



O Mieloma Múltiplo (MM) é uma proliferação neoplásica de um clone de plasmócitos diferenciados, que podem ou não produzir imunoglobulina monoclonal, e tipicamente causar lesões em órgãos alvo como ossos, rins, etc. O MM é responsável por aproximadamente 1 a 2 % de todos os cânceres e um pouco mais de 17 % das neoplasias hematológicas. É mais comum em homens do que mulheres e mais comum entre indivíduos de ascendência afro-americana. Dados dos Estados Unidos estimam cerca de 34.000 novos casos no ano de 2021 e aproximadamente 13.000 mortes, e representa uma incidência anual de aproximadamente 7 por 100.000 indivíduos por ano(1).

Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

1. Avaliação inicial e diagnóstico

1.1. A suspeita clínica de MM por sintomas ou alterações de exames – hipercalcemia, insuficiência renal, associada ou não a proteinúria, anemia, alterações ósseas como lesões líticas em exames de imagem como RX, tomografia computadorizada, PET-CT ou ressonância magnética ou aumento da concentração de proteína sérica total e / ou a presença de uma proteína monoclonal na urina ou soro ou presença de aumento de cadeia leve livre kappa ou lambda – deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

- Hemograma completo, função renal, função hepática, albumina, cálcio iônico
- DHL, B2 microglobulina
- Eletroforese de proteínas sérica e urinária
- Imunofixação sérica
- Proteinúria 24h, eletroforese de proteínas e imunofixação em urina de 24h
- Dosagem de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM)
- Cadeia leve livre sérica
- Sorologias (HbsAg, AntiHBC, AntiHBS, Anti-HCV, HIV)
- Rastreamento amiloidose: Ecocardiograma Transtorácico
- Avaliação medular– BMO, mielograma, imunofenotipagem, FISH para MM e Cariótipo de Medula Óssea
- Cinética de DNA na medula óssea
- Avaliação óssea – Preferência por PET-CT. RNM de Corpo Inteiro e Tomografia Computadorizada de Corpo Inteiro são opções

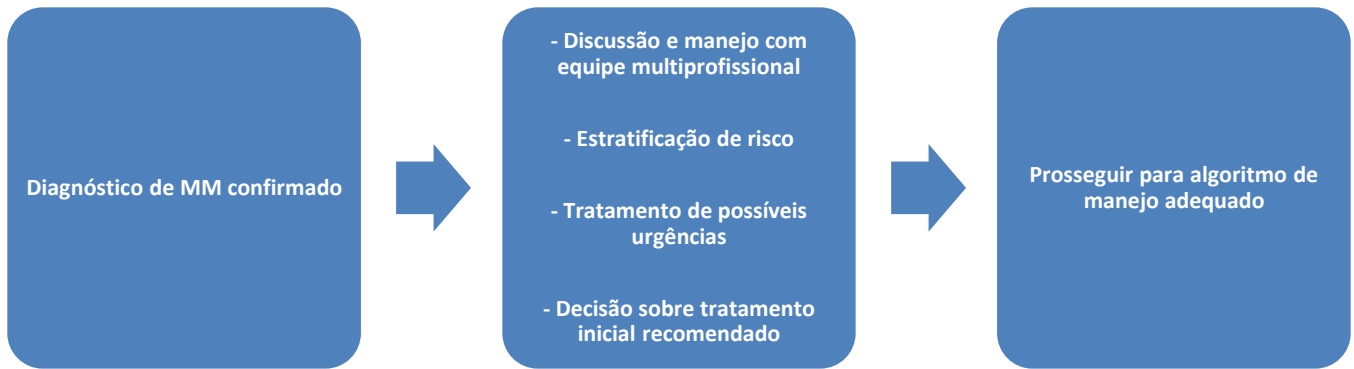
Para a avaliação genética, o FISH deve analisar somente as células plasmocitárias, através de purificação ou em combinação com detecção por imunofluorescência de Ig de cadeia leve citoplasmática. Também pode ser utilizada avaliação de expressão gênica para estratificação de risco.

