

Mieloma Múltiplo - Como o vemos nos dias atuais

Multiple Myeloma - How Does it see actually?

Luciane Casaretto*

Resumo

Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença de plasmócitos sendo uma patologia sistêmica tratável, porém com pequena probabilidade de cura e uma sobrevida média em torno de 33 meses. Nas últimas duas décadas tem se visto uma mudança na terapêutica e evolução do MM, com o aparecimento de novas estratégias de tratamento. As pesquisas têm se voltado para medicamentos que interferem com a fisiopatogenia e microambiente medular, permitindo a regressão do clone plasmocitário maligno e resgates com células tronco. Antes das terapias de altas doses com resgate de células-tronco hematopoéticas, 25% dos pacientes sobreviviam cinco anos, e menos de 10% atingiam dez anos de sobrevida. Por esta doença causar tantas falências trazendo como consequência as altas taxas de mortalidade, evidencia-se a importância em se buscar novas estratégias de tratamento, razão pela qual estaremos abordando as tendências atuais no tratamento do Mieloma Múltiplo.

Palavras-chave

Mieloma Múltiplo, Tumor de Células Plasmáticas, Tratamento do Mieloma.

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is an illness of plasmócitos being a treatable pathology, however with small probability of supervened cure and median survival around 33 months. In last the two decades if it has seen a change in therapeutical and the evolution of the MM, with the appearance of new strategies of treatment. The research if has come back toward medicines that intervene with the fisiopatogenia and microenvironment to medular, allowing to the regression of clone plasmocitary malignant and rescues with cells trunk. Before the therapies of high haematopoetics doses with cell-trunk rescue, 25% of the patients survived five years, and less than 10% they reached ten years of supervened. For this illness to cause as many bankruptcies bringing as consequence the high taxes of mortality, proves it importance in if to search new strategies of treatment, reason for which we will be approaching the current trends in the treatment of the Multiple Myeloma.

Key Words

Multiple Myeloma, Plasma Cell Tumor, Myeloma Treatment.

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo, também conhecido como tumor de células plasmáticas, doença de plasmócitos, é uma patologia sistêmica de causa desconhecida caracterizada pela infiltração medular de plasmócitos, derivados de um clone anômalo, sustentado pela proeminente angiogênese que se ancora nos fatores estimulantes de crescimento do endotélio e dos fibroblastos, associados a

ação das moléculas de adesão, das interleucinas IL6, IL-3, IL-1 β e IL-10, dos fatores estimulantes de crescimento de granulócitos, monócitos e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (1).

Com pequena probabilidade de cura e uma sobrevida média em torno de 33 meses, acontece em uma relação de 3:4 mortes/casos novos respectivamente (2,3), totalizando aproximadamente como 1% de todas as neoplasias malignas e 10% de todas as malignidades hematológicas. Nos Estados Unidos, foi responsável por aproximadamente 11.070 mortes (2%) em 2004 e a sua incidência anual é em torno de 3-4/100.000 pessoas/ano. A idade média dos indivíduos afetados é de 62 anos para homens e 61 anos para as mulheres, com relação de 1,2:1,1 entre homens e mulheres respectivamente (3). Estima-se que se tenha 295.280 óbitos em

* Hematologista e Oncologista Clínica
Mestre em Saúde e Comportamento pela Univ. Católica de Pelotas
Pelotas - Rio Grande do Sul - Brasil
Endereço para correspondência: Rua Cassiano 58 - CEP 96015-700 -
Pelotas - RS - Brasil
e-mail: lpcasa@brturbo.com ou lpcasa@terra.com.br

homens e 275.000 óbitos em mulheres por neoplasias e que destes, 2% seja devido ao MM em 2005 (4).

