RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

ARTIGO DE REVISÃO

Sequenciamento de nova geração para prognóstico de mieloma múltiplo: revisão de escopo

Using new generation sequencing for multiple myeloma prognosis: scoping review

Leonardo Assad Lomonaco[1], Thereza Cristina Picado Pinheiro[1], Thainá Souza Ribeiro[1], Ildercílio Mota de Souza Lima[2], Jeniffer Dantas Ferreira[1]

RESUMO

Introdução: O uso do sequenciamento de nova geração (NGS) identifica as alterações precursoras do mieloma múltiplo (MM) e sua progressão mesmo antes da expansão clonal significativa. **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas do uso de painéis de sequenciamento de nova geração para o prognóstico de indivíduos com mieloma múltiplo. **Método:** Trata-se de uma revisão de escopo procedida em três bases de dados no período entre 2011 e 2023. Os estudos incluídos atenderam a um dos seguintes critérios: (1) descreveram o papel do NGS na estrutura genética do MM; (2) na evolução clonal; (3) fatores prognósticos e (4) novos protocolos de tratamento para MM. **Resultados:** Foram identificados 572 resumos, sendo 69 estudos elegíveis para a inclusão. Para o MM, as principais alterações genéticas envolvendo a via MAPK, via NAFkB, DIS3, FAM46C, MYC, IRF4, TRAF3, TP53, CCND1 e CYLD foram identificadas pelas técnicas de NGS. A progressão para doença sintomática esteve relacionada a alterações em MYC, TP53 e alterações no número de cópias (1q+, 1q-, del 17p). E, relacionada ao prognóstico estava o TP53, tanto em mutações quanto em perdas. Ao ampliar a identificação de alterações citogenéticas, o NGS pode contribuir para a terapia inicial mais promissora. Foram identificados estudos com protocolos terapêuticos inibidores de BRAF e inibidores da via MAPK. **Conclusão:** Esta revisão de escopo oferece esclarecimentos sobre o uso do sequenciamento de nova geração para o prognóstico do mieloma múltiplo. Para melhor compreender a evolução da doença, o prognóstico e o tratamento, o painel do NGS deve incluir translocações no *locus* IGH, hiperdiploidia, del(17p), acompanhadas pela mutação bialélica de TP53, expressão dos genes APOBECs, MYC, N-RAS e K-RAS.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; Sequenciamento de nucleotídeos em larga escala; Prognóstico; Revisão de escopo.

[1] Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CCSD), Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre, Brasil.

[2] Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás.

Editor Associado Responsável:

Geraldo Felício da Cunha Júnior

Cetus Oncologia - Unidade Belo Horizonte, Brasil.

Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Leonardo Assad Lomonaco

E-mail: leonardo.lomonaco@ufac.br

Fontes apoiadoras:

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflito de Interesse:

Não há.

ABSTRACT

Introdutcion: The next generation sequencing (NGS) approaches identify multiple myeloma (MM) precursor disease that will progress before major clonal expansion. **Objective:** To synthesize the scientific evidence on the use of next-generation sequencing panels for the prognosis of individuals with multiple myeloma. **Method:** This is a scoping review carried out on three databases between 2011 and 2023. Included studies met one of criteria: (1) described the role of NGS on the genetic structure of MM; (2) on the clonal evolution; (3) prognostic factors and (4) new treatment protocols for MM. **Results:** This search yielded 572 abstracts, with 69 studies eligible for inclusion. For MM, genetic changes involving the MAPK pathway, NAFkB pathway, DIS3, FAM46C, MYC, IRF4, TRAF3, TP53, CCND1, CYLD were the main ones identified by NGS techniques. Progression to symptomatic disease was related to changes in MYC, TP53 and copy number changes (1q+, 1q-, del 17p). And related to prognosis was TP53, both in mutations and losses. By expanding the identification of cytogenetic alterations, NGS can contribute to the most promising initial therapy. Studies with therapeutic protocols involving BRAF inhibitors and MAPK pathway inhibitors were identified. **Conclusion:** This scoping review offers insight into the use of next-generation sequencing for multiple myeloma prognosis. Understand the evolution of the disease, prognosis and treatment, the NGS panel should include translocations at the IGH locus, hyperdiploidy, del(17p), accompanied by the biallelic mutation of TP53, expression of APOBECs, MYC, N-RAS and K-RAS genes.

Keywords: Multiple Myeloma. High Throughput Nucleotide Sequencing. Prognosis. Scoping Review.

Comitê de Ética:

O manuscrito é baseado na tese de doutorado, intitulada "Perfil epidemiológico, marcadores moleculares e análise de sobrevida de indivíduos com mieloma múltiplo atendidos em um hospital de referência na Amazônia Ocidental", submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre, e aprovado sob o número do parecer: 7.347.230 (CAAE: 81166424.3.0000.5010)

Recebido em: 25 Abril 2025
Aprovado em: 30 Agosto 2025
Data de Publicação: 9 Janeiro 2026.

DOI: 10.5935/2238-3182.2025e35207

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de linfócitos B, resultante do surgimento de plasmócitos clonais malignos e de vários subclones na medula óssea e da produção de imunoglobulina monoclonal com lesões em órgãos-alvo e lesões líticas[1,2].

Embora novos medicamentos tenham sido introduzidos, o prognóstico do MM mostra-se pior ante a outras malignidades hematológicas. As alterações citogenéticas afetam a progressão da doença e a sobrevida global e a identificação delas fornece um alvo importante para terapias mais específicas e eficazes[3–7]. Nesse sentido, o sequenciamento de nova geração (NGS) tem o potencial de identificar a doença precursora do mieloma antes mesmo da expansão e progressão clonal[2,6,8], pois essa técnica sequencia milhões de fragmentos de DNA e RNA simultaneamente e em larga escala, sendo capaz de detectar mais variantes quando comparada à hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).

