



Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura

An analysis of the characteristics of Multiple Myeloma: literature review

Un análisis de las características del Mieloma Múltiplo: revisión de la literatura

Larissa Lima Torres¹, Rafaella de Almeida Vieira¹, Gabriella de Almeida Vieira¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do Mieloma Múltiplo (MM). **Revisão Bibliográfica:** O MM é uma neoplasia do sistema hematopoiético, classificada como neoplasia de plasmócitos. O MM é caracterizado por uma proliferação anormal de linfócitos B clonais e terminalmente diferenciados. As células malignas estão presentes principalmente na medula óssea, mas também podem ser registradas no sangue periférico e em outros locais extramedulares. A apresentação clínica constitui dor óssea, anemia, hipercalcemia e insuficiência renal. O MM é precedido por uma fase precursora assintomática, a Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (MGUS), que se caracteriza pelo aumento do número de plasmócitos clonais na medula óssea sem lesão de órgão-alvo ou sinais clínicos associados à proliferação de plasmócitos. **Considerações finais:** O MM é a segunda maior causa de malignidade hematológica. Consiste em um câncer de células B maduras definida pela presença de $\geq 10\%$ de plasmócitos clonais na medula óssea (ou plasmocitoma confirmado por biópsia de medula óssea). Além disso, deve ser evidenciado por lesão de órgão-alvo tal qual hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. É uma doença característica de pacientes acima de 60 anos, que afeta mais o sexo masculino e que é na maioria das vezes diagnosticada em fases mais avançadas. Esta ocasiona redução da qualidade de vida, principalmente pela dor óssea e pela fadiga.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo, Hematologia, Neoplasias.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Multiple Myeloma (MM). **Bibliographic Review:** MM is a neoplasm of the hematopoietic system, classified as plasma cell neoplasm. MM is characterized by an abnormal proliferation of clonal and terminally differentiated B lymphocytes. Malignant cells are mainly present in the bone marrow, but they can also be registered in peripheral blood and other extramedullary sites. The clinical presentation is bone pain, anemia, hypercalcemia, and renal failure. MM is preceded by an asymptomatic precursor phase, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS), which is characterized by an increase in the number of clonal plasma cells in the bone marrow without target organ damage or clinical signs associated with plasma cell proliferation. **Final considerations:** MM is the second leading cause of hematologic malignancy. It is a mature B-cell cancer defined by the presence of $\geq 10\%$ clonal plasma cells in the bone marrow (or plasmacytoma confirmed by bone marrow biopsy). In addition, it

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

must be evidenced by target organ damage such as hypercalcemia, renal failure, anemia, and bone lesions. It is a disease characteristic of patients over 60 years of age, which affects more males and is most often diagnosed in more advanced stages. This causes a reduction in the quality of life, mainly due to bone pain and fatigue.

Keywords: Multiple Myeloma, Hematology, Neoplasms.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Mieloma Múltiple (MM). **Revisión bibliográfica:** El MM es una neoplasia del sistema hematopoyético, clasificada como neoplasia de células plasmáticas. El MM se caracteriza por una proliferación anormal de linfocitos B clonales y terminalmente diferenciados. Las células malignas están presentes principalmente en la médula ósea, pero también pueden registrarse en sangre periférica y otros sitios extramedulares. La presentación clínica es dolor óseo, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal. El MM está precedido por una fase precursora asintomática, la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), que se caracteriza por un aumento en el número de células plasmáticas clonales en la médula ósea sin daño a órganos diana ni signos clínicos asociados con la proliferación de células plasmáticas. **Consideraciones finales:** El MM es la segunda causa de malignidad hematológica. Es un cáncer de células B maduras definido por la presencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales en la médula ósea (o plasmocitoma confirmado por biopsia de médula ósea). Además, debe evidenciarse por daño de órgano diana como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas. Es una enfermedad propia de pacientes mayores de 60 años, que afecta más al sexo masculino y se diagnostica con mayor frecuencia en estadios más avanzados. Esto provoca una reducción en la calidad de vida, principalmente debido al dolor óseo y la fatiga.

