com quadro clínico sugestivo de MM, lesões de órgãos alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões líticas no esqueleto), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica ou urinária) e infiltração plasmocitária da medula óssea.

Devem ser inicialmente solicitados:

- Cálcio sérico total (e albumina) e cálcio iônico;
- Ureia e creatinina;
- Hemograma completo com diferencial e esfregaço do sangue periférico; identificar presença de empilhamento das hemácias (“rouleaux” - reação leucoeritoblástica, plasmócitos circulantes);
- Radiografia de esqueleto (“rastreamento ósseo”). Outros métodos de imagem podem ser necessários, se houver sintoma ósseo ou neurológico com radiografias normais;

e) Pesquisa de proteína monoclonal: eletroforese de proteínas séricas e eletroforese de proteínas urinárias (urina de 24 hs);

- Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação;
- Eletroforese de proteínas com concentração (urina de 24 hs) e imunofixação;
- Dosagem sérica das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE);
- Dosagem de cadeias leves livres monoclonais séricas;

Se a suspeita diagnóstica de MM for apoiada pelos exames iniciais, a investigação deve prosseguir com os exames:

- Desidrogenase láctica (DHL);
- Beta2-microglobulina;
- Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS);
- Eletroforese de proteínas e imunofixação na urina de 24 horas (se ainda não realizada);
- Proteinúria de 24h pelo método vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio (reagentes de fitas para diagnóstico rápido de proteinúria na urinalise de rotina não identificam presença de cadeias leves);
- Mielograma e biópsia de medula óssea (BMO);
- Imunofenotipagem, citogenética convencional e, se disponível, hibridização fluorescente in situ (FISH), em espécimes de medula óssea obtidos por mielograma, para confirmação diagnóstica em casos duvidosos e estratificação prognóstica.

Se o diagnóstico de MM for confirmado, é útil avaliar com vistas ao planejamento terapêutico:

- Tempo de trombina (TT), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPa);
- Níveis séricos de fibrinogênio, dímero-d, produtos de degradação da fibrina;
- Níveis séricos de bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicose;
- Parasitológico de fezes;
- Medida da viscosidade sérica ou exame de fundo de olho.

Alterações nos testes de coagulação (alongamento do TT, TP e TTPa e hipofibrinogenemia) e distúrbios de hemostasia podem resultar de interações entre as paraproteínas plasmáticas, plaquetas e fatores de coagulação. Paraproteínas podem funcionar como inibidores (realizar teste da mistura a 50%) ou inibir a polimerização da fibrina (alongamento do TT), podem cursar com fibrinólise excessiva (p. ex: redução dos níveis de a2-antiplasmina, formação de complexos com plasmina ou aumento da atividade do ativador do plasminogênio tecidual tipo uroquinase) ou podem aumentar a depuração de fatores de coagulação (p. ex: fator X, fator de von Willebrand). Podem também resultar em doença de von Willebrand ou hemofilia adquiridas (paraproteínas com atividade inibitória contra fator de von Willebrand ou fator VIII), além de poderem funcionar como anticoagulantes similares a heparina. As paraproteínas também podem prejudicar a agregação plaquetária[18].

A avaliação laboratorial renal e hepática, além da glicemia, é necessária para ajuste de dose de alguns quimioterápicos, bem como no controle de efeitos colaterais do tratamento (p. ex: hiperglicemia secundária ao uso de corticoide).

4.3.1 Pesquisa de proteína monoclonal

A maioria dos casos de MM cursa com produção de proteína monoclonal pelos plasmócitos malignos (imunoglobulina, cadeia leve kappa ou cadeia leve lambda), detectável no soro ou na urina.

A pesquisa de cadeias leves livres monoclonais séricas (FLC) deve ser feita ao diagnóstico e tem valor prognóstico para as diversas formas de neoplasia de células plasmáticas. Será anormal em dois terços dos pacientes com MM que têm imunofixação sérica e urinária negativas[19,20]. A FLC mede os níveis de kappa e lambda livres com anticorpos policlonais dirigidos contra aqueles epítopos que estariam escondidos se a cadeia leve estivesse ligada à pesada. O valor normal para FLC kappa/lambda varia de 0,26 a 1,65. Se maior que 1,65, contém excesso de cadeias kappa livres e, se abaixo de 0,26, de cadeias lambda livres[21].

A eletroforese de proteínas séricas (EFPS) demonstra único pico estreito ou banda em 80% dos casos e tem sensibilidade de 1-2g/L, enquanto que a imunofixação sérica (IFS) detecta proteína M em mais de 90% e tem sensibilidade de até 0,2g/L[22].

A eletroforese de proteínas urinárias raramente detecta paraproteinemia de cadeia leve. A imunofixação urinária (preferencialmente na urina de 24 horas) tem sensibilidade de 0,04g/L para detecção do componente M[23].

A dosagem sérica das imunoglobulinas sugere aumento da imunoglobulina envolvida (IgG 50%, IgA 20%, cadeia leve 15%-20%, IgD 2%, IgM 0,5% e biclonal 2%, sendo que a kappa é duas vezes mais frequente que a lambda) e demonstra redução de imunoglobulina não envolvida em mais de 90% dos casos[22].

A combinação de EFPS, IFS e FLC detecta componente monoclonal em virtualmente (acima de 99%) todos os casos de MM[24,25]. Assim, pode ser usada como triagem para substituir a eletroforese de proteínas na urina de 24 horas (EFPU) e imunofixação urinária (IFU). As cadeias leves podem não ser detectadas na urina devido à reabsorção pelos túbulos proximais renais; assim a pesquisa de cadeias leves livres no soro pode ser um método mais sensível. Entretanto, uma vez comprovado o diagnóstico de MM, a EFPU, a IFU e a proteinúria de 24 horas devem ser realizadas.

Recorda-se que as tiras reagentes usadas rotineiramente para a urinalise de rotina somente detectam albumina e, assim, não servem para detecção de cadeias leves livres. Nos casos de MM com excreção de cadeias leves livres na urina é bastante frequente o achado de uma tira reagente negativa e a quantificação de proteínas na urina de 24 horas (por vermelho de pirogalol ou cloreto de benzetônio) positiva. A pesquisa de proteinúria de Bence Jones por técnica de precipitação pelo calor deve ser abandonada por não apresentar sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade adequadas, além de resultados falso-negativos e falso-positivos[25].

Se houver proteína-M elevada (maior que 5g/dL) ou sintomas sugestivos de hiperviscosidade, é recomendável a medida da viscosidade sérica. Quando não disponível, o exame do fundo do olho simples ou retinografia fluorescente é um método sensível para diagnosticar hiperviscosidade com repercussão clínica, pelo qual hemorragias retinianas, papiledema, distensão e dilatação de vasos (forma de salsicha) podem ser detectados[26,27].

4.3.2 Avaliação da medula óssea

No MM, plasmócitos monoclonais geralmente representam mais de 10% das células nucleadas da medula óssea; no entanto 4% dos pacientes com MM sintomático têm plasmocitose abaixo de 10%. Isto pode ser consequência da infiltração focal por células do MM ou de problema de coleta da medula óssea, principalmente quando realizado apenas mielograma. Em média, a infiltração corresponde a 50%[22,23]. Assim, se necessário, deve-se repetir a coleta em outro local, preferivelmente com biópsia de medula óssea (BMO).

O aspirado de medula óssea deve ser suficiente para a realização dos seguintes exames:

- Mielograma - devem ser realizadas idealmente seis lâminas com o primeiro 0,5mL do aspirado (1ª aspiração). Pelo menos duas lâminas devem ser coradas com corante tipo Romanowsky. Um total de pelo menos 500 células nucleadas devem ser contadas, em pelo menos duas lâminas[28].
- Imunofenotipagem por citometria de fluxo, se disponível - exame útil para detectar plasmócitos anormais e determinar a clonalidade[29,30].
- Citogenética convencional (cariótipo por banda G) ou, se disponível, por hibridização in situ fluorescente (FISH) - O exame molecular permite avaliar a presença de alterações cromossômicas de importância prognóstica: del13, t(4;14)(p16;q32), t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), del17p13, alterações do cromossomo 1 (ganho de 1q, deleção de 1q) e status da ploidia[31,32].

A biópsia de medula óssea (amostra de pelo menos 2 cm) com estudo imuno-histoquímico permite, além da caracterização de clonalidade, a melhor avaliação da celularidade e da extensão da infiltração plasmocitária medular, a qual muitas vezes pode ser focal[33].

O estado atual do conhecimento sobre a genética do MM ainda não permite asseverar de modo definitivo o valor clínico desta informação, mas o registro da informação sobre fatores clínicos e citogenéticos, quando disponível, pode contribuir para estimativa de prognóstico para alguns doentes[34-37].

4.3.3 Avaliação da clonalidade e imunofenótipo

No MM, o citoplasma de plasmócitos monoclonais contém cadeias leves kappa ou lambda, mas não ambas. A relação kappa/lambda normal na medula óssea é de 2:1.

O achado de uma relação superior a 4:1 ou menor que 1:2 define produção anômala de proteína monoclonal (ou restrição para) kappa ou lambda, respectivamente[38].

A detecção de clonalidade é importante na confirmação diagnóstica do MM, podendo ser feita por imuno-histoquímica (IHQ), imunofluorescência em material de biópsia de medula óssea ou citometria de fluxo (CMF) de aspirado medular. Plasmocitose ou expansão de componentes kappa e lambda de natureza policlonal ocorrem nas hiperplasias plasmocitárias reativas, como, por exemplo, as devidas à infecção crônica (como no calazar), doença hepática crônica, doenças autoimunes ou carcinoma metastático na medula óssea.

Os plasmócitos do MM podem ser mais bem identificados pela marcação CD138. Além disso, tal como os plasmócitos normais, expressam CD79a, VS38c e CD38. E, diferentemente dos plasmócitos normais, perdem CD19 (positivo em apenas 10%-15% dos casos), o CD45 neg/dim (acima de 99%) e podem coexpressar CD56 (cerca de 70%)[29,38]. O achado de plasmócitos com atipias fenotípicas também permite inferir sobre a clonalidade.