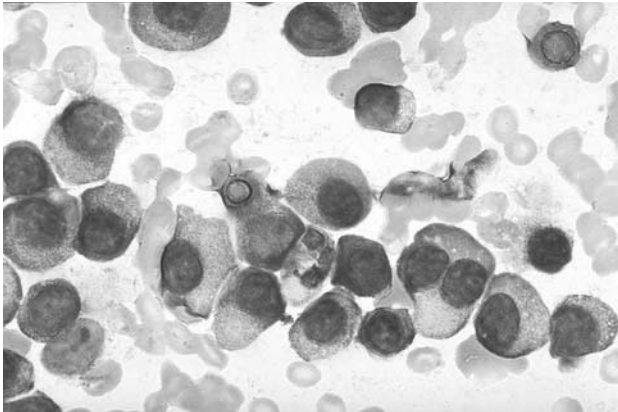


Figura 1. Plasmócitos em medulograma

ETIOLOGIA

É uma doença sistêmica de causa desconhecida. Envolvimentos genéticos como deleção de 13q, p53, translocações afetando locus do IgH no 14q32 foram detectados em 25 espécies de medula óssea analisadas por teste de FISH (interphase fluorescence in situ hybridization) e combinado a imunofluorescência de cadeias leves citoplasmáticas (clg-FISH). Os autores acreditam que a deleção 13q, translocação IgH e cariótipo hipodiploide sejam fatores prognósticos importantes para o MM (5-6). Há quem suponha de que modelos murinos de algumas espécies de ratos, apresentem uma maior predisposição ao MM. Estimulação angiogênica persistente tem sido também implicado no aparecimento do MM. Fatores externos como irradiação, exposição a agentes químicos, e medicação com óleo mineral usados em laxativos e dermatites, têm sido associado a um risco aumentado de se desenvolver MM (7-8).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas do MM estão diretamente relacionadas com a infiltração das células plasmáticas na medula óssea, produção de proteína monoclonal no sangue e urina, e deficiência imunológica.

Tabela 1
Manifestações clínicas do MM e tratamento

Hipercalemia	Hidratação, bisfosfonados, calcitonina
Infecções	Profilaxia com antibióticos
Insuficiência renal	Hidratação, tto. distúrbios metabólicos, hemodiálise
Hiperviscosidade	Plasmaferese
Alt. neurológicas	Tratamento adequado a cada situação
Amiloidose	Erradicação do clone
Anemia	Transfusão de concentrado e hemácias Eritropoetina
Lesões ósseas	Prevenção com bisfosfonatos

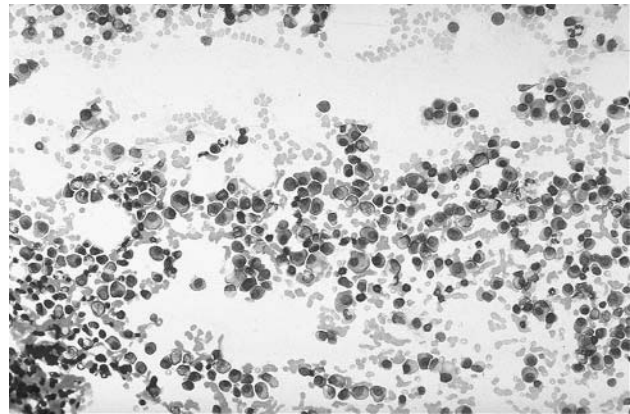


Figura 2. Plasmócitos em sangue periférico

A medula óssea está envolvida com excesso de plasmócitos em mais de 5% em 90% dos casos. A proteína M, proteína monoclonal, é evidenciada na eletroforese proteica com pico monoclonal em β ou γ em 80% dos casos, porém 10% podem não apresentar pico monoclonal e 10% terem hipogamaglobulinemia (9). Os critérios mínimos para o diagnóstico de MM são, pelo menos, a presença de 10% de plasmócitos na medula óssea, lesões osteolíticas e presença de proteína M no sangue ou urina.

