

## Efectividad de bortezomib y dexametasona en el tratamiento de mieloma múltiple refractario: estudio retrospectivo de una serie de casos consecutivos

P. KHOSRAVI SHAHI, P. SABIN DOMÍNGUEZ, S. ENCINAS GARCÍA, Y. IZARZUGAZA PERÓN, G. PÉREZ MANGA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

*EFFICIENCY OF BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED MULTIPLE MYELOMA TREATMENT: RETROSPECTIVE STUDY IN CONSECUTIVE CASES*

### RESUMEN

**Introducción:** El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas, que se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal en suero u orina. Bortezomib es un fármaco eficaz en el tratamiento de segunda línea del MM.

**Pacientes y métodos:** Hemos realizado un estudio retrospectivo de una serie de 21 casos consecutivos de MM refractario a los que hemos tratado con bortezomib y dexametasona en segundas líneas, con el objetivo de analizar la tasa de respuesta (objetivo primario), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la duración de respuesta (DR) y la toxicidad (objetivos secundarios).

**Resultados:** En nuestro estudio hemos encontrado una tasa de respuesta total de 70%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, hemos obtenido una mediana de SLP de 12 meses (IC95%: 2-21 meses), una mediana de SG de 17 meses (IC95%: 2-32 meses) y una mediana de DR de 9 meses (IC95%: 5-13 meses). El 47 % de los pacientes presentaron neuropatía, el 33% trombocitopenia, 13,33% anemia, y 26,66% diarrea.

**Conclusiones:** La combinación de bortezomib y dexametasona es un tratamiento efectivo y seguro en segundas líneas de MM refractario, con una toxicidad manejable.

**PALABRAS CLAVE:** Bortezomib. Dexametasona. Supervivencia libre de progresión. Mieloma. Tasa de respuesta.

### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple myeloma (MM) is a plasm-cell neoplasm, that is characterized by a monoclonal protein in the serum or urine. Bortezomib is an efficacy drug for the second line treatment of MM.

**Patients and method:** We conducted a retrospective study of 21 consecutive cases with refractory MM treated with bortezomib and dexamethasone as second line therapy, with the objective of analyzing the overall response rate (primary end point), the progression-free survival (PFS), the overall survival (OS), the duration of response (DR) and toxicity profile (second end points).

**Results:** In our study we found an overall response rate of 70%. With a median follow-up of 15 months, we had a median PFS of 12 months (95% CI: 2-21 months), with a median OS of 17 months (95% CI: 2-32 months), and a median DR of 9 months (95% CI: 5-13 months). Forty-seven percent of patients had neuropathy, the 33% thrombocytopenia, 13.33% anemia and 26.66% diarrhea.

**Conclusions:** The combination of bortezomib and dexamethasone is an effective and safe treatment in second line of refractory MM, with a manageable toxicity.

**KEY WORDS:** Bortezomib. Dexamethasone. Progression-free survival. Myeloma. Response rate.

*Khosravi Shahi P, Sabin Domínguez P, Encinas García S, Izarzugaza Perón Y, Pérez Manga G. Efectividad de bortezomib y dexametasona en el tratamiento de mieloma múltiple refractario: estudio retrospectivo de una serie de casos consecutivos. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 73-77.*

### INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas, cuya etiología es desconocida, y que clásicamente se ha englobado en la categoría de las gammopatías monoclonales malignas. Esta enfermedad representa aproximadamente el 10-15% (1) de todas las neoplasias hematológicas, siendo su mediana de edad al diagnóstico de 65-70 años. El MM se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal en suero (paraproteinemia) y/u orina (paraproteinuria) acompañado de una infiltración plasmática monoclonal de la

médula ósea superior al 10%. Las manifestaciones clínicas del mieloma múltiple incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas y anemia (2,3).

Se trata de una enfermedad incurable en el momento actual, con una mediana de supervivencia de unos 2-3 años con los tratamientos convencionales. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevas armas terapéuticas en el manejo del MM, que podrían conllevar un aumento de la supervivencia global (SG). Entre estas nuevas opciones terapéuticas destaca el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), así como fár-

*Trabajo aceptado:* 6 de octubre de 2007

*Correspondencia:* Parham Khosravi Shahi. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. e-mail: drkhosravi@hotmail.com

macos con potente efecto antimielomatoso como la talidomida (4), la lenalidomida (5) y el bortezomib (6,7).