O plasmócito normal é CD19+, CD56-, CD117-, CD20-, CD28-/ dim, CD27+++ , CD81+ e CD200dim. As anormalidades fenotípicas mais encontradas no MM são: **CD19- (95%), CD56+ (75%), CD117+ (30%), CD20+ (30%), CD28+++ (15%-45%), CD27dim/- (40%-50%), CD81 dim/- e CD200+++**. A identificação de neoplasia plasmocitária por citometria de fluxo pode ser feita por um dos seguintes grupos de marcadores[30,39]:

a) painel de triagem sugerido por Salamanca (6 cores), capaz de detectar até 0,01% de células neoplásicas: FITC/PE/PERCP-Cy5.5/PE-Cy7/APC/APCCy7 e cytIgl/cytIlgk/CD19/CD56/CD38/CD45;

b) painel de avaliação das neoplasias de plasmócitos (8 cores), proposto pelo EUROFLOW: PacB/AmCyan/FITC/PE/PerCPCy5.5/PECy7/APC/APCCy7, CD45/CD138/CD38/CD56/B2-micro/CD19/cyIgl/cyIlgk e CD45/CD138/CD38/CD28/BCD27/CD19/CD117/CD81.

4.3.4 Exames de imagem

O exame radiográfico do esqueleto é mandatório no estadiamento do MM e deve ser repetido sempre que houver suspeita de progressão da doença. Não serve, no entanto, para controle de resposta ao tratamento, pois as lesões osteolíticas raramente desaparecem e nem sempre novas fraturas podem ser atribuídas à progressão de doença, podendo ser consequência da redução da massa tumoral que sustentava o córtex ósseo (instabilidade óssea)[40]. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são mais sensíveis que a radiografia convencional e permitem a detecção precoce de acometimento ósseo pelo MM[41].

Recomenda-se o exame radiográfico de:

- Tórax – incidência pósterio-anterior (PA);
- Colunas cervical (incluindo imagem com a boca aberta), torácica, lombar, úmero e fêmur, crânio – incidências ântero-posterior (AP) e lateral;
- Pelve – incidência AP; e
- de qualquer outra área esquelética sintomática.

A RM detecta 20%-56% de lesões líticas em pacientes com radiografia normal e não expõe o paciente à radiação, sendo ainda mais sensível que a TC para este fim[41-45]. O exame permite a visualização da cavidade medular e do grau de infiltração pelo MM antes da destruição óssea aparecer na radiografia. É a técnica de escolha para avaliação de compressão de medula espinhal, permitindo avaliação do grau de compressão nervosa, tamanho da massa e grau de extensão no espaço epidural. É mais sensível e específica para avaliar necrose avascular de cabeça de fêmur (que pode ocorrer secundária a corticoterapia ou radioterapia).

A indicação de RM ou TC deve ser restrita aos casos em que há discordância entre as radiografias e o quadro clínico do paciente, quando há suspeita de compressão espinhal por fratura e para melhor avaliação de massas tumorais de partes moles (plasmocitomas). Lembra-se que a realização de TC expõe o doente de 1,3 a 3 vezes mais radiação que o exame radiográfico do esqueleto[46,47].

Métodos diagnósticos de imagem funcional, como TC com emissão de pósitrons (PET-TC), cintilografia óssea com ^{99m}Tc ou cintilografia corporal com ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI), não são recomendados para uso rotineiro no planejamento terapêutico de doentes com MM[7,48-50]. Embora apresentem boa sensibilidade e especificidade (85% a 90%) para identificar áreas de infiltração plasmocitária na medula óssea[51,52], podendo ajudar no monitoramento da resposta terapêutica de doentes com MM não secretor e localizar até 30% de doença extramedular em supostos plasmocitomas solitários pela RM[53,54], não detectam 30% das lesões em coluna e pelve que são vistas à RM.

Não se recomenda a realização de densitometria óssea na rotina, pois todos os doentes com MM sintomáticos farão uso de bifosfonato.

4.3.5 Critérios diagnósticos

As definições a seguir são adaptadas das recomendações do International Myeloma Working Group (IMWG) e da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de neoplasias de células plasmáticas[1,23]:

a) Mieloma múltiplo (MM) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- detecção de proteína monoclonal no soro ou urina;
- infiltração medular maior ou igual a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles; e, alternativamente,
 - pelo menos uma lesão de órgão alvo (LOA): hipercalcemia (cálcio sérico acima de 11,5mg/dL ou 1 mg/dL acima do limite superior normal para o método), insuficiência renal (depuração de creatinina medida ou estimada menor que 40 mL/min ou creatinina acima de 2mg/dL), anemia (hemoglobina abaixo de 10g/dL ou 2g/dL abaixo do limite inferior normal), e doença óssea (uma ou mais lesões osteolíticas na radiografia de esqueleto ou tomografia);
 - pelo menos uma característica biológica de agressividade, dentre: infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou maior que 60%; razão de cadeias leves livres séricas envolvidas:não envolvidas igual ou maior que 100; duas lesões osteolíticas focais maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética.

Inexiste ponto de corte pré-definido para proteína M sérica ou urinária. Na maioria dos casos, a proteína-M está acima de 3g/dL de IgG, acima de 2,5g/dL de IgA ou maior que 1g de cadeia leve livre na urina de 24 horas, mas alguns pacientes com MM têm níveis menores do que estes.

Os plasmócitos monoclonais geralmente excedem 10% das células nucleadas da medula óssea, mas nenhum nível mínimo é definido, pois cerca de 5% dos pacientes com MM têm menos do que 10% de plasmócitos na medula óssea. Quando não há proteína-M sérica ou urinária detectável, pode-se caracterizar como mieloma múltiplo não secretor se houver acima de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea.

Pacientes com amiloidose diagnosticada por biópsia ou doença de depósito de cadeia leve monoclonal (DDCLM) devem ser classificados como “Mieloma com amiloidose documentada” ou “Mieloma com DDCLM documentada”, respectivamente, se tiverem acima de 30% de plasmócitos na medula óssea e/ou doença óssea relacionada ao mieloma.

b) Mieloma múltiplo latente (MML) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- detecção de proteína monoclonal com dosagem igual ou superior a 3g/dL no soro ou igual ou superior a 500 mg na urina de 24 hs, ou infiltração medular por plasmócitos entre 10% e 60%; e
- ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, ou amiloidose.

A proteína-M em geral é uma IgG ou IgA. Quando o componente monoclonal for IgM, denomina-se macroglobulinemia de Waldenström latente[55,56].

Pacientes com MML podem permanecer com o quadro clínico estável durante anos e não necessitam tratamento antineoplásico ao diagnóstico, pois não se demonstrou aumento significativo na sobrevida global (SG) quando tratados imediatamente ou no momento da progressão tumoral[57,58].

O MML apresenta risco de progressão para MM ou Amiloidose (AL) de aproximadamente 10% ao ano durante os primeiros 5 anos, 3% ao ano nos próximos 5 anos e, depois, de 1% a 2% ao ano, resultando numa probabilidade cumulativa de progressão de 73% aos 15 anos[59]. São fatores de risco para progressão: proteína-M sérica maior que 3g/dL; plasmocitose clonal na medula óssea acima de 10% ou taxa de cadeias leves livres anormal (até 0,125 ou maior ou igual a 8)[20,60]. A probabilidade de progressão em 5 anos é de 25%, 51% e 76%, respectivamente, se um, dois ou três fatores de risco estiverem presentes ao diagnóstico[20].

c) Gamopatia monoclonal de cadeias leves (GMCL) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- Razão de cadeias leves anormal (abaixo de 0,26 ou acima de 1,65);
- Elevação dos níveis da cadeia leve envolvida (cadeia leve kappa de acima de 1,65 ou cadeia leve gama se menor que 0,26);
- Ausência de cadeias pesadas na imunofixação;
- Ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente;
- Infiltração plasmocitária medular menor que 10%; e
- Nível de proteína monoclonal urinária menor que 500 mg/24 horas.

A GMCL ou proteinúria de Bence Jones isolada é uma condição clínica caracterizada pelo achado isolado de excreção urinária de proteína monoclonal de cadeia leve. É considerado como fase pré-maligna do MM de cadeias leves, mas sua história natural ainda não é bem conhecida [61].

d) Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) - caracterizada quando houver concomitantemente:

- d1. detecção de proteína monoclonal sérica abaixo de 3 g/dL;
- d2. plasmocitose clonal na medula óssea em proporção menor que 10% e mínima infiltração medular à biópsia;
- d3. ausência de doença linfoproliferativa de células B; e
- d4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, ou sinais e sintomas relacionados a doenças por plasmócitos ou linfócitos.

A GMSI ocorre em 3%-5% das pessoas acima de 70 anos e 1%-3% das pessoas acima de 50 anos. Pacientes com GMSI têm um risco de progressão de 1% ao ano para mieloma múltiplo sintomático, amiloidose, macroglobulinemia de Waldenström ou distúrbio relacionado[18,25]. Aproximadamente 70% são IgG, 15% IgM, 12% IgA e 3% biclonal. O risco de progressão é maior se a proteína-M for IgM ou IgA e se o nível sérico for maior que 1,5g/dL. Cerca de um terço dos casos podem ter proteína-M na urina, a qual não impacta no risco de progressão. Alterações na citogenética convencional são raras, entretanto exames moleculares podem identificar as mesmas encontradas no MM[62].

e) Plasmocitoma solitário ósseo (PSO) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- e1. área única de destruição óssea por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- e2. ausência de outras lesões ósseas radiológicas;
- e3. ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- e4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente, exceto pelo acometimento ósseo único.

Doentes com PSO podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais de uma área localizada de destruição óssea, mantidos os demais critérios, denomina-se plasmocitomas ósseos solitários múltiplos.

f) Plasmocitoma solitário extramedular (PSE) - caracterizado quando houver concomitantemente:

- f1. tumor extramedular constituído por plasmócitos monoclonais, comprovado histologicamente;
- f2. ausência de lesões ósseas radiológicas;
- f3. ausência de infiltração medular por plasmócitos clonais; e
- f4. ausência de lesão de órgão alvo, como definido anteriormente.

