TERAPIA EM ALVO NO MIELOMA MÚLTIPLO E SUA IMPORTÂNCIA

Bianca Fukuoka, Caroline Tarrone, Daniele Uehara, Giovanna Barbosa, Heitor de Oliveira, Marcelo de Cássio Barreto de Oliveira

RESUMO O Mieloma Múltiplo é um tumor maligno de células plasmáticas clonais no microambiente medular, que pode provocar, muitas vezes, secreção de imunoglobulinas monoclonais, dores nos ossos, problemas nos rins, anemia, hipercalcemia e infecções. A doença pode ser tratada com o uso de anticorpos monoclonais, que são anticorpos específicos produzidos em laboratório que agem como anticorpos naturais humanos. O objetivo do estudo foi refletir sobre a terapia com uso de anticorpos monoclonais, em casos de mieloma múltiplo. A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica, com busca em sites oficiais, como Scielo, Medline, Pubmed e Lilacs. Conclui-se que o avanço tecnológico de anticorpos monoclonais representou um marco na terapia e diagnóstico de doenças, especialmente pela capacidade de tratar os casos de mieloma múltiplos. Os resultados comprovam que os anticorpos monoclonais são instrumentos clínicos que podem ser usados de forma isolada ou combinadas com fármacos, sendo atualmente uma das mais efetivas opções no tratamento do Mieloma Múltiplo, sendo os únicos empecilhos o seu alto custo e problemas de processos alérgicos desencadeados e a maior susceptibilidade dos pacientes a infecções virais.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo, anticorpos monoclonais, terapia em alvo, mABs, Bence Jones.

ABSTRACT Multiple Myeloma is a malignant tumor of clonal plasma cells in the medullary microenvironment, which can often cause the secretion of monoclonal immunoglobulins, bone pain, kidney problems, anemia, hypercalcemia and infections. The disease can be treated with the use of monoclonal antibodies, which are specific antibodies produced in a laboratory that act like natural human antibodies. The aim of the study was to reflect on therapy using monoclonal antibodies in cases of multiple myeloma. The methodology used was the bibliographic review, with a search on official websites, such as Scielo, Medline, Pubmed and Lilacs. It is concluded that the technological advance of monoclonal antibodies represented a milestone in the therapy and diagnosis of diseases, especially for the ability to treat multiple myeloma cases. The results prove

that monoclonal antibodies are clinical instruments that can be used alone or in combination with drugs, being currently one of the most effective options in the treatment of Multiple Myeloma, the only obstacles being its high cost and problems of allergic processes triggered and increased susceptibility of patients to viral infections.

Keywords: Multiple myeloma, monoclonal antibodies, targeted therapy, mABs, Bence Jones.

