

Edição XV

Oncologia e Hematologia

Capítulo 1

MIELOMA MÚLTIPLO

LUIZA IZABEL DE FREITAS¹
MARCELA BRITO FERREIRA¹
MARCELLO SILVEIRA BALDINI¹
JÚLIA ASSIS RODRIGUES²

¹Médicos Formados pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

²Médica Orientadora do Capítulo, Formada pela UFMG.

Palavras-Chave: Mieloma Múltiplo; Hematologia; Tumores Hematológicos.

DOI

10.59290/4270811296

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna determinada pela proliferação clonal de plasmócitos originados na medula óssea contendo alterações citogenéticas complexas e que promove repercussões ósseas e sistêmicas características. Apesar de ainda não serem conhecidas as causas que levam ao surgimento dessa condição maligna, geralmente está associada à progressão de estados pré malignos consecutivos como Gamopatia monoclonal de significado indeterminado e Mieloma múltiplo latente. Estas doenças apresentam taxas de transformação progressivas, mas normalmente inferior a 1% por ano, e frequências crescentes de mutações em plasmócitos, diferenciando do MM pela inexistência de danos em órgãos alvos como ossos longos, rins e leito vascular.

O objetivo deste estudo foi realizar um estudo com o objetivo de reunir atualizações acerca do assunto e realizar uma análise em relação à epidemiologia e à apresentação clínica, e seus impactos no diagnóstico e na terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e SciELO, além de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Para a busca, foram utilizados os descritores: “mieloma múltiplo” e “tumores hematológicos”.

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo revisão, meta-análise e relato de caso; nos idiomas português e inglês; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e que se encontravam disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta es-

tudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção os estudos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, etiopatogenia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 71 anos, negro, procura atendimento médico na UBS acompanhado da filha mais velha devido a preocupação com duas quedas recentes, lombalgia moderada, surgimento de manchas avermelhadas nas pernas e cansaço frequente. Ao exame físico, você nota mucosa hipocorada 2+/4+, IMC em obesidade grau I e manchas purpúricas difusas em MMII bilateralmente. História familiar sem registro de cânceres. Trabalhou por 35 anos em indústria de agrotóxicos e relata na infância múltiplos episódios de infecção respiratória e gastrointestinal.

QUESTIONAMENTOS

Antes de prosseguir a leitura, sugerimos a você refletir sobre as seguintes questões norteadoras a respeito do caso acima:

I) Frente aos sintomas, sinais e história clínica desse paciente, quais seriam suas hipóteses diagnósticas e quais exames solicitaria nesse primeiro contato?

II) Além da propedêutica solicitada na Atenção Básica de Saúde, quais outras condutas seriam pertinentes a esse paciente? (referenciamento, propedêutica avançada, suportes)

III) Se confirmada sua principal suspeita, como é possível estadiar o prognóstico desse paciente e como iniciar condutas terapêuticas?

Nesse processo sequencial, a típica produção monoclonal de imunoglobulinas característica do MM é promovida principalmente por alterações cromossômicas como trissomias e translocações de genes relacionados à cadeia pesada das imunoglobulinas (BRIGLE & ROGERS). Além dessas mutações genéticas, também são registradas outras de caráter secundário como ganho (1q), deleção (13), mutações no oncogene RAS e translocações do proto-oncogene MYC (BRIGLE & ROGERS). A aquisição dessas mutações somada a fatores epigenéticos, como obesidade, infecções e radiação ionizante, e imunossupressão de linfócitos T por exaustão permitem o surgimento e progressão do MM (BRIGLE & ROGERS).

