

Artigo / Article

Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado

Relapsed Multiple Myeloma treatment

Vania T. M. Hungria

O mieloma múltiplo ainda é uma doença incurável. Apesar das novas estratégias de tratamento, a maioria dos pacientes recidiva. O padrão da recidiva é muito heterogêneo, podendo se apresentar com comportamento indolente ou agressivo. O tratamento da doença recidivada depende de vários fatores: do tratamento realizado como primeira linha, se transplante autólogo de medula óssea ou não, da resposta e sua duração, se a recidiva ocorreu com ou sem tratamento de manutenção, do performance status do paciente e da reserva medular. Se a recidiva ocorrer após seis meses do término do tratamento, o mesmo esquema quimioterápico inicial pode ser instituído. O transplante autólogo de medula óssea pode ser proposto como consolidação em recidivas quimiossensíveis ou como tratamento de resgate, se as células-tronco periféricas tiverem sido coletadas anteriormente. A talidomida tem sido utilizada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado após quimioterapia convencional ou após o transplante autólogo da medula óssea. A talidomida sozinha pode induzir respostas objetivas em pelo menos 1/3 dos pacientes que já receberam muitos tratamentos; e quando combinada com quimioterapia, as respostas objetivas ocorrem em aproximadamente 2/3 dos pacientes. O bortezomibe está indicado em pacientes recidivados, sozinho ou associado a dexametasona e a outras drogas, com taxas de resposta de 43% a 76%. O melhor tratamento do paciente com mieloma múltiplo recidivado deve ser individualizado, dependendo da idade, da função da medula óssea, da terapia inicial, do padrão e tempo para a recidiva. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):48-53.

Key words: Mieloma múltiplo recidivado; talidomida; bortezomibe.

Introdução

Apesar dos progressos no tratamento do mieloma múltiplo, com aumento da sobrevida livre de progressão observada principalmente em pacientes abaixo de 65 anos, a maioria dos pacientes recidivará.

O padrão da recidiva é muito heterogêneo, podendo evoluir com comportamento indolente ou agressivo. Enquanto alguns pacientes apresentam recidiva precoce, com pior prognóstico, e provavelmente responderão mal ao tratamento, outros apresentam recidiva após um longo período de *plateau* e provavelmente atingirão uma melhor resposta à terapia.

O tratamento da doença recidivada depende de vári-

os fatores: do tratamento realizado como primeira linha, se transplante autólogo de medula óssea ou não, da resposta e sua duração, se a recidiva ocorreu com ou sem tratamento de manutenção, do *performance status* do paciente e da reserva medular.¹ Na maioria dos casos, o objetivo terapêutico será controlar a doença, melhorar os sintomas e a qualidade de vida.²

Quando tratar a recidiva?

Os pacientes que apresentam recidiva indolente, com aumento assintomático dos níveis séricos do componente monoclonal, isto é, sem anemia ou aumento da creatinina ou hipercalcemia, ou evolução da doença óssea, podem ter seu

Professora adjunta da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Correspondência: Vania Tietsche de Moraes Hungria
Rua Marquês de Itu, 579 - 3º andar
01223-000 – São Paulo-SP – Brasil
Fone: (11) 2176-7293
E-mail: hungria@dialdata.com.br

tratamento adiado para quando se apresentarem sintomáticos. Já os pacientes sintomáticos, com recidiva agressiva, devem ser tratados imediatamente.

Quais as opções de tratamento na recidiva?

- Repetir a terapia inicial.
- Altas doses de quimioterapia.
- VAD (vincristina, doxorubicina e dexametasona) ou esquemas similares.
- MP (melfalano e prednisona), VBMCP (vincristina, carmustina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona), ou esquemas similares.
- Altas doses de dexametasona.
- Talidomida como monoterapia ou associada a outras drogas.
- Bortezomibe como monoterapia ou associado a outras drogas.
- Lenalidomida (não aprovada no Brasil) como monoterapia ou associada a outras drogas.
- Novos agentes em estudos clínicos.
- Novas combinações de drogas já utilizadas.

Como decidir entre as opções?