1.2. O diagnóstico de MM deve ser realizado no contexto clínico adequado(2):

Plasmócitos clonais $\geq 10\%$ na medula óssea ou plasmocitoma extramedular + 1 dos seguintes:

- Hipercalcemia ($> 1\text{mg/dL}$ aln ou $> 11\text{mg/dL}$)
- Insuficiência renal ($\text{Cr} > 2\text{mg/dl}$ ou $\text{ClCr} < 40\text{ml/min}$)
- Anemia: $\text{Hb} < 100\text{g/L}$ ou $> 20\text{g/L}$ acima do limite de normalidade
- Lesões ósseas: 1 ou + lesão lítica em RX de esqueleto, CT de corpo inteiro ou PET-CT
- 1 ou mais marcadores de malignidade:
 - Plasmócitos clonais na medula $\geq 60\%$
 - Relação de cadeia leve envolvida/não envolvida ≥ 100
 - > 1 lesão focal em RNM

1.3. A partir do diagnóstico definitivo, avaliações adicionais devem ser realizadas conforme algoritmo abaixo:



2. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

2.1 DURIE SALMON

- Estadio I: Massa tumoral $<0,6 \times 10^{12}$ cels/m² + Hb >10 g/dL, Ca normal, IgG <5 g/dL, IgA <3 g/dL, Proteína urinária monoclonal <4 g/24h, ausência ou lesão óssea única;
- Estadio II: entre I e III
- Estadio III: Massa tumoral $>1,2 \times 10^{12}$ cels/m² + Hb $<8,5$ g/dL, Ca >12 mg/dL, IgG >7 g/dL, IgA >5 g/dL, proteína urinária M >12 g/24h, múltiplas lesões osteolíticas, fraturas, Cr <2 mg/dL B: Cr ≥ 2 mg/dL

2.2 INTERNATIONAL STAGING SYSTEM

- Estádio I: $\beta 2M <3,5$ mg/l e Albumina $> 3,5$ g/dl
- Estádio II: Albumina $<3,5$ g/dl ou $\beta 2 3,5 - < 5,5$ mg/l
- Estádio III: $\beta 2 \geq 5,5$ mg/l

2.3 INTERNATIONAL STAGING SYSTEMA REVISADO

- R-ISS I: ISS I + DHL normal e ausência de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)
- R-ISS II: sem critérios para I ou III
- R-ISS III: ISS III + DHL aumentado e/ou presença de 1 entre del(17p), t(4;14) ou t(14;16)

2.4 MM DOUBLE-HIT

- Perda de ambos alelos do TP53 ou amplificação (≥ 4 cópias) do CKS1B (1q21)

3. DEFINIÇÃO DE DOENÇA DE ALTO RISCO

1. R-ISS III

2. Presença de qualquer uma das seguintes alterações genéticas:

- Del17p13
- t(4;14) (p16;q32) (15%)
- t(14;16) (q32;q23)
- t(14;20)
- Ganho 1q [perda de ambos alelos do TP53 ou amplificação (≥ 4 cópias) do CKS1B (1q21)]

3. DHL ≥ 2 x limite superior

4. Leucemia de células plasmocitárias

4. AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

Definição de resposta	Critério de Resposta
Resposta Completa	Imunofixação negativa no soro e urina, desaparecimento de plasmocitoma e <5% de plasmócitos na medula
Resposta Completa Estrita	RC + Relação entre cadeias leves livres (FLC) normal + ausência de plasmócitos clonais na MO por IHQ
Resposta Parcial Muito Boa	Proteína M detectada por imunofixação no soro ou urina ou redução $\geq 90\%$ na proteína M do soro e urinária < 100mg/24h
Resposta Parcial	> 50% de redução na proteína M sérica E redução de > 90% na proteína M em urina de 24h ou para < 200 mg/24 h. Se: - proteína M sérica e urinária não mensuráveis: >50% de redução na diferença entre cadeia - leve - livre envolvida/não - envolvida. - proteína M sérica e urinária e FLC não mensuráveis: >50% redução de plasmócitos da medula óssea, se basal >30% - plasmocitomas de partes moles presentes, redução de >50% na dimensão
Resposta Mínima	Redução de proteína M sérica $\geq 25\%$ mas $\leq 49\%$ e redução proteína M urinaria de 50-89% em 24h + redução de 50% de plasmocitoma, se presente ao diagnóstico