Embora represente cerca de 1% dos tumores malignos, o MM é uma entidade hematológica que merece atenção de profissionais da Atenção Básica de Saúde pela crescente prevalência, acompanhando o envelhecimento populacional. Está entre as três neoplasias malignas hematológicas mais prevalentes, assim como Leucemias e Linfomas não Hodgkin. Apesar de, no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA; 2020) omitir dados epidemiológicos por dificuldades metodológicas, o MM assume relevância global frente ao aumento aproximado na incidência para 126% quando comparada a registros de 1990. Ademais, observa-se predominância na população idosa com idade acima de 50 anos, masculina e negra, cujas frequências se aproximam de 90%, 1,1:1 e 2:1, respectivamente. São raros os registros de MM em adultos com idade inferior a 40 anos e praticamente nula a ocorrência dessa doença em crianças. Países desenvolvidos, como Reino Unido e Alemanha, apresentam incidências similares de 5 a 7 casos a cada 100.000 indivíduos por ano. Apesar disso, é visto que pacientes com MM são diagnosticados, em média, aos de 70 anos de idade, o que compromete sig-

nificativamente a sobrevida, tornando-se importante causa de mortalidade (BRIGLE & ROGERS).

ETIOPATOGENIA

Embora ainda não esclarecida, a etiopatogenia do MM parece seguir a tendência de transformações pré malignas já citadas. Esse processo resulta de estimulações antigênicas crônicas por infecções, doenças crônicas ou radiação e exposição a substâncias tóxicas como pesticidas e benzol, composto presente em drogas natiparasitárias (BRIGLE & ROGERS).

Na parte medular de ossos longos, pélvicos e esternal, a medula óssea produz e contém células das linhagens hematopoiética e linfóide. Os plasmócitos, células características do MM, surgem de ativação de linfócitos B que se especializam na produção de imunoglobulinas, úteis na resposta humoral. Essas células são reconhecidas na microscopia como células mononucleares com núcleo "em roda de carroça" excêntrico, citoplasma basofílico ovalado e presença de transparência perinuclear representando o aparelho de Golgi, produtor de proteínas e modificações pós-traducionais (BRIGLE & ROGERS).

Dessa forma, o MM é caracterizado por dois tipos de evolução subclonal, o primeiro dito linear com acumulação de novas mutações conforme replicações consecutivas de único clone e o segundo dito ramificado no qual há aquisição progressiva de mutações que diferem daquelas presentes na célula-mãe. Assim, a transformação maligna resulta do acúmulo e da combinação de fatores genéticos, celulares, sistêmicos e, também, de mudanças no microambiente da medula óssea (BRIGLE & ROGERS). A nível celular, é observado que disfunção da atividade imunológica de células *Natural Killers*, células dendríticas, macrófagos, linfócitos T helper 17 e linfócitos T citotóxicos permite

aos plasmócitos mutados escaparem do reconhecimento e da citotoxicidade do sistema imune e progredirem para condição maligna (BRIGLE & ROGERS).

Nesse mecanismo de escape tumoral, as mutações adquiridas pelos clones plasmocitários em concordância modificações parácrinas no estroma da medula óssea desempenham papel fundamental na fisiopatologia do MM. Nessa doença há aumento de expressão do receptor PD-1 inativador de resposta tumoral e as células NK apresentam comprometimento funcional devido à regulação negativa de receptor ativador NKG2D (BRIGLE & ROGERS).

Alterações de metilação no DNA de células precursoras induzem resistência a dextame-

tasona, aumento da adesão celular e dis-túrbios na sinalização celular. Dentre as vias de sinalização mutadas nas células estromais, destaca-se a inativação do fator nuclear kB (NF kB), presente em estágios avançados da doença, regulando negativamente moléculas de adesão e interação entre células do MM e estroma medular O NF-kB normalmente regula a secreção de citocinas quimiotáticas como IL-6, proliferativas como IGF-1 e reguladoras da apoptose. Portanto, essa contrarregulação favorecedora da proliferação tumoral é propiciada pelo ambiente imunossupressor estimulado pelos linfócitos T reguladores, também vistos no sangue (Figura 1.1 e 1.2).⁴

