



ORIGINAL

## Estudio observacional restrospectivo para evaluar la efectividad y seguridad de esquemas de tratamiento con bortezomib para el mieloma múltiple en nuestro hospital

J.C. Titos-Arcos<sup>a,\*</sup>, J. León-Villar<sup>a</sup>, F. de Arriba de la Fuente<sup>b</sup>, M.J. Moreno Belmonte<sup>b</sup> y M.D. Iranzo Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

Recibido el 23 de febrero de 2011; aceptado el 3 de junio de 2011

Disponible en Internet el 23 de noviembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Bortezomib;  
Mieloma múltiple;  
Esquemas de  
tratamiento;  
Efectividad;  
Seguridad;  
Observacional;  
Retrospectivo

### Resumen

**Objetivo:** Analizar los esquemas terapéuticos que incluyen bortezomib utilizados en nuestro centro para el tratamiento del mieloma múltiple, evaluar su efectividad y seguridad en la práctica clínica de nuestro hospital, y el grado de adecuación a las indicaciones descritas en ficha técnica.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo incluyendo los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que en el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2009 (24 meses) recibieron tratamiento con un esquema que incluía bortezomib. Se analizaron variables demográficas (edad, sexo), características de la enfermedad (tipo de mieloma múltiple, estadio, anomalías citogenéticas y clínica), fármacos concomitantes, respuesta y efectos secundarios de los diferentes esquemas de tratamiento que incluían bortezomib.

**Resultados:** Se incluyeron 59 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (25 varones y 34 mujeres) con una mediana de edad de 63 años (rango 30-82). La respuesta global para los pacientes que recibieron esquemas con bortezomib en primera línea osciló entre un 69% (vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona/vincristina, carmustina, doxorubicina y dexametasona, más bortezomib) y un 82% (bortezomib, melfalán y prednisona oral). Cuando analizamos los esquemas de rescate: bortezomib-dexametasona, bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona y bortezomib, doxorubicina, melfalán alternando con talidomida, ciclofosfamida, dexametasona, se consiguió una respuesta global en el 72, 77 y 89% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas por bortezomib o por algún esquema que lo incluía afectaron a 32 pacientes (54%), destacando trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica) en 19 pacientes (32%) y trastornos gastrointestinales en 12 (20%).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jtitos2@hotmail.com](mailto:jtitos2@hotmail.com) (J.C. Titos-Arcos).

**KEYWORDS**

Bortezomib;  
Multiple Myeloma;  
Treatment Regimens;  
Effectiveness;  
Safety;  
Observational;  
Retrospective

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro trabajo muestran el importante papel de bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple, con una tasa de respuesta y de efectos secundarios comparables con los datos publicados, aunque las condiciones de uso en la práctica clínica no están aún reconocidas en ficha técnica.

© 2011 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Observational retrospective study to evaluate the effectiveness and safety of treatment schemes with bortezomib for multiple myeloma in our hospital

**Abstract**

**Objectives:** To analyse therapeutic regimens including bortezomib used in our centre for the treatment of multiple myeloma, to evaluate its effectiveness and safety in clinical practice in our hospital, and to assess the appropriateness of the indications described in guidelines.

**Material and methods:** Retrospective analysis of patients diagnosed with multiple myeloma in the period between January 2008 and December 2009 (24 months) that received treatment with a regimen including bortezomib. We analysed demographic variables (age, sex), disease characteristics (type of multiple myeloma, stage, and clinical cytogenetic abnormalities), concomitant drugs, response, and side effects of the regimen including bortezomib.

**Results:** We included 59 patients who were diagnosed with multiple myeloma (25 males and 34 females) with an average age of 63 years (range 30-82 years). The overall response rate for patients who received first-line regimens with bortezomib ranged between 69% (vincristine, carmustine, cyclophosphamide, melphalan and prednisone / vincristine, carmustine, doxorubicin, and dexamethasone plus bortezomib) and 82% (bortezomib, melphalan and oral prednisone). When we analysed the salvage treatment regimens: Bortezomib-Dexamethasone, Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone and bortezomib, doxorubicin, melphalan alternating with thalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone achieved overall response rates of 72%, 77% and 89%, respectively. Adverse reactions to bortezomib or a treatment regimen that included it occurred in 32 (54%) patients, highlighting neurotoxicity in 19 patients (32%) and gastrointestinal toxicity in 12 (20%).