1 INTRODUÇÃO

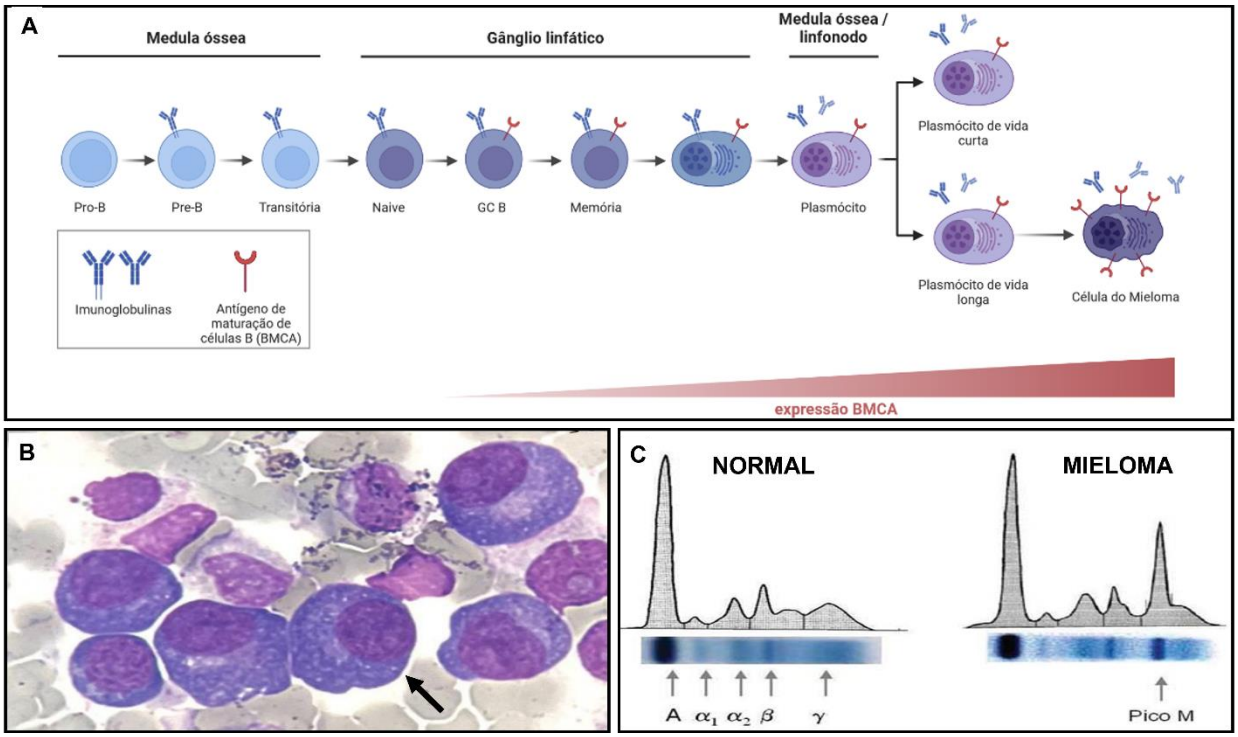
O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença neoplásica que tem como característica a proliferação irregular de plasmócitos (células B ativadas) na medula óssea, provocando muitas vezes um pico monoclonal de imunoglobulina sérica, comprometendo os ossos e ocasionando lesões renais, devido a formação de imunocomplexos, conforme observado na figura 1 (KRISHNAN et al., 2016). Uma das principais problemáticas do MM é comprometimento do sistema ósseo, envolvendo na maioria dos casos as vértebras, o esterno, costelas, a pélvis e o fêmur, acarretando ao paciente muita dor e desconforto que podem ser avaliados através de ressonância magnética (RM) onde é possível verificar quais foram as lesões osteolíticas decorreram da doença (RAJKUMAR, 2018).

O MM é responsável por quase 2% de todos os carcinomas, sua incidência costuma se dar entre as idades de 65 e 74 anos, na média de 69 anos, apresenta célere disposição em homens, sendo duas vezes mais comum em pessoas afro-americanas, se comparadas a pessoas de pele branca. (KUMAR et al., 2019). Cerca de 10-15% dos pacientes acometidos por essa doença conseguem ultrapassar a sobrevida esperada de aproximadamente 2 anos, em comparação com a população total (DIMOPOULOS et al., 2016).

Um dos exames fundamentais para a análise do MM é o mielograma de medula óssea, que, conforme o *International Myeloma Working Group* (IMWG) (2019) determina que, a quantidade superior a 10% de plasmócitos neoplásicos existentes na medula, sugere o diagnóstico desta neoplasia, consistentes em 3 biomarcadores específicos: plasmócitos clonais de medula óssea -60%, razão de cadeia leve livre (FLC) sérica -100 (desde que nível de FLC envolvido é -100 mg/L), e mais de uma lesão focal na RM. (RAJKUMAR, 2018).

Diversas combinações de drogas estão sendo empregadas na terapia do MM, entre eles tratamentos baseados em inibidores de proteassoma, como o bortezomib, e imunomoduladores, assim como talidomida ou lenalidomida, são combinados com corticosteroides, agentes alquilantes e anticorpos monoclonais (MOREAU et al., 2021). Nesse contexto os anticorpos são relevantes instrumentos usados em estudos biomédicos, em testes de diagnóstico, assim como para o tratamento de doenças infecciosas e câncer. (RAJKUMAR, 2018). Sabe-se que, inicialmente seu uso em terapias era restrito devido à não possibilidade de serem fabricados em larga escala. Somente nos anos 70, que foi desenvolvido um método que derivou na técnica de triagem de anticorpos com especificidade delineada em forma clonal, designados anticorpos monoclonais. Esse procedimento permitiu a produção de quantidades praticamente infinitas de moléculas de anticorpos exclusivos contra um antígeno específico, trazendo evolução para a imunologia. (DIMOPOULOS et al., 2016).