Considerando que não há terapia curativa para mieloma múltiplo, todas as opções de tratamento devem ser testadas. Não há nenhum resultado definitivo quanto à melhor seqüência de tratamento.

Pacientes que recidivam fora dos esquemas de tratamento utilizados inicialmente podem atingir uma segunda remissão com o mesmo esquema ou similares. Se a recidiva ocorrer por mais de seis meses do término da terapia convencional, o esquema quimioterápico deverá ser reinstituído.

Os pacientes que foram inicialmente tratados com esquema MP e atingiram resposta, se repetido o esquema na recidiva, 50% destes poderão alcançar resposta novamente.³

Os pacientes que não respondem aos agentes alquilantes deveriam receber esquema VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona) ou altas doses de dexametasona.⁴

O transplante autólogo de medula óssea pode ser considerado em pacientes que não realizaram o transplante como terapia inicial, se as células-tronco periféricas tiverem sido coletadas anteriormente.^{5,6} Um segundo transplante pode também ser eficaz em pacientes que recidivam após o transplante inicial.

Pacientes com mieloma múltiplo recidivado que têm pelo menos um dos seguintes fatores favoráveis: baixos

valores de β_2 microglobulina no resgate, apenas um transplante, e recidiva ocorrendo acima de 12 meses, podem ter uma sobrevida projetada aos 18 meses de 79%, comparado com 38% para pacientes com nenhuma destas variáveis favoráveis.^{7,8}

Não há estudos comparando um segundo transplante autólogo com outras estratégias na recidiva. Não há dados suficientes na literatura para recomendar o transplante alogênico como terapia de resgate para pacientes com mieloma múltiplo recidivado.

Nos últimos cinco anos, grandes avanços têm ocorrido com a utilização da talidomida⁹⁻¹⁹ e o aparecimento de novas abordagens terapêuticas, como o bortezomibe.²⁷⁻⁵¹

Talidomida

A descoberta da angiogênese aumentada em mieloma múltiplo, junto com o reconhecimento das propriedades antiangiogênicas da talidomida levaram ao primeiro estudo clínico com esta droga na Universidade de Arkansas.⁹ Os pacientes receberam inicialmente a dose de 200 mg/dia, e as doses foram aumentadas em 200 mg a cada duas semanas, até atingir a dose de 800 mg/dia. Na avaliação de 169 pacientes, pré-tratados (pesadamente), a redução do componente monoclonal (maior que 50%) foi observada em 30% dos pacientes. A sobrevida livre de evento aos dois anos foi de 20% e a sobrevida global, de 48%.¹⁰ Estes resultados foram impressionantes porque 2/3 dos pacientes incluídos neste estudo tinham falhado ao duplo transplante autólogo da medula óssea.

Desde então, vários estudos têm demonstrado que a talidomida produz taxas de resposta em aproximadamente 25% a 35% dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário.¹¹⁻¹⁴ O tempo mediano para se obter a resposta é de um a dois meses. A duração mediana da resposta é de aproximadamente 12 meses. A dose ótima da talidomida não está estabelecida, mas é geralmente utilizada na dose de 200 mg/dia. A dose da talidomida deve ser individualizada e, após a resposta ter sido atingida, a dose deve ser ajustada para a menor dose que se possa alcançar e manter uma resposta, para minimizar a toxicidade a longo prazo.

Dada a atividade da talidomida como um agente único em mieloma múltiplo, estudos subseqüentes pesquisaram o seu uso em combinação com outros agentes ativos no tratamento do mieloma recidivado.