No entanto, FISH é a técnica de eleição para a classificação no Sistema de Estadiamento Internacional Revisado (R-ISS), sendo o MM de alto risco definido pela presença de del(17p) e/ou translocação t(4;14) e/ou t(14;16). Cabe ressaltar que a Sociedade Internacional de Mieloma recomendou recentemente o consenso de estadiamento genômico, no qual o painel de NGS foi usado para identificação da mutação TP53 e da del(1p32), sendo estas alterações incluídas como critérios para a definição de MM de alto risco, dado ao impacto no prognóstico dos indivíduos[9].

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de escopo, que, por meio de uma abordagem sistemática, identifica evidências científicas e sintetiza os principais conceitos e lacunas remanescentes sobre o tema[10,11]. Foi conduzida de acordo com as recomendações do guia internacional *Preferred Reporting*

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)[12]. O protocolo foi registrado na Open Science Framework (OSF), link: https://osf.io/d6j7h[13].

Estratégia de busca

A estratégia População, Conceito e Contexto foi adotada para formular a questão norteadora "qual é a relevância clínica do uso do sequenciamento de nucleotídeos de alto rendimento para o prognóstico de indivíduos recém-diagnosticados com mieloma múltiplo?" Sendo população - indivíduos recém-diagnosticados com mieloma múltiplo; Conceito - sequenciamento de nucleotídeos de alto rendimento; e Contexto - prognóstico. O vocabulário controlado das bases de dados *Medical Subject Headings* (Mesh) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foi combinado, abrangendo todos os campos da caixa de consulta (Tabela 1).

A busca por artigos foi realizada entre 15 e 20 de janeiro de 2024, nas bases de dados Medline via PubMed, Embase via Cochrane e *Science Direct*.

Critérios de elegibilidade e exclusão

Os estudos observacionais, experimentais e de revisão foram incluídos nesta investigação, no período entre 2011 e 2023, publicados em idioma inglês, espanhol ou português e disponíveis na íntegra. As publicações que não atendiam aos objetivos da pesquisa, não estavam relacionadas ao prognóstico do MM ou pacientes submetidos à tratamento prévio, recidiva, doença residual mínima e estudos com animais de laboratório foram excluídos. Assim como, capítulos de livros, teses, dissertações, editoriais e cartas ao editor.

Triagem e extração de dados

Os achados sobre ano de publicação, autoria, periódico, tipo de estudo e título foram catalogados e armazenados em planilhas em ordem cronológica, por base de dados. A seleção das publicações por título e resumo foi realizada por pares, separadamente, após a exclusão de duplicatas, seguindo o procedimento PRISMA-ScR, facilitando a extração dos objetivos, delineamento, cenário, população e desfechos dos estudos.

Resultados

Procedimento de busca

A estratégia de busca identificou 572 publicações e, adicionalmente, 40 artigos foram incluídos por meio de varredura de referências (N=612) citadas nos artigos encontrados. Após a remoção da duplicata (N=1), 611 permaneceram para avaliação de títulos e resumos. 517 não atenderam aos critérios de inclusão e 94 artigos foram selecionados para leitura completa. Destes, 24 foram excluídos por serem resultados fora do escopo e 1 capítulo de livro. Finalmente, 69 estudos foram incluídos (Figura 1).

Descrição das publicações

O mapeamento da literatura sobre abordagens NGS para MM identificou 69 publicações, realizadas principalmente

Tabela 1. Estratégia de busca em base de dados de acordo com a população, conceito, contexto e estrutura para revisão de escopo.

População	"Multiple myeloma" OR "Multiple Myelomas" OR "Myeloma, Multiple" OR "Myeloma, Plasma-Cell" OR "Myeloma, Plasma Cell" OR "Myelomas, Plasma-Cell" OR "Plasma-Cell Myeloma" OR "Plasma-Cell Myelomas" OR "Myelomatosis" OR "Myelomatoses" OR "Plasma Cell Myeloma" OR "Cell Myeloma, Plasma" OR "Myelomas, Plasma Cell" OR "Plasma Cell Myelomas" OR "Kahler Disease" OR "Myeloma Multiple" OR "Myeloma Multiple" NOT "Neoplasm, Residual" OR "Residual Neoplasms" OR "Residual Neoplasm" OR "Minimal Residual Disease" OR "Minimal Disease, Residual" OR "Residual Minimal Disease" OR "Residual Minimal Diseases" OR "Residual Disease, Minimal" OR "Minimal Residual Diseases" OR "Residual Cancer" OR "Cancer, Residual" OR "Residual Cancers" OR "Residual Tumor" OR "Residual Tumors" OR "Residual Tumour" OR "Residual Tumours" OR "Tumour, Residual"
Conceito	"High Throughput Nucleotide Sequencing" OR "Next-Generation Sequencing" OR "Next Generation Sequencing" OR "Sequencing, Next Generation" OR "Illumina Sequencing" OR "Sequencing, Illumina" OR "Ion Torrent Sequencing" OR "Sequencing, Ion Torrent" OR "Ion Proton Sequencing" OR "Sequencing, Ion Proton" OR "Deep Sequencing" OR "Sequencing, Deep" OR "High-Throughput RNA Sequencing" OR "High Throughput RNA Sequencing" OR "RNA Sequencing, High Throughput" OR "Sequencing, High-Throughput RNA" OR "Massively Parallel Sequencing" OR "Massively Parallel Sequencing" OR "Sequencing, Massively-Parallel" OR "Pyrosequencing" OR "High Throughput Sequencing" OR "High Throughput Sequencing" OR "Sequencing, High-Throughput" OR "High-Throughput DNA Sequencing" OR "DNA Sequencing, High-Throughput" OR "High Throughput DNA Sequencing" OR "Sequencing, High-Throughput DNA"
Contexto	"Prognosis" OR "Prognoses" OR "Prognostic Factors" OR "Prognostic Factor" OR "Factor, Prognostic" OR "Factors, Prognostic"

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH), 2024.

em institutos multicêntricos. Foi composto por estudos de revisão (N=26), estudos de estudo de coorte (N=28), estudos transversais (N=10), relatos de caso (N=3) e estudos de caso-controle (N=2), publicados de 2011 a 2023 (Quadro Suplementar 2).

