



# Bortezomib como alternativa en el tratamiento de pacientes con gammopatías malignas

D. Lacruz Guzmán<sup>a</sup>, C. Funes Vera<sup>b</sup>, M. Martínez Penella<sup>a</sup>, M.J. Morales Lara<sup>a</sup>, V. Jorge Vidal<sup>a</sup> y M.C. Mira Sirvent<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Santa María Rosell. Cartagena. Murcia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Hematología. Hospital Santa María Rosell. Cartagena. Murcia. España.

## Resumen

**Objetivo:** Describir el uso de bortezomib en un hospital comarcal como alternativa en el tratamiento de gammopatías malignas.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes tratados con bortezomib en nuestro hospital desde noviembre de 2005 hasta octubre de 2007. A partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes se recogieron los datos correspondientes al diagnóstico, tratamientos previos a bortezomib, fecha de la última progresión de la enfermedad, número de ciclos de bortezomib, respuesta a éste, supervivencia global y libre de progresión, complicaciones y efectos secundarios.

**Resultados:** El 47% de los pacientes estudiados eran varones (5/12), con una mediana de edad de 67 años (rango, 40-81 años). El diagnóstico principal fue mieloma múltiple, solo o asociado a plasmocitoma. El inicio con bortezomib coincidió con la última progresión de la enfermedad en el 83% de los pacientes (10/12). El 50% completó 7-8 ciclos con bortezomib. Se obtuvo respuesta en el 58% de los pacientes (7/12), alcanzándose criterios de respuesta parcial en el 33% (4/12) y respuesta completa en el 25% (3/12). Las reacciones adversas más frecuentes fueron neuropatía y toxicidad gastrointestinal, y supuso la suspensión del tratamiento en el 50% de los casos.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos, bortezomib es una buena alternativa en el tratamiento de las gammopatías malignas, sobre todo en el caso de plasmocitomas.

**Palabras clave:** Mieloma múltiple. Bortezomib. Eficacia. Seguridad.

## Bortezomib as an alternative in the treatment of patients with malignant gammopathy

**Objective:** To describe the use of bortezomib in a district hospital as an alternative in the treatment of malignant gammopathy.

**Methods:** A retrospective analysis was carried out on patients treated with bortezomib in our hospital between November 2005 and October 2007. The patients' medical histories were used to obtain data regarding diagnosis, treatments prior to bortezomib, date of the last disease progression, number of bortezomib courses, response to bortezomib, overall and event free survival.

**Results:** 47% of the patients studied were male (5/12). The median age was 67, (age range between 40 and 81). The main diagnosis was multiple myeloma on its own or associated with plasmocytoma. Bortezomib initiation coincided with the last disease progression in 83% of patients (10/12). 50% of the patients completed 7-8 courses of bortezomib. Response was seen in 58% of the patients (7/12), partial response in 33% of them (4/12) and complete response in 25% (3/12). The most common adverse reactions were neuropathy and gastrointestinal toxicity which required treatment to be discontinued in 50% of cases.

**Conclusions:** According to the results obtained, bortezomib is a good alternative in the treatment of malignant gammopathy, above all in the case of plasmocytomas.

**Key words:** Multiple myeloma. Bortezomib. Efficacy. Safety.

## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, después de los linfomas. En España la tasa de incidencia es de unos 4 casos por 100.000 habitantes y año. Actualmente, tanto la incidencia como la mortalidad de esta enfermedad están aumentando debido, quizás, a la utilización de nuevas tecnologías en el diagnóstico y al envejecimiento de la población<sup>1</sup>. Antes de utilizarse la quimioterapia, el promedio de supervivencia de la enfermedad era de unos 7 meses, pero con la

*Correspondencia:* Diana Lacruz Guzmán.  
Servicio de Farmacia. Hospital Santa María Rosell.  
Paseo Alfonso XIII, 6. 30203 Cartagena. Murcia. España.  
*Correo electrónico:* dilagu1980@hotmail.com

*Recibido:* 15-02-08 *Aceptado:* 16-09-08

introducción de ésta, el pronóstico mejoró significativamente (promedio de supervivencia de 24 a 30 meses)<sup>2</sup>. En las últimas décadas se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma, como el trasplante de células hematopoyéticas progenitoras, el uso de fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) y de inhibidores del proteasoma (bortezomib). Estos avances han permitido un mejor control de la enfermedad y supervivencia así como una mejora de la calidad de vida de los pacientes con mieloma<sup>3</sup>.