Palabras clave: Mieloma Múltiple, Hematología, Neoplasias.

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiple (MM) é uma neoplasia do sistema hematopoiético, classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como neoplasia de plasmócitos. No MM, um conjunto complexo de alterações genéticas e epigenéticas leva à transformação neoplásica das células plasmáticas, resultando em seu crescimento descontrolado na medula óssea e secreção de grandes quantidades de anticorpos monoclonais não funcionais (conhecidos como paraproteína ou proteína M) na circulação (SANTOS RSB, et al., 2022, WALLINGTON-BEDDOE CT e MYNOTT RL, 2021).

O MM é caracterizado por uma proliferação anormal de linfócitos B clonais e terminalmente diferenciados. As células plasmáticas malignas estão presentes principalmente na medula óssea, mas também podem ser registradas no sangue periférico e em outros locais extramedulares, especialmente no estágio avançado da doença (BEBNOWSKA D, et al., 2021; CERCHIONE C e MARTINELLI G, 2020).

O MM é responsável por cerca de 10% das malignidades hematológicas, além de representar 1% das neoplasias malignas (MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS e FIRTH J, 2019; COELHO CSF, et al., 2020). Representa aproximadamente 2% das mortes ocasionadas por câncer no mundo (SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019).

No curso do MM, observa-se a superprodução de proteínas monoclonais (proteínas M), que se acumulam no soro e na urina. Essa condição causa a ocorrência de sintomas extensos da doença, incluindo anemia, hipercalcemia e danos nos rins e ossos, bem como imunossupressão (BEBNOWSKA D, et al., 2021). O aumento da reabsorção óssea e a supressão da medula óssea hematopoiética normal resultam nos seguintes sintomas clássicos: anemia, hipercalcemia e osteólise. A produção de paraproteínas também resulta em insuficiência renal (critérios CRAB) (MOSEBACH J, et al., 2019).

Estágios preliminares assintomáticos como Gamopatia Monoclonal de Significância Indeterminada (MGUS). A MGUS é comum na população clinicamente saudável com a prevalência aumentando com a idade (3% entre pessoas ≥ 50 anos e 5% entre pessoas ≥ 70 anos. Estatisticamente, a taxa de progressão no MM sintomático é de 1%/ano no MGUS, mas o tempo individual de progressão é altamente variável (MOSEBACH J, et al., 2019).

Alguns sinais e sintomas são sugestivos de MM como dor óssea, principalmente lombar relacionada com lesões osteolíticas em exame radiológico. Além disso, a presença de proteína monoclonal, fenômeno de Rouleaux no hemograma e aumento da eritrossedimentação com anemia de início insidioso e insuficiência renal (SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019).

O MM é a segunda neoplasia hematológica mais comum. Devido a isso, é essencial o conhecimento acerca da epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento de modo a alterar o atual panorama no qual a maior parte dos diagnósticos é realizado de maneira tardia com a doença já em estágio avançado. O objetivo do estudo foi analisar as características do Mieloma Múltiplo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

O MM é a segunda malignidade hematológica mais comum. É uma neoplasia de células B maduras definida pela presença de $\geq 10\%$ de Plasmócitos Clonais (PCs) na medula óssea (ou plasmocitoma confirmado por biópsia) e pela evidência de lesão de órgão-alvo (hipercalcemia, insuficiência, anemia, lesões ósseas) causadas pelo distúrbio do PC (BAFFOUR FI, et al., 2020; BLADÉ J, et al., 2022).

Na atualidade, há um aumento da prevalência mundial de MM que pode ser explicado pela melhor condução dos casos e conhecimento da história natural da doença e suas características, além de melhores recursos laboratoriais. Esse aumento de prevalência também pode ser atribuído ao aumento da expectativa de vida da população e exposição crônica a agentes poluentes (COELHO CSF, et al., 2020).