Doentes com PSE podem apresentar baixos níveis de proteína-M sérica ou urinária. Quando há mais do que uma tumoração de plasmócitos extramedular, mantidos os demais critérios, o caso é caracterizado como “plasmocitomas extramedulares solitários múltiplos”.

O PSO é duas a cinco vezes mais comum que a forma extramedular e afeta mais comumente vértebras (42%-61%), pelve (15%), costelas (12%) e ossos longos das extremidades inferior (12%) e superior (10%). O PSE predomina no trato respiratório superior (40% nos seios paranasais, 12% na nasofaringe, 4% na orofaringe e 4% na laringe) podendo resultar em sintomas locais (sangramento ou obstrução), mas pode ocorrer virtualmente em qualquer órgão[63-65]. A RM do esqueleto axial e ossos longos proximais deve ser considerada nesses doentes, por ser mais sensível que a radiografia do esqueleto[7,41]. Descrições de séries de casos de PSO sugerem que o PET-TC possa ser um método complementar útil na avaliação da extensão da doença, mas, pela ausência de estudos comparativos e pelo tempo de seguimento curto nos relatos dos casos, não é possível estimar seu impacto clínico ou fazer recomendação válida com base nos seus resultados para o cuidado destes doentes[7,41,42,54,66,67].

g) Leucemia de células plasmáticas (LCP) - Caracterizada por plasmocitose no sangue periférico, perfazendo acima de 2.000 plasmócitos/mm³ ou fração maior que 20% dos leucócitos.

A LCP pode ser primária (“de novo”) ou secundária. A LCP primária é a mais agressiva forma de neoplasia de plasmócitos, manifestando-se como uma leucose aguda em doente sem diagnóstico prévio de mieloma múltiplo[68,69]. A LCP secundária é uma transformação leucêmica que ocorre tardiamente na história natural do MM, vista em 2%-5% dos casos[70-72], sendo mais comum nos casos de MM de cadeia leve, IgD e IgE do que nos de MM IgA ou MM IgG[72,73]. Costuma apresentar perda de expressão do CD56 nos plasmócitos clonais[74].

Sendo a LCP secundária normalmente o estágio terminal de MM pré-existente, os doentes apresentam maior prevalência de doença óssea avançada e insuficiência renal em comparação com os doentes de LCP primária; em contraste, o acometimento extramedular pode ser menos comum em pacientes com LCP secundária[75,76]. As manifestações clínicas incluem hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia, derrame pleural, infiltração de sistema nervoso central, ascite e insuficiência renal, e o curso da doença é agressivo e a sobrevida do doente, curta[72].

h) Mieloma osteoesclerótico - Na presença de polineuropatia (habitualmente sensorio-motora, desmielinizante, semelhante à síndrome de Guillan-Barré) e proliferação plasmocitária monoclonal, o diagnóstico desta condição clínica pode ser caracterizado se houver concomitantemente:

- h1. pelo menos um dos seguintes achados maiores: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman ou níveis elevados de fator de crescimento endotelial (VEGF) (geralmente igual ou superior a 3 vezes acima do normal); e
- h2. pelo menos um dos seguintes achados menores: organomegalia (hepática, esplênica ou linfática), sobrecarga de volume extravascular (edema, derrame pleural ou ascite), endocrinopatia (disfunção adrenal, tireoideana, pituitária, gonadal, paratireoideana ou pancreática, à exceção do diabetes melito e do hipotireoidismo – condições comuns na população geral), lesões cutâneas (hiperpigmentação, hipertricrose, hemangioma glomeruloide, acrocianose, pletora, rubor, leuconíquia), papiledema, trombocitose ou policitemia.

O mieloma osteoesclerótico ou síndrome de POEMS - polineuropatia (100%), organomegalia (50%), endocrinopatia (66%), proteína-M (habitualmente IgA ou IgG lambda, sendo 75%-85% sérica e até 50% urinária) e lesões cutâneas (66%) – é uma proliferação monoclonal de plasmócitos que cursa com lesões ósseas osteoescleróticas em virtualmente todos os casos, composta por espessamento focal do osso trabecular intimamente associada com fibrose paratrabecular, onde há acúmulo de plasmócitos[77]. O exame imuno-histoquímico com marcadores para cadeias kappa e lambda do material obtido por biópsia da medula óssea pode identificar pequenos grupos de plasmócitos clonais tanto no interstício como margeando agregados linfóides[78]. Além dos exames acima recomendados na avaliação de doentes com MM, faz-se útil incluir a dosagem de VEGF sérico[79-81], tirotrófina (TSH), prolactina, hormônio paratiroideano (PTH), testosterona (ou estradiol), hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH), teste de função pulmonar e eletroneuromiografia com estudos de condução nervosa. A biópsia da lesão esclerótica não é imprescindível em caso clínico típico.

5. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESTADIAMENTO

Recomenda-se que ao diagnóstico os doentes com MM sejam categorizados pelo sistema Durie-Salmon (SDS) ou do sistema de estadiamento internacional (ISS).

O SDS classifica os doentes segundo fatores relacionados ao volume tumoral em três categorias, que se correlacionam com a chance de resposta à quimioterapia e sobrevida[82]:

- a) Estágio I - níveis baixos de proteína-M: IgG abaixo de 5g/dL, IgA abaixo de 3g/dL; proteinúria de Bence Jones abaixo de 4g/24 horas; ausência de lesão óssea ou lesão óssea solitária; e níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, imunoglobulinas (não proteína-M);
- b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;
- c) Estágio III - níveis elevados de proteína-M (IgG acima de 7g/dL, IgA acima de 5g/dL; proteinúria de Bence Jones acima de 12g/24 horas) ou lesões osteolíticas múltiplas ou hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12mg/dL.

Emprega-se uma subclassificação em cada estágio segundo a ausência (A) ou não (B) de comprometimento da função renal (cujo ponto de corte é creatinina sérica de 2 mg/dL).

O sistema de estadiamento internacional (ISS) permite agrupar os doentes com MM em três estratos prognósticos, com base nos níveis séricos de beta-2 microglobulina (B2M) e albumina[82,83]:

- a) Estágio I - B2M abaixo de 3,5mg/L e albumina igual ou acima de 3,5 g/dL;
- b) Estágio II - quando não preencher os critérios para estágio I ou III;
- c) Estágio III - B2M igual ou acima que 5,5 mg/L.

No Brasil, o ISS apresenta desempenho prognóstico mais acurado que o SDS, sendo a presença de hipercalcemia fator prognóstico adicional independente[5].

Diversas alterações citogenéticas têm associação com o prognóstico no MM, mas no atual estado do conhecimento não permitem inequivocamente a modificação da conduta clínica ou do planejamento terapêutico, e mesmo nos grupos com genética desfavorável, há heterogeneidade no prognóstico[31,35]. Quando for disponível esta informação, recomenda-se a adoção do modelo de estratificação de risco proposto pelo IMWG, que pode ser aplicado a mais de 90% dos pacientes com MM, baseado no ISS (albumina sérica e beta-2 microglobulina) e no exame citogenético – presença de deleção 17p13, t(4;14) e ganho 1q21[84]. O grupo de alto risco é definido por ISS II/III e presença de t(4;14) ou del17p13, com estimativa de sobrevida mediana de 2 anos. O grupo de baixo

risco é definido por idade inferior a 55 anos, ISS I/II e ausência dos três marcadores citogenéticos acima, com sobrevida mediana superior a 10 anos [35]. Pacientes com características intermediárias entre ambos são definidos como risco padrão, com sobrevida mediana para o grupo de 7 anos[35].

6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade de 19 ou mais anos.
- Diagnóstico inequívoco de mieloma múltiplo sintomático, mieloma múltiplo latente com infiltração medular acima de 60%, plasmocitoma solitário, mieloma osteosclerótico ou leucemia de células plasmáticas.

Doentes com neoplasias de células plasmáticas menores de 19 anos devem ser conduzidos segundo protocolos e condutas institucionais de oncopediatria.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas devem ser atendidos em hospitais habilitados como, preferentemente, Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com Serviço de Hematologia ou UNACON Exclusiva de Hematologia, que possuem porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

8. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Doentes com proteinúria de Bence Jones isolada ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado não necessitam tratamento antineoplásico ao diagnóstico, devendo ser acompanhados pelo risco de progressão para MM.

Os doentes com MM devem ser tratados logo após o diagnóstico. Pacientes com infiltração de medula óssea por plasmócitos clonais acima de 60%, mas sem lesão de órgão alvo, quase sempre progridem para MM em 2 anos[1], devendo receber tratamento ao diagnóstico.

As indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), autólogo ou alogênico, devem observar o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes [85].

8.1 PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

No tratamento do plasmocitoma solitário ósseo (PSO), a radioterapia (RT) local em campo envolvido controla a doença em até 80% dos casos. O risco de progressão varia de 40% a 60%. A ressecção cirúrgica é geralmente reservada para pacientes com instabilidade óssea ou acometimento neurológico. Se necessário, em caso de localização vertebral, a laminectomia anterior é geralmente recomendada, pois permite acesso ao tumor e interfere pouco com a RT subsequente. A sobrevida global não é diferente quando o PSO é tratado com RT ou cirurgia.[63,86-88].

No tratamento do plasmocitoma solitário extramedular (PSE), a RT local em campo envolvido com dose total de pelo menos 45 Gy controla a doença na maioria dos casos, sendo preferível nos casos de PSE da região de cabeça e pescoço. Nas lesões localizadas fora deste segmento corporal, tanto a RT como ressecção cirúrgica são adequadas, e não há evidência de que uma dessas condutas seja superior em relação à recorrência local ou progressão tumorais[63-65,89].

8.2 MIELOMA MÚLTIPLO LATENTE

No MM latente, doentes com baixa carga tumoral (plasmocitose medular menor que 60%) podem permanecer sob vigilância clínica, sem tratamento imediato, ou receber preemptivamente tratamento com imunomodulatório (talidomida, 200 mg/dia) e inibidor de osteólise mensal), com o intuito de retardar a progressão da doença e a necessidade de início de terapia antineoplásica[90,91].

Doentes com MM latente e plasmocitose medular igual ou maior que 60% devem ser tratados como se doentes de mieloma múltiplo sintomático.