Bortezomib es un inhibidor reversible del proteasoma que ha mostrado una actividad sustancial frente a múltiples tumores, incluido el MM. Su mecanismo de acción consiste en inhibir específicamente la actividad quimotripsina del proteasoma 26 S de las células del mamífero<sup>4</sup>. Una de las consecuencias de la inhibición del proteasoma llevada a cabo por el bortezomib es la acumulación de un inhibidor del NFκB (factor nuclear kappa B). En la célula, la inhibición de este factor permite una disminución en la expresión de moléculas de adhesión y de varios factores de crecimiento, supervivencia y angiogénicos, dando lugar a un aumento en los valores de proteínas que promueven la apoptosis de las células del mieloma, entre otros mecanismos<sup>5</sup>.

La única indicación aprobada para el bortezomib, desde su comercialización el 26 de abril de 2004 hasta la actualidad, es en el tratamiento del MM en progresión, como monoterapia en pacientes que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos al trasplante de médula ósea<sup>4</sup>. Además de esta indicación también se utiliza en el tratamiento de plasmocitomas<sup>6</sup>, en la leucemia de células plasmáticas<sup>7</sup> y en el tratamiento de linfomas no hodgkinianos<sup>8</sup> tramitados como uso compasivo.

El objetivo de este trabajo fue describir la utilización de bortezomib como alternativa para el tratamiento de gammapatías malignas en términos de seguridad y eficacia en un hospital comarcal.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes hematológicos a los que se les había prescrito tratamiento con bortezomib en un hospital comarcal desde noviembre de 2005 hasta octubre de 2007.

Los parámetros recogidos de las historias clínicas de los pacientes y de la base de datos de citostáticos del servicio de farmacia fueron: edad en el momento de inicio del tratamiento con bortezomib; sexo; diagnóstico y fecha; tratamientos previos; fecha de la última progresión de la enfermedad; inicio de tratamiento con bortezomib (solo o asociado); número de ciclos de bortezomib; respuesta a éste; supervivencia global y libre de progresión; complicaciones, y reacciones adversas.

Los criterios diagnósticos utilizados fueron presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea o demostración de uno o más plasmocitomas, más uno de los siguientes criterios: componente monoclonal > 30 g/l o presencia de cadenas ligeras en orina o lesiones osteolíticas no atribuibles a otra causa<sup>9</sup>.

Para poder evaluar la respuesta al tratamiento se definieron los siguientes criterios<sup>10</sup>:

- Respuesta completa: ausencia de inmunoglobulina monoclonal (proteína M) en suero y orina confirmada por inmunofijación, < 5% de células plasmáticas en médula ósea y sin cambios en la forma o número de las lesiones óseas.
- Respuesta parcial: reducción de proteína M en suero de al menos el 50% y reducción en orina de al menos el 90%, reducción de células plasmáticas en médula ósea  $\square$  50% (en pacientes con mieloma no secretor) y sin cambios en la forma o número de las lesiones óseas.
- Mínima respuesta: reducción de la proteína M en suero del 25 al 49% y una reducción en orina del 50 al 89%, reducción de células plasmáticas en médula ósea del 25 al 49% (en pacientes con mieloma no secretor) y sin cambios en la forma o número de las lesiones óseas.
- Enfermedad estable: no se encuentran criterios de respuesta mínima ni de progresión de la enfermedad.
- Progresión de la enfermedad: un aumento en suero u orina de proteína M de más del 25%, un aumento en las células plasmáticas de la médula ósea de más del 25%, lesiones óseas nuevas o aumentadas o plasmocitomas.

En el caso de plasmocitomas, se consideró respuesta parcial al tratamiento si se había producido una reducción de la masa y respuesta completa en caso de fusión total del plasmocitoma.