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estimou a incidência mundial de MM em 160.000 casos e a mortalidade global do mieloma foi de 106.000 pacientes para o ano de 2018 (LUDWIG H, et al., 2020). É importante ressaltar que esta doença afeta principalmente pessoas com mais de 65 anos de idade, no qual a idade média dos pacientes ao diagnóstico é de 70 anos (BEBNOWSKA D, et al., 2021).

O MM é raríssimo antes dos 40 anos; acima de 70% dos pacientes são diagnosticados depois dos 60 anos. Os negros são afetados duas vezes mais que os brancos, e os homens mais do que as mulheres (MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS e FIRTH J, 2019; SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019). É uma doença incurável cuja sobrevida é em média de 3 anos (COELHO CSF, et al., 2020). No Brasil, a idade média de diagnóstico é de 60,5 anos, com a maioria dos pacientes possuindo diagnóstico tardio com a doença avançada. De acordo com a Fundação Internacional de Mieloma Múltiplo são mais de 30.000 pacientes brasileiros em tratamento para MM (SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019).

O mieloma múltiplo é precedido por uma fase precursora assintomática, a MGUS, que se caracteriza pelo aumento do número de plasmócitos clonais na medula óssea sem lesão de órgão-alvo ou sinais clínicos associados à proliferação de plasmócitos. Alguns pacientes apresentam uma fase intermediária conhecida como mieloma múltiplo smoldering (SMM) que se caracteriza por um aumento significativo na proliferação de células plasmáticas, mas sem danos aos órgãos-alvo. A MGUS está presente em cerca de 3% da população geral com 50 anos ou mais e progride para MM evidente a uma taxa de cerca de 1% ao ano (BLADÉ J, et al., 2022; MARINAC CR, et al., 2020).

A progressão para MM ativo é anunciada pela evidência de lesão de órgão-alvo, incluindo hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas destrutivas em radiografias, Tomografia Computadorizada (TC) ou tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) (critérios CRAB) ou biomarcadores específicos. Isso inclui alta proporção de cadeias leves livres séricas (razão de cadeias leves livres envolvidas para não envolvidas ≥ 100), uma alta proporção de plasmócitos na medula óssea ($\geq 60\%$ de plasmócitos) ou a presença de mais de uma lesão na medula óssea > 5 mm de tamanho detectado por Ressonância Magnética (RM) (BAFFOUR FI, et al., 2020).

Patogênese

A patogênese molecular abrange múltiplos processos: primeiramente ocorre a aquisição da translocação, a qual envolve o locus de umas das cadeias da imunoglobulina, de forma a originar um

pequeno clone. Com o passar dos anos, haverá alterações cromossômicas adicionais que estão relacionadas a fatores ambientais e intrínsecos que estão associadas à ativação de oncogenes e à proliferação de células neoplásicas, o que desencadeia clinicamente o MM. Entre as diversas alterações cromossômicas, há predomínio das deleções 13q14, deleções 17p13 e anormalidade 11q (SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019; CASTANEDA O e BAZ R, 2019).

Apresentação Clínica

A apresentação clínica da doença constitui dor óssea e fraturas patológicas, a qual está relacionada à destruição óssea. A doença óssea é resultado da multiplicação das células na medula óssea, pela ativação dos osteoclastos e redução de osteoblastos. A dor óssea em geral está localizada em ossos longos, costelas, crânio e pelve, estando presente em cerca de 58% dos pacientes (RAJKUMAR SV, 2019; SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019; KUMAR SK, et al., 2017).