La estrategia terapéutica en primera línea viene determinada por la edad y las comorbilidades del paciente. De esta forma, a los pacientes con edad inferior a los 65-70 años y sin comorbilidad severa se les ofrece habitualmente la posibilidad de TAMO. Mientras que en los pacientes no candidatos a TAMO la quimioterapia se convierte en el estándar del tratamiento. En los casos de recaída o refractariedad se pueden emplear diversos fármacos entre los que destaca la talidomida (8) o bortezomib asociados o no a dexametasona.

Bortezomib o PS-341 (Velcade®) es un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma 26S. Varios ensayos clínicos fase 2 y 3 han demostrado su eficacia en el tratamiento de MM refractario o en recidiva. En el ensayo APEX llevado a cabo por Richardson y cols. (9), que incluía 669 pacientes con MM refractario tras una o más líneas de tratamiento, se hizo una comparación de bortezomib frente a dosis altas de dexametasona. Este estudio demostró la superioridad de bortezomib sobre las dosis altas de dexametasona en términos de tasa de respuesta y supervivencia.

Diversos ensayos están investigando la eficacia de las combinaciones de bortezomib con otros agentes (dexametasona, talidomida, melfalán y/o doxorubicina liposomal pegilada) con resultados esperanzadores (10). La eficacia demostrada en los diversos estudios de bortezomib en segunda línea del MM, ha llevado a que se esté investigando en la actualidad la eficacia de bortezomib en primera línea del tratamiento, incluso en la inducción al TAMO. El estudio fase 2 de Jagannath y cols. (11) que evaluó la eficacia de bortezomib en primera línea de tratamiento del MM, demostró la superioridad de la combinación de dexametasona y bortezomib en comparación con bortezomib en monoterapia.

Por tanto, hasta la fecha disponemos de muchos resultados sobre la eficacia de bortezomib en el seno de estudios controlados fase 2 y 3 (condiciones ideales); y no obstante son pocos los datos disponibles a cerca de su efectividad (en condiciones reales). Por este motivo, nosotros hemos realizado un estudio retrospectivo de una serie de 21 casos consecutivos de pacientes con MM refractario que fueron tratados en nuestro centro con el esquema bortezomib y dexametasona en segundas líneas de tratamiento para valorar su efectividad en la práctica clínica diaria.

#### PACIENTES Y MÉTODO

Hemos llevado a cabo un análisis descriptivo de una serie retrospectiva de 21 casos consecutivos de pacientes con MM refractario o en recidiva tras una o más líneas previas de tratamiento. En este estudio se incluyeron a los pacientes que fueron tratados en nuestro centro entre Enero de 2005 y Septiembre de 2006.

Todos los pacientes del estudio nos dieron su consentimiento informado para el inicio del tratamiento con bortezomib, y el presente estudio se ha realizado conforme a la declaración de Helsinki.

Todos los pacientes incluidos cumplían con los criterios diagnósticos de mieloma múltiple, y presentaban recaída o refractariedad tras una o más líneas de tratamiento incluido el TAMO. Se excluyeron a todos aquellos pacientes tratados con bortezomib en un contexto diferente a segundas líneas de rescate.

#### RÉGIMEN DE TRATAMIENTO

Los pacientes con MM refractario o en recaída fueron tratados con bortezomib a una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> por vía IV los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo (repitiéndose cada 21 días). Existía la posibilidad de reducir la dosis en caso de toxicidad o insuficiencia renal severas, generalmente a 1 mg/m<sup>2</sup> y en los casos más severos a 0,7 mg/m<sup>2</sup>. A bortezomib se le asoció la dexametasona a dosis de 40 mg/día por vía oral los mismos días (días 1, 4, 8 y 11 del ciclo). Según cada caso además se añadió al tratamiento dosis periódicas de un bifosfonato endovenoso, generalmente zolendronato 4 mg cada 3-4 semanas.