En cuanto a las reacciones adversas o complicaciones se registraron las que, según se reflejaba en las historias clínicas de los pacientes, se consideraron relacionadas o posiblemente relacionadas con el tratamiento con bortezomib, evaluando su gravedad clínica según los *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE)<sup>11</sup>.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 12 pacientes que habían sido tratados con bortezomib. Del total de pacientes, el 42% eran hombres (5/12) y el 58% restante, mujeres (7/12), con una mediana de edad de 67 años (rango, 40-81 años). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de MM solo o asociado a plasmocitoma medular. Sólo un paciente fue diagnosticado de plasmocitoma solitario (plasmocitoma maxilar derecho) y otro paciente de leucemia de células plasmáticas. En estos 2 pacientes se utilizó bortezomib como tratamiento de primera línea solicitándolo como uso compasivo.

El diagnóstico y los tratamientos previos de los pacientes se muestran en la tabla 1.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con bortezomib fue de 24 meses, y hubo bastante variabilidad si se evalúa a los pacientes de forma individualizada (rango, 0-18 años). Este inicio, excepto en los

**Tabla 1.** Diagnóstico y tratamiento de los pacientes estudiados

Paciente	Diagnóstico	Tratamiento previo
1	MM IgG $\kappa$	MP, VBCMP/VBAD (3 ciclos)
2	MM IgG $\kappa$ + Pl	VBCMP/VBAD (3 ciclos), radioterapia, TCHP, D
3	MM IgG $\kappa$	MP, CVMP, talidomida
4	LCP	-
5	P solitario	-
6	MM IgA $\kappa$	MP, VAD (6 ciclos)
7	MM IgG $\kappa$	MP, ciclofosfamida, D
8	MM IgG $\kappa$ + Pl	CVMP, CVMP + bifosfonato
9	MM IgA $\kappa$	VBCMP/VBAD, P + bifosfonato, 2 TCHP
10	MM IgG $\kappa$ + Pl	MP, VBCMP/VBAD, TCHP, P + bifosfonatos
11	MM IgG $\kappa$	VAD
12	MM IgA $\kappa$	VAD, TCHP

CVMP: ciclofosfamida, vincristina, melfalán y prednisona; D: dexametasona; LCP: leucemia de células plasmáticas; MM: mieloma múltiple; MP: melfalán y prednisona; Pl: plasmocitoma; TCHP: trasplante de células hematopoyéticas; VAD: vincristina, doxorubicina y dexametasona; VBAD: vincristina, carmustina, doxorubicina y dexametasona; VBCMP: vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona.

pacientes 4 y 5, coincidió con la última progresión de la enfermedad. Todos los pacientes iniciaron bortezomib a una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8, y 11, solo o asociado a dexametasona, excepto el paciente 4 que inició bortezomib asociado a doxorubicina y dexametasona (BAD).

De los 12 pacientes incluidos en el estudio, sólo 6 completaron 7-8 ciclos con bortezomib, alcanzándose respuesta parcial en 3 pacientes diagnosticados de MM (pacientes 1, 3 y 7), respuesta completa en 2 con MM asociado a plasmocitoma (pacientes 2 y 8) por desaparición total del plasmocitoma y sólo 1 paciente no obtuvo respuesta tras los 8 ciclos de bortezomib (paciente 11). En este paciente se inició tratamiento quimioterápico de tercera línea con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona, el primer ciclo, y lenalidomida, bortezomib y dexametasona, el segundo ciclo, sin respuesta, y finalmente falleció.

De los 6 pacientes que no completaron los 7-8 ciclos de bortezomib, 4 lo interrumpieron por efectos adversos o complicaciones relacionadas con el tratamiento, 1 falleció por progresión de su mieloma (paciente 9) y el otro paciente no pudo ser evaluado por continuar todavía con el tratamiento durante el período del estudio (paciente 6). En todos los casos el tratamiento se interrumpió en el segundo ciclo de bortezomib, excepto el paciente 12, que recibió 6 ciclos alcanzándose criterios de respuesta parcial.