Discussão

Sequenciamento de Nova Geração (NGS)

A análise citogenética convencional e o FISH promoveram maior entendimento da genética do MM, com detecção de alterações em torno de 40%-50%. Enquanto a análise de cariotipo detecta hipo ou hiperdiploidia, o FISH realizado em plasmócitos de amostras de medula óssea identifica os rearranjos relevantes para o MM. Entretanto, o plasmócito não possui índice mitótico suficiente para que o teste seja realizado de forma eficaz[8]. A técnica FISH utiliza sondas específicas para o alvo em questão, mas não consegue identificar outras anormalidades e não é muito sensível em situações de baixa expressão celular[14–16]. Outras técnicas sensíveis para identificar anormalidades genéticas surgiram nas últimas décadas, como o NGS e a Programação de Expressão Gênica (GEP), avançando a genômica de pacientes com MM, identificando pacientes com alto risco de progressão para doença sintomática, e permitindo novas avaliações prognósticas e melhores estratégias de tratamento[6,17–21].

Cabe ressaltar que a qualidade das amostras para o exame é crucial, pois a fase pré-analítica necessita de equipe treinada na coleta de material e na sua interpretação adequada[22–27]. As amostras de medula óssea devem ser coletadas em tubos de heparina sódica, visto que não inibe o crescimento celular nem interfere na distorção celular, condições para a correta interpretação dos resultados na análise molecular.

Estrutura genômica e evolução clonal do mieloma múltiplo

O MM evolui de um quadro indolente denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), caracterizado por infiltração medular abaixo de 10% das células nucleadas da medula óssea, mas já apresentando alterações genéticas primárias decorrentes da instabilidade cromossômica adquirida pelas células plasmáticas[1,7,28]. A hiperdiploidia e as translocações envolvendo o gene IGH (cromossomo 14, 14p32) são as alterações mais comuns encontradas nessa fase da doença, sendo raras a hipodiploidia e a pseudodiploidia. A translocação t(11;14) é a mais comum, responsável pelo aumento da expressão de CCND1(11q13) e a t(6;14) promove a superexpressão de CCND3(6p21). Outras translocações recorrentes são t(4;14) (4p16, FGFR3/MMSET), t(14;16) (16q23, MAF) e t(14;20) (20q11, MAFB)[28].

Com a evolução do estágio clonal inicial do MM, surgem aquisições citogenéticas secundárias[1,21,29], incluindo alterações no número de cópias (ganhos ou perdas genômicas) e outras translocações, alterações em 1q+ (ganho), deleções de 1p, alterações em MYC, deleção de 17p, em um processo de múltiplas etapas[3]. A análise citogenética de indivíduos sintomáticos e assintomáticos mostra diferenças mínimas. Entretanto, quando as pessoas apresentam t(14;20), del(17p) e 1p-, mesmo nos estágios assintomáticos, apresentam progressão mais rápida para mieloma sintomático, além de piorar a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos[30–32]. Assim, o Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (R-ISS) incorporou marcadores laboratoriais (Beta2-microglobulina, LDH sérica) e marcadores citogenéticos adversos, como del(17p), t(4;14) e t(14;16)[33,34]. O sequenciamento do genoma completo associado ao RNA-seq mostrou-se altamente sensível para o diagnóstico de MM e sua estratificação de risco[35,36].

Scales et al. (2017)[37] analisaram 513 pacientes com MM e 1.500 controles buscando proteínas raras e o KIF18A poderia estar relacionado ao desenvolvimento de MM, com o surgimento de um clone predominante e vários subclones associados e/ou emergentes ao longo do processo da doença[31,38–40].

Kim et al. (2021)[41] mostraram uma superexpressão de IGHV3-9, IGHV4- 31 e IGHD3-3 e uma diminuição de IGKV4-1, diferente daquela vista em populações ocidentais, sugerindo que fatores ambientais podem interferir na expressão genômica. Outro estudo comparou uma população afro-americana (AA) a americanos caucasianos (CA) e demonstrou que t(4;14) era comum no grupo AA (29%) e que mutações em TP53 eram mais comuns em CA, mas não havia diferença estatística entre elas[42]. Manojlovic et al. (2017)[43] também compararam AA e CA e observaram que mutações nos genes BCL7A, BRWD3 e AUTS2 eram frequentes entre os casos de AA e que mutações em TP53 e IRF4 eram mais comuns em CA.

Um estudo conduzido por Jiménez et al. (2016)[15] avaliou 48 pacientes recém-diagnosticados com MM, usando técnicas de FISH e NGS. Foram observadas translocações envolvendo o gene IGH em 17 pacientes, três pacientes com t(4;14), oito pacientes com t(11;14), dois pacientes com t(14;16) e quatro com envolvimento 14q32, mas sem translocação correspondente. No entanto, ainda foi possível identificar oito translocações não identificadas anteriormente por FISH. As translocações envolvendo o cromossomo 8 (gene MYC) foram encontradas em quatro dessas amostras. A análise de NRAS, KRAS, HRAS, TP53, MYC e BRAF encontrou alterações em 33%, sendo 15% em NRAS, 15% em KRAS, 4% em TP53 (um caso apresentava concomitantemente uma deleção de TP53) e 2% em MYC. As mutações ativadoras da via RAS foram frequentes em 29% e mutuamente exclusivas[15].

Um estudo norte-americano analisou as alterações citogenéticas de 142 pacientes não tratados, por meio de FISH e 52% dos pacientes apresentaram hiperdiploidia, 41% dos pacientes com del(13q), 26% com t(11;14), 15% com del(17p), 10% com t(4;14) e 3% com t(14;16). Posteriormente, utilizando-se o NGS, observou-se que 75,4% dos pacientes tinham pelo menos uma mutação e que cerca de 61% dos genes analisados no painel estavam mutados. Os principais genes mutados foram KRAS (24%), NRAS (17%), DIS3 (14%), TRAF3 (11%), BRAF (9%), TP53 (9%), FAM46C (8%) e CYLD (5%)[22].

Prognóstico

Apesar da complexidade citogenética do MM, as mutações descritas anteriormente são recorrentes[1,2,37] e servem como alvo para avaliação prognóstica desses pacientes.