Figura 1 – Características fisiopatológicas do Mieloma Múltiplo. (A) No MM ocorre uma proliferação descontrolada dos plasmócitos sem estímulo antigênico, resultando na proliferação exacerbada e hiperprodução de anticorpos, denominados de proteína M. (B) Esfregaço de medula óssea corado pelo método *May-Grünwald-Giemsa* evidenciando plasmocitose (setas pretas) presente no mieloma múltiplo. (C) Eletroforese de proteínas com aumento de banda gama, o MM apresenta-se como uma gamopatia monoclonal.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores baseado em BOTTINI, 2007.

Na sociedade contemporânea, a técnica de produção de anticorpos monoclonais é vastamente divulgada, mas, ainda é um procedimento de alto custo e muito trabalhoso.

Do começo até o final da experiência, o procedimento solicita, em média, 3 a 4 meses de trabalho consecutivo. Ainda há pouco conhecimento sobre a biologia das células de plasmocitomas murinos, mesmo frente a seu relevante desempenho na formação de hibridoma secretores de anticorpos monoclonais (VIDAL, 2018).

Essa opção de tratamento vem chamando a atenção devido ao “baixo” risco dos efeitos colaterais, uma vez que as células B que apresentam seus marcadores proteicos (antígenos) ligados aos anticorpos monoclonais sofrem um fenômeno de autodestruição. A replicação das células neoplásicas também sofre uma diminuição devido a interação com os anticorpos monoclonais. Nota-se também que após a ligação entre anticorpos monoclonais com os marcados das células do mieloma, ocorre o envio de sinais para o sistema imunitário desencadeando a destruição de células cancerosas. Mostrando assim ser um tratamento revolucionário por promover um ataque seletivo apenas as células desejadas (MINNIE et. al., 2020; YANG et al., 2020) .

2 OBJETIVO

O objetivo do estudo foi refletir sobre a terapia com uso de anticorpos monoclonais, em casos de mieloma múltiplo. Os objetivos específicos são: apresentar a concepção de mieloma múltiplo; identificar como se dá a terapia do MM através de anticorpos monoclonais, e verificar quais os avanços obtidos na sociedade contemporânea, para o tratamento do MM. Tal estudo justifica-se pela necessidade de compreender o mecanismo dos anticorpos monoclonais diante das células tumorais, no caso do MM, compreender o estado atual da terapia, suas contraindicações decorrências adversas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada através de buscas em artigos publicados e disponíveis nas bases de dados eletrônicos Scielo (Scientific Eletronic Library Online) (https://www.scielo.br/), LILACS (Literatura Latino-América e do Caribe em Ciências da Saúde) (https://lilacs.bvsalud.org/), Pubmed (National Library of Medicine) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) e Medline (https://bvsalud.org/). Os descritores das buscas foram retirados dos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS

(https://decs.bvsalud.org/). Foram utilizados os descritores: Anticorpos monoclonais; Oncologia, Tratamentos, Mieloma Múltiplo, Terapia em Alvo e CAR T-cell.

Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram: ter no título do trabalho ou no resumo os descritores citados acima; àqueles publicados no período de 2004 a 2022; com livre acesso na Internet; produção textual completa em língua portuguesa ou inglesa. Como critério de Exclusão foram preteridos os artigos publicados antes de 2014, que não tinham em seu título ou resumo os descritores; que não oferecessem informação precisa sobre a metodologia empregada e/ou resultados obtidos, artigos incompletos e que não estavam disponíveis de forma gratuita na internet.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como descrito anteriormente o mieloma múltiplo (MM) consistem em uma neoplasia que acomete os plasmócitos, culminando na hiperprodução de imunoglobulinas monoclonais. O mieloma múltiplo pode causar danos osteolíticos focais, lesão óssea genérica e elevação da rotatividade do osso, incitando os osteoclastos, que são responsáveis pela reabsorção óssea, e bloqueando os osteoblastos, que têm papel importante na composição das células que formam o osso (STEVENSON et al., 2014).