**Conclusions:** The results of our study show the important role of bortezomib in the treatment of multiple myeloma, with response rates and side effects comparable to published data, although the conditions for using it in clinical practice are not yet recognized in the guidelines for use.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Bortezomib es un dipéptido del ácido borónico, inhibidor reversible del proteasoma 26S. El proteasoma controla una ruta importante en la proliferación celular mediada por el factor nuclear  $\kappa\beta$  ( $\text{NF}\kappa\beta$ ) y su inhibidor,  $\text{I}\kappa\beta$ . Bortezomib ejerce su efecto antitumoral inhibiendo al proteasoma 26S, con lo que se evita la degradación de  $\text{I}\kappa\beta$ , se impide la activación de la vía del  $\text{NF}\kappa\beta$  y, como resultado final, se favorece la apoptosis<sup>1</sup>. Estudios in vitro han descrito otros mecanismos atribuibles a bortezomib como son la inhibición de la angiogénesis, la disminución de la expresión de las moléculas de adhesión y la inhibición de la reparación del ADN<sup>2</sup>. Estudios recientes han demostrado además efectos beneficiosos en el metabolismo óseo, con capacidad de activar los osteoblastos<sup>3</sup>.

La primera indicación aprobada para bortezomib fue en monoterapia, para el tratamiento de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) en progresión que hubieran recibido previamente al menos una línea de tratamiento y que hubieran recibido o no fueran candidatos a trasplante de médula ósea. Posteriormente, ha sido aprobado en primera línea en combinación con melfalán y prednisona en el

tratamiento de aquellos pacientes con MM no candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>4</sup>. Además, en 2006 recibió la aprobación de comercialización por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con leucemia de células del manto que han recibido al menos una línea de tratamiento<sup>5</sup>. Se ha descrito también su eficacia en el tratamiento de plasmocitomas<sup>6</sup>, y en la leucemia de células plasmáticas<sup>7</sup>.

En la última década se han desarrollado clínicamente otros fármacos como la talidomida y la lenalidomida que, junto al bortezomib, se consideran elementos fundamentales en el aumento de la supervivencia de los pacientes con MM<sup>8</sup>. Diferentes ensayos clínicos han constatado un efecto sinérgico de bortezomib en la asociación con otros fármacos (dexametasona, talidomida, melfalán y/o doxorubicina)<sup>9</sup>.

El MM es una neoplasia incluida en el grupo de las displasias de células plasmáticas, también conocidas como gammopatías monoclonales o disproteinemias. Constituye aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y alrededor del 10-15% de todas las de tipo hematológico<sup>10</sup>. Es una enfermedad propia de la edad avanzada y sigue siendo incurable a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años,

con una mediana de supervivencia de unos 3-4 años después de tratamientos convencionales y de 5-7 años después de tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>11</sup>. Se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal en suero y/u orina, acompañado de una infiltración plasmática monoclonal de la médula ósea superior al 10%. Sus manifestaciones clínicas principales incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas y anemia<sup>9</sup>.

El objetivo principal de este trabajo es analizar los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento del MM que incluyen bortezomib, y evaluar la efectividad y seguridad de este principio activo en nuestro centro. Como objetivo secundario, establecer el grado de adecuación de estos esquemas de tratamiento a las condiciones autorizadas en la ficha técnica de esta molécula.

## Material y métodos

Incluimos en nuestro estudio de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de MM que recibieron tratamiento en nuestro centro con alguno de los esquemas que incluían bortezomib, entre enero de 2008 y diciembre de 2009. Los esquemas de tratamiento utilizados, agrupados como primera línea y en recaída o progresión, fueron:

1. Vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona/vincristina, carmustina, doxorubicina y dexametasona, más bortezomib (VBCMP/VBAD/V) como tratamiento de primera línea, de acuerdo con el ensayo clínico del Grupo Español de Mieloma (GEM/Pethema) GEM05 para pacientes menores de 65 años candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>12</sup>.
2. Bortezomib, melfalán y prednisona oral (VMP) como tratamiento de primera línea para pacientes mayores de 65 años, de acuerdo con el ensayo clínico del GEM/Pethema GEM05<sup>13</sup>.
3. Bortezomib-dexametasona (VD), como tratamiento de rescate en pacientes en recaída o progresión<sup>14</sup>.
4. Bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (VCD), con el esquema propuesto por Reece et al.<sup>15</sup>, utilizando dexametasona en lugar de prednisona, como parte del tratamiento de rescate en pacientes con MM en recaída o progresión.
5. Bortezomib, doxorubicina, melfalán, prednisona (VAMP) alternando con talidomida, ciclofosfamida, dexametasona (TACYDEX) para pacientes en recaída o progresión<sup>16</sup>.