Figura 1.1 Potencial de imunoeedição no mieloma múltiplo

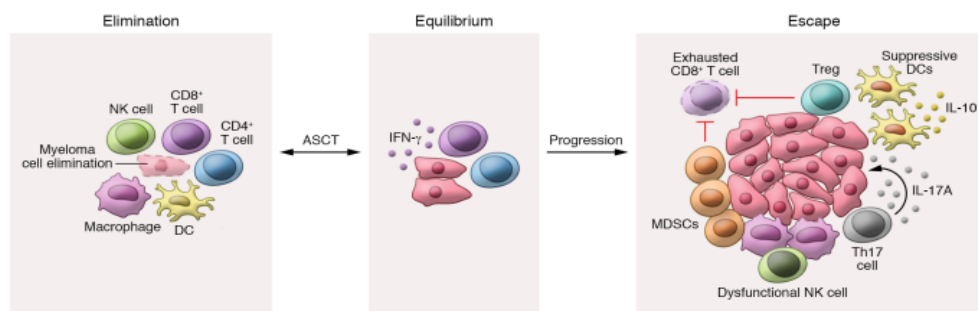


Figure 1. Potential immunoediting in multiple myeloma. Cancer immunoediting involves three sequential phases: elimination, equilibrium, and escape (15). Elimination is mediated by collaboration of the adaptive and the innate immunity to eradicate malignant cells prior to the onset of clinical presentation. However, if elimination is incomplete and rare myeloma cell variants enter dormancy, equilibrium is established. After autologous stem cell transplantation (ASCT), equilibrium is mediated by effector T cells and is IFN- γ -dependent. Escape is associated with the accumulation of genetic mutations, resistance to immune effectors, CD8⁺ T cell exhaustion, and changes in the microenvironment. Regulatory T cells (Tregs), suppressive dendritic cells (DCs), T helper 17 (Th17) cells, tumor-associated macrophages, and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) all encourage escape and inhibit CD8⁺ T cell function. ASCT appears to restore a period of immune equilibrium but is usually followed by further escape and disease progression.

Legenda: Imagens obtidas nos meses de julho. **Fonte:** GERECKE *et al.*, 2016.

Figura 1.2 Indução de um ambiente imunológico favorável após ASCT

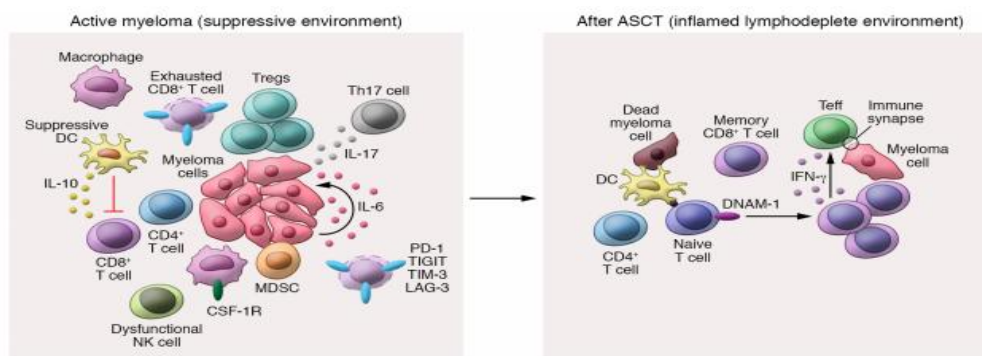


Figure 3. Induction of a favorable immunological environment after ASCT. Active myeloma is associated with an immunosuppressive bone marrow (BM) microenvironment that is characterized by an expansion of suppressive dendritic cells (DCs), myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), CSF-1R-expressing macrophages, regulatory T cells (Tregs), and exhausted CD8⁺ T cells. T cell exhaustion occurs in response to chronic antigen exposure and IL-10 derived from suppressive DCs. Furthermore, myeloma cell growth is supported by IL-17A from Th17 cells and paracrine IL-6 production. After ASCT, a lymphodepleted and inflammatory environment is created that promotes myeloma-specific memory T cell expansion and the priming of naive T cells by functional dendritic cells. Myeloma-specific CD8⁺ effector T cells (Teff) mediate IFN- γ -dependent myeloma-specific immunity in the context of CD4⁺ T cell help.