8.3 MIELOMA MÚLTIPLO SINTOMÁTICO

Os doentes com MM sintomático devem receber tratamento antineoplásico ao diagnóstico. Deve-se considerar que, na população mais idosa e em doentes com múltiplas comorbidades, a tolerância do tratamento é menor, necessitando modificações de dose para reduzir os efeitos secundários tóxicos e evitar interrupções precoces do tratamento, as quais podem eventualmente conduzir a uma diminuição da sua eficácia.

8.3.1 Quimioterapia de primeira linha

Os seguintes medicamentos possuem atividade clínica anti-mieloma e podem ser igualmente usados na poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações: bortezomibe, ciclofosfamida, cisplatina, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, etoposido, melfalano, vincristina e talidomida [92-119].

Doentes elegíveis para transplante de TCTH devem receber três a quatro ciclos de quimioterapia antineoplásica com finalidade citorrredutora, sem melfalano, com o esquema disponível de maior taxa de resposta, idealmente baseado em três ou quatro antineoplásicos, seguido por coleta de células-tronco hematopoéticas e quimioterapia em alta dose com TCTH [120-122].

8.3.2 Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH)

O principal objetivo do TCTH é melhorar a resposta terapêutica alcançada com a quimioterapia de primeira linha [93,123,124]. Por sua vez, a qualidade da resposta obtida com a quimioterapia antineoplásica é associada significativamente à sobrevida livre de eventos e sobrevida global, sendo que a sobrevida global dos pacientes com resposta completa antes do TCTH era melhor do que a dos pacientes com resposta parcial [93,125]. Estima-se que, nos casos elegíveis, o TCTH possa melhorar a mediana de sobrevida em aproximadamente 12-18 meses, quando comparado com a quimioterapia isoladamente, além de resultar em maiores taxas de resposta (60% a 80% versus 50% a 55%) e de sobrevida livre de progressão (25 a 30 meses versus 15 a 20 meses)[93,126,127].

Serão potencialmente elegíveis para TCTH os doentes que atenderem a todos os seguintes requisitos [85]:

- idade menor que 75 anos;
- bilirrubina direta de até 2,0mg/dL;
- creatinina sérica de até 2,5mg/dL, a menos que em diálise crônica estável;
- capacidade funcional (escala Zubrod) 0, 1 ou 2, exceto se comprometida principalmente por dor óssea;
- função cardíaca preservada (classe funcional I ou II, da escala New York Heart Association).

Resalta-se que a idade e a insuficiência renal são contraindicações relativas para o TCTH autólogo, visto que pacientes idosos foram pouco representados nos estudos clínicos, que tipicamente incluíram pacientes com menos de 65 anos. No entanto, há dados sobre a eficácia e segurança do procedimento para pacientes idosos[128,129]. Até um terço dos pacientes com insuficiência renal pode apresentar reversão deste quadro com a quimioterapia inicial ou com o TCTH [93,130].

O TCTH autólogo permanece como padrão ouro no tratamento de mieloma múltiplo, e sua indicação deve ser considerada precocemente no planejamento terapêutico, independentemente da disponibilidade de novos medicamentos[131,132], entre outros motivos: o paciente tolera tratamentos mais intensos e desgastantes na fase inicial da doença, quando tem melhor capacidade funcional, física e psicológica; obtém-se economia para o sistema de saúde, pois os custos diretos do transplante podem ser menores do que com os esquemas de quimioterapia; há experiência limitada e curto tempo de seguimento dos doentes tratados com esquemas quimioterápicos com antineoplásicos mais recentemente disponibilizados, o que não permite avaliar se o transplante permanece como alternativa válida de terapêutica de resgate para estes casos.

Pacientes com doença refratária ou em progressão a despeito da quimioterapia inicial não se beneficiam de tratamento de resgate com TCTH.

Os pacientes que não alcançaram no mínimo resposta parcial muito boa após o primeiro transplante podem se beneficiar de um segundo TCTH autólogo imediato [133]. O resgate com um segundo TCTH autólogo pode ainda ser considerado em pacientes que recaíram mais de um ano após o primeiro procedimento, com mortalidade relacionada ao tratamento de 3% e mediana de sobrevida livre de eventos de 12,9 meses, benefício que não é esperado em recaídas precoces – antes de 12 meses do primeiro transplante [123, 124].

O TCTH alogênico deve ser considerado de indicação muito restrita, devido a morbidade e alta mortalidade (40%-49%) relacionadas a este tipo de transplante[134]. Podem ser submetidos TCTH alogênico os pacientes jovens, com critérios de doença de mau prognóstico e que estejam cientes do prognóstico desfavorável e dos riscos relacionados ao tratamento [93,131]. Entre os pacientes que sobrevivem ao TCTH alogênico, parece existir um platô em relação a sobrevida livre de eventos, variando de 34%-39% em 5-6 anos; no entanto, há grande dificuldade na avaliação comparativa entre os resultados dos TCTH alogênico e outras formas de tratamento, uma vez que a maioria desses transplantes foi realizada fora de estudos clínicos, com grande heterogeneidade entre os pacientes, especialmente quanto ao histórico de tratamentos realizados[134]. O condicionamento de intensidade reduzida para TCTH alogênico está associado a menores taxas de morte relacionada ao procedimento, porém resulta em maiores taxas de recaída do mieloma. Além disso, os poucos estudos disponíveis não evidenciam vantagem em termos de retardo no tempo para a progressão da doença ou aumento da sobrevida global dos doentes em relação às demais estratégias de tratamento já mencionadas para o doente elegível para TCTH [135,136].

Doentes que não forem candidatos a TCTH devem receber quimioterapia antineoplásica paliativa, com esquema terapêutico adequado à sua condição clínica e funcional.

8.3.2 Quimioterapia de manutenção

Quimioterapia de “consolidação” ou “manutenção” após TCTH autólogo ou quimioterapia de primeira linha teria por objetivos aumentar o tempo para progressão tumoral e a sobrevida global[137-139]. Entretanto, tais benefícios são contrabalanceados pelo potencial de toxicidade, especialmente para o grupo de doentes que iria experimentar um período de remissão prolongado sem tratamento adicional.

Recomenda-se a quimioterapia de manutenção apenas para doentes submetidos a TCTH, pois ensaios clínicos não demonstram inequivocamente benefício para essa quimioterapia nos doentes tratados apenas por quimioterapia, e o esquema quimioterápico indicado é a monoterapia com talidomida (100 mg ao dia)[140,141], que deve ser mantida por até 12 meses.

São candidatos à terapia de manutenção após TCTH autólogo:

- a) pacientes que não alcançaram resposta parcial muito boa (RPMB, ver em 9 – Monitorização do Tratamento) após TCTH;
- b) pacientes que não apresentam evidência de progressão de doença;
- c) pacientes sem alterações citogenéticas de alto risco.

A combinação de corticosteroide e talidomida deve ser evitada na terapia de manutenção após TCTH autólogo, devido ao aumento da toxicidade e ao benefício incerto sobre a monoterapia com talidomida [138, 142], e não é necessária profilaxia anticoagulante de rotina. Monoterapia com interferona-alfa ou corticosteroide não deve ser rotineiramente recomendada como terapia de manutenção[143].

O desenvolvimento de neuropatia periférica está relacionada com a duração do tratamento de manutenção com talidomida e é cumulativa.

8.3.3 Tratamento do mieloma múltiplo recidivado

Apesar do aumento da sobrevida global e do prolongamento do tempo para a primeira recaída com a quimioterapia de primeira linha, TCTH autólogo e quimioterapia de manutenção, a recidiva é inevitável e o MM continua sendo uma doença incurável.

Opções de tratamento para MM recidivado ou refratário à quimioterapia incluem novo TCTH autólogo, repetição de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros agentes com atividade clínica anti-mieloma ainda não utilizados na primeira linha. A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios. Não se encontra estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do MM recidivado[94]. Para a seleção da conduta terapêutica, é importante considerar a possibilidade de seleção clonal após recaídas recorrentes ou progressão tumoral, a agressividade da doença e fatores relacionados com o pacientes, tais como idade, função renal, preferência, efeitos colaterais e comorbidades.

As recidivas podem ser classificadas como clínica ou bioquímica. A recidiva clínica é definida como piora da lesão de órgão alvo, tais como novas lesões ósseas ou em expansão, plasmocitomas, insuficiência renal, anemia ou hipercalcemia conforme definição do IMWG [82], que estabelece critérios internacionais de resposta ao tratamento do mieloma múltiplo.

Pacientes com diagnóstico de recidiva clínica precisam de imediata terapia de resgate[94]. Recidivas bioquímicas isoladas ocorrem quando há um aumento da proteína monoclonal que atenda às definições de progressão de doença, sem manifestações clínicas. Se houver falha bioquímica isolada, o tratamento pode ser considerado em qualquer das seguintes situações:

- a) Doentes em quem se verifica uma duplicação da componente M em duas medições consecutivas, separadas por até dois meses;
- b) Aumento nos níveis absolutos da proteína M sérica maior ou igual a 1g/dL;
- c) Aumento da proteína M urinária maior ou igual a 500 mg/24h; ou
- d) Aumento dos níveis da cadeia leve livre envolvida maior ou igual a 20mg/dL e uma taxa de cadeias leves livres anormal em duas medições consecutivas separadas por até dois meses.

Recomenda-se na quimioterapia de segunda linha para controle temporário do MM recidivado o uso de esquema terapêutico contendo medicamentos não utilizados na terapia anti mieloma prévia.

8.4 MIELOMA OSTEOSCLERÓTICO (POEMS)

O tratamento para pacientes com POEMS inclui radioterapia, combinações de corticosteroide, alquilante em baixa dose e TCTH após quimioterapia de alta dose[77].

A indicação e seleção do tratamento sistêmico deve ser criteriosa, para evitar agravamento da polineuropatia.

Lesões osteoescleróticas generalizadas podem se beneficiar da terapia sistêmica com melfalano e prednisona. Embora cerca de um quarto dos pacientes respondam a corticosteroide isolado, as recaídas são comuns se não houver a associação com outro(s) antineoplásico(s)[77,144].