O R-ISS é um *score* prognóstico utilizado no diagnóstico de mieloma múltiplo que contempla características laboratoriais e alterações genéticas específicas, dentre as quais, t(4;14), t(14;16), ou del(17p) detectadas pela técnica de FISH, cuja presença confere um risco mais elevado da doença. Outras avaliações laboratoriais como a pesquisa de células plasmáticas circulantes, antes e após o tratamento, e a pesquisa de doença residual mínima feita após tratamento, são relevantes na prospecção prognóstica, pois conseguem mostrar se o MM foi sensível à terapêutica empregada[39,44–46]. Na literatura consultada, o uso de técnicas de NGS possibilitou identificar maior variedade de alterações genéticas do MM[47], mas a aplicabilidade na prática clínica necessita ainda de validação.

As mutações nos genes da via MAPK (KRAS, NRAS, BRAF) são frequentemente encontradas em estudos realizados com técnica NGS, sem, no entanto, apresentarem importância em sobrevida ou progressão livre de doença[28,48]. Kortuem et al. (2016)[22] observaram 20% de frequência de mutação na via NFkB e 11% no gene da ciclina D1 (CCND1), sendo sugerido que o impacto no tempo livre de doença e na sobrevida estava relacionado à via de ativação STAT3. No entanto, em dois pacientes outras mutações associadas a t(4;14) e del(17p) foram observadas, alterações sabidamente descritas em prognóstico adverso[22].

O gene MYC é frequentemente mutado em pacientes sintomáticos com MM e ambas as técnicas NGS e FISH detectam variantes MYC, sendo que o NGS mostra uma frequência maior de achados mutacionais desse gen[4]. As mutações do MYC são implicadas no processo de progressão para doença sintomática como resultado da evolução clonal presente no MM, o que mostra alguma semelhança com o crescimento tumoral de adenocarcinomas quando associado a mutações na via K-RAS[3,18,43,49]. Contudo, seu impacto na sobrevida ainda é incerto.

Embora as translocações do gene da imunoglobulina (Ig) tenham impacto positivo na sobrevida[50], nos casos em que a alteração do MYC resulta de inserções originárias de genes da Ig, principalmente a geração do gene da imunoglobulina de cadeia lambda, presente no cromossomo 22, sugere um pior prognóstico[4]. Foltz et al. (2020)[51] observaram que o comprometimento da expressão PVT1, que é próxima ao local de expressão do MYC, levaria à perda de sua regulação e conferindo um impacto negativo na sobrevida. Ressalta-se que essas alterações em regiões regulatórias não codificadoras também são exibidas, próximas ao gene PAX5, sem predizer prognóstico[36].

Walker et al. (2015)[48] analisaram 463 pacientes recentemente diagnosticados com MM sintomático e observaram que mutações no gens CCND1, P53 e del(17p) apresentaram pior sobrevida global, assim como as mutações dos genes ATM e ATR. As mutações no gen ZFHX4 também foram associadas a pior sobrevida livre de progressão. Entretanto, as mutações nos genes EGR1 e IRF4 apresentaram melhores resultados na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão[48].

O NGS também é mais preciso para identificar mutações em TP53 e APOBECs[5,44,45,52], e que se mostraram como condições prognósticas relevantes, principalmente as alterações na TP53. As deleções no braço curto do cromossomo 17 foram associadas a recidivas precoces e a um impacto negativo na sobrevida (geral ou livre de eventos) de pacientes devido à perda de expressão de TP53[34,53]. Análises de NGS demonstram que mutações na estrutura do gene p53, ou perdas cromossômicas no diagnóstico são raras, mas refletem na sobrevida e se tornam um ponto de interesse na avaliação de pacientes com MM[28,54–58].

Walker et al. (2019)[59] descreveram que a presença da amplificação CKS1B nos pacientes classificados como ISS estágio III, ou aqueles que apresentam mutação bialélica p53, foram classificados com MM "*double-HIT*" e incluídos em grupo de alto risco. Corre et al. (2021)[60] compararam o impacto na sobrevida de del(17p) associado ou não a uma mutação bialélica no gene p53, e o resultado mostra que quando os dois estão associados a sobrevida é menor ante os pacientes apenas com del(17p).

Em relação à APOBEC e ao desenvolvimento de casos de MM, observa-se que, durante a aquisição inicial de alterações citogenéticas (hiperdiploidias e translocações de IGH), as células pré-malignas são cronicamente expostas à AID, uma citidina-desaminase induzida por ativação presente nos centros germinativos. Essa exposição leva a quebras no DNA, principalmente no *locus* IGH, mas que podem ocorrer em outras partes do genoma. Posteriormente, emerge o papel do APOBEC, especialmente do APOBEC3B, que parece estar relacionado com a aquisição de diversas mutações em genes previamente descritos de pacientes com MM, incluindo TP53, além de estar relacionada à menor sobrevida em casos de MM[29,32,56,61].

As alterações no IGLL5, quando relacionadas à translocação de IGH, parecem impactar a progressão da doença, mas sem impacto na sobrevida[53,62]. Os rearranjos de IGH consistem em marcadores prognósticos potenciais para pacientes. A hipermutação de IGH, bem como mutações em IGHV3, IGHD2 e IGHD3 sugerem evolução satisfatória em pacientes com MM em uma análise multivariada[62].

Laganà et al. (2018)[63] descreveram mutações nos genes KIF22, ORC6, ATAD5 e TSKU, em que os três primeiros estão ligados a processos de reparo de DNA, condição essa que poderia configurar paciente de alto risco. "Assinaturas" de genes centrais também foram observadas em t(4;14) (CDC42BPA CLEC11A), sugerindo que são MM de alto risco[63]. Boyle et al. (2022)[54] analisaram o tamanho dos telômeros e mostraram que o encurtamento do tamanho telomeral nas células mielomatosas está relacionado a um fator prognóstico adverso.

Um estudo analisou o gen DIS3, no qual foi observada mutação em cerca 18% de pacientes recém-diagnosticados com MM. Contudo, seu impacto prognóstico ocorre pela

presença em subclones secundários no MM, que se associam a translocações relacionadas ao IGH, causando a perda das funções do exossomo de RNA, perda da leitura correta, progressão da doença pela superexpressão de MYC e perda da regulação do p53, acarretando uma sobrevida menor. Destaca-se que a presença dessa mutação em subclones menores ocorreria em uma linhagem plasmocitária já com alterações mais agressivas da doença[64,65].