5. URGÊNCIAS

5.1 Hiperviscosidade: cefaléia, fadiga, alterações visuais, papiledema, epistaxe, hemorragias retinianas, tinido e ataxia/ IgM > 3g/dL, IgA > 4g/dL, IgG > 6g/dL

TRATAMENTO: plasmaférese com reposição de plasma ou sangria com reposição de cristalóide/ Evitar transfusão de concentrado de hemácias

5.2 Compressão medular: Corticoide em altas doses (dexametasona 40mg) , avaliação da ortopedia e radioterapia (plasmocitomas de partes moles)

5.3 Deterioração da função renal: Hidratação vigorosa – 3L de salina diária, descontinuação de drogas nefrotóxicas, tratamento da hipercalcemia, início de corticoterapia em altas doses

5.4 Hipercalcemia: Hidratação + dexametasona (se Ca < 12mg/dl)/ Ácido zoledrônico (se Ca > 12mg/dl) ou Denosumabe se insuficiência renal presente. Se Ca > 18mg/dl : hemodiálise

6. TRATAMENTO ADJUVANTE SE MIELOMA SINTOMÁTICO

A) Bisfosfonatos (Zoledronato): Preferência se ClCr > 60 ml/min – Ácido Zoledrônico 4 mg IV 4/4sem.

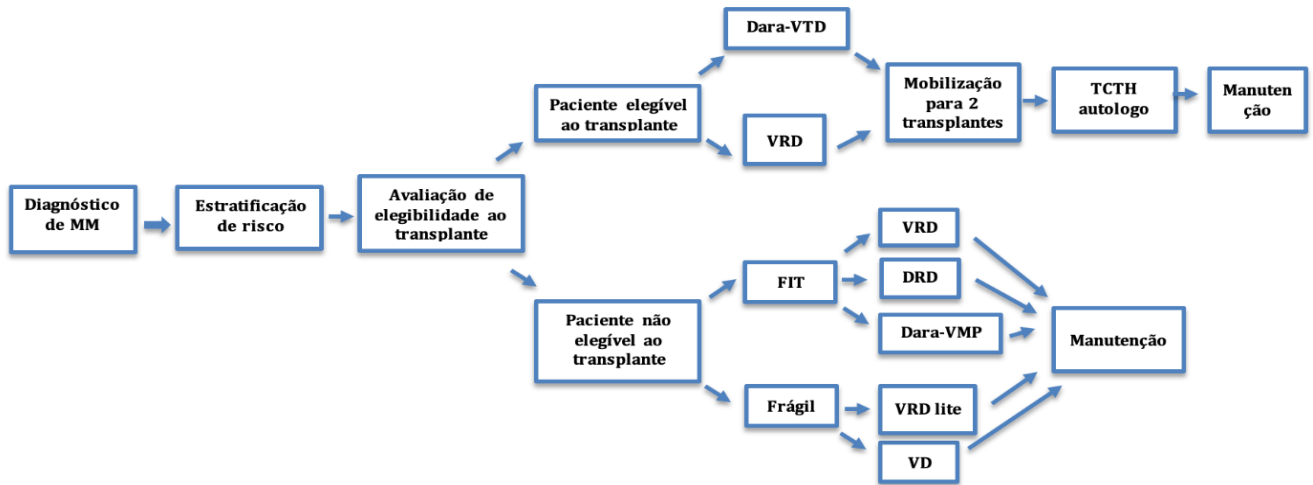
B) Denosumabe: Preferência se flu-like com zometa ou alteração renal – Denosumabe 120 mg SC 4/4sem.

Reposição de cálcio e vitamina D se uso de bisfosfonato ou denosumabe.