En global, en 8 pacientes se observaron reacciones adversas o complicaciones relacionadas con el tratamiento, las más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal y neuropatía. Las reacciones adversas que se observaron en los pacientes que recibieron el tratamiento completo fueron leves (grado I/II) y se resolvieron tras una reducción de la dosis a 1 mg/m<sup>2</sup> (tabla 2).

En uno de los pacientes a los que se interrumpió el tratamiento inicial con bortezomib por insuficiencia renal (paciente 4) tras 1 ciclo de vincristina, doxorubicina y dexametasona, se reinició

**Tabla 2.** Número de ciclos de bortezomib (B), estado de la enfermedad y reacciones adversas (RA) o complicaciones

Paciente	Número de ciclos con B	Estado de la enfermedad*	RA/complicaciones
1	8	Respuesta parcial	Trastorno gastrointestinal + neuropatía
2	7	Respuesta completa	Neuropatía + neutropenia (grado II)
3	8	Respuesta parcial	Trastorno gastrointestinal + neuropatía
4	2, 4, 8	Respuesta completa	Necrosis tubular aguda (grado III)
5	<2	?	Colestasis + hipotensión ortostática
6	>4	?	-
7	8	Respuesta parcial	-
8	8	Respuesta completa	Trastorno gastrointestinal
9	<2	Fallecimiento	-
10	<2	?	Neuropatía (grado III) + episodios sincopales
11	7	Sin respuesta-fallecimiento	-
12	6	Respuesta parcial	Trastorno gastrointestinal severo

\*Estado de la enfermedad tras tratamiento con bortezomib.

?: no hay datos.

BAD con reducción de la dosis de bortezomib (1 mg/m<sup>2</sup>) y monitorización de la función renal, con lo que se consiguió una respuesta parcial tras 4 ciclos. Posteriormente, debido a sospecha de progresión de la enfermedad, se reinició bortezomib asociado a dexametasona, alcanzándose criterios de respuesta parcial tras 8 ciclos de tratamiento. Este paciente continuó con tratamiento de mantenimiento con bortezomib cada 15 días (3 dosis) hasta que se le realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En la revisión tras los 3 meses postrasplante se observó remisión completa de la enfermedad y continúa con tratamiento de mantenimiento.

Tras el período de estudio sobrevivieron un total de 8 pacientes, de los cuales 6 se encontraban libres de progresión (figs. 1 y 2).

## DISCUSIÓN

Bortezomib ha mostrado eficacia en el tratamiento del MM en progresión en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, con un mayor grado de respuesta que dexametasona sola, según muestran los resultados obtenidos en diversos ensayos clínicos<sup>12,13</sup>. En nuestro estudio se obtuvo respuesta en el 58% de los pacientes tratados con bortezomib (7/12), de los cuales, el 25% (3/12) alcanzó criterios de respuesta completa y el 33% (4/12) de respuesta parcial, resultados superiores a los ob-