As mutações em KMT2C, KMT2D, EP300 e genes da família ARID estão relacionadas ao mau prognóstico em MM, assim como a expressão de AIMP1[66,67]. A expressão do gene da esterase muda conforme os pacientes progridem de Mieloma Múltiplo recém-diagnosticado para mieloma múltiplo recidivante/refratário[68]. Alta expressão de OVCA2, PAFAH1B3, USP4 e SIAE, e baixa expressão de PCED1B, foram sugeridos como marcadores de mau prognóstico em MM[68]. Mutação no gene CDC27 e no gene PRDM1 está envolvida na progressão da doença mais agressiva e é um possível alvo terapêutico[69,70].

Protocolos terapêuticos

Uma das possibilidades com o uso de técnicas de NGS é a identificação de protocolos terapêuticos mais específicos para o tratamento de pacientes com MM, de acordo com as alterações genéticas detectadas[71]. Portanto, determinar as alterações genéticas dos subclones de doença pode implicar uma terapia inicial mais promissora, impactando também pacientes refratários e recidivados. Observou-se com os estudos de sequenciamento que o protocolo terapêutico inicial pode promover a seleção de subclones com perfil resistente aos medicamentos previamente utilizados[72,73].

O uso de inibidores da via MEK e MAPK como monoterapia ou associados a outros medicamentos, como trametinib, em um estudo com 40 pacientes apresentou uma taxa de reposta global de 40%. Cobimetinib e vemurafenib foram descritos em artigos de relato de casos, como drogas ativas de tratamento em pacientes refratários e recaídos, mas com resultados diferentes[71]. Recentemente, o uso de inibidores dos genes ATM e ATR, bem como inibidores de PDL1, IDH, FGFR3, PARP, estão sendo estudados[71].

As mutações EGR1 e IRF4 são suscetíveis ao uso de imunomoduladores, mas a resistência ao bortezomibe parece estar associada às mutações NRAS na recidiva[56]. Os inibidores de KRAS já são uma realidade na prática médica, sendo um alvo importante em outras neoplasias malignas, e podem ser utilizados no MM, assim como os inibidores de tirosina quinase[49,74].

Embora a NGS tenha aumentado a capacidade de detectar aberrações genômicas em MM, sua validação e uso rotineiro em ensaios clínicos ainda não foram regulamentados. NGS e outras formas de análise mais profunda do sequenciamento genômico na busca por alvos terapêuticos são promissoras, mas diversas adversidades no uso desses medicamentos estão presentes, muitas delas relacionadas à expressão variável de alelos e proteínas que poderiam interferir[52]. O principal obstáculo ao uso clínico rotineiro em pacientes com MM é o custo e a implementação das técnicas de NGS. Assim, diversas propostas de painéis já foram sugeridas para classificar o risco e orientar a terapia dos pacientes, tornando-os mais acessíveis e trazendo os resultados esperados.

Conclusão

As técnicas de NGS, no contexto do diagnóstico, prognóstico e tratamento do MM acrescentam muitas informações sobre a estrutura genômica dos pacientes e a oncogênese. A possibilidade de identificação de mutações recorrentes foi um passo importante para a observação das vias afetadas no desenvolvimento do MM, o que revela a complexidade da paisagem genômica do MM e sua evolução. As alterações da TP53, tanto a mutação bialélica como a perda 17p associada ou não, mostraram-se como condição importante na identificação de grupos alto risco nos pacientes com mieloma múltiplo. As translocações no *locus* IGH, hiperdiploidia, a expressão de MYC, foram amplificadas pelo NGS, no que tange às suas estruturas e mutações. Outros grupos de genes APOBECs, N-RAS e K-RAS apresentaram melhor definição no surgimento do MM. O conhecimento dessas novas informações é importante para melhor classificação dos pacientes com MM e, futuramente, a inclusão de técnicas de NGS na prática diária. O uso rotineiro da técnica de NGS como definidor de terapia ainda se mostra impreciso e precisa de validação mais robusta.

Contribuição dos Autores

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

LAL, TCPP e TSR realizaram a coleta, análise, interpretação dos dados e a redação do manuscrito. IMSM e JDF executaram o desenho e o planejamento do estudo, interpretação dos dados e da revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

Copyright

Copyright© 2025 Lomonaco et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Referência

1. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. Acta Medica Acad [Internet]. 2019 Jun 26 [cited 2024 Feb 12];48(1):57. Available from: http://www.ama.ba/index.php/ama/article/view/358

2. Weaver CJ, Tariman JD. Multiple Myeloma Genomics: A Systematic Review. Semin Oncol Nurs [Internet]. 2017 Aug [cited 2024 Feb 12];33(3):237–53. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749208117300360

3. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. Cancer Genet [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Feb 12];204(1):3–12. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165460810005649

4. Sharma N, Smadbeck JB, Abdallah N, Zepeda-Mendoza C, Binder M, Pearce KE, et al. The Prognostic Role of *MYC* Structural Variants Identified by NGS and FISH in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Sep 5];27(19):5430–9. Available from: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/19/5430/671722/The-Prognostic-Role-of-MYC-Structural-Variants

5. Soliman AM, Das S, Teoh SL. Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Jul 13 [cited 2024 Feb 13];22(14):7470. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7470

6. Szalat R, Munshi NC. Genomic heterogeneity in multiple myeloma. Curr Opin Genet Dev [Internet]. 2015 Feb [cited 2024 Feb 12];30:56–65. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959437X15000295

7. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Int J Clin Oncol [Internet]. 2015 Jun [cited 2024 Feb 12];20(3):413–22. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10147-015-0837-0

8. Pugh TJ, Fink JM, Lu X, Mathew S, Murata-Collins J, Willem P, et al. Assessing genome-wide copy number aberrations and copy-neutral loss-of-heterozygosity as best practice: An evidence-based review from the Cancer Genomics Consortium working group for plasma cell disorders. Cancer Genet [Internet]. 2018 Dec [cited 2024 Feb 12];228–229:184–96. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776218300760

9. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2025 Jun 9 [cited 2025 Jul 18]; Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-24-01893

10. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien K, Colquhoun H, Kastner M, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2016 Dec [cited 2024 Feb 19];16(1):15. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2288/16/15

11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2024 Feb 19];169(7):467–73. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850

12. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. JBI Evid Synth [Internet]. 2020 Oct [cited 2024 Feb 19];18(10):2119–26. Available from: https://journals.lww.com/10.11124/JBIES-20-00167

13. Lomonaco LA, Pinheiro TCP, Ribeiro TS, de Souza Lima IM, Dantas Ferreira J. Using New Generation Sequencing for multiple myeloma prognosis: scoping review [Internet]. 2025 Apr 2. Available from: https://osf.io/d6j7h

14. Ikbal Atli E, Gurkan H, Onur Kirkizlar H, Atli E, Demir S, Yalcintepe S, et al. Pros and cons for fluorescent *in situ* hybridization, karyotyping and next generation sequencing for diagnosis and follow-up of multiple myeloma. Balk J Med Genet [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2024 Feb 12];23(2):59–64. Available from: https://www.sciendo.com/article/10.2478/bjmg-2020-0020

15. Jiménez C, Jara-Acevedo M, Corchete LA, Castillo D, Ordóñez GR, Sarasquete ME, et al. A Next-Generation Sequencing Strategy for Evaluating the Most Common Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma. J Mol Diagn [Internet]. 2016 Jan [cited 2024 Feb 12];19(1):99–106. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157816301866

16. Maura F, Rustad EH, Boyle EM, Morgan GJ. Reconstructing the evolutionary history of multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2020 Mar [cited 2024 Feb 12];33(1):101145. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521692620300062

17. Lê GN, Bones J, Coyne M, Bazou D, Dowling P, O'Gorman P, et al. Current and future biomarkers for risk-stratification and treatment personalisation in multiple myeloma. Mol Omics [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 12];15(1):7–20. Available from: http://xlink.rsc.org/?DOI=C8MO00193F

18. Yasuda T, Sanada M, Nishijima D, Kanamori T, Iijima Y, Hattori H, et al. Clinical utility of target capture-based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study. Cancer Sci [Internet]. 2020 Sep [cited 2024 Feb 12];111(9):3367–78. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.14552

19. Corre J, Avet-Loiseau H. The Impact of Genomics on the Management of Myeloma. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Feb 12];9(10):1200–6. Available from: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/9/10/article-p1200.xml

20. Mullighan CG. Genome sequencing of lymphoid malignancies. Blood [Internet]. 2013 Dec 5 [cited 2024 Feb 12];122(24):3899–907. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/122/24/3899/31948/Genome-sequencing-of-lymphoid-malignancies

21. Settino M, Arbitrio M, Scionti F, Caracciolo D, Agapito G, Tassone P, et al. Identifying prognostic markers for multiple myeloma through integration and analysis of MMRF-CoMMpass data. J Comput Sci [Internet]. 2021 Apr [cited 2024 Feb 12];51:101346. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877750321000430

22. Kortuem KM, Braggio E, Bruins L, Barrio S, Shi CS, Zhu YX, et al. Panel sequencing for clinically oriented variant screening and copy number detection in 142 untreated multiple myeloma patients. Blood Cancer J [Internet]. 2016 Feb 26 [cited 2024 Feb 12];6(2):e397–e397. Available from: https://www.nature.com/articles/bcj20161

23. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S, Thiele B, Alawi M, März M, et al. Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. Blood Cancer J [Internet]. 2017 Feb 24 [cited 2024 Feb 12];7(2):e537–e537. Available from: https://www.nature.com/articles/bcj201719

24. Rebmann Chigrinova E, Porret NA, Andres M, Wiedemann G, Banz Y, Legros M, et al. Correlation of plasma cell assessment by phenotypic methods and molecular profiles by NGS in patients with plasma cell dyscrasias. BMC Med Genomics [Internet]. 2022 Sep 23 [cited 2024 Feb 12];15(1):203. Available from: https://bmcmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-022-01346-1

25. Kis O, Kaedbey R, Chow S, Danesh A, Dowar M, Li T, et al. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates. Nat Commun [Internet]. 2017 May 11 [cited 2024 Feb 12];8(1):15086. Available from: https://www.nature.com/articles/ncomms15086

26. Lin M, Lee PL, Chiu L, Chua C, Ban KHK, Lin AHF, et al. Identification of novel fusion transcripts in multiple myeloma. J Clin Pathol [Internet]. 2018 Aug [cited 2024 Feb 12];71(8):708–12. Available from: http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2017-204961

27. Sudha P, Ahsan A, Ashby C, Kausar T, Khera A, Kazeroun MH, et al. Myeloma Genome Project Panel is a Comprehensive Targeted Genomics Panel for Molecular Profiling of Patients with Multiple Myeloma. Clin Cancer Res [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Feb 12];28(13):2854–64. Available from: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/28/13/2854/704999/Myeloma-Genome-Project-Panel-is-a-Comprehensive

28. Robiou Du Pont S, Cleynen A, Fontan C, Attal M, Munshi N, Corre J, et al. Genomics of Multiple Myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2024 Feb 12];35(9):963–7. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.6705

29. Maura F, Bolli N, Rustad EH, Hultcrantz M, Munshi N, Landgren O. Moving From Cancer Burden to Cancer Genomics for Smoldering Myeloma: A Review. JAMA Oncol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Feb 12];6(3):425. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2757387

30. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J, Redd R, Zhitomirsky B, Dunford AJ, et al. Genomic Profiling of Smoldering Multiple Myeloma Identifies Patients at a High Risk of Disease Progression. J Clin Oncol [Internet]. 2020 Jul 20 [cited 2024 Feb 12];38(21):2380–9. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00437

31. Fakhri B, Vij R. Clonal Evolution in Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2016 Aug [cited 2024 Feb 12];16:S130–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226501600080X