O MM pode ser diagnosticado com auxílio de alguns exames bioquímicos, um deles é a pesquisa de proteína de Bence Jones, também denominada de proteína M. No século 19, o médico inglês Henry Bence Jones descobriu a proteína de Bence Jones, quando estava analisando uma mostra de urina de um paciente com sinais de fragilidade óssea (SEKINE, 2018). A proteína de Bence Jones consiste em parte de imunoglobulinas monoclonais formadas pelas unidades kappa e a lambda, tratando-se da cadeia leve da imunoglobulina monoclonal. Estas proteínas têm relevante importância na análise e prognóstico do MM, já que os pacientes produzem várias cadeias leves livres, que não formam uma imunoglobulina ilesa e adequada, extrapolando no soro a quantidade habitual e igualmente, sendo filtradas nos glomérulos e, logo, aparecendo na urina (LONG et al., 2019).

O agravo nos rins acontece porque ocorre produção excessiva de cadeias leves de imunoglobulinas por parte dos plasmócitos neoplásicos, que interagem de forma direta com os túbulos e glomérulo do néfron, bloqueando o fluxo glomerular, levando a

processos inflamatórios, produzindo atrofia e fibrose tubular, entre outras sequelas afetam o funcionamento do rim na filtração, reabsorção, secreção e formação da urina (DIMOPOULOS et al., 2016).

Outras alterações laboratoriais incluem a osteoporose difusa, hipercalcemia, anemia resultado de insuficiência renal ou inibição da medula óssea. Em alguns casos a anemia pode ser resultado de deficiência de ferro ou vitamina B12. O diagnóstico de MM inclui alterações no hemograma com leucócito diminuídos, plaquetas diminuídas e presença de alto grau de formação de hemácias em *roleaux*. Bioquímica apresenta valores aumentados imunoglobulinas IgA e IgG em soro, aumento da ureia em creatina séricas em caso de lesão renal, proteinúria e hipercalcemia. Alguns critérios diagnósticos precisão ser seguido para o correto diagnóstico do MM e podem ser observados na tabela1 (DURIE, 2017; PIRES et al., 2000; HERRERA, 2009; SILVA et al., 2009; ZETTER; KABIR; REYNOLDS, 2020).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico em Mieloma Múltiplo

	Critérios maiores
1	Plasmocitoma em biópsia de tecido.
2	Plasmocitose na medula óssea maior que 30%.
3	Pico monoclonal de imunoglobulina na eletroforese de proteínas séricas com IgG maior que 3,5g/dL ou IgA maior que 2,0g/dL; excreção de cadeia leve kappa ou lambda maior que 1,0g/dL em urina de 24 horas.
	Critérios menores
a	Plasmocitose na medula óssea entre 10% e 30%
b	Pico monoclonal de imunoglobulina em níveis inferiores aos citados
c	Lesões osteolíticas
d	Diminuição dos níveis das imunoglobulinas não envolvidas (IgM menor que 50mg/dL, IgA menor que 100mg/dL,ou IgG menor que 600mg/dL)
	Qualquer uma das associações abaixo confirma o diagnóstico
	1- Dois critérios maiores; 2- Critério maior 1 associado a um critério menor b, c ou d; 3- Critério maior 3 associados a um critério menor a ou c; 4- Três critérios menores (a, b e c, ou a, b e d)

Fonte: Durie (2017)

Em relação a epidemiologia do MM, segundo o relatório do Instituto Nacional de Câncer – INCA, no território brasileiro, entre os anos de 2018 e 2019, houve em média seis mil novos casos de câncer, sendo que as regiões mais afetadas foram a sul e sudeste, com mais de 70% dos casos dessa doença. Em relação ao MM, estima-se que entre 6 e 8 pessoas a cada 100.000 habitantes exibiram a doença no ano de 2016 nos Estados Unidos, com maior incidência em pessoas idosas acima de 65 anos, alterando entre 45 casos em homens e 28 casos em mulheres, a cada 100.000 habitantes.

Segundo informações obtidas através da vigilância epidemiológica do sistema único de saúde do Brasil, o mieloma múltiplo acarretou 3.223 óbitos, em 2017 (SEER, 2019).