De los esquemas utilizados, el 2 y 3 fueron indicaciones de uso estrictamente autorizadas en la ficha técnica del medicamento, mientras que el 1, 4 y 5 se corresponden con protocolos de uso en el marco de ensayo clínico, debidamente autorizados por el Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro hospital.

El tratamiento de los efectos secundarios relacionados con bortezomib se realizó de acuerdo con la ficha técnica, y así se suspendió la administración del fármaco en caso de efecto secundario no hematológico de grado 3 o mayor o hematológico de grado 4, hasta que la toxicidad disminuía a grado 1 o desaparecía, y reducción de dosis a 1 mg/m<sup>2</sup>

**Tabla 1** Características de los pacientes tratados con bortezomib

<b>Total de pacientes</b>	59
<b>Edad media (intervalo)</b>	63 años (30-82)
<b>Sexo</b>	
Mujeres	57,6% (34)
Hombres	42,4% (25)
<b>Tipo de MM</b>	
Ig A	15,3% (9)
Ig G	57,6% (34)
B-J	23,7% (14)
Oligosecretor	1,5% (1)
LCP	1,5% (1)
<b>Estadio</b>	
I	6,8% (4)
II	30,5% (18)
III	47,5% (28)
<b>Anomalías genéticas</b>	
Alto riesgo	
Inactivación p53 (17p13)	5,1% (3)
Delección RB (13q14)	5,1% (3)
Traslocación t(4;14)	3,4% (2)
Delección 1p	1,7% (1)
Riesgo estándar	
Delección 13q	3,4% (2)
ADN hiperdiploide	3,4% (2)
Gen bcl-1-t (11,14)	3,4% (2)
<b>Características diagnósticas</b>	
Insuficiencia renal	52,5% (31)
Grave	20,3% (12)
Moderada	15,3% (9)
Leve	16,9% (10)
Anemia	83,1% (49)
Afectación ósea	66,1% (39)
Lesiones líticas	42,37% (25)
Plasmocitomas óseos	23,7% (14)

B-J: Bences-Jones; Ig: inmunoglobulina; LCP: leucemia de células plasmáticas; MM: mieloma múltiple.

al reintroducir el fármaco. Se permite una nueva reducción de dosis con los mismos criterios hasta 0,7 mg/m<sup>2</sup>, pero no mayores<sup>4</sup>.

Los datos recogidos se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas, la consulta del programa informático de prescripción de citostáticos (ONCOFAR® versión 3.3 [2001] Informática Médico Farmacéutica, SL) y la consulta del programa informático de la historia clínica (Selene® Siemens). Se analizaron los siguientes parámetros: edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad, sexo, tipo de MM, estadio, anomalías citogenéticas, exploraciones complementarias, línea de tratamiento en la que se utilizó bortezomib, esquemas de quimioterapia previos a bortezomib, respuesta a los esquemas con bortezomib, fármacos concomitantes durante la enfermedad y efectos secundarios relacionados con la quimioterapia.

Los criterios diagnósticos de MM utilizados fueron los del International Myeloma Working Group (IMWG)<sup>17</sup>. En cuanto al sistema de estadificación utilizado se basó en el

**Tabla 2** Número de pacientes que han recibido esquemas que contienen bortezomib y respuestas alcanzadas a los mismos

Esquema	N (%)	Tipo de respuesta (%)						
		RC	MBRP	RP	RM	EE	PRO	RG
<i>Primera línea</i>								
VBCMP/VBAD/V	13 (22)	-	1 (7,7)	8 (61,5)	2 (15,4)	1 (7,7)	-	9 (69,2)
VMP	11 (18,7)	2 (18,2)	1 (9,1)	6 (54,6)	2 (18,2)	-	-	9 (81,9)
<i>Rescate</i>								
VD	18 (30,5)	4 (22,2)	2 (11,1)	7 (38,9)	2 (22,2)	-	-	13 (72,2)
VCD	13 (22)	4 (30,8)	2 (15,4)	4 (30,8)	2 (15,4)	-	1 (7,7)	10 (76,9)
VAMP/TACYDEX	9 (15,3)	5 (55,6)	1 (11,1)	2 (22,2)	-	1 (11,1)	-	8 (88,9)