32. Maura F, Landgren O, Morgan GJ. Designing Evolutionary-based Interception Strategies to Block the Transition from Precursor Phases to Multiple Myeloma. Clin Cancer Res [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Feb 12];27(1):15–23. Available from: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/1/15/83403/Designing-Evolutionary-based-Interception

33. Bonello F, Cani L, D'Agostino M. Risk Stratification Before and During Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: From Clinical Trials to the Real-World Setting. Front Oncol [Internet]. 2022 Mar 9 [cited 2024 Feb 12];12:830922. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.830922/full

34. Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, Ghobrial IM. Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. 2017;

35. Höllein A, Twardziok SO, Walter W, Hutter S, Baer C, Hernandez-Sanchez JM, et al. The combination of WGS and RNA-Seq is superior to conventional diagnostic tests in multiple myeloma: Ready for prime time? Cancer Genet [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Feb 12];242:15–24. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776219305216

36. Hoang PH, Dobbins SE, Cornish AJ, Chubb D, Law PJ, Kaiser M, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma reveals oncogenic pathways are targeted somatically through multiple mechanisms. Leukemia [Internet]. 2018 Nov [cited 2024 Feb 12];32(11):2459–70. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-018-0103-3

37. Scales M, Chubb D, Dobbins SE, Johnson DC, Li N, Sternberg MJ, et al. Search for rare protein altering variants influencing susceptibility to multiple myeloma. Oncotarget [Internet]. 2017 May 30 [cited 2024 Feb 12];8(22):36203–10. Available from: https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.15874

38. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? Blood [Internet]. 2015 Mar 19 [cited 2024 Feb 12];125(12):1870–6. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/125/12/1870/33707/Genetics-of-multiple-myeloma-another-heterogeneity

39. Hultcrantz M, Yellapantula V, Rustad EH. Genomic profiling of multiple myeloma: New insights and modern technologies. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2020 Mar [cited 2024 Feb 12];33(1):101153. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521692620300141

40. Liu R, Gao Q, Foltz SM, Fowles JS, Yao L, Wang JT, et al. Co-evolution of tumor and immune cells during progression of multiple myeloma. Nat Commun [Internet]. 2021 May 7 [cited 2024 Feb 12];12(1):2559. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-021-22804-x

41. Kim M, Jeon K, Hutt K, Zlotnicki AM, Kim HJ, Lee J, et al. Immunoglobulin gene rearrangement in Koreans with multiple myeloma: Clonality assessment and repertoire analysis using next-generation sequencing. Bandapalli OR, editor. PLOS ONE [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2024 Feb 12];16(6):e0253541. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0253541

42. Kazandjian D, Hill E, Hultcrantz M, Rustad EH, Yellapantula V, Akhlaghi T, et al. Molecular underpinnings of clinical disparity patterns in African American vs. Caucasian American multiple myeloma patients. Blood Cancer J [Internet]. 2019 Feb 4 [cited 2024 Feb 12];9(2):15. Available from: https://www.nature.com/articles/s41408-019-0177-9

43. Manojlovic Z, Christofferson A, Liang WS, Aldrich J, Washington M, Wong S, et al. Comprehensive molecular profiling of 718 Multiple Myelomas reveals significant differences in mutation frequencies between African and European descent cases. Stojanov P, editor. PLOS Genet [Internet]. 2017 Nov 22 [cited 2024 Feb 12];13(11):e1007087. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1007087

44. Levin A, Hari P, Dhakal B. Novel biomarkers in multiple myeloma. Transl Res [Internet]. 2018 Nov [cited 2024 Feb 12];201:49–59. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524418300860

45. Oberle A, Brandt A, Voigtlaender M, Thiele B, Radloff J, Schulenkorf A, et al. Monitoring multiple myeloma by next-generation sequencing of V(D)J rearrangements from circulating myeloma cells and cell-free myeloma DNA. Haematologica [Internet]. 2017 Jun [cited 2024 Jul 15];102(6):1105–11. Available from: http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.161414

46. Morgan GJ, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. Hematology [Internet]. 2012 Dec 8 [cited 2024 Feb 12];2012(1):342–9. Available from: https://ashpublications.org/hematology/article/2012/1/342/83769/How-to-use-new-biology-to-guide-therapy-in

47. Goldsmith SR, Fiala MA, Dukeman J, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein K, Schroeder MA, et al. Next Generation Sequencing-based Validation of the Revised International Staging System for Multiple Myeloma: An Analysis of the MMRF CoMMpass Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2019 May [cited 2024 Feb 12];19(5):285–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265018315246

48. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, Murison A, Begum DB, Dahir NM, et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2015 Nov 20 [cited 2024 Feb 12];33(33):3911–20. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.1503

49. Fan G, Lou L, Song Z, Zhang X, Xiong XF. Targeting mutated GTPase KRAS in tumor therapies. Eur J Med Chem [Internet]. 2021 Dec [cited 2024 Feb 12];226:113816. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523421006656

50. Medina A, Jiménez C, Sarasquete ME, González M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Molecular profiling of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements unveils new potential prognostic markers for multiple myeloma patients. Blood Cancer J [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2024 Feb 12];10(2):14. Available from: https://www.nature.com/articles/s41408-020-0283-8

51. Foltz SM, Gao Q, Yoon CJ, Sun H, Yao L, Li Y, et al. Evolution and structure of clinically relevant gene fusions in multiple myeloma. Nat Commun [Internet]. 2020 May 29 [cited 2024 Feb 12];11(1):2666. Available from: https://www.nature.com/articles/s41467-020-16434-y

52. Szalat R, Munshi NC. Next-Generation Sequencing Informing Therapeutic Decisions and Personalized Approaches. 2016;

53. D'Agostino M, Zaccaria GM, Ziccheddu B, Rustad EH, Genuardi E, Capra A, et al. Early Relapse Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Characterized by Next-generation Sequencing. Clin Cancer Res [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2024 Feb 12];26(18):4832–41. Available from: https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/18/4832/9542/Early-Relapse-Risk-in-Patients-with-Newly

54. Boyle EM, Williams L, Blaney P, Ashby C, Bauer M, Walker BA, et al. Improving prognostic assignment in older adults with multiple myeloma using acquired genetic features, clonal hemopoiesis and telomere length. Leukemia [Internet]. 2022 Jan [cited 2024 Feb 12];36(1):221–4. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-021-01320-3