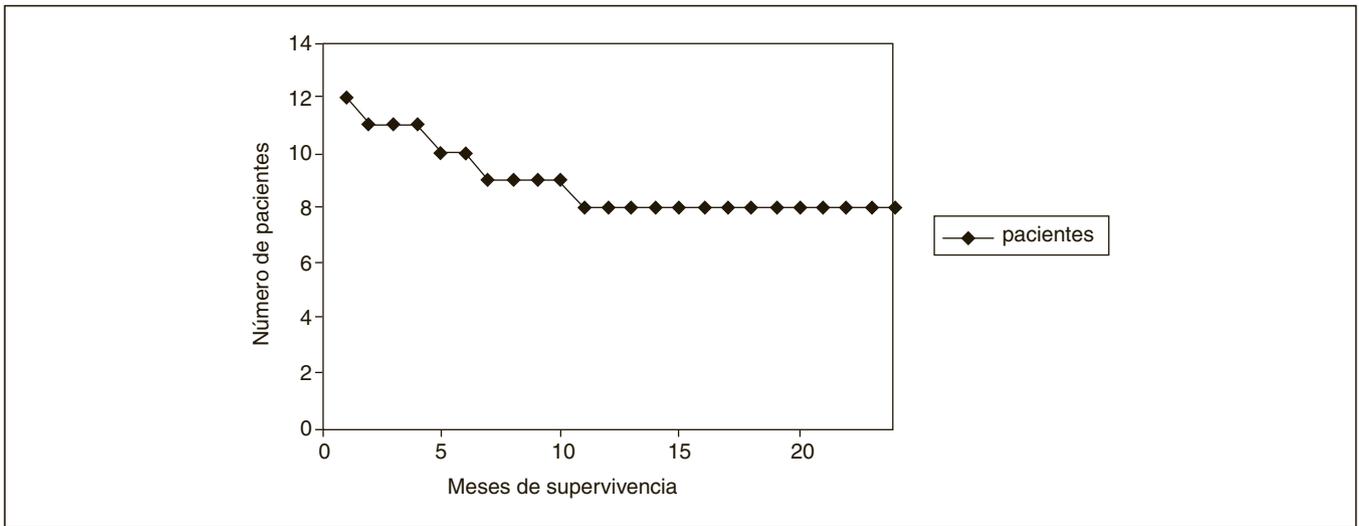


Fig. 1. Gráfica de supervivencia global de los pacientes en tratamiento con bortezomib.

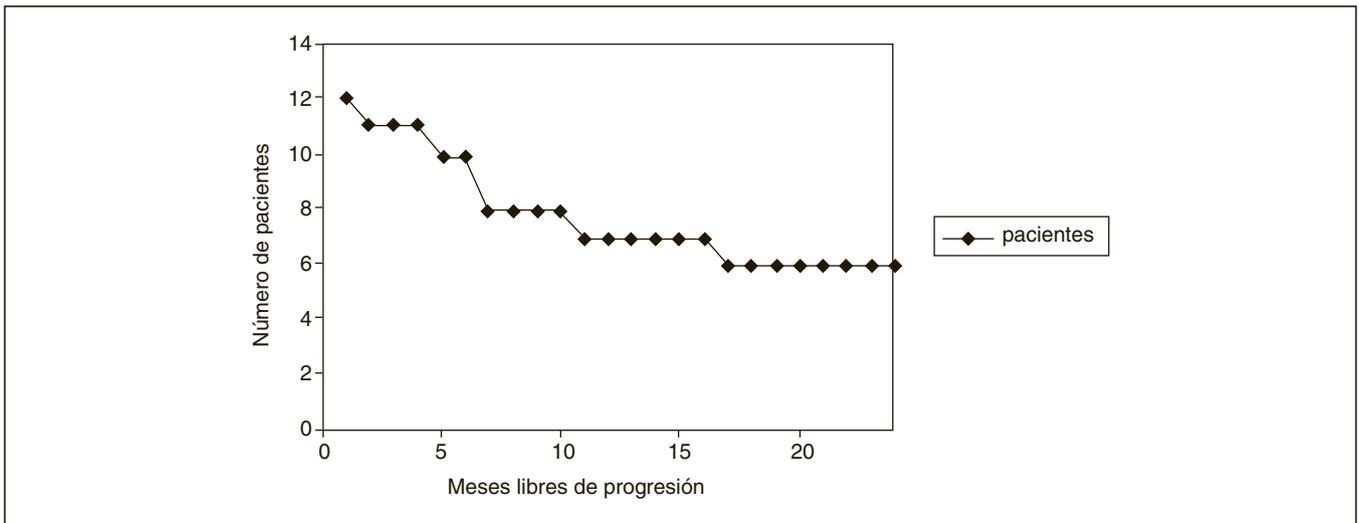


Fig. 2. Gráfica de supervivencia libre de progresión de los pacientes en tratamiento con bortezomib.

tenidos en diversos estudios previos (grado de respuesta del 35%; respuesta parcial del 18%; respuesta completa del 10%)<sup>13</sup>. Los buenos resultados obtenidos no se pueden generalizar debido al reducido número de pacientes incluidos en el estudio, a que no todos los pacientes habían sido diagnosticados de MM refractario, a las diversas pautas y combinaciones de bortezomib utilizadas, así como al número de ciclos recibidos.