EE: enfermedad estable (sin criterios de respuesta mínima ni de progresión); MBRP: muy buena respuesta parcial (reducción del componente monoclonal [CM]  $\geq$  90% y células plasmáticas en médula ósea [CPMO]  $\leq$  5%); N: número de pacientes; PRO: progresión (reducción del CM sérico o urinario  $\geq$  25%, aumento de CPMO  $>$  25% y aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas o aumento de las existentes); RC: respuesta completa (desaparición del CM sérico y urinario confirmado mediante inmunofijación, CPMO  $<$  5%, desaparición de plasmocitomas y no aumento de lesiones líticas); RM: respuesta menor (reducción del CM sérico entre el 25-49% y urinario del 50-89% y reducción de plasmocitomas entre 25-49%); RP: respuesta parcial (reducción del CM sérico  $\geq$  50% y urinario  $\geq$  90% o menos de 200 mg/24 h); VAMP/TACYDEX: bortezomib, doxorubicina, melfalán, prednisona/talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VBCMP/VBAD/V: vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona/vincristina, carmustina, doxorubicina y dexametasona, más bortezomib; VCD: bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona; VD: bortezomib y dexametasona; VMP: bortezomib, melfalán y prednisona.

International Staging System (ISS) publicado por el IMWG en 2005<sup>18</sup> que clasifica a los pacientes en 3 estadios: estadio I ( $\beta_2$ -microglobulina sérica  $<$  3,5 mg/l y albúmina  $\geq$  3,5 g/dl); estadio II (no estadio I ni III); estadio III ( $\beta_2$ -microglobulina sérica  $\geq$  5,5 mg/l).

La respuesta se valoró antes de cada ciclo según los criterios del IMWG<sup>17</sup> (tabla 1) considerándose los siguientes tipos: respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP), respuesta menor (RM), progresión (PRO) y enfermedad estable (EE). Además, se consideró la respuesta global (RG) en nuestro trabajo a la suma de la RC, MBRP y RP.

La toxicidad producida por el tratamiento quimioterápico recibido fue evaluada según los criterios de toxicidad de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión 3)<sup>19</sup>, registrándose aquellas reacciones adversas reflejadas en la historia clínica de los pacientes.

Los pacientes en los que disponíamos de estudio citogenético fueron clasificados como de riesgo estándar o alto riesgo, de acuerdo con la clasificación definida por Stewart et al.<sup>20</sup>.

## Resultados

Se incluyeron 59 pacientes diagnosticados de MM que fueron tratados en algún momento de la evolución de su enfermedad con bortezomib. La distribución por sexo fue 25 varones y 34 mujeres (42 y 58%, respectivamente), con una mediana de edad de 63 años (rango 30-82). El diagnóstico fue de MM IgG en 34 casos (58%), Bence-Jones en 14 (24%), de MM IgA en 9 (15%) y otros diagnósticos (MM oligosecretor y leucemia de células plasmáticas) en 2 pacientes (3%). El estadio de la enfermedad (ISS) en el momento del diagnóstico fue: estadio I en 4 pacientes (7%), estadio II en 18 (31%) y estadio III en 28 (47%); en 9 casos se desconocía el estadio por falta de datos (tabla 1).

El estudio citogenético se realizó en 25 pacientes (42%) hallando anomalías de alto riesgo en 9 de ellos, de riesgo estándar en 6 y sin anomalías en 10 pacientes (tabla 1).

Al diagnóstico (tabla 1), un 53% (31) de los pacientes presentaban insuficiencia renal, un 83% (49) anemia y 39 pacientes (66%) presentaban afectación ósea, observándose lesiones líticas en la radiología simple en 25 pacientes (en cráneo, vértebras, fémur, costillas y húmero), y plasmocitomas óseos en 14 (localizados fundamentalmente en vértebras y cráneo).

De 59 pacientes tratados con esquemas que incluían bortezomib, 29 (49%) fueron tratados de acuerdo a ficha técnica y 35 (51%) no.