55. Lionetti M, Barbieri M, Manzoni M, Fabris S, Bandini C, Todoerti K, et al. Molecular spectrum of *TP53* mutations in plasma cell dyscrasias by next generation sequencing: an Italian cohort study and overview of the literature. Oncotarget [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2024 Feb 12];7(16):21353–61. Available from: https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.7241

56. Lionetti M, Neri A. Utilizing next-generation sequencing in the management of multiple myeloma. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2024 Feb 12];17(7):653–63. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737159.2017.1332996

57. Mishima Y, Mishima Y, Shirouchi Y, Nishimura N, Yokoyama M, Okabe T, et al. The clonal evolution during long-term clinical course of multiple myeloma. Int J Hematol [Internet]. 2021 Feb [cited 2024 Feb 12];113(2):279–84. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s12185-020-02979-7

58. Ryland GL, Jones K, Chin M, Markham J, Aydogan E, Kankanige Y, et al. Novel genomic findings in multiple myeloma identified through routine diagnostic sequencing. J Clin Pathol [Internet]. 2018 Oct [cited 2024 Feb 12];71(10):895–9. Available from: http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2018-205195

59. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia [Internet]. 2019 Jan [cited 2024 Feb 12];33(1):159–70. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-018-0196-8

60. Corre J, Perrot A, Caillot D, Belhadj K, Hulin C, Leleu X, et al. del(17p) without *TP53* mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma. Blood [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2024 Feb 12];137(9):1192–5. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/137/9/1192/469702/del-17p-without-TP53-mutation-confers-a-poor

61. Yamazaki H, Shirakawa K, Matsumoto T, Hirabayashi S, Murakawa Y, Kobayashi M, et al. Endogenous APOBEC3B Overexpression Constitutively Generates DNA Substitutions and Deletions in Myeloma Cells. Sci Rep [Internet]. 2019 May 9 [cited 2024 Feb 12];9(1):7122. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-019-43575-y

62. White BS, Lanc I, O'Neal J, Gupta H, Fulton RS, Schmidt H, et al. A multiple myeloma-specific capture sequencing platform discovers novel translocations and frequent, risk-associated point mutations in IGLL5. Blood Cancer J [Internet]. 2018 Mar 21 [cited 2024 Feb 12];8(3):35. Available from: https://www.nature.com/articles/s41408-018-0062-y

63. Laganà A, Perumal D, Melnekoff D, Readhead B, Kidd BA, Leshchenko V, et al. Integrative network analysis identifies novel drivers of pathogenesis and progression in newly diagnosed multiple myeloma. Leukemia [Internet]. 2018 Jan [cited 2024 Feb 12];32(1):120–30. Available from: https://www.nature.com/articles/leu2017197

64. Lionetti M, Barbieri M, Todoerti K, Agnelli L, Fabris S, Tonon G, et al. A compendium of *DIS3* mutations and associated transcriptional signatures in plasma cell dyscrasias. Oncotarget [Internet]. 2015 Sep 22 [cited 2024 Feb 12];6(28):26129–41. Available from: https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.4674

65. Weißbach S, Langer C, Puppe B, Nedeva T, Bach E, Kull M, et al. The molecular spectrum and clinical impact of *DIS 3* mutations in multiple myeloma. Br J Haematol [Internet]. 2015 Apr [cited 2024 Feb 12];169(1):57–70. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13256

66. Wei R, Zhu Y, Zhang Y, Zhao W, Yu X, Wang L, et al. AIMP1 promotes multiple myeloma malignancy through interacting with ANP32A to mediate histone H3 acetylation. Cancer Commun [Internet]. 2022 Nov [cited 2024 Feb 12];42(11):1185–206. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cac2.12356

67. Zhang L, Zhang R, Wang J, Chen Y, Qiao C, Shi Q, et al. Identification of clinical implications and potential prognostic models of chromatin regulator mutations in multiple myeloma. Clin Epigenetics [Internet]. 2022 Dec [cited 2024 Feb 12];14(1):93. Available from: https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-022-01314-7

68. Kumari R, Majumder MM, Lievonen J, Silvennoinen R, Anttila P, Nupponen NN, et al. Prognostic significance of esterase gene expression in multiple myeloma. Br J Cancer [Internet]. 2021 Apr 12 [cited 2024 Feb 12];124(8):1428–36. Available from: https://www.nature.com/articles/s41416-020-01237-1

69. Abbaspourkharyeki M, Anvekar NJ, Ramachandra NB. The Possible Role of Point Mutations and Activation of the CDC27 Gene in Progression of Multiple Myeloma. Meta Gene [Internet]. 2020 Dec [cited 2024 Feb 12];26:100761. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221454002030116X

70. Bolli N, Biancon G, Moarii M, Gimondi S, Li Y, De Philippis C, et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. Leukemia [Internet]. 2018 Dec [cited 2024 Feb 12];32(12):2604–16. Available from: https://www.nature.com/articles/s41375-018-0037-9

71. Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. Blood [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2024 Feb 12];133(7):660–75. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/133/7/660/260559/Toward-personalized-treatment-in-multiple-myeloma

72. Anwer F, Gee KM, Iftikhar A, Baig M, Russ AD, Saeed S, et al. Future of Personalized Therapy Targeting Aberrant Signaling Pathways in Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2019 Jul [cited 2024 Feb 12];19(7):397–405. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265018314630

73. Kortüm KM, Mai EK, Hanafiah NH, Shi CX, Zhu YX, Bruins L, et al. Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes. Blood [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Feb 12];128(9):1226–33. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/128/9/1226/35773/Targeted-sequencing-of-refractory-myeloma-reveals

74. Keppler S, Weiβbach S, Langer C, Knop S, Pischimarov J, Kull M, et al. Rare SNPs in receptor tyrosine kinases are negative outcome predictors in multiple myeloma. Oncotarget [Internet]. 2016 Jun 21 [cited 2024 Feb 12];7(25):38762–74. Available from: https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.9607

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.