Tabela 2
Critérios para o diagnóstico de MM

Critérios Maiores

Plasmocitoma em tecido biopsiado
 Plasmocitose na medula óssea = 30%
 Proteína Monoclonal IgG > 3,5g/dl IgA > 2g/dl Bence Jones \geq 1g/24h

Critérios Menores

Plasmocitose na medula óssea < 30%
 Proteína Monoclonal presente porém em menos quantidade
 Lesões ósseas líticas
 Imunoglobulinas diminuídas IgM < 50mg/dl
 IgA < 100mg/dl IgG < 600mg/dl

** O Diagnóstico é confirmado pela presença de:
 1 critério M (maior) e 1 critério m (menor),
 ou 3 m (menores).

FATORES PROGNÓSTICOS

A sobrevida dos pacientes portadores de MM é variável e pode mudar de poucos meses a anos. Sem intervenção terapêutica a sobrevida média gira em torno de 7 meses, e com esquemas de quimioterapia sistêmica é de 2,5 a 3 anos. Somente 3,5% dos pacientes sobrevivem mais de 10 anos (10).

a) **Estadiamento Clínico** - Durie-Salmon é baseado em fatores que se relacionam com a massa tumoral e função renal onde pacientes com baixa quantidade de células plasmocitárias e creatinina < 2mg/dl tem melhor prognóstico, obtendo sobrevida acima de cinco anos o que não acontece nos outros pacientes, obtendo sobrevida média de 15 meses. Este sistema no entanto é pobre em caracterizar a doença óssea .

b) **β 2M** - β 2microglobulina é um dos mais importantes fatores prognósticos e reflete ambos a massa tumoral, função renal e se relaciona com o estadiamento de Durie-Salmon. Seu valor que reflete melhor prognóstico é até 6mg/l. É importante lembrar que em uso de Interferon seu valor pode se elevar (11).

c) **CRP⁶²** - A concentração de CRP⁶² reflete a atividade da IL-6 o maior fator de crescimento e sobrevida das células plasmocitárias. Mostra-se mais como fator preditivo do que como prognóstico e é independente da β 2M (12).

d) **PCLI (progression cells labeling index)** - Reflete a atividade proliferativa das células do MM. Para pacientes tratados com quimioterapia o índice de proliferação tem alto valor prognóstico. A média de sobrevida de pacientes que tenham β 2M e PCLI elevados é de 17 meses e daqueles pacientes que tenha ambos baixos é de 71 meses (13).

e) **Fatores citogenéticos** - Têm maior importância nas leucemias. No MM ainda é controverso o cariógrama ser visto como fator prognóstico. Apenas 30-50% dos pacientes tem se mostrado com alterações cromossômicas. Tipicamente aqueles pacientes previamente tratados e com recidiva tem maior frequência de alterações cromossômicas (35-63%) em relação aos outros com diagnóstico recente (20-30%) (14).

f) **LDH**: 10% dos pacientes não tratados tem níveis elevados de LDH, é mais freqüente em pacientes com massa tumoral em grande quantidade, doença extra medular e hipodiploides. O nível elevado está associado a sobrevida média reduzida a somente 9 meses e baixa taxa de resposta (20%) à quimioterapia standart (15).

g) **Presença de Plasmócitos no sangue periférico** - 8% dos pacientes diagnosticado com MM tem aumento do número de células plasmáticas circulantes no sangue periférico e 57% destes pacientes tem \geq 4% de plasmócitos circulantes. Estes pacientes tem uma sobrevida média de 2 anos em comparação àqueles que não tem ou que tem < 4%. Pacientes com presença de maior número de plasmócitos circulantes tem menos lesões osteolíticas e se for um número maior de 20%, chama-se de leucemia de células plasmáticas.

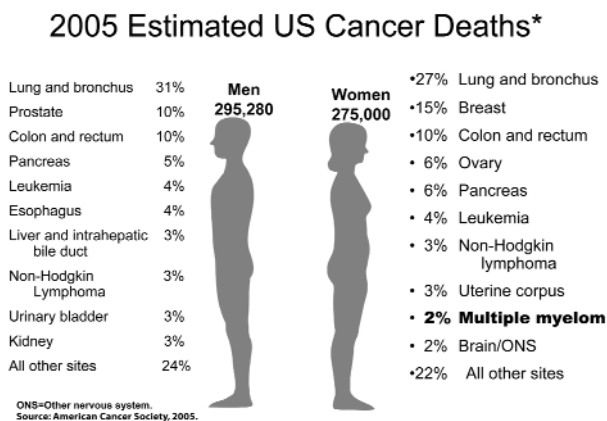


Figura 3. Óbitos por doença estimados para 2005

TRATAMENTO

Considerando que uma grande maioria dos pacientes, quando do diagnóstico, estão numa fase de vida voltados a atividades produtivas, a busca de novas medidas terapêuticas no sentido de melhorar a indução de remissão e prolongar os períodos de resposta, tem tido importância singular.