Devido ao sinergismo de ação *in vitro* com dexametasona, a avaliação da combinação de talidomida e dexametasona foi obrigatória. A taxa de resposta, quando a talidomida foi usada com corticoesteróides, comparada com a taxa da talidomida como agente único, aumentou para aproximadamente 50%.¹⁵⁻¹⁷

Embora a taxa de resposta desta associação tenha aumentado em até 20%, a superioridade da talidomida/dexametasona *versus* talidomida sozinha não foi superior em ter-

mos de sobrevida livre de progressão de doença. Entretanto, esta combinação pode ser superior à quimioterapia convencional.¹¹

A combinação de talidomida, dexametasona e ciclofosfamida (CTD) pode aumentar a taxa de resposta para 65%.^{18,19} Várias outras combinações quimioterápicas contendo a talidomida estão sendo estudadas, incluindo a dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida e etoposide (DT-PACE),²⁰ claritromicina, talidomida em dose baixa e dexametasona (BLT-D),²¹ e melfalano, talidomida e dexametasona (MTD).²²

Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais freqüentes da talidomida são: sonolência, fadiga, constipação e exantema, mas geralmente melhoram com a redução da dose.²³ A neuropatia periférica ocorre com o uso a longo prazo e freqüentemente necessita a descontinuação da terapia ou redução da dose. A incidência da trombose venosa profunda é de apenas 1% a 3% em pacientes que recebem a talidomida como monoterapia, mas aumenta para 10% a 15% nos pacientes que a recebem em combinação com a dexametasona, e para aproximadamente 25% nos pacientes que recebem a droga em combinação com outros agentes quimioterápicos citotóxicos, especialmente a doxorubicina.^{10,24-26} Outros efeitos adversos incluem: edema, bradicardia, neutropenia, impotência e o hipotireoidismo.

Bortezomibe

O bortezomibe foi o primeiro inibidor de proteassoma a ser testado em estudos clínicos. O efeito terapêutico da inibição do proteassoma induzido pelo bortezomibe no mieloma é, provavelmente, resultado da citotoxicidade direta e dos efeitos no microambiente da medula óssea.^{27,28} Uma das conseqüências da inibição do proteassoma é o acúmulo do inibidor kappa B (I κ B), um inibidor do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B).²⁹ A inibição do NF- κ B leva a uma diminuição da expressão das moléculas de adesão e de vários fatores de proliferação, sobrevida e angiogênicos. Causa também uma diminuição das proteínas que inibem a apoptose.²⁷ Entretanto, a inibição da NF- κ B, provavelmente, não é o único mecanismo de efeito antimieloma.³⁰

Estudos clínicos

A eficácia promissora contra o mieloma foi observada em estudo fase I.³¹ Com base nesta observação, um estudo multicêntrico fase II (SUMMIT), para pacientes com mieloma múltiplo recidivado foi iniciado, utilizando o bortezomibe na dose de 1,3 mg/m², em infusão intravenosa de três a cinco segundos nos dias 1, 4, 8 e 11, em ciclos de 21 dias, por no máximo oito ciclos, e a dexametasona foi associada em pacientes com pouca resposta ao bortezomibe isola-

do.³² Dos 193 pacientes que foram avaliados, 92% tinham recebido três ou mais das principais classes de drogas antimieloma e, em 91%, a doença tinha sido refratária ao último tratamento. A taxa de resposta completa e parcial com bortezomibe foi de 27%, sendo que 10% dos pacientes atingiram resposta completa ou próximo da resposta completa. A duração mediana da resposta foi de 12 meses e as respostas foram associadas à melhora da citopenia, função renal e qualidade de vida.³³

Em outro estudo fase II (CREST), os pacientes com mieloma múltiplo recidivado foram aleatoriamente designados para receber uma de duas doses de bortezomibe (28 pacientes foram designados a receber uma dose de 1,0 mg/m² e 26 pacientes, 1,3 mg/m²) nos dias 1, 4, 8 e 11 em um ciclo de 21 dias por um total de oito ciclos. As respostas ocorreram em 33% dos que receberam 1,0 mg/m² e em 50% dos que receberam 1,3 mg/m².³⁴

Nos dois estudos fase II (SUMMIT e CREST), a adição da dexametasona para os pacientes que apresentaram pouca resposta resultou em aumento da taxa de resposta para 18% e 33%, respectivamente.³⁵

Apesar dos estudos iniciais permitirem um máximo de apenas oito ciclos de bortezomibe, dados recentes indicam que é seguro administrar pelo menos cinco ou seis ciclos adicionais de tratamento com efeitos colaterais controláveis.³⁶