Doentes com POEMS disseminada podem se beneficiar de quimioterapia em doses elevadas seguida de TCTH [145,146]. A taxa de mortalidade associada ao procedimento é baixa (1%-3%), e quase todos os sobreviventes experimentam benefício clínico, com melhora da polineuropatia e normalização dos resultados eletroforese de proteínas séricas.

8.5 LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP)

A LCP primária e secundária diferem dos pontos de vista biológico, clínico e laboratorial[72], sendo mais sombrio o prognóstico da doença secundária vez que emerge em doentes pré-tratados.

Doentes com LCP primária elegíveis para TCTH devem receber quimioterapia com melfalano em altas doses e resgate por TCTH autólogo[69,147]. Esta modalidade terapêutica pode ser precedida, ou não, por quimioterapia antineoplásica citorrredutora, empregando-se esquemas de quimioterapia indicados para doentes com MM candidatos a TCTH.

Inexiste informação definitiva sobre o papel da quimioterapia de consolidação ou de manutenção após TCTH para doentes com LCP, pois há apenas relatos de casos e pequenas séries de casos que descrevem remissões prolongadas após o tratamento de manutenção com talidomida e bortezomibe[147,148].

Doentes com LCP não elegíveis para TCTH devem ser tratados com esquemas de quimioterapia indicados para MM que forem adequados às suas condições clínicas e limitações funcionais.

8.6 TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES DO MM

8.6.1 Síndrome de hiperviscosidade

A síndrome de hiperviscosidade pode desenvolver-se em pacientes com MM que apresentam alto nível sérico de paraproteínas, particularmente IgA e IgG3. Os sintomas incluem borramento visual, cefaleia, tontura, vertigem, nistagmo, perda auditiva, sonolência, coma, sangramento mucoso e dispneia devido à insuficiência cardíaca, alterações de coagulação e fadiga[149].

Todos os pacientes com alto nível de paraproteína devem submeter-se à fundoscopia, que pode demonstrar distensão de veia retiniana, hemorragias e papiledema [26].

O tratamento da síndrome de hiperviscosidade sintomática deve ser feito com plasmaférese com albumina ou solução salina como fluido de reposição[150]. Se a plasmaférese não estiver imediatamente disponível, deve-se considerar venossecção isovolêmica e reposição com solução salina.

A resolução da síndrome de hiperviscosidade depende do controle do MM. Assim, deve-se iniciar o tratamento antineoplásico prontamente.

8.6.2 Hipercalcemia

A hipercalcemia é a complicação metabólica mais frequente no MM, presente em até 30% dos doentes ao diagnóstico. Os sintomas típicos são confusão, coma, obnubilação, fraqueza muscular, pancreatite, constipação, sede, poliúria, encurtamento do intervalo QT e insuficiência renal aguda[151].

O tratamento do MM deve ser iniciado concomitantemente ao tratamento da hipercalcemia, ambos rapidamente, para evitar danos renais. A conduta para a hipercalcemia baseia-se na hidratação parenteral e uso de corticoides, calcitonina e inibidor da osteólise.

A calcitonina reduz a absorção óssea de cálcio, aumenta a sua excreção renal, tem rápida ação (início em 4-6 horas) e reduz o cálcio em até 1-2mg/dL[35-46]; entretanto é eficaz por até 48 horas devido a taquifilaxia[152].

Os corticoides são medicamentos centrais em qualquer esquema terapêutico do MM, além de contribuir para a queda do cálcio em dois a cinco dias, por reduzirem a produção de calcitriol (principal metabólito ativo da vitamina D) e diminuir, assim, a absorção de cálcio da dieta[153].

Os inibidores da osteólise (bifosfonatos) são análogos não hidrolizáveis do pirofosfato inorgânico que, absorvidos na superfície da hidroxiapatita óssea, inibem a liberação de cálcio, interferindo com a reabsorção óssea mediada pelo osteoclasto. São os medicamentos mais potentes no controle da hipercalcemia e apresentam efeito máximo em dois a quatro dias[151,154,155].

Medidas para tratamento da hipercalcemia no MM:

- a) Hidratação: solução salina 0,9%, 200-300mL/hora; ajustar a velocidade de infusão para manter débito urinário de pelo menos 100-150mL/hora.
- b) Calcitonina: 4U/Kg, via IM ou SC, de 12/12h (até máximo de 6-8U/Kg 6/6h); útil por até 48 horas do início do tratamento.

c) Inibidor da osteólise: Pamidronato - 60-90mg IV em 4 horas ou ácido zoledrônico- 4 mg IV em 15 min (evitar ou ajustar dose em caso de insuficiência renal e infundir em 30-60 minutos). Preferir o pamidronato nos casos de insuficiência renal aguda; se creatinina sérica acima de 4,5mg/dL, reduzir a dose para 30-45mg IV em 4 horas. Não repetir com menos de 7 dias.

8.6.3 Prevenção de lesões ósseas

Recomenda-se o tratamento profilático com inibidor da osteólise para prevenir fraturas patológicas em doentes com MM nas seguintes situações[156,157]:

- a) MM sintomático com ou sem lesões osteolíticas radiograficamente evidentes;
- b) Doentes com osteoporose ou osteopenia devida ao mieloma;
- c) Doentes com lesão lítica solitária, se houver osteoporose associada;
- d) Doentes com múltiplas lesões intraósseas, ainda que sem componente osteolítico.

O tratamento com bisfosfonato, por no máximo 24 meses, pode ser feito por via parenteral (pamidronato ou ácido zoledrônico), realizado a cada 3 ou 4 semanas, ou por via oral (clodronato, 1.600 mg/dia)[158,159]. Após esse período de tempo, nos pacientes com MM controlado, a suspensão do bisfosfonato é uma conduta aceitável.

Inexiste evidência de benefício para uso de inibidor de osteólise para doentes com proteinúria de Bence Jones isolada, plasmocitoma solitário ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado que não se enquadrem nos critérios acima especificados[158,160].

Recomenda-se que todos os pacientes submetam-se a uma avaliação odontológica preventiva apropriada e recebam educação sobre higiene dental ideal antes de se iniciar o uso de bisfosfonato. Condições dentárias existentes, como doença periodontal e infecções ativas devem ser tratadas previamente, exceto no uso emergencial (hipercalcemia), pois aumentam o risco para osteonecrose da mandíbula secundária a bisfosfonato[161,162]. Procedimentos dentários invasivos desnecessários devem ser evitados; quando indicados, deve-se suspender temporariamente o uso do bisfosfonato por noventa dias antes e após o procedimento invasivo (extração dentária, implante ou cirurgia de mandíbula). Não é necessário suspender o medicamento para procedimento dentário rotineiro não invasivo[158,160].

O uso do denosumabe, um anticorpo monoclonal humano que tem por alvo o RANKL e inibe a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular, aprovado no Brasil para tratamento da osteoporose, apresenta a mesma eficácia que o ácido zoledrônico na prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nos doentes com MM [163]. No entanto, neste único estudo comparativo disponível, houve maior risco de morte entre doentes tratados com denosumabe (HR, 2,26; IC 95%, 1,13-4,50), e seu uso não é recomendado nestas Diretrizes.

Recomenda-se a reposição de cálcio (500-600mg/dia) e colecalciferol (vitamina D3) 400UI/dia para manter a homeostase do metabolismo do cálcio durante o tratamento com ácido zoledrônico[164], suplementação que deve ser feita com cuidado se houver insuficiência renal[160,165,166]. Não há indicação desta reposição no tratamento com pamidronato, vez que o risco de hipocalcemia clinicamente significativa com este medicamento é baixo[167,168]. Há risco de que a suplementação de cálcio e vitamina D possa comprometer a eficácia do tratamento com bisfosfonato[169], mas tal efeito não foi demonstrado em estudos clínicos.

8.6.4 Doença óssea sintomática

A avaliação por ortopedista deve solicitada em caso de fratura iminente ou atual de ossos longos (requer estabilização seguida de radioterapia), compressão óssea da medula espinhal ou instabilidade da coluna vertebral. Consideração e indicações para cirurgia devem ocorrer em decisão conjunta com o hematologista, ortopedista ou neurocirurgião, para determinar quando o tratamento do MM pode ser reiniciado com segurança.

A cirurgia geralmente é direcionada para prevenir ou reparar fraturas axiais, fraturas instáveis da coluna vertebral e compressão medular em doentes com MM. A laminectomia descompressiva é raramente necessária naqueles com MM, mas MM radiorresistente ou fragmentos ósseos retroposicionados podem exigir esta modalidade de intervenção[170].

Nas fraturas de compressão vertebral sintomáticas, a cifoplastia por balão pode, em relação ao tratamento não cirúrgico, produzir melhorias clinicamente significativas na funcionalidade física, dor, qualidade de vida e capacidade de realizar atividades diárias. Estes benefícios persistem por pelo menos doze meses[171,172]. Séries de casos sugerem que a vertebroplastia pode ser útil no tratamento paliativo de fraturas vertebrais em pacientes com MM, mas permanece indefinida as suas segurança e eficácia comparativas, pela ausência de estudos prospectivos com longo prazo de seguimento[173-176].

Tratamento com baixas doses de radiação (até 30 Gy) pode ser usado para palição da dor não controlada, fratura patológica iminente, ou compressão de coluna espinhal iminente por MM. No entanto, a utilização de radioterapia para controle local do MM e palição deve ser usada criteriosamente e com moderação, para poupar a função hematopoética do doente. Deve-se limitar ao máximo a dose e o campo de irradiação, principalmente se o objetivo for apenas o tratamento da dor. O tratamento abreviado (8 Gy a 20 Gy) pode ser usado para controle alérgico, mas é preferível o tratamento fracionado (30 Gy por 2 semanas) pela maior chance de preservação da função motora[177,178].

8.6.5 Insuficiência renal

A insuficiência renal é uma complicação comum e potencialmente grave do mieloma ocorrendo ao diagnóstico em 20%-25% dos pacientes e em até 50% dos pacientes em algum momento durante a sua doença[179,180]. É possível reverter a insuficiência renal em aproximadamente metade dos pacientes, mas o restante terá algum grau de disfunção renal persistente e, destes, 2%-12% exigirão diálise[181]. A insuficiência renal ocorre como resultado de danos causados aos túbulos renais por cadeias proteicas leves livres (nefropatia por cilindros ou "rim do mieloma"), mas diversos outros processos nefrotóxicos também podem contribuir, incluindo desidratação, hipercalcemia, medicamentos nefrotóxicos e infecção[182-184].