Legenda: Imagens obtidas nos meses de julho. **Fonte:** GERECKE *et al.*, 2016.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce de MM pode ser iniciado na atenção primária, sendo fundamental para controle das consequências subsequentes e melhora da sobrevida do paciente. Reconhecidamente pode ser suscitado em pacientes idosos a partir de características clínicas engloba-

das pelo acrônimo CRAB, laboratorialmente pela detecção de biomarcadores específicos e presença de uma ou mais lesões focais em Ressonância Magnética.^{3,7} Esses critérios diagnósticos são baseados nas diretrizes do Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma (*International Myeloma Working Group*) (**Tabela 1.1**).⁵

Tabela 1.1 Ferramentas para o diagnóstico de mieloma múltiplo

Ferramentas para Diagnóstico de Mieloma Múltiplo		
CRAB	Biomarcadores	Ressonância Magnética
Hipercalcemia (C)	População de plasmócitos na Medula Óssea $\geq 60\%$	Presença de uma ou mais lesão lítica focal (região de hipodensidade)
Insuficiência Renal (R)	Razão de cadeias livres (FLC) no plasma ≥ 100	
Anemia (A)		
Lesões osteolíticas (B)		

Legenda: B - bone, osso em inglês; FLC - free light chain, cadeia leve livre de imunoglobulinas em inglês. **Fonte:** Adaptado de RAJKUMAR, 2019

Esses aspectos patológicos da doença resultam especialmente do acúmulo de imunoglobulinas (Ig) de cadeia leve e da interação entre plasmócitos neoplásicos e a medula óssea.⁵

Anamnese e exame físico

O espectro sintomatológico promovido pelo MM pode ser compreendido entre sinais e sintomas comuns e raros.^{1,7} Dos sintomas mais co-

muns, a palidez muco-cutânea por anemia normocrômica e normocítica, podendo apresentar leve macrocitose, é identificada em 70% dos pacientes, devido à depleção de populações hematopoiéticas na medula óssea.⁸ Dores ósseas, especialmente na coluna lombar, e fraturas patológicas correspondem a cerca de 58% dos casos e resultam de lesões osteolíticas por des-

balanço das atividades de osteoblastos e osteoclastos.⁵ Disfunção renal ocupa a terceira posição em prevalência, ocorrendo entre 20 e 40%, e se deve, dentre causas sistêmicas e drogas nefrotóxicas, à deposição de cadeias leves de Ig

em túbulos distais e coletores. O comprometimento renal também se associa a elevação sérica de creatinina, hipercalcemia, uremia e oligúria (**Tabela 1.2**).⁸

Tabela 1.2 Ferramentas para o diagnóstico de mieloma múltiplo

Sinais e Sintomas relacionados ao Mieloma Múltiplo		
Comuns	Raras	
Anemia (palidez)	Hipercalcemia	Síndrome da Hiperviscosidade
Dor óssea e fraturas patológicas	Infecções recorrentes	Amiloidose
Insuficiência Renal	Sangramentos anormais (púrpuras)	

Fonte: Adaptado de Firth, 2019

Além desses sintomas supracitados, deve-se suspeitar de MM quando identificado sinais e comorbidades associadas e menos específicas como infecções recorrentes, perda ponderal inexplicada e púrpuras cutâneas (CASTANEDA & BAZ). Menos frequentemente, são observadas síndromes e doenças sistêmicas secundárias à produção monoclonal e abundante de Igs no plasma sanguíneo. Dentre elas, citam-se a Síndrome da hiperviscosidade associada a eventos isquêmicos, insuficiência cardíaca e alterações neurológicas e doenças por deposição, como amiloidose, levando à Síndrome do túnel do carpo (CASTANEDA & BAZ).