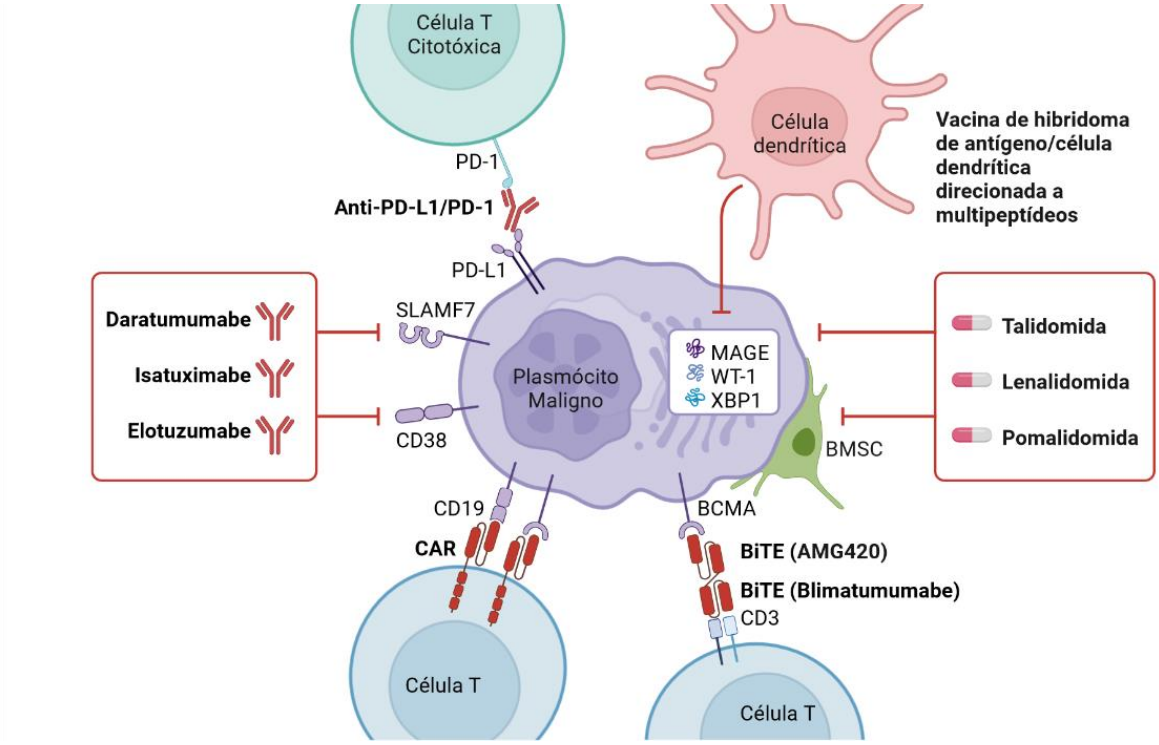
O MM é uma doença que não tem cura, porém o seu tratamento possibilita que haja certa longevidade e qualidade de vida para os pacientes, realizado através da combinação de medidas de suporte e quimioterapia, garantindo assim uma expectativa média de mais de 10 anos de vida. A terapia é iniciada após a manifestação dos sintomas que apresentam lesões orgânicas, já que não foi percebido melhoras quando começam terapia em pacientes sem sintomas. Embora seja uma doença incurável, conhecer a patogênese contribui e aumenta a possibilidade do desenvolvimento de novos procedimentos e novas drogas antimieloma, sendo que estas drogas alteram o percurso natural do MM e proporcionam ao paciente uma sobrevida maior (SEKINE, 2018).

Fassio (2017), afirmou que, para que o tratamento seja eficaz cada paciente necessita em consulta médica delinear um plano estratégico que considere a idade, fragilidade, estágio da doença, situação renal, apresentação de outras alterações orgânicas e prioridade pessoal. A terapia pode estabilizar pelo maior tempo admissível a doença, um dos padrões ambicionados é a elegibilidade ao transplante autogênico de células tronco hematopoiéticas (TCPH). Os pacientes hábeis ao TCPH passam por tratamento mais invasivo até a aquisição de resposta máxima anterior ao transplante. Já os pacientes não hábeis costumam ser tratados de forma menos invasiva e com maior tempo ou somente passam por tratamentos que trazem um suporte aos sintomas (DURIE, 2017). Vários tratamentos podem ser usados no caso de MM, dentre eles a quimioterapia, os corticosteroides, os agentes imunomoduladores, os inibidores do proteassoma, os inibidores de histona-desacetilase e os anticorpos monoclonais (FERREIRA, 2017).