Recomenda-se atenção para o risco de insuficiência renal, buscando-se seu diagnóstico precoce, monitoramento dos níveis de cadeia leve, manutenção de uma alta ingestão de líquidos, correção de hipercalcemia e evitação de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, incluindo aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteroidais. No tratamento dessa condição instalada, deve-se observar:

- A avaliação por nefrologista deve ser solicitada, se a função renal não melhorar dentro de 48 horas de intervenções iniciais, e deve haver uma comunicação clara entre o médico assistente e nefrologista para otimizar o resultado terapêutico.

- Biópsia renal é desejável para ajudar na decisão terapêutica, mas não é essencial.

- A remoção física das cadeias leves por plasmáfereze ou hemofiltração é teoricamente benéfica na nefropatia por cilindros, mas os resultados de ensaios clínicos são conflitantes e não é recomendada nestas Diretrizes[185,186].

- A formação de cilindros é favorecida com concentrações de cloreto de sódio acima de 80mmol/L na alça de Henle[176], pelo que a hidratação com soluções salinas hipotônicas pode ser mais vantajosa do que com soluções fisiológicas.

- O uso de furosemida deve ser evitado, a menos que seja necessário para corrigir sobrecarga de volume, porque aumenta a formação de cilindros pelo aumento da concentração de cloreto de sódio no túbulo distal e da coagregação da cadeia leve à uromodulina [188,189].

8.6.6 Infecções

Infecção é uma causa importante de morbimortalidade nos casos de MM, vez que os pacientes apresentam diminuição na produção fisiológica de imunoglobulinas tanto doença como pela imunossupressão cumulativa secundária aos diversos tratamentos antineoplásicos que eles recebem ao longo do curso da doença[87,190]. As seguintes considerações devem nortear os protocolos institucionais para cuidado do doente com MM[190,191]:

- Os doentes de neoplasias de células plasmáticas devem receber vacinas para influenza A e B; sarampo, caxumba e rubéola; difteria e tétano; hepatite B; Haemophilus influenzae tipo B e pneumocócica 23-valente.

- Deve-se preferir as vacinas inativadas. As vacinas vivas podem ser consideradas para pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou mieloma múltiplo latente, bem como nos demais pacientes que se encontrarem em remissão da doença três a seis meses após o término da quimioterapia.

- A vacinação deve ocorrer o mais cedo possível, como durante a GMSI ou fase latente do mieloma. Os doentes que irão receber terapia antineoplásica devem ser vacinados pelo menos quatorze dias antes de iniciar-se a quimioterapia, antes da mobilização e coleta de células-tronco, ao atingir a melhor resposta à terapia, três a seis meses após a conclusão da quimioterapia ou de seis a doze meses após o TCTH. A vacinação entre os ciclos de quimioterapia não é recomendada, pela provável redução da sua eficácia.

- A reposição de imunoglobulinas não é recomendada rotineiramente na profilaxia de infecções; no entanto, pode ser considerada para doentes com mieloma com hipogamaglobulinemia e que sofrem de infecções graves ou recorrentes. Quando indicada, pode ser administrada por via intravenosa, por via subcutânea, ou intramuscular[192,193]. Embora o tratamento intravenoso seja geralmente bem tolerado, aumenta o risco de o paciente desenvolver insuficiência renal aguda. Os pacientes devem receber paracetamol, anti-histamínico e corticoide trinta minutos antes da infusão, para prevenir e minimizar a gravidade dos efeitos secundários relacionados com o procedimento. Por comparação, a administração subcutânea resulta em menos reações sistêmicas e níveis mais

consistentes de imunoglobulina no sangue. É também mais econômica do que a administração intravenosa e não requer o acesso a veias ou pré-medicação. No entanto, ele requer injeções mais frequentes, e podem ocorrer reações locais.

- Os pacientes com MM que estão em alto risco de desenvolver infecções graves podem receber profilaxia antimicrobiana segundo protocolos institucionais, mas o uso rotineiro desta medida não é recomendado[194]. Deve-se individualizar a indicação terapêutica profilática segundo histórico prévio de infecções, idade, atividade do MM, tipo e duração dos tratamentos prévios, nível de imunossupressão celular e humoral, funções biológicas e comorbidades.

- Os pacientes com MM devem manter uma boa higiene pessoal, a fim de reduzir o risco de desenvolver uma infecção. As diretrizes recomendam a lavagem frequente das mãos, escovar os dentes após as refeições e proteção durante encontros sexuais com parceiros que podem ter doenças sexualmente transmissíveis. Para os pacientes tratados com bisfosfonato, é importante não compartilhar escovas de dentes e trocar de escova a cada três meses.

- Os pacientes devem evitar exposições ambientais que possam colocá-los em risco de desenvolver uma infecção. Podem ser úteis medidas como evitar contato com indivíduos que apresentem infecções ou foram submetidos a vacinação recente com vacinas vivas; lavar bem e cozinhar frutas e verduras antes de comer; evitar qualquer atividade de risco ou de lazer ao ar livre, como natação em locais públicos ou explorar cavernas; apenas ser expostos a animais de estimação com as vacinas atualizadas e adequadas; minimizar risco de picadas de insetos com uso de repelente ou barreiras físicas; e adotar precauções alimentares e medidas de higiene para evitar a diarreia do viajante.

9. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Os critérios de resposta ao tratamento são baseados nas recomendações internacionais e são[22,158]:

9.1 Resposta completa;

- Imunofixação sérica e urinária negativas;
- Desaparecimento de qualquer(quaisquer) plasmocitoma(s) de tecidos moles; e
- Até 5% de plasmócitos na medula óssea.

NOTA: Nos pacientes que o diagnóstico foi feito por alteração da relação de cadeias leves, é necessária a normalização deste parâmetro (entre 0,26 e 1,65).

9.2 Resposta completa estrita

- Critério de resposta completa atendidos;
- Relação entre cadeias leves livres normal; e
- Ausência de plasmócitos clonais na medula óssea por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo.

9.3 Resposta parcial muito boa

- Componente-M sérico e urinário detectável por imunofixação, mas não pela eletroforese de proteínas; ou
- Redução maior ou igual a 90% no componente-M sérico e componente-M urinário menor que 100mg por 24 h.

NOTA: Nos pacientes que o diagnóstico foi feito por alteração da relação de cadeias leves, é necessária a redução maior que 90% na diferença entre a cadeia leve livre envolvida e a não envolvida.

9.4 Resposta parcial

- Redução maior ou igual a 50% na proteína-M sérica e proteína-M na urina de 24 horas, com redução maior ou igual a 90% ou para menos que 200mg/24 horas;
- Se proteína-M sérica e urinária não forem mensuráveis, é necessária uma diminuição maior ou igual a 50% na diferença entre os níveis de cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas ou uma redução maior ou igual a 50% dos plasmócitos da medula óssea, desde que este percentual basal seja maior ou igual a 30%;

NOTA: Se presente(s) ao diagnóstico, é também necessária uma redução maior ou igual a 50% no tamanho de plasmocitoma(s) solitário(s).

9.5 Progressão de doença

a) Aumento de 25% em relação ao menor valor (não precisa ser confirmado) de resposta obtido em qualquer um ou mais dos seguintes:

a1. Componente-M sérico (aumento absoluto deve ser maior ou igual a 0,5g/dL);

a2. Componente-M urinário (aumento absoluto deve ser maior ou igual 200mg/24 horas);

a3. Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica ou urinária, na diferença entre os níveis de cadeia leve livre envolvida e não envolvida (aumento absoluto deve ser maior que 10mg/L);

a4. Em pacientes sem níveis mensuráveis de proteína-M sérica, urinária ou níveis mensuráveis de cadeia leve livre, no percentual de plasmócitos na medula óssea (absoluto deve ser maior ou igual a 10%);

b) Desenvolvimento de novas lesões ósseas ou plasmocitomas extramedulares; ou aumento demonstrado do tamanho das lesões ósseas ou plasmocitomas extramedulares existentes.

c) Desenvolvimento de hipercalemia (cálcio sérico corrigido acima de 11,5 mg/dL) atribuível exclusivamente à neoplasia plasmocitária.

9.6 Doença estável

Não preenche os requisitos para caracterizar resposta (completa, completa estrita, parcial muito boa ou parcial) ou progressão de doença.

9.7 Recaída após resposta completa

Qualquer uma ou mais das seguintes características:

a) Reaparecimento de proteína-M sérica ou urinária por eletroforese ou imunofixação;

b) Desenvolvimento de plasmocitose medular igual ou maior que 5%; ou

c) Aparecimento de qualquer outro sinal de progressão (ou seja, novo plasmocitoma, lesão óssea lítica ou hipercalemia).

9.8 Recaída clínica

Definida quando observado um ou mais dos seguintes indícios diretos de aumento da doença ou disfunção de órgão alvo:

a) Desenvolvimento de novos plasmocitomas solitários;

b) Aumento definitivo no tamanho de plasmocitomas existentes ou lesões ósseas. Definido como um aumento de 50% (e pelo menos 1cm) na soma dos produtos dos diâmetros transversais das lesões mensuráveis;

c) Hipercalemia (cálcio sérico acima de 11,5mg/dL);

d) Diminuição da hemoglobina igual ou superior a 2g/dL;

e) Aumento da creatinina sérica de 2mg/dL.

Observar que todas as categorias de resposta ou recaída devem ter duas avaliações consecutivas feitas a qualquer momento antes da sua classificação final (resposta, progressão de doença, recaída) ou instituição de qualquer nova terapia. Avaliações de medula óssea não precisam ser reconfirmadas.