Propedêutica inicial

Frente às consequências do MM, na avaliação inicial é recomendado solicitar hemograma para avaliação da anemia, taxa de hemossedimentação para estimar a neutralização do ácido siálico presente na membrana eritrocitária e parâmetros para avaliar a função renal como creatinina, sódio, potássio e cálcio. Especialmente quando há relatos de dor ou fratura óssea, a radiografia de esqueleto axial e apendicular se mostra útil para detecção inicial de lesões líticas (CASTANEDA & BAZ). Sendo exame pouco específico, na presença de achados osteolíticos,

ressonância magnética com recuperação de inversão de tau curto (RM-STIR) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) 18F-FDG podem esclarecer a etiologia subjacente (CASTANEDA & BAZ). Nos casos de forte suspeita de MM, é essencial o encaminhamento precoce para centro de hematologia a fim de confirmar a hipótese diagnóstica e iniciar condutas que influenciaram na sobrevida dos pacientes.

Propedêutica direcionada

O profissional hematologista dispõe de recursos e conhecimentos adicionais para o adequado manejo de MM. Essa propedêutica especializada se constitui de punção aspirativa da medula óssea, eletroforese de proteínas séricas e análises citogenéticas e imunohistoquímicas (CASTANEDA & BAZ).

Apesar de o diagnóstico apresentar maior acurácia através do aumento populacional de plasmócitos (>10%) na medula óssea, a detecção plasmática, em excesso, de cadeias leves (kappa ou lambda), assim como proteína M e imunoglobulinas (IgG e IgA, principalmente), demonstra a proliferação monoclonal relacionada a lesões típicas (CASTANEDA & BAZ).

A eletroforese de proteínas séricas é um importante exame hematológico pouco visto du-

rante a graduação. Para interpretá-lo adequadamente, é preciso conhecer o processo de separação das proteínas por suas propriedades elétricas e as proteínas correspondentes a cada pico ou banda eletroforética. O diagnóstico de MM é corroborado pelo pico monoclonal, aumento homogêneo e fusiforme da fração gama, correspondente à produção excessiva de IgG. Em situação de maior síntese e secreção de IgA, o pico monoclonal pode ser visto na fração beta (ESLICK & TALAULIKAR). A elevação de IgM é uma condição rara no MM, sendo mais sugestivo de linfoma lin-foplasmocítico ou macroglobulinemia de Waldenström. A concordância dessas avaliações séricas, citológicas e radiológicas conferem sensibilidade de aproximadamente 98% (ESLICK & TALAULIKAR).

Além da precisão diagnóstica, o hematologista é capaz de estadiar a condição clínica do paciente por meio do Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) utilizando valores séricos de albumina, β 2-microglobulina e lactato desidrogenase (ESLICK & TALAULIKAR).

Avaliação patológica

A partir da biópsia de medula óssea, a anatomia patológica contribui para o correto diagnóstico pelo reconhecimento de população anormal de plasmócitos, precursores imaturos e processos de neoangiogênese com aumento da densidade microvascular na medula óssea des- de lesões pré malignas. Ademais, análises de painel imunohistoquímico, citogenético e hibridização in situ (FISH) permitem detectar as anomalias presentes e direcionar para tratamentos mais eficazes (ESLICK & TALAULIKAR).

Avaliação molecular e genética

Uma das etapas fundamentais na avaliação patológica é reconhecer algumas das principais mutações genéticas envolvidas na etiopatogenia do MM. Esse perfilamento citogenético dos plasmócitos neoplásicos do paciente possibilita

predizer o prognóstico e auxiliar na escolha da melhor conduta terapêutica (ESLICK & TALAULIKAR).

Estudos genéticos recentes têm mostrado o papel da secreção de exossomos, vesículas nanométricas contendo proteínas, lipídios e microRNAs, por células do estroma da medula óssea que, em sinergia com fenômenos epigenéticos, provocam mecanismos de modulação na proliferação de células do MM e resistência a drogas (ESLICK & TALAULIKAR).

Diagnóstico diferencial

A menos que haja lesões patognomônicas ou critérios bem robustos para afirmar determinado diagnóstico, é aconselhável excluir alguns dos principais diagnósticos diferenciais. No diagnóstico diferencial para MM, dentre as possibilidades, destacam-se as displasias plasmocitárias como as lesões pré malignas no MM, plasmocitoma ósseo solitário, amiloidose primária ou síndrome POEMS (polineuropatia, visceromegalia, endocrinopatia, doenças de células plasmáticas monoclonais e alterações cutâneas) (ESLICK & TALAULIKAR). Além desses, é importante avaliar condição de imunossupressão como AIDS e outras doenças malignas como linfoma, leucemia crônica linfocítica ou plasmocítica e macroglobulinemia de Waldenström (ESLICK & TALAULIKAR).