O MM não difere das demais neoplasias quando se diz que exige uma abordagem multiprofissional, sendo importante para o paciente estar sendo acompanhado por nutricionista, psicólogo, odontólogo e seu médico clínico, que deve estar atento as peculiaridades e intercorrências que esta doença pode trazer, tanto na sua evolução como de seu tratamento.

As opções de tratamento podem ser divididas em:

A) Quimioterapia com agentes alquilantes em administração enteral/endovenosa.

B) Quimioterapia sem agentes alquilantes em esquemas quimioterápicos com multiplas drogas.

C) Imunoterapia

D) Quimioterapia associada a agente antiangiogênico e imunomodulador

E) Transplantes

E.1 - Transplante Autólogo após quimioterapia com altas doses

E.2 - Transplante Heterólogo ou Alogênico

F) Bortezomib

G) Bisfosfonatos

H) Intercorrências do MM (anemia, distúrbios metabólicos, insuficiência renal, síndrome de hiperviscosidade, distúrbios de coagulação).

A) Quimioterapia com agentes alquilantes em administração enteral / endovenosa

Os agentes alquilantes representam um grupo de compostos químicos diversos capazes de formar ligações moleculares com os ácidos nucleicos, proteínas e moléculas de baixo peso molecular, podendo resultar em reações de substituição, ligação cruzada, e quebra de cadeias, levando ao efeito de alteração da informação codificada na molécula de DNA. O esquema MP (Melfalan e Prednisona) tem sido o tratamento padrão por muitas décadas, e permanece para aqueles pacientes que não são candidatos ao transplante e nem à quimioterapia com altas doses (16-17). O esquema MP tem demonstrado taxas de resposta em torno de 60%, com duração de 18 meses e sobrevida global de 24 a 36 meses. Esquemas com associação de duas ou mais drogas, como esteróides, doxorubicina e vincristina (VMCP, VBAF, VCAP e outros) por via endovenosa não mostraram aumento significativo de sobrevida em relação ao esquema MP, entretanto podem ter maior taxa de resposta inicial do que o MP (17).

B) Quimioterapia sem agentes alquilantes em esquemas quimioterápicos com multiplas drogas.

A ausência de agentes alquilantes em esquemas de altas doses para indução em pacientes candidatos a transplante de células progenitoras tem sido apropriado devido a estes agentes serem mielotóxicos e poderem comprometer a reserva de células progenitoras. A terapia infusional com vincristina, doxorubicina e dexametasona (VAD) tem alta taxa de resposta (30%) em doença refratária a esquemas com alquilantes (18).

C) Imunoterapia isolada e em associação com agentes quimioterápicos

O uso do Interferon- α no MM permanece controverso. Vários estudos têm sido incluídos em fase de indução como droga isolada, associado a agentes quimioterápicos, também em fase de indução e em fase de manutenção quando a doença se encontra estável e em protocolos para doença refratária. É usado como imunomodulador e anti-tumoral (19). Não há comprovação de que tenha adicionado algum benefício real aos tratamentos vigentes. O uso de Interferon deve ser considerado em situações bastante específicas, devendo-se analisar caso a caso, avaliando-se cuidadosamente custo/benefício.

D) Quimioterapia associada a agente antiangiogênico e imunomodulador

Nas últimas duas décadas houve grande mudança na evolução e tratamento do MM. A Talidomida, droga antiga já conhecida e que tem efeito imunomodulador e antiangiogênico, tem se mostrado extremamente efetiva no tratamento do MM (20).