#### CRITERIO DE RESPUESTA Y TOXICIDAD

La respuesta al tratamiento de los pacientes fue clasificada en 4 grandes grupos, siguiendo en la medida de lo posible los criterios establecidos por Bladè y cols. (12) en cuanto a la remisión completa y parcial se refiere:

1. Remisión completa (RC).
2. Remisión parcial (RP).
3. Estabilización.
4. Refractariedad.

La tasa de respuesta total (TRT) en nuestro estudio comprende la suma de la tasa de RC y de RP.

La toxicidad producida por el tratamiento con bortezomib y dexametasona fue evaluado según los criterios de toxicidad de *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (versión 2).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal de nuestro estudio fue el análisis de la tasa de respuesta a bortezomib y dexametasona en segundas líneas de tratamiento de MM refractario o en recidiva, teniendo por objetivos secundarios el cálculo de: a) la supervivencia libre de progresión de enfermedad (SLP); b) la duración de respuesta (DR), c) la SG; y d) el perfil de toxicidad.

En este estudio la SLP hace referencia al período de tiempo que comprende desde la fecha de inicio del tratamiento con bortezomib y dexametasona hasta la fecha en la que se produjera en primer lugar cualquiera de los siguientes eventos: progresión, muerte o fecha de último contacto si el paciente continuaba en remisión. Mientras que la SG hace referencia al período del tiempo que va desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte o fecha de último contacto si el paciente permanecía vivo; y la DR es el período que comprende entre la fecha de máxima respuesta al bortezomib y la fecha de progresión, muerte o último contacto en el subgrupo de pacientes que obtenían una RP o RC.

Para el análisis estadístico del estudio se recurrió al empleo del paquete estadístico SPSS versión 12.0, utilizando el método de Kaplan y Meier para el análisis de la SLP, SG y DR.

#### RESULTADOS

Este estudio incluía a 21 pacientes con MM refractario o en recidiva tras 1 a 4 líneas previas de tratamiento. De los 21 pacientes, uno fue excluido del análisis final debido a que bortezomib se empleó de forma intermitente y secuencial con

talidomida. Por tanto, hubo 20 pacientes evaluables, con una edad mediana de 66 años, y siendo el 50% de los casos varones. La variante más frecuente fue el MM-Ig G (45%). Bortezomib fue usado en segunda línea en 8 pacientes y en tercera línea en 10 pacientes. El 60% de los pacientes del estudio había progresado a talidomida y dexametasona, y el 30% había sido sometidos a un TAMO (Tabla I). La mediana de dosis de bortezomib fue de 1,3 mg/m<sup>2</sup> [IC95% (IC95%): 0,94-1,66], y la mediana de ciclos recibidos por paciente fue de 6 (rango: 1-8 ciclos). Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron menos de 6 ciclos, y el 30% de los pacientes recibieron 8 ciclos de bortezomib-dexametasona. Diecinueve pacientes (95%) recibieron dexametasona en combinación con bortezomib, y sólo un paciente recibió bortezomib en monoterapia. En 12 pacientes se documentó el tratamiento concomitante con zolendronato.

La TRT (objetivo primario) fue del 70%, con un 40% de RC (8 pacientes). Seis pacientes (30%) fueron refractarios al tratamiento con bortezomib y dexametasona, tal como es expone en la tabla II.

Con una mediana de seguimiento de 15 meses (IC95%: 9-21 meses), la mediana de SLP (Fig. 1) alcanzada en el estudio fue de 12 meses (IC95%: 2-21 meses), obteniéndose una mediana de SG (Fig. 2) de 17 meses (IC95%: 2-32 meses). La mediana de DR (Fig. 3) al esquema bortezomib-dexametasona fue de 9 meses (IC95%: 5-13 meses). En el análisis de subgrupos, se evidenció una mediana de SLP de 12 meses en el subgrupo de pacientes con RC o RP.