A terapia com anticorpos monoclonais (mABs) têm sido recomendadas como método inovador para o tratamento de vários tipos de câncer, em razão de serem adequados para eliminar de forma seletiva as células tumorais, ou seja, os mABs são considerados de suma importância para o tratamento e diagnóstico do MM, por causa da sua especificidade ao antígeno, no caso antígenos específicos presentes no plasmócito neoplásico (SILVA et al., 2009; PADALA et al., 2021; VIDAL, 2018). Os principais mABs são o daratumumabe, isatuximabe, elontuzumabe e blimatumumabe. Esse mABs se ligam a alvos específicos e induzem a lise através da ativação de respostas imunes mais específicas. Em conjunto novas formas utilizando células T (*CAR*

T-cell) e dendríticas que reconhecem antígenos específicos têm sido pesquisados para o combate ao MM. Além disso, medicamentos como a talidomida, lenalidomida, pomalidomia também são opções para o tratamento em alvo do mieloma, sendo administrados em conjunto com os mABs. A figura 2 apresentam os componentes mais atuais utilizados no tratamento de alvo do MM (NTANASIS-STATHOPOULOS; GAVRIATOPOULOU; TERPOS, 2020; YANG et al., 2020; VAN DE DONK; PAWLYN; YONG, 2021)

Figura 2 – Tratamento em alvo no Mieloma Múltiplo. No tratamento em alvo anticorpos monoclonais são utilizados anticorpos contra antígenos específicos presentes na célula neoplásica, principalmente o CD38. Os anticorpos estimulam as respostas imunes contra a célula neoplásica eliminando-a. Outras estratégias incluem o uso de células imunes modificadas que reconhecem antígenos específicos nos plasmócitos.



Fonte: Próprios autores baseado e modificado de NTANASIS-STATHOPOULOS; GAVRIATOPOULOU; TERPOS, 2020.

Nota-se que há pontos negativos no uso dos anticorpos monoclonais, como por exemplo, o alto valor de venda dessas medicações usadas na terapia. Assim a relação de custo-efetividade do tratamento ainda deve ser considerada. Há na sociedade, ampla transação dos preços com o fabricador, visando possibilitar o acesso ao medicamento às pacientes do SUS (BRASIL, 2017). Conforme a Organização Mundial da Saúde, os valores dos anticorpos monoclonais para câncer aumentaram muito nessas últimas décadas, mesmo que não haja essencialmente a relação com a ampliação expressiva

na sobrevida dos pacientes. Nos Estados Unidos, no ano de 2008, a terapia de 18 semanas de um único paciente com o mAB cetuximabe custava quase 80 mil dólares, assim como a terapia com o bevacizumabe, que custava aproximadamente 90 mil dólares (WHO, 2015).

Soma-se a esse cenário ainda a necessidade de solução de alguns problemas na administração dos MABs, como desencadeamento de processos alérgicos, aumento da sensibilidade a infecções virais ou reativações como herpes-zoster, entre outros (COOK; MORRIS, 2020; GULLA; ANDERSON, 2020).

5 CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia que tem como característica a proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea, provocando, na maioria das vezes, um pico monoclonal de imunoglobulina sérica, sendo uma marca característica desta doença. A tecnologia de anticorpos monoclonais representou um marco no tratamento e diagnóstico de doenças, principalmente por sua capacidade de se tratar um alvo específico.

O tratamento em alvo do mieloma múltiplo é uma excelente alternativa devido a sua especificidade e capacidade, contudo seus custos ainda são o maior empecilho para seu emprego em larga escala, aliado a problemas como sensibilidade e suscetibilidade a infecções.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular.** 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

BAYER, Virginia. **An Overview of Monoclonal Antibodies**. Semin Oncol Nurs. 2019;35(5):150927. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.006

BOTTINI, P. V. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal Laboratory tests for evaluating the M-component. Bottini PV **Rev. bras. hematol. hemoter.** [s.l: s.n.].