TRATAMENTO

O avanço nas modalidades terapêuticas para MM tem evoluído a ponto de permitir aos pacientes remissão completa e prolongada da doença, contudo a cura definitiva ainda é uma meta a ser alcançada (ESLICK & TALAULIKAR). Em conjunto com o paciente, a decisão do tratamento é baseada no estadiamento tumoral e nas condições do paciente, como idade e presença de comorbidades, podendo ser adotado, isolado ou combinado, quimioterapia, trans-

plante, imunoterapia ou tratamento suportivo (ESLICK & TALAULIKAR). O tratamento sistêmico, utilizando agentes alquilantes e corticosteroides, é indicado somente quando há lesões decorrentes do mieloma, como a sintomatologia CRAB e fraturas ósseas. Atualmente, para pa-cientes não elegíveis ao transplante que será abordado adiante, o esquema inicial preferido tem sido a combinação tríplice (IRd), endovenosa, de Ixazomibe, Lenalidomida e Dexametasona (CASTANEDA & BAZ). Contudo, quando não suportado pelo paciente, pode-se adotar o esquema duplo (Rd): Lenalidomida 25 mg VO MID, nos dias 1 e 21, e Dexametasona 40 mg VO MID, nos dias 1, 8, 15 e 22, em ciclos mensais de 28 dias. Neste esquema, o corticosteroide em pulsoterapia é utilizado para minimizar os efeitos adversos, porém deve ser interrompido após nove ciclos, mantendo a lenalidomida isoladamente na fase de manutenção. Apesar de eficiente para controle do MM, o mecanismo de ação desta droga ainda não está totalmente elucidada, sendo associada a atividade anti-angiogênica (CASTANEDA & BAZ). Além disso, outras possibilidades terapêuticas utilizam a combinação de esteroide imunomodulatório, como talidomida e lenalidomida, com corticoide e o inibidor de proteassomo, bortezomibe (CASTANEDA & BAZ).

Durante o tratamento e na fase de manutenção, é possível haver efeitos adversos por toxicidade sistêmica ou mielotoxicidade pelas drogas utilizadas, podendo também levar a emergências agudas. Devido a isso, é fundamental acompanhar e monitorar regularmente os pacientes e conhecer os principais eventos para o manejo correto. Dentre os mais comuns, para ocorrência de tromboembolismo venoso por uso de esteroide é indicado anticoagulante; para dores ósseas decorrentes da atividade osteolítica do MM, uso de AINEs e opioides; para controle da hipercalcemia, é sugerido uso de bifos-

fonatos; e administração de transfusão sanguínea e antibióticos para controle de anemia e infecções secundárias (CASTANEDA & BAZ). Os eventos emergenciais prevalentes são insuficiência renal aguda, hipercalcemia, compressão de medula vertebral e síndrome da hiperviscosidade, conduzidos, respectivamente, com encaminhamento para nefrologia, uso de bifosfonatos quelantes de cálcio, radioterapia e plasmáfereze (CASTANEDA & BAZ).

Embora haja divergência na indicação de transplante de células hematopoiéticas autólogas em pacientes com idade acima de 70 anos, essa modalidade terapêutica é ainda relacionada a melhores desfechos na sobrevida (CASTANEDA & BAZ). A indicação principal é para aqueles indivíduos com idade inferior a 70 anos e boas condições gerais, exceto em caso de recorrência tumoral após quimioterapia em alta dose, sendo assim preferível o tratamento convencional (CASTANEDA & BAZ). Em se tratando de paciente jovem, hígido e com doador compatível, o transplante de células tronco alogênicas é uma alternativa menos comum, com elevada taxa de resposta, e recorrência relativamente mais frequente (CASTANEDA & BAZ).