A Talidomida é um derivado do ácido glutâmico tendo sido sintetizada em meados de 1953. Mostrou efeitos antieméticos, sedativos e hipnóticos, sendo usada em enjôos matinais de mulheres grávidas. Como ainda era uma droga nova, não ainda bem testada, trouxe como consequências os efeitos teratogênicos, tendo sido retirada do mercado. Porém continuaram os estudos, e foi descoberta ação antiinflamatória e imunomoduladora, ressurgindo na década de 80, passando então a ser usada com efeitos antiinflamatórios em doenças inflamatórias crônicas e complicações pós-transplante alogênico de medula óssea - a doença enxerto-versus hospedeiro (DECH) (21). Em 1999, Shingal e sua equipe (22) relataram resultados animadores da talidomida no MM, e desde então inúmeras publicações têm divulgado o benefício desta droga no MM como agente antiangiogênico e imunomodulador.

Em pacientes refratários a alquilantes, tem proporcionado respostas de 32% e sobrevida livre de doença em 12 meses de 22% (22). A talidomida associada a dexametasona mostrou taxa de resposta em torno de 72% como alternativa de primeira linha, e dada como droga isolada mostrou taxa de 36% (23, 24). A talidomida tem sido estudada em outros tipos de neoplasias e já faz parte do tratamento padrão do MM para pacientes em recaída da doença e refratários aos agentes quimioterápicos vigentes (25).

E- Transplantes

E.1- Transplante autólogo após quimioterapia em altas doses

O transplante autólogo em estudos randomizados trouxe aumento de sobrevida, 52% de sobrevida geral e 28% de sobrevida livre de doença em cinco anos. A quimioterapia, como já se sabe, produz 12% de sobrevida geral e 10% de sobrevida livre de doença em cinco anos. O regime de condicionamento mais utilizado é com Melfalan nas doses de 200mg/m² isoladamente ou 140mg/m² associado a irradiação corporal total (26).

E.2- Transplante Heterólogo ou Alogênico

Para este tipo de tipo de transplante, está descrito taxa de cura em torno de 20% e remissão completa em torno de 50%. Porém, o problema de se encontrar um doador HLA- compatível e as altas taxas de mortalidade (30-40%) relacionada a este procedimento e a doença enxerto-versus hospedeiro tem limitado o seu emprego. Das tentativas de se diminuir a mortalidade imediata decorrente do TMO, a mais promissora consiste nos minitransplantes sucessivos com regimes não-mielotóxicos (27). Os minitransplantes têm reduzido as taxas de mortalidade quando relacionado diretamente ao TMO dos 100 dias pós-TMO, até 12 meses deste (28) e também o uso de linfócitos do doador e vacinas antidiotípicas também tem contribuído para diminuir a mortalidade imediata ao TMO alogênico (29).

F- Bortezomib

É um inibidor da atividade do proteassomo. Foi aprovado em 2003 pelo FDA e avaliada em pacientes que já tinham recebido agentes alquilantes anteriormente. É uma ótima opção naqueles pacientes que são refratários ou recaídos após o uso de alquilantes. Os resultados finais de estudos de Fase III, mostrou que comparado com altas doses de dexametasona, Bortezomib (Velcade) trouxe melhora na taxa de resposta com um aumento de 78% no tempo livre de doença, e 41% na redução dos riscos de morte, com um aumento no tempo de progressão da doença (7 meses) em comparação com dexametasona (5,6 meses) (30).

G - Bifosfonatos

Fazem parte do tratamento padrão do MM, tendo ação benéfica em todos os pacientes. O pamidronato reduz a dor óssea e a incidência de fraturas patológicas. Dois grandes estudos randomizados comparando o uso do clodronato versus placebo, demonstrou diminuição da hipercalcemia, efeitos benéficos na doença óssea do MM, com melhora da sobrevida. Estes efeitos podem resultar da reabsorção óssea estimulada por estes compostos, assim como efeito antitumoral direto (31). Na metanálise de Djulbegovic (32) tanto o clodronato, quanto o pamidronato foram eficazes em diminuir a morbidade relacionada a doença óssea do MM, mortalidade específica e geral, melhorar a qualidade de vida e diminuir a incidência de hipercalcemia.

CONSENSOS DE ACORDO COM NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN)

Categoria 1

1º: Tratamento sistêmico com quimioterapia convencional, Bifosfonatos.