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel**. Relatório de recomendação. Dezembro / 2017.

COOK, G.; MORRIS, C. T. C. M. Evolution or revolution in multiple myeloma therapy and the role of the UK. **British Journal of Haematology**, v. 191, n. 4, p. 542–551, 2020.

DIMOPOULOS, M. A. et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. **American Society of Clinical Oncology**. **J Clin Oncol**, v.34, p.1544-1557, 2016.

DURIE, B. G.M. **Revisão Concisa da Doença e Opções de Tratamento. Edição 2017**. São Paulo. Publicação da International Myeloma Foundation Latin America, 2017.

FASSIO RCC, CASTILLO JMD. Aplicação da Ecocardiografia na Detecção Precoce de Cardiotoxicidade por Quimioterapia. **Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc**. 2017;30(1):8-12.

GULLA, A.; ANDERSON, K. C. Multiple myeloma: The (r)evolution of current therapy and a glance into the future. **Haematologica**, v. 105, n. 10, p. 2358–2367, 2020.

HERRERA, G. A. Renal lesions associated with plasma cell dyscrasias: practical approach to diagnosis, new concepts, and challenges. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 133, n. 2, p. 249–267, 2009.

KRISHNAN, S. R., JAISWAL, R., BROWN, R. D., LUK, F., BEBAWY, M. Multiple myeloma and persistence of drug resistance in the age of novel drugs. **International Journal of Oncology**, v. 49, p. 33-50, 2016.

LONG, S. *et al*. **Nanoporous silica coupled MALDI-TOF MS detection of Bence-Jones proteins in human urine for diagnosis of multiple myeloma**. Talanta, v. 200, p. 288–292, 2019.

MINNIE, S. ;; HILL, R. Immunotherapy of multiple myeloma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 4, p. 1565–1575, 2020.

MOREAU, P. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lanceta. 2021 ;397(10292):2361-2371.

NTANASIS-STATHOPOULOS, I.; GAVRIATOPOULOU, M.; TERPOS, E. Antibody therapies for multiple myeloma. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 20, n. 3, p. 295–303, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1717464>.

PADALA, S. A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. **Medical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 3, 2021.

PIRES, R. M. E. et al. Mieloma múltiplo com pico monoclonal na fraçäo beta TT - Multiple myeloma with a monoclonal peak at beta-globulin fraction: case report. **Rev. ciênc. méd., (Campinas)**, v. 9, n. 3, p. 129–133, 2000. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-285732>.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosos, risk-stratification, and management. **Wiley Periodicals, Inc. Am J Hematol**.; v. 93, p.1091–1110, 2018.

SEER. **Surveillance, Epidemiology, and End Results** *program* (SEER) 2019. Disponível em: https://seer.cancer.gov/explorer/application.php. Acesso em: 20 set. 2022.

SEKINE, Leo. **Protocolos de terapia de indução em pacientes portadores de mieloma múltiplo em primeira linha de tratamento: revisão sistemática e metanálise por mixed treatment comparison,** 2018. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2018.

SILVA, R. O. P. e. et al. Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 63–68, 2009

SOUZA, D. A. F. *et al.* Multiple myeloma with cutaneous plasmocytomas. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(5):581-585, set./out. 2004.

STEVENSON, J. D.; WALL, C.; PATEL, A.; LIM, J. Multiple myeloma: a review, **Elsevier**, Orthopaedics and Trauma, v. 28(3), 2014.

VAN DE DONK, N. W. C. J.; PAWLYN, C.; YONG, K. L. Multiple myeloma. **The Lancet**, v. 397, n. 10272, p. 410–427, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5>.

VIDAL, T.J. *et al.* O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cad. Saúde Pública** 2018; 34(12):e00010918.

WHO. Regional Office for Europe. **Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for colaboration and research**. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.

YANG, Y. et al. Emerging agents and regimens for multiple myeloma. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 13, n. 1, 2020.

ZETTER, D. R.; KABIR, T.; REYNOLDS, S. B. The Clinical Characteristics of Multiple Myeloma in the Acute Care Setting: Case Presentation and Clinical Recommendations. **Cureus**, v. 12, n. 9, 2020.