TABLA I

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| <b>1. Edad</b>                        |            |
| Mediana                               | 66 años    |
| IC 95%                                | 39-93 años |
| <b>2. Sexo</b>                        |            |
| Mujeres                               | 50%        |
| Hombres                               | 50%        |
| <b>3. Estadio</b>                     |            |
| IA                                    | 23,5%      |
| IIA                                   | 5,9%       |
| IIB                                   | 5,9%       |
| IIIA                                  | 41,2%      |
| IIIB                                  | 23,5%      |
| <b>4. Variante</b>                    |            |
| Ig A                                  | 35%        |
| Ig G                                  | 45%        |
| Cadenas ligeras                       | 20%        |
| <b>5. Tamo</b>                        |            |
| No                                    | 70%        |
| Sí                                    | 30%        |
| <b>6. Talidomida previa</b>           |            |
| No                                    | 40%        |
| Sí                                    | 60%        |
| <b>7. Línea que se usó bortezomib</b> |            |
| Segunda línea                         | 40%        |
| Tercera línea                         | 50%        |
| Cuarta línea                          | 5%         |
| Quinta línea                          | 5%         |

Ig: Inmunoglobulina. TAMO: trasplante; autólogo de médula ósea. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

TABLA II

## TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BORTEZOMIB-DEXAMETASONA

| Respuesta              | Número de pacientes | Porcentaje (%) |
|------------------------|---------------------|----------------|
| Total (RC+RP)          | 14                  | 70%            |
| Remisión Completa (RC) | 8                   | 40%            |
| Remisión Parcial (RP)  | 6                   | 30%            |
| Estabilización         | 0                   | 0%             |
| Refractariedad         | 6                   | 30%            |

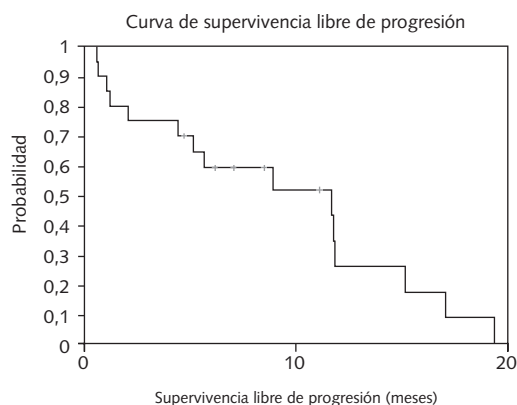


Fig. 1. Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes del estudio según el método de Kaplan-Meier. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana de SLP fue de 12 meses (IC95%: 2-21 meses).

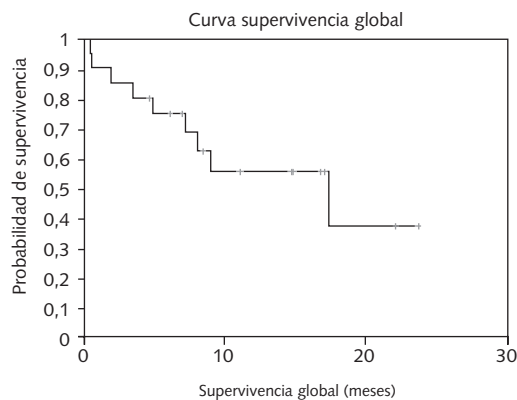


Fig. 2. Curva de supervivencia global (SG) de los pacientes del estudio según el método de Kaplan-Meier. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana de SG del estudio fue de 17 meses.

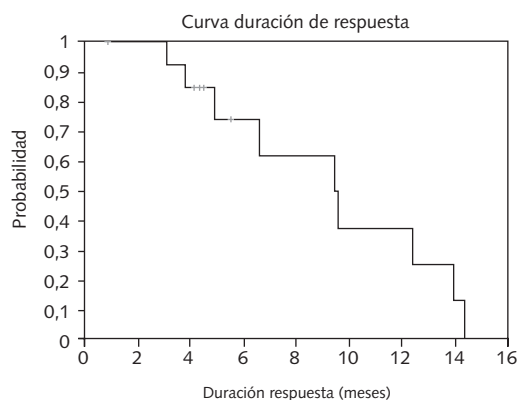


Fig. 3. Curva de duración de respuesta (DR) al tratamiento según el método de Kaplan-Meier. La mediana de DR al tratamiento fue de 9 meses (IC95%: 5-13 meses).