A pesar de que actualmente hay más experiencia con el uso de la talidomida como tratamiento de rescate del MM, en nuestro hospital sólo se utilizó en uno de los pacientes del estudio debido a las múltiples trabas administrativas, tanto del ministerio como del propio laboratorio. Por otro lado, nuestro paciente estuvo en tratamiento con talidomida un período de 17 meses, que supuso un coste total de 47.420,8 €; en cambio, el tratamiento con bortezomib del paciente (un total de 8 ciclos) supuso un gasto de 17.920 €, ya que en cada ciclo sólo se utilizaban 2 via-

les de bortezomib debido a su estabilidad una vez abierto (5 días)<sup>4,14,15</sup>. Por otro lado, bortezomib ha demostrado eficacia como tratamiento de primera línea, solo o en combinación con otros agentes, como melfalán, prednisona, doxorubicina, dexametasona, lenalidomida o talidomida, tanto en los pacientes candidatos a trasplante como en los no candidatos<sup>16-20</sup>. En nuestro caso bortezomib sólo se ha utilizado como tratamiento de primera línea en 2 pacientes, uno de ellos diagnosticado de leucemia de células plasmáticas y el otro de plasmocitoma solitario.

La leucemia de células plasmáticas (primaria o secundaria a MM) se caracteriza por un curso clínico agresivo y suele ser resistente a la quimioterapia convencional<sup>21,22</sup>, por ello se ha utilizado bortezomib en algunos pacientes con este tipo de leucemia, donde ha demostrado su eficacia<sup>7,23,24</sup>. El paciente diagnosticado de leucemia de células plasmáticas en nuestro hospital obtu-

vo criterios de respuesta completa tras varias estrategias terapéuticas con bortezomib y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, confirmando su eficacia en el tratamiento de esta forma leucémica agresiva del mieloma múltiple.

El tratamiento estándar del plasmocitoma, tumor único de células mielomatosas de localización ósea o extraósea, es la radioterapia o la cirugía<sup>2</sup>. En muchas ocasiones este tratamiento es difícil, por ello se han probado otras alternativas terapéuticas, entre ellas el bortezomib con el que se ha observado resolución de los tumores tras varios ciclos<sup>6,25-27</sup>. En nuestro estudio 2 de los pacientes con plasmocitomas óseos asociados a MM obtuvieron respuesta completa al tratamiento con bortezomib al observarse desaparición total de los plasmocitomas. Estos buenos resultados sugieren que este fármaco sea una alternativa que se debe tener en cuenta en pacientes con plasmocitoma que no responden o en los que no puede aplicarse el tratamiento estándar.

En cuanto a las reacciones adversas asociadas al tratamiento con bortezomib, las más frecuentes en nuestro estudio fueron toxicidad gastrointestinal (50%) y neuropatía (50%) que coinciden con las más frecuentes descritas en la bibliografía<sup>4,12</sup>. La toxicidad renal descrita en uno de nuestros pacientes no puede relacionarse con seguridad al tratamiento con bortezomib, ya que en esta paciente se dieron otras circunstancias concomitantes (tratamiento con antibióticos aminoglucósidos, cuadro infeccioso e hipovolemia) que también pueden inducir fallo renal. De hecho, hay algunos casos descritos de pacientes con insuficiencia renal que han tolerado la dosis completa del fármaco obteniendo respuesta de la enfermedad e incluso mejoría del fallo renal<sup>28</sup>, por ello se decidió continuar la terapia con bortezomib en este paciente. En algunos estudios la neuropatía ha mostrado ser más frecuente si los pacientes con gammapatía maligna presentaban neuropatía de base o diabetes mellitus<sup>29</sup>; en nuestro caso la neuropatía surgió con el tratamiento y no se recogieron datos sobre si los pacientes presentaban diabetes mellitus. Tras la aparición de toxicidad con el tratamiento se realizaron los ajustes posológicos recomendados<sup>4</sup>. Algunos pacientes no volvieron a iniciar el tratamiento, bien debido a una toxicidad grados III-IV o por solicitud expresa del paciente.