En lo que refiere al inicio del tratamiento con bortezomib 24 pacientes fueron tratados en primera línea (13 con VBCMP/VBAD/V y 11 con VMP); por otro lado, en 40 pacientes se empleó bortezomib en combinación con otros fármacos como tratamiento de rescate (VD en 18 pacientes, VCD en 13 y VAMP/TACYDEX en 9). Así, un 41% (24) de los pacientes recibieron tratamiento con bortezomib como primera línea y un 68% (40) lo utilizaron como tratamiento de rescate (tabla 2). Catorce de los pacientes que recibieron bortezomib en primera línea (24%) fueron vueltos a tratar con otros esquemas que incluían también este fármaco, como tratamiento de rescate.

La tabla 2 muestra la tasa de respuesta para los diferentes esquemas utilizados; observamos como la RG de los esquemas empleados en primera línea fue del 76% (VBCMP/VBAD/V: 69%; VMP: 82%), obteniéndose un 18% de RC; para el tratamiento de rescate la RG fue del 79% (VD: 72%; VCD: 77%; VAMP/TACYDEX: 89%) con un 36% de RC.

Como tratamiento concomitante la mayoría de los pacientes, un 83%, recibieron bifosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico o pamidronato), profilaxis con cotrimoxazol y aciclovir un 78 y 68% de los pacientes, respectivamente, y antieméticos un 71%. Otros tratamientos concomitantes fueron: suplementos con vitaminas y minerales (69%), factores estimuladores de colonias y antianémicos (69%), opiáceos (61%) y AINE (39%).

Los efectos adversos más frecuentes se muestran en la tabla 3. Las reacciones adversas por bortezomib (44%) o por algún esquema que lo incluía (10%) afectaron a

**Tabla 3** Efectos adversos observados al tratamiento de quimioterapia recibido

Efecto adverso	Esquema responsable	N	RD	ST
<i>Trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica)</i>	V	19	11	6
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas y vómitos	V / VBCMP-VBAD	5 / 2	□	3 / □
Diarreas	V / VBCMP-VBAD	5 / 1	1 / □	1 / □
Estreñimiento	V	1	□	□
Cuadro suboclusivo intestinal	V	1	□	□
<i>Trastornos hematológicos</i>				
Trombocitopenia IV	V / VBCMP-VBAD	3 / 2	□	2 / □
Neutropenia	V / VBCMP-VBAD	1 / 2	□	□
Pancitopenia	VMP / VAMP-TACYDEX	1 / 1	□	□
<i>Infecciones</i>				
Vías respiratorias	V	2	□	1
Reactivación VHZ	V	1	□	□
<i>Trastornos generales</i>				
Astenia/anorexia	V	1	□	□
Edemas	V	1	□	□
Exantema cutáneo	VBCMP-VBAD	1	□	□

N: número de pacientes; RD: reducción de la dosis; ST: suspensión del tratamiento; V: bortezomib; VAMP/TACYDEX: bortezomib, doxorubicina, melfalán, prednisona/talidomida, ciclofosfamida, dexametasona; VBCMP/VBAD/V: vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona/vincristina, carmustina, doxorubicina, dexametasona, más bortezomib; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VHZ: virus herpes zóster; VMP: bortezomib, melfalán, prednisona.

32 pacientes (54%). Destacan los trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica) en 19 pacientes (32%) y trastornos gastrointestinales en 12 pacientes (20%). Doce pacientes (20%) requirieron una reducción de dosis de bortezomib y 13 (22%) precisaron suspender el tratamiento, debido fundamentalmente a la neurotoxicidad (19 y 10%, respectivamente).

## Discusión

El bortezomib ha sido uno de los fármacos que ha aparecido en la última década para el tratamiento del MM y que ha conseguido mejorar la respuesta, el control de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes. En nuestro estudio los resultados del tratamiento de primera línea muestran una tasa de RG entre el 69-82%, y entre el 72-89% para los tratamientos de rescate; de forma llamativa, el esquema VBCMP/VBAD/V, que se utilizó en primera línea, y que incluye un menor número de dosis de bortezomib (máximo de 8 dosis en total) es el que alcanza una tasa de RG inferior, frente a esquemas en los que los pacientes reciben habitualmente un número mayor de dosis de bortezomib (> 24 dosis), pudiendo indicar el importante papel de bortezomib en la obtención de mejores respuestas. Además, los esquemas en los que se administran más dosis de bortezomib consiguen una mejor calidad de la respuesta, con mayor número de RC.