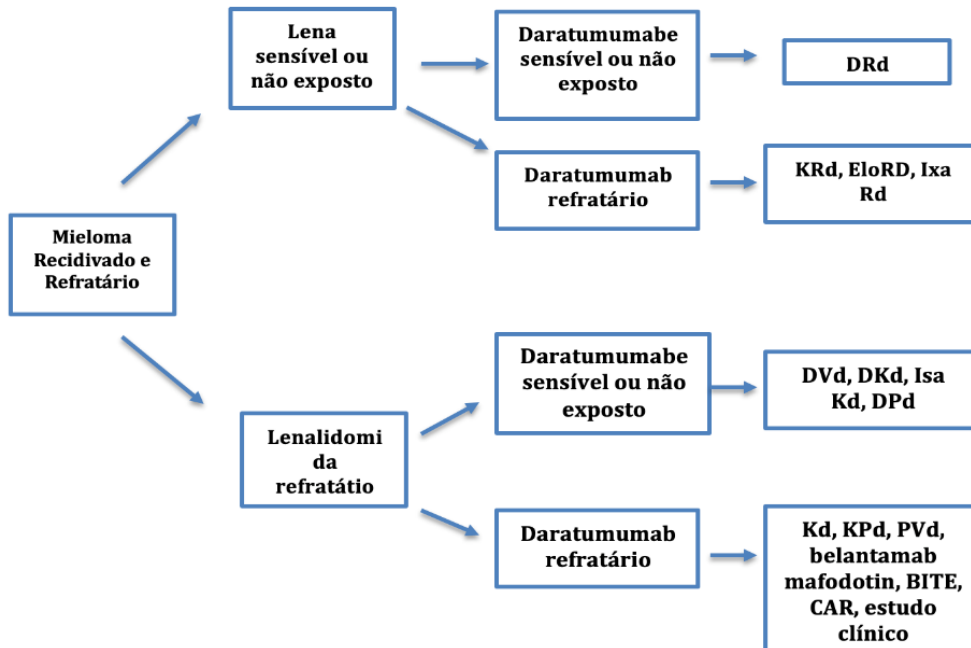
Profilaxias infecciosas: contra herpes zoster com aciclovir 400mg 12/12h ou Valaciclovir 500mg/dia quando em uso de Inibidor de Proteassoma ou Daratumumabe e Bactrim F 3x/semana se corticoide em altas doses ou CD4 < 200

7. TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

(Os regimes estão descritos no Apêndice)



8. TRATAMENTO EM MIELOMA RECIDIVADO E REFRATÁRIO



Pacientes em recidiva que não utilizaram previamente Lenalidomida e Daratumumabe

- Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Pollux)
- Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Aspire)
- Ixazomibe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Tourmaline)
- Elotuzumabe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Eloquent)
- Carfilzomibe + Dexametasona (Estudo ARROW)

Pacientes em recidiva que utilizaram previamente Lenalidomida e progrediram durante o tratamento e não utilizaram Daratumumabe

- Daratumumabe + Carfilzomibe + Dexametasona (Estudo Candor)
- Isatuximabe + Carfilzomibe + Dexametasona (IKEMA)
- Daratumumabe + Bortezomibe + Dexametasona (Estudo Castor)
- Carfilzomibe + Dexametasona (Estudo ARROW)

Pacientes em recidiva que utilizaram previamente Daratumumabe e progrediram durante o tratamento e não utilizaram Lenalidomida

- Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Aspire)
- Ixazomibe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Tourmaline)
- Elotuzumab + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Eloquent)

Considerar transplante autólogo de medula óssea caso o mesmo não tenha sido realizado na 1ª linha ou se recaída no mínimo 18 meses após o 1º transplante

Quimioterapia sistêmica

- mCBAD ou VDT-PACE ou DCEP poderão ser utilizados em pacientes refratários ou alto risco com leucemia células plasmocitárias como ponte para transplante

9. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

No momento, não existem genes específicos ou loci que conferem aumento de risco ou estejam diretamente relacionados ao mieloma múltiplo. Assim, não é necessário aconselhamento genético.

No entanto, são descritas famílias com mais do que um afetado, em uma ou mais gerações ou famílias com padrão mendeliano de transmissão autossômica dominante. Familiares de primeiro grau de pacientes com mieloma múltiplo ou gamopatia monoclonal de significado desconhecido tem um risco aumentado de gamopatia monoclonal de significado desconhecido ou mieloma múltiplo. Familiares de primeiro grau também têm aumento de risco de outras neoplasias linfóides e alguns tipos de tumores sólidos, como câncer de próstata, colorretal, bexiga e melanoma. Estas famílias podem se beneficiar de aconselhamento genético.