En conclusión, bortezomib ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de gammapatías malignas; en nuestro caso, sobre todo, en el tratamiento de plasmocitomas y de leucemia de células plasmáticas. El uso de nuevos agentes, como el bortezomib, en el tratamiento de estas neoplasias mejora la respuesta y la supervivencia de los pacientes, pero aún se necesitan más estudios y un mejor conocimiento de la biología de estas enfermedades.

## Bibliografía

- Fundación Leucemia y Linfoma. Libro blanco del mieloma múltiple en España 2004.
- National Cancer Institute. United States: National Institute of Health. Mieloma múltiple y otras neoplasias de células plasmáticas (PDQ®): Tratamiento versión profesional de la salud (actualizado, 11 Ago 2007; accedido, 10 Dic 2007). Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/mieloma/HealthProfessional>
- Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple mieloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:301-18.
- Ficha técnica de Velcade® (bortezomib). Laboratorio Jansen-Cilag.
- Kyle RA, Rajkumar V. Multiple mieloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-73.
- Hughes M, Micallef-Eyraud P. Bortezomib in relapsed multiple myeloma complicated by extramedullary plasmacytomas. *Clin Lab Haem.* 2006;28:267-9.
- Finnegan DP, Kettle P, Drake M, Mattwes C, Alexander HD, Popat R, et al. Bortezomib is effective in primary plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1670-3.
- O'Connor OA, Bright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-hodgking's Lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:676-84.
- Sanz-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Hematología clínica. Elsevier; 2006. p. 639.
- Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 1998;102:1115-23.
- National Cancer Institute. United States: Cancer therapy evaluating program. Reporting guidelines. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (actualizado, 9 Sep 2006; accedido, 16 Dic 2007). Disponible en: [http://www.ctep.cancer.gov/reporting/cte\\_v30.html](http://www.ctep.cancer.gov/reporting/cte_v30.html)
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487-98.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348:2609-17.
- Thalidomide (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Consultado el 15 de julio de 2008.
- André P, Cisternino S, Chiadmi F, Toledano A, Schlatter J, Fain O, et al. Stability of bortezomib 1-mg/mL solution in plastic syringe and glass vial. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2005;39:1462-6.
- Manochakian R, Miller KC, Chanan-Khan AA. Clinical impact of bortezomib in frontline regimens for patients with multiple myeloma. *The Oncologist.* 2007;12:978-90.
- Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase \_ study. *Blood.* 2006;108:2165-72.
- Harousseau J-L, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of an IFM phase II study. *Haematologica.* 2006;91:1498-505.
- Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/ bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005;129:755-62.
- Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma: efficacy and neurotoxicity. *Hematology.* 2007;12:235-9.
- Kosmo MA, Rale RP. Plasma cell leukemia. *Semin Haematol.* 1987;24:202-8.
- Blade J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Haematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:1259-72.
- Seok JK, Jeeyong K, Yunjung C, Bo KS, Byung SK. Combination chemotherapy with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone may be effective for plasma cell leukaemia. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:382-4.
- Esparis-Ogando A, Alegre A, Aguado B, Mateo G, Gutiérrez N, Bladé J, et al. Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemias. *Int J Cancer.* 2004;114:665-7.
- Chim CS, Ooi GC, Loong F, Au AW, Lie AK. Side effects and good effects from new chemotherapeutic agents. Case 3. Bortezomib in primary refractory plasmacytoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2426-8.

26. Varettoni M, Mangiacavalli S, Zappasodi P, Pica GM, Lazzarino M, Corso A. Efficacy of bortezomib followed by local irradiation in two patients with extramedullary plasmacytomas, *Leuk Res.* 2008;32:839-41.
27. Krauth MT, Bankier A, Valent P, Kalhs P, Drach J. Sustained remission including marked regression of paravertebral plasmacytoma in a patient with heavily pretreated, relapsed multiple myeloma after treatment with bortezomib. *Leuk Res.* 2005;29:1473-7.
28. Nozza A, Siracusano L, Santoro A. Bortezomib-dexamethasone combination in a patient with refractory multiple myeloma and impaired renal function. *Clin Ther.* 2006;28:953-9.
29. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of Bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer.* 2007;110:1042-8.