La actividad antimieloma de bortezomib fue inicialmente confirmada en 2 ensayos clínicos multicéntricos de fase II, SUMMIT<sup>21</sup> y CREST<sup>22</sup>, en los que se incluyeron pacientes con MM en fases avanzadas de la enfermedad a los que se

administró un esquema con bortezomib en monoterapia. La RG alcanzada en estos estudios fue 35% (SUMMIT) y 50% (CREST); en ambos estudios se permitía asociar dexametasona a los pacientes con respuesta insuficiente a bortezomib en monoterapia, con lo que se conseguía incrementar la tasa de RG en un 8%<sup>23</sup>, y confirmar el efecto sinérgico de la asociación de ambos fármacos. Diferentes estudios han confirmado estos datos de respuesta para esquemas en los que bortezomib se combina con altas dosis de corticoides, con unos resultados comparables a los obtenidos en nuestra serie, con una tasa de RG que oscila entre el 47 y el 82%<sup>24,25</sup>. La variabilidad de los resultados en los diferentes trabajos puede ser consecuencia, además de la distinta combinación de fármacos utilizada en cada estudio, de la diferente población de pacientes incluida en cada uno de los estudios.

El esquema melfalán-prednisona (MP) ha sido el esquema estándar del tratamiento de los pacientes con MM en primera línea desde la década de años 1960. Con este esquema se conseguía una tasa de RG del 35% y un 2% de RC<sup>26</sup>. En el seno del Grupo Español de Mieloma (GEM/Pethema) se desarrolló por primera vez el esquema VMP para pacientes no candidatos a trasplante, combinación con la que se consigue un incremento claro de la tasa de RG (71%) y RC (39%)<sup>27</sup>, de manera que este esquema ha pasado a convertirse en uno de los tratamientos estándar de primera línea para los pacientes con MM no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. En nuestra serie, los datos de RG y toxicidad son comparables a los publicados en el trabajo original.

El esquema VBCMP/VBAD/V se ha estudiado dentro de un ensayo clínico fase III<sup>28</sup> promovido por el Grupo Español de Mieloma para pacientes candidatos a trasplante. Con este

esquema se consigue una alta tasa de RG tras completar el tratamiento de inducción inicial y que se incrementa en aproximadamente un 26% tras el trasplante. Los resultados de nuestra serie con este esquema son concordantes a los publicados por Rosiñol et al.<sup>28</sup>

El esquema alternante VAMP/TACYDEX se utilizó como tratamiento de rescate para pacientes en recaída, y en esta población desfavorable se consiguió una elevada tasa de RG (89%) con un 56% de RC.

La neuropatía periférica es el efecto secundario más frecuente asociado al uso de bortezomib; se trata de una neuropatía sensitiva, simétrica, de predominio distal, principalmente en las extremidades inferiores, que suele presentarse en los primeros meses de tratamiento. Se desconoce el mecanismo de esta neuropatía, pero parece que la presencia de neuropatía previa, puede ser un factor predisponente. El ajuste de dosis de bortezomib es la base del tratamiento de este efecto adverso pues permite mejorar la clínica en el 79% de los pacientes y corregirla completamente en el 60% de los casos<sup>29</sup>. En el conjunto de nuestra serie, la incidencia de neuropatía fue del 32%, y en el 19% de los enfermos fue necesario reducir la dosis inicialmente prevista de bortezomib por este motivo. Otro de los efectos adversos habituales del tratamiento con bortezomib son los trastornos gastrointestinales (estreñimiento y/o diarrea, náuseas y vómitos) que constatamos en el 20% de nuestra serie de pacientes.

Los estudios iniciales con bortezomib pusieron de manifiesto una elevada incidencia de reactivación del virus del herpes zóster (VHZ) en torno al 13%<sup>9,30</sup>, circunstancia que ha motivado el uso generalizado de profilaxis antivírica. En nuestra serie, la incidencia de VHZ fue baja (un caso), probablemente debido a que la mayoría de los enfermos recibieron profilaxis con aciclovir.