O acompanhamento da resposta ao tratamento deve ser minimamente feito pela medição seriada da proteína-M, com frequência mensal no primeiro ano e bimensal a partir do segundo ano. As seguintes orientações gerais devem balizar esta etapa do plano de cuidado do doente:

a) A medição da proteína-M deve ser quantificada por meio da densitometria na eletroforese de proteínas (EFP), exceto nos casos em que a EFP não for confiável, como, por exemplo paciente, com proteína monoclonal IgA migrando em região beta.

b) Pacientes apenas com proteína-M sérica mensurável devem ser seguidos apenas por EFP sérica.

c) Pacientes apenas com proteína-M urinária mensurável devem ser seguidos apenas por EFP urinária.

d) Pacientes com proteína-M sérica e urinária mensuráveis devem ser seguidos por EFP sérica e urinária.

e) Quando se desejar avaliar se foi atingida resposta completa, ambas EFP sérica e urinária, e respectivas imunofixações, devem ser realizadas, independentemente se eram ou não mensuráveis ao diagnóstico.

f) Quando a EFP não estiver disponível ou não for confiável, é aceitável a quantificação dos níveis de imunoglobulina por nefelometria ou turbidimetria. No entanto, somente a nefelometria poderá ser usada para avaliar resposta e os valores da EFP e nefelometria não são intercomparáveis.

Radiografia de esqueleto não é necessária para avaliar resposta. Durante o tratamento, na ausência de queixas clínicas, pode ser repetida anualmente.

A biópsia de medula óssea pode ser repetida apenas na avaliação de resposta completa, sendo necessária sempre para avaliação de resposta no MM não secretor.

Em caso de mieloma múltiplo latente, é recomendável obter RM basal para detecção de lesões ósseas ocultas, que, se presentes, implicarão num curso de progressão mais rápido[7,44,184]. No seguimento destes doentes, a primeira reavaliação deverá ocorrer em dois a três meses com EFP, hemograma completo,

dosagens séricas de cálcio e de creatinina e urina de 24 horas com EFP e IFU. Se estáveis, recomenda-se repetir os exames em quatro a seis meses por 1 ano e, após, a cada 6-12 meses.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de mieloma múltiplo devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial e acompanhamento, conforme especificado em 7-Centro de Referência.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados[196].

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Exceto pela Talidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mielóide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, pelo Rituximabe para a quimioterapia do Linfoma Difuso de Grandes Células-B e do Linfoma Folicular e dos Dasatinibe e Nilotinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica de adultos, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são disponíveis para tratamento sistêmico de adultos com mieloma múltiplo:

03.04.03.018-0 – Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 1ª linha;

03.04.03.019-8 – Quimioterapia de neoplasia de células plasmáticas – 2ª linha;

03.04.08.007-1 – Inibidor de osteólise.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem decrescente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras.

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de mieloma múltiplo sintomático, o perfil clínico do doente, capacidade funcional, estadiamento Durie-Salmon ou ISS, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso quando preconizado nestas Diretrizes do medicamento talidomida, consoante normas sanitárias vigentes[197].

12. REFERÊNCIAS

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.
- [2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute 2011.
- [3] Callera F, Brasil AA, Casali AR, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa Mde A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of Sao Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011; 33(2):120-5.
- [4] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC 2002.
- [5] 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(5):791-2.
- [6] Hungria VTM. Mieloma múltiplo no Brasil: aspectos clínicos, demográficos e validação do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) em pacientes brasileiros. Rev bras hematol hemoter, 2007; 29(Suppl. 1):10-3.
- [7] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. Leukemia, 2009; 23(9):1545-56.
- [8] Callander NS, Roodman GD. Myeloma bone disease. Semin Hematol, 2001; 38(3):276-85.
- [9] Edlsten GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. Clin Radiol, 1967; 18(2):158-62.
- [10] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc, 2003; 78(1):21-33.
- [11] Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. Am J Kidney Dis, 1992; 20(1):34-41.
- [12] Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. Mayo Clin Proc, 1982; 57(9):572-5.
- [13] Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. Br J Haematol, 2002; 117(1):103-8.
- [14] Talamo G, Cavallo F, Zangari M, Barlogie B, Lee CK, Pineda-Roman M, et al. Hyperammonemia and encephalopathy in patients with multiple myeloma. Am J Hematol, 2007; 82(5):414-5.
- [15] Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. Arch Neurol, 2004; 61(9):1423-9.
- [16] Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. Cancer, 2008; 112(7):1562-7.
- [17] Kwan L, Wang C, Levitt L. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. N Engl J Med, 2002; 346(21):1674-5.
- [18] Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. Semin Thromb Hemost, 2007; 33(4):339-49.
- [19] Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood, 2001; 97(9):2900-2.
- [20] Singhal S, Vickrey E, Krishnamurthy J, Singh V, Allen S, Mehta J. The relationship between the serum free light chain assay and serum immunofixation electrophoresis, and the definition of concordant and discordant free light chain ratios. Blood, 2009; 114(1):38-9.
- [21] 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(2):785-9.
- [22] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia, 2009; 23(1):3-9.
- [23] IMWG. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol, 2003; 121(5):749-57.
- [24] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol, 2014; 15:e538-48.

- [25] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009; 23(2):215-24.
- [26] Fung S, Selva D, Leibovitch I, Hsuan J, Crompton J. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *Ophthalmologica*, 2005; 219(1):43-8.
- [27] Omoti AE, Omoti CE. Ophthalmic manifestations of multiple myeloma. *West Afr J Med*, 2007; 26(4):265-8.
- [28] Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol*, 2008; 30(5):349-64.
- [29] Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood*, 1993; 81(10):2658-63.
- [30] Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008; 93(3):431-8.
- [31] Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*, 2004; 64(4):1546-58.
- [32] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 2009; 23(12):2210-21.
- [33] Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, Braylan RC, Douglas-Nikitin VK. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Hum Pathol*, 2007; 38(12):1779-87.
- [34] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*, 2012; 26(2):349-55.
- [35] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol*, 2012; 30(16):1949-52.
- [36] Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica*, 2010; 95(7):1150-7.
- [37] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 2014; 28(2):269-77.
- [38] Kraj M, Sokolowska U, Kopec-Szlezak J, Poglod R, Kruk B, Wozniak J, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2008; 49(2):298-305.
- [39] van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 2012; 26(9):1908-75.
- [40] Wahlin A, Holm J, Osterman G, Norberg B. Evaluation of serial bone X-ray examination in multiple myeloma. *Acta Med Scand*, 1982; 212(6):385-7.
- [41] Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur Radiol*, 2006; 16(5):1005-14.
- [42] Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol*, 1999; 106(1):35-9.
- [43] Terti R, Alanen A, Remes K. The value of magnetic resonance imaging in screening myeloma lesions of the lumbar spine. *Br J Haematol*, 1995; 91(3):658-60.
- [44] Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD, Jr., et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*, 2007; 25(9):1121-8.
- [45] Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*, 2008; 190(4):1097-104.
- [46] Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol*, 2005; 54(2):289-97.
- [47] Chassang M, Grimaud A, Cucchi JM, Novellas S, Amoretti N, Chevallier P, et al. Can low-dose computed tomographic scan of the spine replace conventional radiography? An evaluation based on imaging myelomas, bone metastases, and fractures from osteoporosis. *Clin Imaging*, 2007; 31(4):225-7.
- [48] Woolfenden JM, Pitt MJ, Durie BG, Moon TE. Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. *Radiology*, 1980; 134(3):723-8.
- [49] Wahner HW, Kyle RA, Beabout JW. Scintigraphic evaluation of the skeleton in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 1980; 55(12):739-46.
- [50] Scutellari PN, Spanedda R, Feggi LM, Cervi PM. The value and limitations of total body scan in the diagnosis of multiple myeloma: a comparison with conventional skeletal radiography. *Haematologica*, 1985; 70(2):136-42.
- [51] Nosas-Garcia S, Moehler T, Wasser K, Kiessling F, Bartl R, Zuna I, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing the disease activity of multiple myeloma: a comparative study with histology and clinical markers. *J Magn Reson Imaging*, 2005; 22(1):154-62.
- [52] Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 184(4):1199-204.
- [53] Mulligan ME, Badros AZ. PET/CT and MR imaging in myeloma. *Skeletal Radiol*, 2007; 36(1):5-16.
- [54] Schirrmeyer H, Buck AK, Bergmann L, Reske SN, Bommer M. Positron emission tomography (PET) for staging of solitary plasmacytoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003; 18(5):841-5.
- [55] Weber DM, Dimopoulos MA, Moulouopoulos LA, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1997; 97(4):810-4.
- [56] Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010; 24(6):1121-7.
- [57] Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 2013; 27(3):680-5.
- [58] Perez-Persona E, Mateo G, Garcia-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*, 2010; 148(1):110-4.
- [59] Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*, 2006; 108(6):2013-9.
- [60] Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2011; 365(5):474-5.
- [61] Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014; 28(5):775-90.
- [62] Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*, 2011; 117(21):5573-81.
- [63] Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*, 2011; 117(19):4468-74.
- [64] Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*, 1999; 85(11):2305-14.
- [65] Bachar G, Goldstein D, Brown D, Tsang R, Lockwood G, Perez-Ordóñez B, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck--long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck*, 2008; 30(8):1012-9.
- [66] Salaun PY, Gastinne T, Frampas E, Bodet-Milin C, Moreau P, Bodere-Kraeber F. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica*, 2008; 93(8):1269-71.
- [67] Nanni C, Rubello D, Zamagni E, Castellucci P, Ambrosini V, Montini G, et al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmacytoma of bone. *In Vivo*, 2008; 22(4):513-7.