A dor óssea demonstra atividade plena da doença, além de mostrar um estágio clínico mais avançado, sendo responsável por incremento da morbimortalidade. O diagnóstico, geralmente tardio, afeta negativamente na qualidade de vida do portador de MM, devido ao acometimento, na maioria das vezes, da coluna vertebral, com prejuízo da função mecânica. As fraturas patológicas ocasionadas por lesões líticas acometem cerca de 26 a 34% dos pacientes, podendo ocasionar compressão medular e déficits neurológicos severos (perda sensorial e/ou motora) (COELHO CSF, et al., 2020; SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019; KUMAR SK, et al., 2017).

A hipercalcemia provocada em decorrência das lesões líticas causa náuseas, cansaço e sede. O acometimento renal, com decréscimo na depuração da creatinina, costuma ocorrer em cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico de MM e decorre da hipercalcemia, deposição de cadeia leve, drogas anti-inflamatórias não esteróides, anemia e infecções. Há, também, sangramento anormal devido à disfunção plaquetária (RASCHE L, et al., 2020; KUMAR SK, et al., 2017). Além disso, são sintomas comuns a anemia em decorrência da insuficiência da medula óssea. Nesse contexto, sintomas inespecíficos como anorexia, fadiga, perda de peso, febre e sonolência são bastante frequentes, acometendo até 32% dos pacientes, geralmente atribuídos à anemia (MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS e FIRTH J, 2019; KUMAR SK, et al., 2017). Infecções recorrentes também são características da MM devido a imunoparesia. Infecções de forma recorrente por bactérias encapsuladas, principalmente respiratórias, podem ocorrer devido à alteração na resposta imune humoral e leucopenia, podendo levar à sepse. Os locais mais comuns de infecção são o trato urinário (31%), respiratório (29%) e corrente sanguínea (12%) (MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS e FIRTH J, 2019; SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019).

Exames laboratoriais e radiográficos

Exames iniciais incluem hemograma com plaquetas, velocidade de hemossedimentação, viscosidade plasmática, função renal (ureia, creatinina), eletrólitos (cálcio) e albumina. A eletroforese de proteínas séricas e urinárias e quantificação de imunoglobulinas séricas pode demonstrar um pico monoclonal e hipergamaglobulinemia, achados sugestivos de neoplasias plasmocitárias. Locais de dor óssea devem ser radiografados (RAJKUMAR SV, 2016). O hemograma completo pode revelar anemia normocrômica e normocítica sem sinais de regeneração, neutropenia e trombocitopenia leve. A agregação excessiva dos eritrócitos (roleaux) é observada em lâmina. A Velocidade de Hemossedimentação (VHS) é aumentada (a carga positiva da proteína neutraliza a carga negativa do ácido siálico na membrana eritrocitária, reduzindo sua tendência natural de se repelirem e fazendo com que as células caiam mais rapidamente em uma coluna) (MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS e FIRTH J, 2019; SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019).

A bioquímica pode mostrar cálcio elevado (geralmente com uma fosfatase alcalina normal) e insuficiência renal. A eletroforese sérica pode demonstrar uma proteína monoclonal. Esta é uma imunoglobulina IgG ou IgA na maioria dos casos, mas pode ser qualquer classe de Ig. Níveis reduzidos de imunoglobulinas normais são de suporte. O excesso de cadeias leves livres de soro, seja kappa ou lambda, pode ser demonstrado no soro (às vezes o clone de plasmócitos está produzindo apenas cadeias leves). O

diagnóstico de mieloma depende da demonstração de células plasmáticas aumentadas (> 10%) na medula óssea (RAJKUMAR SV, 2019; MOSEBACH J, et al., 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico do MM requer a presença de: um ou mais eventos definidores de mieloma, além de 10% ou mais de células plasmocitárias monoclonais na biópsia de medula óssea ou um plasmocitoma provado por biópsia. Os eventos definidores de mieloma consistem em hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões osteolíticas. Além disso, deve-se ter alteração em três biomarcadores específicos (60% ou mais de células plasmocitárias na biópsia de medula óssea, razão de cadeias leves livres séricas maior ou igual a 100 e duas ou mais ou mais de uma lesão focal > 5 mm em imagens de ressonância nuclear magnética de esqueleto) (MINNIE AS e HILL GR, 2020; RAJKUMAR SV e KUMAR S, 2020).