O estudo APEX, realizado em 95 centros, foi um estudo fase III, randomizado, comparando bortezomibe com dexametasona. Foram incluídos 669 pacientes com mieloma múltiplo recidivado após uma a três linhas de terapia. Este estudo mostrou que o bortezomibe é mais eficaz do que as altas doses de dexametasona, demonstrado pelo aumento significativo da taxa de resposta (43% vs 18%), tempo mediano para progressão de doença (6,2 vs 3,4 meses) e taxa de sobrevida de um ano (80% vs 67%, respectivamente). Um dado muito importante foi com relação ao tempo para início da resposta, que foi freqüentemente muito rápido, após um a dois ciclos.^{37,38}

Numa subanálise do estudo APEX, a atividade do bortezomibe foi especificamente analisada em pacientes idosos, e a resposta foi igualmente eficaz e bem tolerada no grupo de jovens e idosos. Outros fatores prognósticos desfavoráveis, como β 2 microglobulina elevada e refratariedade aos tratamentos anteriores, não influenciaram nas taxas de resposta e no tempo para progressão com bortezomibe.³⁹

Ainda com relação aos fatores de alto risco, a deleção do cromossomo 13 está associada a baixas taxas de resposta e sobrevida mais curta. Numa subanálise do estudo APEX, no grupo de pacientes que receberam dexametasona, a deleção do cromossomo 13 foi associada com menor sobrevida; enquanto que os pacientes que receberam bortezomibe, a deleção do cromossomo 13 não teve impacto na sobrevida.⁴⁰

Outros estudos clínicos que avaliaram os resultados do tratamento com bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo recidivado e pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados, também demonstraram que as taxas de resposta não foram influenciadas por anormalidades citogenéticas.^{41,42}

Um achado interessante é que o bortezomibe é altamente eficaz em plasmocitomas extramedulares.⁴³

Embora estes resultados sejam animadores, uma proporção de pacientes não responde ao bortezomibe, e a resistência adquirida já tem sido observada. Estes fatos, junto ao comprovado sinergismo *in vitro* do bortezomibe com outras drogas, justificam a combinação da quimioterapia.

Estudos pilotos, incluindo pacientes com mieloma recidivado, associando o bortezomibe com melfalano³⁹ ou doxorubicina lipossomal⁴⁰ ou ciclofosfamida e dexametasona,⁴¹ demonstraram taxas de resposta de 50% a 76%.

A associação de bortezomibe e talidomida também tem sido testada. Em uma série de 56 pacientes com mieloma múltiplo refratário, a taxa de resposta global foi de 70%, com 22% de resposta completa e próximo de resposta completa, sem aumentar a toxicidade com relação a neuropatia e mielossupressão.⁴² Outra combinação de talidomida e bortezomibe, com adriamicina e dexametasona, também tem sido avaliada, com taxa de resposta completa e parcial de 55% e toxicidade aceitável.⁴³

As respostas destas combinações são superiores àquelas obtidas com bortezomibe sozinho, confirmando o efeito sinérgico encontrado em estudos *in vitro*.

Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais frequentes do bortezomibe foram os sintomas gastrintestinais, fadiga e anorexia, na maioria das vezes grau 1 e 2.⁴⁶ A plaquetopenia grau 3 e 4, devido ao bloqueio reversível na liberação das plaquetas pelos megacariócitos, foi encontrada em 30% dos casos, enquanto a anemia e neutropenia foram raras (<10%).^{32,34,35,37,49} O efeito colateral mais incômodo é a neuropatia periférica sensitiva e dor neuropática (37%, com 9% grau 3), embora este efeito possa ser resolvido ou melhorado em 2/3 dos pacientes após completar ou descontinuar a terapia. É importante a atenção aos sintomas de neuropatia, pois a redução da dose, de acordo com as recomendações estabelecidas, ajuda a evitar a piora dos sintomas e a necessidade de interromper o tratamento.^{32,34,35,37,49-51}

Conclusão

Nos últimos 40 anos, os esquemas para tratamento dos pacientes com mieloma múltiplo vêm melhorando. Nos anos 80, com a introdução das altas doses de quimioterapia levando a remissão completa em uma proporção significativa de pacientes, obtivemos uma esperança de controle da doença mais prolongado. Na década de 90, a disponibilidade

de drogas antimieloma com novos mecanismos de ação e eficazes, têm trazido melhores expectativas com relação aos resultados do tratamento do mieloma.