10. GLOSSÁRIO:

MM: Mieloma Múltiplo

TC: Tomografia Computadorizada

RM: Ressonância nuclear magnética

PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons-Tomografia Computadorizada

IMWG: International Myeloma Working Group.

NCCN:National Comprehensive Cancer Networ

QT:Quimioterapia

IV: endovenoso

VO: via oral

Apêndice A - Protocolos para pacientes elegíveis ao transplante

Opção 1: VRD (Grupo Espanhol PETHEMA) 6 ciclos de indução

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	25 mg	D1 a D21	VO			28 dias	6
Bortezomibe	1,3 mg/ m ²	D1, D8, D15, D22	SC		3min		
Dexametasona	40 mg	D1, D8, D15, D22	VO			A cada 28 dias	6

Ref.: Rosinol, Blood 17 Out 2020 (3)

- Realizar consolidação com 2 ciclos com mesmo esquema da indução se não atingir RC após TCTH autólogo

Opção 2: Dara – VTD (Estudo Cassiopeia(4)) 4 ciclos de indução + 2 ciclos de consolidação se não atingir RC após TCTH autólogo

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Daratumumabe	1800mg	D1	SC			1º e 2º ciclos: Semanal 3º e 4º ciclos: Quinzenal	4
Bortezomibe	1,3 mg/m ²	D1, D8, D15, D22	SC		3min		
Dexametasona	40 mg	D1, D8, D15, D22	VO			28 dias	4
Talidomida	100 mg	D1 a D28	VO				

Ref.: Moreau, Lancet 3 Jun 2019 (4)

- Terapia de Consolidação pós transplante: Dara- VTD 2 ciclos Idênticos à indução, com Daratumumabe a cada 2 semanas

Mobilização:

- a. Realizar coleta de células – tronco hematopoéticas periféricas suficientes para 2 transplantes conforme protocolo institucional

Terapia de manutenção pós transplante

Medicação	Dose	Dias	Via	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	10 a 15 mg	D1 a D21 ou D1 a D28	VO		21 ou 28 dias	A partir do D+100, por no mínimo 2 anos

Ref.: JCO 2017 (5)

- Em pacientes de alto risco citogenético (del 17p) discutir possibilidade de transplante tandem ou consolidação com mesmo esquema da indução
- Manutenção poderá ser realizada com Bortezomibe 1,3mg/m² a cada 2 semanas associado a Lenalidomida.

Apêndice B - Protocolos para pacientes não elegíveis a transplante de medula óssea

Pacientes avaliados pelo Score Geriátrico do International Myeloma Working Group

Score "Fit" ou Intermediário

Opção 1: VRd (Estudo Swog SO777) - Indução

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	25 mg	D1 – D14	VO			21 dias	8 ciclos
Bortezomibe	1,3 mg/m ²	D1, D8, D15, D22	SC		3min		
Dexametasona	20 a 40 mg	D1, D8, D15, D22	VO			21 dias	8 ciclos

Ref.: Blood Cancer J 2020(6)

Manutenção

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	10 -15 mg	D1 a D28	VO			28 dias	Até progressão

Ref.: Blood Cancer J 2020(6)

Opção 2: DRD - Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo Maia)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	25 mg	D1 a D21	VO			28 dias	Até progressão
Daratumumabe	1800mg	1º e 2º ciclos: D1, D8, D15, D22 3º ao 6º ciclos: D1, D15 7º ciclo em diante: a cada 4 semanas	SC			28 dias	Contínuo
Dexametasona	40 mg	D1, D8, D15, D22	VO				

Ref.: N Eng J Med 2019 (7)

Opção 3: Daratumumabe + VMP (Estudo Alcyone)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Melfalano	9mg/m ²	D1 a D4	VO			42 dias (6 semanas)	09
Prednisona	60mg/m ²	D1 a D4	VO				
Bortezomibe 1º ciclo	1,3 mg/m ²	D1, D4, D8, D11, D22, D25, D29, D36	SC				
Bortezomibe 2º ao 9º ciclo	1,3 mg/m ²	D1, D8, D22, D29	SC				
Daratumumabe ao 9º ciclo	1800mg	1º ciclo: D1, D8, D15, D22 2º ao 9º ciclos: D1, D22	SC				
Daratumumabe 10º ciclo em diante, até progressão	1800mg	10º ciclo em diante: D1	SC			28 dias	Até progressão