TABLA III

TOXICIDAD DE GRADO 3-4 DEBIDO A BORTEZOMIB Y DEXAMETASONA

| Toxicidad           | Grado 3<br>pacientes | Grado 4 (%)<br>(%) | Total (%) |
|---------------------|----------------------|--------------------|-----------|
| 1. Neurotoxicidad   | 6,66 %               | 6,66 %             | 13,33 %   |
| 2. Hematológica     |                      |                    |           |
| Anemia              | 6,66%                | 6,66%              | 13,33%    |
| Trombocitopenia     | 6,66%                | 20%                | 26,66%    |
| Neutropenia         | 0%                   | 0%                 | 0%        |
| 3. Gastrointestinal |                      |                    |           |
| Nauseas             | 13,33%               | 0%                 | 13,33%    |
| Vómitos             | 6,66%                | 0%                 | 6,66%     |
| Diarrea             | 26,66%               | 0%                 | 26,66%    |
| Estreñimiento       | 0%                   | 6,66%              | 6,66%     |

Para el análisis de la toxicidad del tratamiento sólo fueron evaluados 15 de los 20 pacientes (75%) incluidos en el estudio. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes se detallan en la tabla III. Cabe mencionar que no hubo ninguna muerte tóxica debida al tratamiento, ni ningún caso de hipotensión arterial severa en relación con la infusión IV del fármaco. En 7 pacientes hubo neurotoxicidad de cualquier grado (46,66%), sin embargo de ellos 4 pacientes tuvieron neuropatía periférica grado 1 (26,66%) y un paciente grado 2 (6,66%). Tan sólo en 13,33% de los pacientes hubo una neuropatía periférica grado 3-4. En dos pacientes (13,33%) hubo Herpes Zoster cutáneo, y en dos pacientes (13,33%) una astenia llamativa en relación con el tratamiento. En cuanto a la toxicidad hematológica la trombocitopenia fue el más frecuente (33,33%), seguida de la anemia (13,33%). Tan sólo hubo un caso de neutropenia grado 1 en relación con el tratamiento. Entre la toxicidades gastrointestinales destacaron la diarrea (26,66%), seguida de náuseas (13,33%).

La dosis de bortezomib se redujo en 7 de los 20 pacientes (35%) del estudio, 4 pacientes por neurotoxicidad (58%), un paciente por presencia de neuropatía periférica previa al inicio del tratamiento (14%), otro paciente por aparición de insuficiencia renal en relación con la enfermedad mielomatosa (14%) y en otro paciente por aparición de Herpes Zoster cutáneo severo (14%).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la efectividad de la combinación de bortezomib con dexametasona en la práctica clínica habitual en segundas líneas de tratamiento del MM refractario o en recidiva, con una alta tasa de respuesta, teniendo en cuenta una serie de factores de mal pronóstico presente en nuestros pacientes: a) el 60% de los pacientes había recibido tres o más líneas previas; b) el 70% no era candidato a TAMO en primera línea (fundamentalmente por edad avanzada); c) el 60% de los pacientes había progresado a talidomida; y d) el 64,7% tenían un estadio avanzado (41,2% IIIA y 23,5% IIIB).

Bortezomib es un inhibidor selectivo y reversible del proteosoma 26S. Dicho proteosoma controla una ruta clave en la proliferación celular mediada por el factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF $\kappa\beta$ ) y su inhibidor, I $\kappa\beta$ . Bortezomib al inhibir el proteosoma 26S, bloquea la activación de NF $\kappa\beta$ , lo que da lugar a una disminución de las señales de proliferación celular, favoreciendo la apoptosis (13). Además inhibe a los efectores que intervienen en la reparación del ADN, e interfiere en las interacciones entre las células plasmáticas malignas y el microambiente (14).

En el presente estudio hemos obtenido una TRT del 70%, con una tasa de RC del 40%. No hubo ninguna estabilización de la enfermedad con el tratamiento, y el 30% de los pacientes no respondieron al tratamiento planificado con bortezomib y dexametasona. En el estudio SUMMIT (15) (fase 2), que incluía 202 pacientes con MM en recidiva o refractario a los tratamientos previos, la TRT fue de 27%, con 4% de RC, dichas cifras son muy inferiores a los observados en nuestro estudio, probablemente debido a que en el estudio SUMMIT, bortezomib se usó en monoterapia (al menos en los dos primeros ciclos), y que el 92% de los pacientes del estudio habían recibido 3 o más líneas previas de quimioterapia (mediana de 6) en comparación al 60% de nuestros pacientes (50% en tercera, 5% en cuarta y 5% en quinta línea). La TRT de nuestro estudio también fue muy superior a la obtenida en el estudio APEX (9), ensayo fase III, con 669 pacientes incluidos, 333 de los cuales estaban incluidos en la rama de bortezomib (TRT 38%, con 6% de RC). En el estudio CREST (16), la TRT para una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib en monoterapia fue de 38%, y cuando se combinó con dexametasona dicha tasa aumentó hasta 50%. Sin embargo, los resultados vertidos por nuestro estudio se aproximan más a los obtenidos en el estudio llevado por Jagannath S y cols. (11), en el que se asoció bortezomib con dexametasona en primera línea de tratamiento, con una TRT de 88%.

Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana de SLP del estudio fue de 12 meses, y la mediana de SG de 17 meses. La SG obtenida es muy similar al del estudio SUMMIT (15) (mediana de SG de 16 meses). No obstante, la SLP fue superior al del estudio SUMMIT (15) y APEX (9) (7 meses y 6,22 meses, respectivamente), probablemente por las mismas



razones explicadas para la TRT. Cabe mencionar que la mediana de SLP en el subgrupo de pacientes con RC o RP de este estudio es similar al del estudio SUMMIT (12 vs. 13 meses).

La mediana de DR del estudio fue similar al estudio APEX (9 vs. 8 meses, respectivamente), pero inferior al estudio SUMMIT (12 meses), sin que podamos explicar el porqué de dicha diferencia observada.

La combinación de bortezomib y dexametasona tuvo un perfil de toxicidad aceptable y fácilmente manejable, ya que no hubo ninguna muerte tóxica. La toxicidad más frecuente fue la neurotoxicidad, que se presentó en el 46,66% de los pacientes. Sin embargo, sólo el 13,33% de los pacientes desarrollaron neurotoxicidad grado 3-4, al igual que anemia severa. El 26,66% presentaron trombocitopenias grado 3-4 y

la toxicidad gastrointestinal más frecuente fue la diarrea grado 3 (26,66%). Otro efecto adverso destacable fue la reactivación de Herpes Zoster cutáneo, que tuvo lugar en el 13,33% de los pacientes. Dicho efecto adverso también fue descrito en el 13% de los pacientes tratados en el estudio APEX 9. La toxicidad de nuestro estudio fue la esperable, y muy similar a la toxicidad de los estudios fase 2 y 3 publicados hasta la fecha.

Como conclusión, podemos afirmar que nuestro estudio viene a demostrar la efectividad de la combinación de bortezomib-dexametasona en el tratamiento de MM recidivado o refractario, con un perfil de toxicidad aceptable, cuando se utiliza en un medio asistencial, fuera del contexto de un ensayo clínico.

## Bibliografía

1. Rajkumar SV, Kyle RA, Gertz MA. Myeloma and the newly diagnosed patient: A focus on treatment and management. *Semin Oncol* 2002; 29: 5-10.
2. Khosravi P. Leucemia de células plasmáticas: variante rara del mieloma múltiple. Caso clínico. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 532-4.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
4. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2002; 28: 577-82.
5. Richardson P, Schlossman RL, Weller J. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-7.
6. Richardson P, Barlogie B, Berenson J. A phase II multicenter study of the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade, formally PS-341) in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Blood* 2002; 100: 104-5.
7. Anderson KC. Multiple Myeloma: How far have we come? *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 15-7.
8. Khosravi P, Diaz VM, Sabin P, et al. Efectividad de Talidomida y Dexametasona en el tratamiento de mieloma múltiple refractario: resultados de un estudio retrospectivo de 36 casos consecutivos. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 121-4.
9. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
10. 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 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165-72.
11. Jagannath S, Brian D, Wolf J, et al. A phase 2 study of Bortezomib as first-line therapy in patients with multiple myeloma. *Blood* 2004; 104 (11). Abstract 333.
12. Bladé J, Samson D, Reece D, et. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated with high dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
13. Mateos MV, Pandiella A, San Miguel JF. Indicaciones y resultados clínicos con el inhibidor del proteosoma, bortezomib, en el tratamiento del mieloma múltiple. *Haematologica* 2005; 90: 195-201.
14. San Miguel JF, Gutiérrez N, García Sanz R, Pandiella A. Thalidomide and new drugs for treatment of multiple myeloma. *Haematol J* 2003; 4: 201-7.
15. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
16. 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: 165-72.