O diagnóstico é estabelecido através do aspirado e biópsia de medula óssea com imunofenotipagem para células plasmocitárias e sua quantificação. Além disso, a imunofixação das proteínas séricas e urinárias pode demonstrar a presença de proteína M, e a radiografia de ossos longos e axiais pode demonstrar a presença de lesões osteolíticas compatíveis com diagnóstico de mieloma múltiplo (RAJKUMAR SV, 2019; MOSEBACH J, et al., 2019).

A Imunofenotipagem é capaz de evidenciar células com alta expressão de CD38 e CD56. Ao conhecer as características imunofenotípicas e das células é possível identificar plasmócitos normais, do mieloma múltiplo, da leucemia plasmocitária primária e da MGUS e diferenciando-os (SALEMA CLZ e CARVALHO C, 2019).

Doença extramedular no Mieloma Múltiplo

Enquanto a proliferação de PCs é restrita à medula óssea na maioria dos pacientes com MM, um subgrupo desenvolve plasmocitomas de tecidos moles, em que PCs clonais escapam e são encontrados fora da medula óssea (BLADÉ J, et al., 2022; BANSAL R, et al., 2021).

A presença de plasmocitomas de partes moles representa uma forma agressiva de MM, caracterizada pela capacidade de um clone e/ou subclone de prosperar e crescer independentemente do microambiente da medula óssea. Isso está ligado a características genéticas de alto risco, aumento da proliferação, evasão de apoptose e resistência a terapias (BLADÉ J, et al., 2022; SEVCIKOVA S, et al., 2019).

Existem três maneiras principais pelas quais os plasmocitomas de tecidos moles podem se desenvolver em pacientes com MM: (a) crescimento direto de tumores esqueléticos após ruptura do osso cortical; (b) crescimento em órgãos ou tecidos moles após disseminação hematogênica sem contato com estruturas ósseas; e (c) raramente, crescimento desencadeado por procedimentos invasivos (BLADÉ J, et al., 2022; SEVCIKOVA S, et al., 2019).

O envolvimento extramedular ou doença extramedular (EMD) acomete mais a pele/músculo (24%), pleura (12%), linfonodos (10%), fígado (9%) e sistema nervoso central (SNC) (6%). A Sobrevida Global (SG) em cinco anos foi de 63% em pacientes com plasmocitomas relacionados ao osso, 63% em pacientes com EMD e 80% em pacientes sem plasmocitomas ao diagnóstico. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 47% nos pacientes que apresentavam plasmocitomas ósseos, 35% nos pacientes com EMD e 54% nos pacientes com MM que não apresentavam plasmocitomas (SEVCIKOVA S, et al., 2019).

Juntamente com o exame de rotina do mieloma, o EMD requer uma biópsia do tumor para imunohistoquímica, além de uma biópsia de medula óssea (MO) para avaliar a morfologia do PC e o grau de infiltração total do PC. Os pacientes que desenvolvem envolvimento extramedular durante o curso da doença têm níveis significativamente mais baixos de proteína M sérica e hemoglobina e níveis significativamente mais altos de Lactato Desidrogenase (LDH) do que aqueles que apresentam EMD no diagnóstico. Usando técnicas de imagem sensíveis, incluindo ressonância magnética e PET/CT, a EMD pode ser encontrada em até 30% dos pacientes com MM ao longo do curso geral da doença (BANSAL R, et al., 2021).