2º: Avaliação em Centro Especializado para transplante de medula óssea

Obs: Os transplantes são considerados tratamentos de categoria 1, pois são de consenso uniforme baseado em alto nível de evidência.

Os pacientes deverão passar por avaliação e ver a que tipo de TMO serão submetidos.

Categoria 2A

Os tratamentos quimioterápicos em esquemas de salvação (Ciclofosfamida-VAD, EDAP, altas doses de Ciclofosfamida, Talidomida, Talidomida e Dexametasona, Bortezomide, DT-PACE).

Categorias 2B e 3

Se houver progressão de doença, o paciente poderá submeter-se a novo transplante (categoria 2B se for TMO autólogo e se for TMO alogênico a categoria passa ser 3).

CONCLUSÕES

O MM é uma doença sistêmica, maligna, agressiva, que é muito responsiva aos agentes quimioterápicos em esquemas padrão, porém tem potencial de recidiva e refratariedade muito elevado, além de consequências fatais ao paciente. O médico deve estar atento aos inúmeros fatores associados ao prognóstico desta doença, assim como estar plenamente seguro do tratamento que irá escolher para o seu doente, não deixando de forma alguma de optar por alguma modalidade terapêutica mais atual. Hoje, estamos certos de que a quimioterapia em altas doses com resgate de células tronco para pacientes sem doador compatível; Talidomida associada a Dexametasona, ou em esquema com Dexametasona e Melfalan para pacientes em recidiva ou refratários, que estejam sem condições de se submeter ao TMO alogênico, são opções bem toleráveis e com taxas de respostas (sobrevida global, melhora da qualidade de vida, sobrevida livre de doença) elevadas. Estudos promissores estão acontecendo em relação a doença refratária, abordando drogas imunomoduladoras, como Lenalidomide (83% de resposta parcial) em um grande estudo em andamento do ECOG. O Lenalidomide associado a Doxorubicina, Vincristina e Dexametasona, também em doença refratária, proporcionou 36% de resposta completa em um estudo de fase II do SWOG. Novas drogas estão sendo desenvolvidas como: CC-4047 (Actimid) e o SGN-40. Algumas estratégias estão sendo empregadas para melhorar os resultados

dos transplantes como: Incorporação de novos agentes para indução como a Talidomida, Velcade, associação destes e, para melhorar a intensificação dos transplantes, como a adição de radioisótopos ao melfalan, duplo transplante (tandem) e minitransplantes alogênicos.

Alguns estudos avaliando o genoma para interpretar melhor a sequência genotípica com análise molecular para desenvolver tratamentos mais efetivos estão em andamento. A técnica que vem sendo utilizada é chamada GEP (*Gene Expression Profiling*) que nada mais é do que a mensuração da atividade do gene na população celular. Com esta análise, grupos distintos de pacientes serão identificados e quais os GEPs funcionarão como "assinaturas" diretamente relacionados às diferentes características clínicas e citogenéticas.

Assim nossa visão atual ao tratamento desta doença, antes incurável, agora é de curiosidade e muita atenção.