Apesar dos progressos no tratamento, o mieloma múltiplo ainda é uma doença incurável, e a maioria dos pacientes recidivará.

Há várias opções de tratamento para o paciente com mieloma múltiplo recidivado, e a decisão dependerá do padrão da recidiva, do tratamento realizado como primeira linha, se transplante autólogo de medula óssea ou não, da resposta e sua duração, se a recidiva ocorreu com ou sem tratamento de manutenção, do *performance status* do paciente e da reserva medular.

Dentre as opções terapêuticas, podem ser considerados a reintrodução do tratamento utilizado como terapia inicial, o transplante autólogo de medula óssea e as novas drogas, como a talidomida e o bortezomibe, drogas disponíveis para uso no Brasil. A experiência clínica com estas drogas em pacientes com mieloma múltiplo recidivado é extensa, tanto como monoterapia ou em combinações quimioterápicas. Os efeitos colaterais estão bem definidos e a maioria destes é controlável.

Recomendações para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado

- O tratamento deve ser individualizado dependendo da idade, da função da medula óssea, do tratamento inicial, do tempo e padrão da recidiva.
- A maioria dos pacientes tratados com melfalano e prednisona que atingiram remissão, quando recidiva após seis meses do final do tratamento, respondem ao mesmo esquema.
- Transplante autólogo de medula óssea pode ser considerado em pacientes que não tenham realizado este procedimento como terapia inicial, se as células tronco-periféricas tiverem sido coletadas anteriormente.
- Um segundo transplante autólogo pode ser eficaz, especialmente nas recidivas após pelo menos 12 a 18 meses.
- Talidomida como monoterapia ou em combinação com outras drogas. Pacientes que utilizaram talidomida como tratamento inicial ou manutenção, podem responder às associações com outros agentes.
- Bortezomibe está indicado como monoterapia ou associado a dexametasona e a outros quimioterápicos.

Abstract

Multiple myeloma still remains an incurable disease. Despite the new treatment approaches, almost all patients face the risk of an eventual relapse. The pattern of relapse is very heterogeneous and can be indolent or more aggressive. The treatment of relapsed disease depends on a number of factors: duration of response, relapse on or off maintenance therapy, prior therapy and specially prior autologous stem cell transplantation, performance status, hematopoietic reserve. If relapse occurs more than 6 months after therapy ended, the initial chemotherapy regimen should be reinstated. Autologous stem cell transplantation can be proposed as consolidation therapy in chemosensitive relapses or as salvage therapy if stem cells have been collected earlier. Thalidomide has been tested in relapsed multiple myeloma and is now considered as standard treatment for patients relapsing after conventional chemotherapy or after autologous stem cell transplantation. Thalidomide alone can induce objective responses in at least one-third of heavily pretreated patients and, combined with chemotherapy, objective responses can be achieved by two-thirds of the patients. Bortezomib is indicated, alone or in combination with other agents, for relapsed patients and can produce an overall response rate of 43% to 76%. The most appropriate management must be individualized depending on the age, bone marrow function, prior therapy and the timing of the relapse. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):48-53.

Key words: Relapsed multiple myeloma; thalidomide; bortezomib.