Tratamento

Vários fármacos têm demonstrado atividade no MM e estão disponíveis para uso clínico. Como resultado, existem inúmeros esquemas que utilizam dois ou mais desses medicamentos ativos disponíveis para o tratamento do MM em vários contextos. As principais classes incluem agentes alquilantes (Melfalano, Ciclofosfamida), corticosteroides (Dexametasona, Prednisona), drogas imunomoduladoras (Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida) e inibidores de proteassoma (Bortezomibe, Carfilzomibe, Ixazomibe) (RAJKUMAR SV e KUMAR S, 2020; RASCHE L, et al., 2020).

O tratamento quimioterápico, em combinação com esteróides, é a base do tratamento em pacientes recém-diagnosticados. Muitos novos tratamentos foram desenvolvidos nos últimos 10 a 15 anos, incluindo Talidomida, Lenalidomida e Bortezomibe. As toxicidades dessas drogas incluem eventos tromboembólicos e neuropatia periférica. Esses regimes podem ser administrados como terapia pulsada (ou seja, repetidos em intervalos de tempo regulares), oralmente ou como injeções subcutâneas. As taxas de resposta são altas: alguns pacientes entram em remissão completa, mas a maioria entra em uma "fase de platô" com uma paraproteína mais baixa, mas estável (MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS e FIRTH J, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O MM é a segunda maior causa de malignidade hematológica. Consiste em um câncer de células B maduras definida pela presença de $\geq 10\%$ de plasmócitos clonais na medula óssea (ou plasmocitoma confirmado por biópsia de medula óssea). Além disso, deve ser evidenciado por lesão de órgão-alvo tal qual hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. É uma doença característica de pacientes acima de 60 anos, que afeta mais o sexo masculino e que é na maioria das vezes diagnosticada em fases mais avançadas. Esta ocasiona redução da qualidade de vida, principalmente pela dor óssea e pela fadiga.

REFERÊNCIAS

1. BAFFOUR FI, et al. Role of imaging in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2020; 95(8): 966-977.
2. BANSAL R, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J.*, 2021; 11(9): 161.
3. BEBNOWSKA D, et al. Immunological Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(7): 3587.
4. BLADÉ J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J*, 2022; 12(3): 45.
5. CASTANEDA O, BAZ R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Med Acad*, 2019; 48(1): 57-67.
6. CERCHIONE C, MARTINELLI G. Multiple myeloma in 2020: state of the art. *Panminerva Med*, 2020; 62(4): 191-192.
7. COELHO CSF, et al. Relato de caso: mieloma múltiplo diagnosticado em paciente jovem e com eletroforese de proteínas normal. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2020; 11: e3420.
8. KUMAR SK, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim*, 2017; 3: 17046.
9. LUDWIG H, et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist*, 2020; 25(9): e1406-e1413.
10. MEDICAL MASTERCLASS CONTRIBUTORS, FIRTH J. Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*, 2019; 19(1): 58-60.
11. MARINAC CR, et al. Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2020; 10(2): 19.
12. MINNIE SA, HILL GR. Immunotherapy of multiple myeloma. *J Clin Invest*, 2020; 130(4): 1565-1575.
13. MOSEBACH J, et al. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging. *Rofo*, 2019; 191(11): 998-1009.
14. RAJKUMAR SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.*, 2019; 37(1): 62-65.
15. RAJKUMAR SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2016; 91(7): 719-34.
16. RAJKUMAR SV, KUMAR S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*, 2020; 10(9): 94.
17. RASCHE L, et al. What is the future of immunotherapy in multiple myeloma? *Blood*, 2020; 136(22): 2491-2497.
18. SALEMA CLZ, CARVALHO C. Diagnósticos, Tratamentos e Prognósticos do Mieloma Múltiplo. *Rev Ciên Saúde*, 2019; 4(1): 1-9.
19. SANTOS RSB, et al. Mieloma múltiplo diagnosticado em paciente de um hemocentro do nordeste brasileiro: estudo de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(2): e9733.
20. SEVCIKOVA S, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. *Blood Rev*, 2019; 36: 32-39.
21. WALLINGTON-BEDDOE CT, MYNOTT RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*, 2021; 14(1): 151.