Ref.: Mateos MV. NEJM 2017 (8)

Pacientes com Score Geriatrico "Frail"

Opção 1: VRD lite

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	15 mg	D1 a D21	VO			28 dias	9
Bortezomibe	1,3 mg/ m ²	D1, D8, D15, D22	SC		3min	28 dias	9
Dexametasona	20 mg	D1, D2; D8,D9; D15, D16; D22, D23	VO				

Ref.: O.Donnell EK. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):222-230(9)

Consolidação VRD lite

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	15 mg	D1 a D21	VO			28 dias	9
Bortezomibe	1,3 mg/ m ²	D1, D15	SC		3min	28 dias	9

Ref.: O.Donnell EK. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):222-230(9)

Opção 2: Lenalidomida + Dexametasona

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Lenalidomida	25 mg	D1 – D21	VO			A cada 28 dias	Contínuo
Dexametasona	40 mg	D1, D8, D15, D22	VO			A cada 28 dias	Contínuo

Ref.: Blood. 2018 (10)

Opção 3: Velcade +

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Bortezomibe	1,3 mg/ m ²	D1, D8, D15, D22	SC			A cada 28 dias	9 Ciclos
Dexametasona	40 mg	D1, D8, D15, D22	VO				

Ref.: Haematologica. 2006; 91:1498–1505(11)

Apêndice C – Protocolos Recidiva

DVD - Daratumumabe + Bortezomibe + Dexametasona (Estudo CASTOR)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	20 mg (dose fixa)*	D1-2, D4-5, D8-9, D11-12	VO			21 dias	8 ciclos
Bortezomibe 1º ciclo	1,3 mg/ m ²	D1, D4, D8, D11	SC				
Daratumumabe 1º ao 3º ciclo	1800mg	D1, D8, D15	SC			21 dias	
Daratumumabe 4º ao 8º ciclo	1800mg	D1	SC			21 dias	
Daratumumabe 9º ciclo em diante, até progressão	1800mg	D1	SC			28 dias	

Ref.: Palumbo A. NEJM 2016;375: 754-66 (12)

*Se acima de 75 anos, ou IMC<18 ou DM, poderá realizar dexametasona 20mg D1, D8, D15

DRD - Daratumumabe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo POLLUX)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	40 mg (dose fixa)*	D1, D8, D15, D22	VO			28 dias	Até progressão
Lenalidomida	25mg (dose fixa)	D1 – D21	VO				
Daratumumabe 1º e 2º ciclos	1800mg	D1, D8, D15, D22	SC			28 dias	
Daratumumab 3º ao 6º ciclo	1800mg	D1, D15	SC			28 dias	
Daratumumabe 7º ciclo em diante, até progressão	1800mg	D1	SC			28 dias	

Ref: Dimopoulos NEJM 2016 (13)

*Se acima de 75 anos, ou IMC<18 ou DM, poderá realizar dexametasona 20mg D1, D8, D15

KRD - Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo ASPIRE)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	40 mg (dose fixa)	D1, D8, D15, D22	VO			28 dias	Até progressão
Lenalidomida	25mg (dose fixa)	D1 a D21	VO				
Carfilzomibe	20mg/m ²	D1 e D2				28 dias	NA
1o Ciclo	27mg/m ²	D8, D9, D15, D16	IV				
Carfilzomibe 2º ao 12º ciclo	27mg/m ²	D1, D2; D8, D9; D15, D16	IV			28 dias	11 (2o ao 12o)
Carfilzomibe 13º ao 18º ciclo	27mg/m ²	D1, D2; D15, D16	IV			28 dias	5 (13º ao 18º)

Ref.: Stewart K. NEJM 2015(14)

IRD - Ixazomibe + Lenalidomida + Dexametasona (Estudo TOURMALINE)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	40 mg (dose fixa)	D1, D8, D15, D22	VO			28 dias	Até progressão
Lenalidomida	25mg (dose fixa)	D1 a D21	VO				
Ixazomibe	4mg (dose fixa)	D1, D8, D15	VO				