Estudos recentes têm mostrado resultados promissores com uso de imunoterápicos para restabelecimento de equilíbrio imunológico e prevenção de escape imune pelas células do MM (ESLICK & TALAULIKAR). Essas novas drogas atuam na estimulação de linfócitos T à secreção de fatores das células NK ou no bloqueio da interação entre receptor e ligante de PD-1, envolvido no escape tumoral do sistema imune (ESLICK & TALAULIKAR). Outros agentes em investigação clínica são linfócitos T receptores de antígeno quimérico (CAR-T) direcionadas ao antígeno de maturação de linfócitos B (BC-MA) (**Figura 1.3 e Tabela 1.3**) (ESLICK & TALAULIKAR).

co hematopoiéticas autólogas, as taxas de respostas terapêuticas propiciam o controle estável na secreção de proteínas monoclonais e remissão da doença, especialmente em pacientes diagnosticados com MM em estadiamento baixo ou moderado (MINNIE & HILL). Atualmente os cuidados em saúde bucal com bifosfonatos e a quimioterapia mieloablativa proporcionam aos pacientes sobrevida média de 5 anos ou mais (MINNIE & HILL).

Estudos recentes mostram correlações entre o prognóstico de MM e: status negativo para doença residual mínima (MRD), estimado por citometria de fluxo (MINNIE & HILL); uso de dexametasona em baixa dose com baixa toxicidade (MINNIE & HILL); manutenção de Lenalidomida, apesar da toxicidade e Ácido Zoledrônico intravenoso mensalmente.

CONCLUSÃO

O MM é uma doença hematológica maligna com prevalência crescente e predominante na população idosa, masculina e negra. É caracterizado pela identificação de plasmócitos monoclonais e aumento de imunoproteínas monoclonais no plasma ou na urina. O diagnóstico precoce utilizando o critério CRAB e painel de biomarcadores citogenéticos, em concordância com exames de imagem e biópsia de medula óssea, são fundamentais para promover melhor sobrevida aos pacientes. O reconhecimento inicial pode ser realizado em centros de atenção primária, devendo ser encaminhado para hematologia no intuito de concluir diagnóstico e iniciar tratamento antineoplásico e suportivo adequado ao paciente (MINNIE & HILL).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRIGLE, K. & ROGERS, B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, v. 33, n. 3, p. 225–236, 2017. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.05.012.

CASTANEDA, O. & BAZ, R. Multiple myeloma genomics – a concise review. *Acta Medica Academica*, v. 48, n. 1, p. 57–67, 2019. DOI: 10.5644/ama2006-124.242.

ESLICK, R. & TALAULIKAR, D. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician*, v. 42, n. 10, p. 684–688, 2013. Disponível em: <https://www.racgp.org.au/afp/2013/october/multiple-myeloma>. Acesso em: 09 out. 2025.

GERECKE, C. *et al.* The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 113, n. 27–28, p. 470–476, 2016. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0470.

MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS; FIRTH, J. Haematology: multiple myeloma. *Clinical Medicine (London, England)*, v. 19, n. 1, p. 58–60, 2019. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-1-58.

MINNIE, S. A.; HILL, G. R. Immunotherapy of multiple myeloma. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 4, p. 1565–1575, 2020. DOI: 10.1172/JCI129205.

MULTIPLE MYELOMA: overview of management. Author: S. Vincent Rajkumar; Section Editor: Robert A. Kyle; Deputy Editor: Rebecca F. Connor. UpToDate, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-overviewofmanagement>. Acesso em: 09 out. 2025.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: every year a new standard? *Hematological Oncology*, v. 37, suppl. 1, p. 62–65, 2019. DOI: 10.1002/hon.2586.

SILVA *et al.* Seric proteins electrophoresis: clinical interpretation and correlation. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 18, n. 2, p. 116–122, 2008. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/231>. Acesso em: 09 out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Plasma cell myeloma. *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 2017 (Beta). Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/39/124>. Acesso em: 09 out. 2025.