Referências Bibliográficas

1. Harousseau JL. Management of multiple myeloma. Rev Clin Exp Hematol 2002;6:253-275.
2. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2006; 132:410-451.
3. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al. A randomized trial of maintenance vs. no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. British Journal of Cancer 1988;57:94-99.
4. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med 1984;310:1.353-1.356.
5. Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1999;23:221-226.
6. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Blood 1998;92:3.131-3.136.
7. Tricot G, Jagannath S, Vesole DH, et al. Relapse of multiple myeloma after autologous transplantation: survival after salvage therapy. Bone Marrow Transplantation 1995;16:7-11.
8. Mehta J, Tricot G, Jagannath S, et al. Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first line autograft. Bone Marrow Transplantation 1998;21:887-898.
9. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341:1.565-1.571.
10. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001;98:492-494.
11. Dimopoulos M, Anagnostopoulos A, Weber D, et al. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. J Clin Oncol 2003;21:4.444-4.454.
12. Kumar S, Witzig TE, Rajkumar SV. Thalidomide: current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. J Clin Oncol 2004; 22:2.477-2.488.
13. Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. Mayo Clin Proc 2004;79:875-882.
14. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. Mayo Clinic Proc 2003;78:34-39.
15. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatseas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. Ann Oncol 2001;12:991-995.
16. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. Haematologia 2001;86:399-403.
17. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, et al. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. Br J Haematol 2003;121:768-771.
18. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Sierra M, Lopez C, et al. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. Hematol J 2002; 3:43-48.
19. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. Hematol J 2004;5:112-117.
20. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. Blood 2004;103:20-32.
21. Coleman M, Leonard J, Lyons L, et al. BLT-D (clarithromycin (Biaxin), low-dose thalidomide, and dexamethasone) for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. Leuk Lymphoma 2002;43:1.777-1.782.
22. Srkalovic G, Elson P, Trebisky B, et al. Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. Med Oncol 2002;19:219-226.
23. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. J Supportive Oncol 2003;344:1.951-1.952.
24. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 2001;98:1.614-1.615.
25. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. Blood 2002;100:1.168-1.171.
26. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. N Engl J Med 2001; 344:1.951-1.952.
27. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:14.374-14.379.
28. Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating anti-myeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. Blood 2003;101:1.530-1.534.
29. Palombella VJ, Rando OJ, Goldberg AL, Maniatis T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF- κ B1 precursor protein and the activation of NF- κ B. Cell 1994;78:773-785.

30. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, *et al.* The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61:3.071-3076.
31. Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, *et al.* Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4.420-4.427.
32. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2.609-2.617.
33. Lee A, Richardson PG, Barlogie B, *et al.* Quality-of-life (QOL) and clinical benefit assessment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) treated with bortezomib. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:582 (abstract).
34. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-172.
35. Jagannath S, Richardson P, Barlogie B, *et al.* Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91: 929-934.
36. Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, *et al.* Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005;104:2.141-2.148.
37. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2.487-2.498.
38. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, *et al.* Bortezomib continues demonstrates superior efficacy compared with high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the APEX trial. *Blood* 2005;106:2.547 (abstract).
39. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:568S (Abstract 6533).
40. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, *et al.* Bortezomib appears overcome the poor prognostic impact of chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 clinical studies. *Haematologica* 2005; 90 (Suppl2): 248 (Abstract 620).
41. Drach J, Kuenburg E, Sagaster V, *et al.* Short survival, despite promising response rates, after bortezomib treatment of multiple myeloma patients with a 13q-deletion. *Blood* 2005; 106 (Abstract 509).
42. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006;108:2.165-2.172.
43. Rosiñol L, Cibeira MT, Uriburu C, *et al.* Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006;76:405-408.
44. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, *et al.* Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma *J Clin Oncol* 2006;24:937-944.
45. Orlowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, *et al.* Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005;105:3.058-3.065.
46. Kropff M, Bisping G, Liebisch B. Bortezomib in combination with high-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:2.549 (abstract).
47. Zangari M, Barlogie B, Burns M. Velcade (V) -Thalidomide (T) -dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma (MM): long-term follow-up of phase I-II Trial UARK 2001-37: superior outcome in patients with normal cytogenetics and no prior T. *Blood* 2005;106:2.552 (abstract).
48. Chanan-Khan A, Miller KC. Velcade, doxil and thalidomide (VDT) is an effective salvage regimen for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1.103-1.104.
49. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, *et al.* A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *Oncologist* 2006;11:51-61.
50. San Miguel J, Richardson P, Sonneveld P. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy (PN) in the APEX Trial. *Blood* 2005;106:366 (abstract).
51. Richardson P, Briemberg H, Jagannath S, *et al.* Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3.113-3.120.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 25/11/2006
Aceito: 05/01/2007