- [68] Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood*, 2014; 124(6):907-12.
- [69] Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2013; 27(4):780-91.
- [70] Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet-Bauchu E, Terre C, Lafage-Pochitaloff M, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergrupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood*, 2001; 97(3):822-5.
- [71] Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol*, 1994; 88(4):754-9.
- [72] Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood*, 1999; 93(3):1032-7.
- [73] Hegewisch S, Mainzer K, Braumann D. IgE myelomatosis. Presentation of a new case and summary of literature. *Blut*, 1987; 55(1):55-60.
- [74] Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jegou G, Puthier D, Robillard N, Pineau D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia*, 1998; 12(12):1977-82.
- [75] Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*, 2008; 22(5):1044-52.
- [76] Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med*, 1987; 83(6):1062-8.
- [77] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*, 2003; 101(7):2496-506.
- [78] Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, Morice WG, Kurtin PJ, Hoyer JD. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*, 2011; 117(24):6438-44.
- [79] Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain*, 2005; 128(Pt 8):1911-20.
- [80] Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, Gallia F, Nozza A. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. *Neurology*, 2009; 72(11):1024-6.
- [81] Briani C, Fabrizi GM, Ruggero S, Torre CD, Ferrarini M, Campagnolo M, et al. Vascular endothelial growth factor helps differentiate neuropathies in rare plasma cell dyscrasias. *Muscle Nerve*, 2011; 43(2):164-7.
- [82] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; 20(9):1467-73.
- [83] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005; 23(15):3412-20.
- [84] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, Attal M, Gutierrez N, Haessler J, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*, 2013; 27(3):711-7.
- [85] Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.600, de 21 de outubro de 2009 - Aprova o novo Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Imprensa Nacional - DOU de 22/10/2009.
- [86] Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 16(1):43-8.
- [87] Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007; 21(6):1231-46, xi.
- [88] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 2005; 23(36):9219-26.
- [89] Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer*, 1981; 48(3):845-51.
- [90] Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A, Kumar S, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia*, 2013; 27(1):220-5.
- [91] Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD, Jr., Epstein J, Yaccoby S, Pineda-Roman M, et al. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood*, 2008; 112(8):3122-5.
- [92] 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(9):906-17.
- [93] Palumbo A, Brinchen 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: randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367(9513):825-31.
- [94] Palumbo A, Brinchen 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(8):3107-14.
- [95] Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2006; 24(3):431-6.
- [96] Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011; 118(22):5752-8; quiz 982.
- [97] Buda G, Orciuolo E, Carulli G, Galimberti S, Ghio F, Cervetti G, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus doxorubicin and dexamethasone as induction therapy in previously untreated multiple myeloma patients. *Acta Haematol*, 2013; 129(1):35-9.
- [98] Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*, 2012; 120(8):1589-96.
- [99] Berenson JR, Yellin O, Chen CS, Patel R, Bessudo A, Boccia RV, et al. A modified regimen of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib and dexamethasone (DVD) is effective and well tolerated for previously untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol*, 2011; 155(5):580-7.
- [100] Popat R, Oakervue HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br J Haematol*, 2008; 141(4):512-6.
- [101] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2009; 23(7):1337-41.
- [102] Jimenez-Zepeda VH, Dominguez-Martinez VJ. Vincristine, doxorubicin, and dexamethasone or thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma? *Eur J Haematol*, 2006; 77(3):239-44.
- [103] Gertz MA, Kalish LA, Kyle RA, Hahn RG, Tormey DC, Oken MM. Phase III study comparing vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and dexamethasone (VAD) chemotherapy with VAD plus recombinant interferon alfa-2 in refractory or relapsed multiple myeloma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*, 1995; 18(6):475-80.
- [104] Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, Baars JW, Biesma DH, Cornillissen JJ, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1999; 105(1):127-30.
- [105] Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer*, 2006; 106(4):848-58.
- [106] Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol*, 2004; 15(1):134-8.
- [107] 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(3):442-50.
- [108] Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, Alessandrino EP, Cairoli R, Pinotti G, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2001; 28(9):835-9.
- [109] Blade J, Rosinol L. Refining "total therapy" for myeloma. *Blood*, 2010; 115(21):4152-3.

- [110] van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*, 2010; 116(8):1220-7.
- [111] Facon T, Mary JY, Pegourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*, 2006; 107(4):1292-8.
- [112] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 2012; 30(24):2946-55.
- [113] Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2005; 129(6):776-83.
- [114] Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*, 2008; 34(5):442-52.
- [115] Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2012; 91(6):875-88.
- [116] Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 2009; 113(15):3435-42.
- [117] Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. *Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol*, 1993; 50(2):95-102.
- [118] Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, et al. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 2011; 52(10):1942-8.
- [119] Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2008; 26(13):2171-7.
- [120] Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*, 2009; 84(12):1095-110.
- [121] Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*, 2009; 23(10):1904-12.
- [122] Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 2014; 28(5):981-92.
- [123] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2014; 32(6):587-600.
- [124] McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013; 2013:496-503.
- [125] Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol*, 2008; 26(35):5775-82.
- [126] Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2009; 360(25):2645-54.
- [127] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*, 1996; 335(2):91-7.
- [128] Qazilbash MH, Saliba RM, Hosing C, Mendoza F, Qureshi SR, Weber DM, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and feasible in elderly patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 39(5):279-83.
- [129] Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*, 2001; 114(3):600-7.
- [130] Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, Kazmi SM, Khan ZU, Lahoti A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009; 15(7):812-6.
- [131] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011; 154(1):32-75.
- [132] Mohty M, Hubel K, Kroger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49(7):865-72.
- [133] Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*, 2011; 117(23):6063-73.
- [134] Lohhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Perez-Simon JA, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2010; 28(29):4521-30.
- [135] Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*, 2013; 6:2.
- [136] Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant*, 2013; 48(4):562-7.
- [137] Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2013; 8(8):e72635.
- [138] Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*, 2013; 121(9):1517-23.
- [139] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 2012; 119(1):7-15.
- [140] Brinker BT, Waller EK, Leong T, Heffner LT, Jr., Redei I, Langston AA, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*, 2006; 106(10):2171-80.
- [141] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2006; 108(10):3289-94.
- [142] 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(10):948-52.
- [143] Alexanian R, Weber D, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith TL. Randomized trial of alpha-interferon or dexamethasone as maintenance treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2000; 65(3):204-9.
- [144] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2014; 89(2):214-23.
- [145] D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*, 2012; 120(1):56-62.
- [146] Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol*, 2008; 80(5):397-406.
- [147] Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, Venditti A, Visani G, Petrucci MT, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol*, 2011; 22(7):1628-35.

- [148] D'Arena G, Valentini CG, Pietrantonio G, Guariglia R, Martorelli MC, Mansueto G, et al. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA Multiple Myeloma Working Party. *Ann Oncol*, 2012; 23(6):1499-502.
- [149] Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 2003; 29(5):467-71.
- [150] Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood*, 2012; 119(10):2205-8.
- [151] Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis*, 2014; 63(1):141-7.
- [152] Sekine M, Takami H. Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcemia. *Oncol Rep*, 1998; 5(1):197-9.
- [153] Basso U, Maruzzo M, Roma A, Camozzi V, Luisetto G, Lumachi F. Malignant hypercalcemia. *Curr Med Chem*, 2011; 18(23):3462-7.
- [154] Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, 2001; 19(2):558-67.
- [155] Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med*, 1994; 154(17):1935-44.
- [156] Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*, 2014; 7:33-42.
- [157] Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol*, 2005; 16(8):1223-31.
- [158] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*, 2013; 31(18):2347-57.
- [159] Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 5:CD003188.
- [160] Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*, 2009; 20(8):1303-17.
- [161] Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2008; 26(36):5904-9.
- [162] Krimmel M, Ripperger J, Hairass M, Hoefert S, Kluba S, Reinert S. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? *Oral Maxillofac Surg*, 2014; 18(2):213-8.
- [163] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011; 29(9):1125-32.
- [164] Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J*, 2008; 38(8):635-7.
- [165] Badros A, Goloubeva O, Terpos E, Milliron T, Baer MR, Streeten E. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*, 2008; 142(3):492-4.
- [166] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(1):53-8.
- [167] Chantzichristos D, Andreasson B, Johansson P. Safe and tolerable one-hour pamidronate infusion for multiple myeloma patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2008; 4(6):1371-4.
- [168] Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, Mauceri G, Bollina R, Ferrau F, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology*, 2004; 67(2):112-6.
- [169] Altundag O, Altundag K, Selim Silay Y, Gunduz M, Demircan K, Gullu I. Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Med Hypotheses*, 2004; 63(6):1010-3.
- [170] Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl*, 2001; 72(302):2p, 1-29.
- [171] Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12(3):225-35.
- [172] Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Cediel P, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care*, 2009; 8:12.
- [173] Anselmetti GC, Marcia S, Saba L, Muto M, Bonaldi G, Carpeggiani P, et al. Percutaneous vertebroplasty: multi-centric results from EVEREST experience in large cohort of patients. *Eur J Radiol*, 2012; 81(12):4083-6.
- [174] Chew C, Craig L, Edwards R, Moss J, O'Dwyer PJ. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin Radiol*, 2011; 66(1):63-72.
- [175] Anselmetti GC, Manca A, Montemurro F, Hirsch J, Chiara G, Grignani G, et al. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: prospective long-term follow-up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012; 35(1):139-45.
- [176] Chew C, Ritchie M, O'Dwyer PJ, Edwards R. A prospective study of percutaneous vertebroplasty in patients with myeloma and spinal metastases. *Clin Radiol*, 2011; 66(12):1193-6.
- [177] Maranzano E, Latini P, Perrucci E, Beneventi S, Lupattelli M, Corgna E. Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38(5):1037-44.
- [178] Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64(5):1452-7.
- [179] Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol*, 2000; 65(3):175-81.
- [180] Eleutherakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48(2):337-41.
- [181] Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev*, 1999; 13(2):79-90.
- [182] Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2005; 143(11):777-84.
- [183] Haubitz M, Peest D. Myeloma--new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21(3):582-90.
- [184] Penfield JG. Multiple myeloma in end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2006; 19(4):329-34.
- [185] Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int*, 2010; 14(4):355-63.
- [186] Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med*, 1990; 150(4):863-9.
- [187] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 2012; 8(1):43-51.
- [188] Huang ZQ, Sanders PW. Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Invest*, 1995; 73(6):810-7.
- [189] LeGrand SB, Leskusi D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*, 2008; 149(4):259-63.
- [190] Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. *Semin Hematol*, 2009; 46(3):277-88.
- [191] Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 2011; 154(1):76-103.
- [192] Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008; 28(4):803-19, ix.
- [193] Carvalho BTC, Condino-Neto A, Solé D, Rosário Filho N. I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev bras alerg imunopatol*, 2010; 33(3):104-16.

- [194] Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*, 2012; 26(12):2517-20.
- [195] Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1999; 104(4):723-9.
- [196] Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 18ª ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, Agosto de 2014.
- [197] Brasil, Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 298, de 21 de março de 2013: Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo. Imprensa Nacional - DOU de 22/3/2013. Retificada no DOU 12/04/2013 e de 12/09/2014.