REFERÊNCIAS

- 1 - Foerster J, Paraskevas F, Lee R, et al.: Multiple Myeloma In: Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore, Williams &Wilkins. Ed 10, 1999; 99: 2631-2680.
- 2 - Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.: Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78: 21-33.
- 3 - Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al.: Cancer Statistics 2004; CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
- 4 - National Cancer Institute 2005; [http:// www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
- 5 - Chang H.: Detection of Chromosome 13q Deletion and IgH Translocation in Patients with Multiple Myeloma by FISH: comparison with karyotype analysis. Leuk.Lymphoma 2004; 45 (5): 965-9.
- 6 - Ankathil R.: Nonrandom Kariotype Abnormalities in 36 Multiple Myeloma Patients. Cancer Genet Cytogenet 1995; 83(1):71-4,
- 7 - Fritschi L, Shemietycki J.: Lymphoma, Myeloma and Occupation: results of a case control study. Int J cancer 1996; 67:498.
- 8 - Doody MM, Linet MS, Glass AG, et al.: Risks of Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, and Leukemia Associated with Common Medication. Epidemiology 1996;7:131.
- 9 - Hoffman R.: Hematology, Basic Principles and Practice, by Churchill Livigstone. 3 Ed, 2000; (76), 1398-1402.
- 10 - Tsuchiya J, Murakami H, Kanoh T, et al.: Ten-year Survival and Prognostic Factors in Multiple Myeloma. Br J Haematol 1994; 87:832.
- 11 - Durie GM, Stock-Novack D, Salmon S, et al.: Prognostic Value of Pretreatment Serum β 2 Microglobulin in Myeloma: A Southwest Oncology Group Study. Blood 1990; 4:823.
- 12 - Kyrtsolis M, Dedoussis G, Zervas C, et al.: Soluble Interleukin-6 Receptor; a new prognostic factor in multiple myeloma. Br J Haematol 1996 ; 93:398.
- 13 - San Miguel J, Garcia Sanz R, Gonzales M, et al.: A New Staging System for Multiple Myeloma Based on the Number S-phase Plasm Cell. Blood 1995 ; 85:448.
- 14 - Tricot G, Sawyer J, Jagannath S, et al.: The Unique Roll of Cytogenetics the Prognosis of Patients with Myeloma Receiving High-dose Therapy and Auto-transplant. J Clin Oncol 1997;15: 2659.
- 15 - Dimopoulos M, Barlogie B, Smith T, et al.: High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and Short Survival in Multiple Myeloma. Ann Intern Med 1991;115:931.
- 16 - Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combinaton Chemotherapy Versus Melphalan and Prednisolone in the Treatment of Multiple Myeloma: A Overview of Published Trials. J Clin Oncol 1992; 10:334-342.
- 17 - He Y, Wheatley K, Clark O, et al.: Early Versus Deferred Treatment for Early Stage Multiple Myeloma Cochrane Library, Oxford: Update Software 2005; (1).
- 18 - Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.: A Prosective Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 1996; 335:91-97.
- 19 - Sonmez M, Sonmez B, Eren N, et al.: Effects of Interferon-Alpha-2A on the Cytokine Response in Multiple Myeloma Patients. Tumori 2004; 90(4):387-9.
- 20 - Barlogie B.: Thalidomida in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2000; 342(13):975-976.
- 21 - Heney D, Norfolk DR, Wheeldon J, et al.: Thalidomida Treatment for Graft Versus Host Disease. Br J Haematol 1991; 78:23-27.
- 22 - Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.: Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 1999; 341:1565-71.
- 23 - Weber D, Rankin K, Gavino M, et al.: Thalidomide Alone or Dexamethasone for Previously Untreated Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2003; 21(1):16-19.
- 24 - Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al.: Combination Therapy with Thalidomide Plus Dexamethasone for Newly Diagnosed Myeloma. J Clin Oncol 2002; 1(12):4319-4323.
- 25 - Kumar S, Witzig TE, Rajkumar SV: Thalidomide: Current Role in the Treatment of Non-Plasm Cell Malignancies. J Clin Oncol 2004 ; 6 (15) : 2477-2488.
- 26 - Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, et al.: High-dose Melphalan with Autotransplantation for Refractory Multiple Myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. J Clin Oncol 1999; 17 (7) :2173.
- 27- Sorrow M, Maris M, Diaconescu R, et al.: Lessened Severe Graft Versus Host After Minitransplantations. Blood 2005; 105:2614.
- 28 - Abbot BL: Do Minitransplantations Have Minitoxicity? Blood 2004; 104 (5):1239-1240.
- 29 - Reichardt VL, Okada CY, Liso A, et al.: Idiotype Vaccination Using Dendritic Cells After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: a feasibility study. Blood 1999; 93 (7) : 2411-2419.
- 30 - Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B ,et al.: A Phase II of Two Doses of Bortezomib in Relapsed or Refractory Myeloma. Br J Haematol 2004;127 (2) : 165-72.

- 31 - McCloskey EV, Maclennam ICM, Drayson M, et al.: A Randomized Trial of the Effect of Clodronato on Skeletal Morbidity in Multiple Myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-325.
- 32 - Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, et al.: Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Cochrane Library* , Oxford: Update Software 2005; (1).