Ref: Moreau P. NEJM 2016(15)

Daratumumabe + Carfilzomibe + Dexametasona (Estudo CANDOR)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	40 mg (dose fixa)	D1,D8, D15, D22	VO			28 dias	Até progressão
Carfilzomibe	20/56 mg/m ²	D1, D2; D8, D9; D15, D16	IV				
Daratumumabe 1º e 2º ciclos	1800mg	D1, D8, D15, D22	SC			28 dias	
Daratumumab 3º ao 6º ciclos	1800mg	D1, D15	SC			28 dias	
Daratumumabe 7º ciclo em diante, até progressão	1800mg	D1	SC			28 dias	

Ref.: Dimopoulos , Lancet 2020(16)

KD - Carfilzomibe + Dexametasona (Estudo ARROW)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona 1o ao 9o ciclo	40 mg (dose fixa)	D1, D8, D15, D22	VO			28 dias	9
Dexametasona 10o ciclo em diante	40 mg (dose fixa)	D1, D8, D15	VO			28 dias	Até progressão
Carfilzomibe 1o ciclo	20mg/m ² 70mg/m ²	D1 D8, D15	IV		30min	NA	D1
Carfilzomibe 2º ao 11º ciclo	70mg/m ²	D1, D8 e D15	IV		30min	28 dias	Até progressão

Ref: Moreau P et al. The Lancet Oncology, 2018

Elotuzumab, Lenalidomida e Dexametasona (Estudo Eloquent)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	40 mg*	D1, D8, D15, D22	VO			28 dias	
Lenalidomida	25mg	D1 a D21	VO				Até progressão
Elotuzumab 1o e 2o ciclos	10mg/Kg	D1, D8, D15, D22	IV			28 dias	
Elotuzumab 3o ciclo em diante	10mg/Kg	D1, D15	IV			28 dias	

Ref: Lonial S NEJM 2015;375: 621-31 (18); Dimopoulos et al. Blood Cancer Journal (2020) (17)

*Se acima de 75 anos, ou IMC<18 ou DM, poderá realizar dexametasona 20mg D1, D8, D15, D22

Isatuximabe + Carfilzomib + Dexametasona (Estudo IKEMA)

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Dexametasona	20 mg (dose fixa)	D1, D2; D8, D9; D15, D16; D22, D23	VO			28 dias	
Carfilzomibe	20mg/m ²	D1, D2;	IV				Até progressão
	56 mg/m ²	D8, D9; D15, D16					
Isatuximabe 1o ciclo	10mg/Kg	D1, D8, D15, D22	IV			Ciclo 1	
Isatuximabe 2º ciclo em diante	10mg/Kg	D1, D15	IV			28 dias	

Ref.: Moreau , Lancet 2021(19)

Referências

- 1.Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
- 2.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(12):e538-48.
- 3.Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019;134(16):1337-45.
- 4.Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38.
- 5.McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.
- 6.Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J. 2020;10(5):53.
- 7.Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-15.
- 8.Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2018;378(6):518-28.
- 9.O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. Br J Haematol. 2018;182(2):222-30.
- 10.Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018;131(3):301-10.
- 11.Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. Haematologica. 2006;91(11):1498-505.
- 12.Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66.
- 13.Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-31.
- 14.Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.
- 15.Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-34.
- 16.Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2020;396(10245):186-97.
- 17.Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, et al. Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. Blood Cancer J. 2020;10(3):35.
- 18.Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(7):621-31.
- 19.Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10292):2361-71.
20. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. Cancer Res. 2004;64:1546-58.
- 21.Petersi M, Went M, Hansson M, Hemminki K, Houlston RS, Nilsson B. Genetic predisposition for multiple myeloma. Leukemia 2020; 34(3):697-708.

Código Documento: CPTW288.1	Elaborador: Janaina Pontes Paulo Campregher Mariana Kerbauy Nelson Hamerschlak Danielle Cristina Ovigli Silva Lopes Ricardo Helman Gabriela Amaral Vieira	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Haggeas S. Fernandes	Data de Elaboração: 02/05/2022	Data de Aprovação: 02/05/2022
---------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--	---