Tanto por el perfil de toxicidad, diferente al de otros agentes utilizados en este contexto, como por la constatación del efecto sinérgico cuando se asocia a otros fármacos, ha condicionado la aparición de numerosos esquemas de tratamiento del MM en los que el bortezomib es el elemento común a todos ellos. En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de MM con esquemas que incluyen bortezomib y que pone de manifiesto la importancia que ha adquirido este medicamento en el manejo actual del MM; tanto la tasa de respuesta evaluada como los efectos secundarios observados son comparables a lo publicado si bien no todos los esquemas en asociación con bortezomib utilizados están reconocidos en la ficha técnica del medicamento y son, por tanto y mientras tanto, usos fuera de indicación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Mateos MV, Pandiella A, San Miguel JF. Indicaciones y resultados clínicos con el inhibidor del proteasoma, bortezomib, en el tratamiento del mieloma múltiple. *Haematologica*. 2005;90:195-201.
- Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:630-9.
- Ozaki S, Tanaka O, Fujii S, Shigekiyo Y, Miki H, Choraku M, et al. Therapy with bortezomib plus dexamethasone induces osteoblast activation in responsive patients with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2007;86:180-5.
- Ficha técnica de Velcade® (bortezomib). Laboratorio Jansen-Cilag [consultado 22 Dic 2010]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/oo539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/oo539/WC500048471.pdf).
- Kane RC, Dagher R, Farrell A, Ko CW, Sridhara R, Justice R, et al. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:5291-4.
- Hughes M, Micallef-Eynaud P. Bortezomib in relapsed multiple myeloma complicated by extramedullary plasmocytomas. *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.
- Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple mieloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:301-18.
- Khosravi Sahahi 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 Int*. 2008;25:73-7.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Gertz MA. Myeloma and the newly diagnosed patient: A focus on treatment and management. *Semin Oncol*. 2002;29:5-10.
- Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009;374:324-39.
- Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Oriol A, Teruel AI et al. A Phase III PETHEMA/GEM Study of Induction Therapy Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Multiple Myeloma: Superiority of VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) Over TD and VBMCP/VBAD Plus Bortezomib. 52th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, December 2010. Abst 307. Disponible en: <http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper31074.html> (Consultado: 29/11/2010).
- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:934-41.
- Harousseau JL, Attal M, Coiteux V, Stoppa A, Hulin C, Benboubker L, et al. Bortezomib (Velcade®) plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Preliminary results of an IFM Phase II Study. *Blood*. 2004;104. Abstract number 1490.
- Reece DE, Piza GR, Trudel S, Chen C, Mikhael JR, Stewart AK. A phase I-II trial of bortezomib (Velcade) (Vc) and oral cyclophosphamide (CY) plus prednisone (P) for relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Blood*. 2005;106:718a.
- Fundación PHETEMA. Multicentric study, open, single arm, designed to evaluate the efficacy(response rate and response duration) and security of a sequential scheme of treatment with Bortezomib in combination with Melfalan and Prednisone (V-MP) (patients > 75 years) or Bortezomib and Adriamycine in combination with Melfalan and Prednisone (VAMP) (patients <= 75 years) follow by Thalidomide in combination with Cyclophosphamide and Dexamethasone (TaCyDex) in patients with refractory or relapse multiple myeloma. Disponible en:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00652041?term=pethema&rank=31> (Consultado: 29/11/2010).
17. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749–57.
  18. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al., Myeloma Subcommittee of the EMBT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1998;102:1115–23.
  19. National Cancer Institute. United States: Cancer therapy evaluating program. Reporting guidelines. Common Terminology Criteria of Adverse Events v3.0 [consultado 29 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc.v3.0.html>.
  20. Stewart AJ, Bersagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patients counselling and choice of therapy. *Leukemia.* 2007;21:529–624.
  21. Richardson PG, Bargolie 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.
  22. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two dose of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol.* 2004;127:165–72.
  23. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Irwin D, 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;91:929–34.
  24. Davies FE, Wu P, Jenner M, Srikanth M, Saso R, Morgan GJ. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica.* 2007;92:1149–50.
  25. Kropff M, Bisping G, Schuck E, Liebisch P, Lang N, Hentrich M, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;138:330–7.
  26. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pergourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:1209–18.
  27. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med.* 2008;359:906–17.
  28. Rosiñol L, Cibeira MT, Martínez J, Mateos MV, Oriol A, Terol MJ, et al. Thalidomide/Dexamethasone (TD) Vs. Bortezomib(Velcade®)/Thalidomide /Dexamethasone (VTD) Vs. VBMCP/VBAD/Velcade® As Induction Regimens Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Younger Patients with Multiple Myeloma (MM): First Results of a Prospective Phase III PETHEMA/Gem Trial. San Francisco: 50<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition; December 2008. p. 654.
  29. Mateos MV, Richardson P, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Peripheral neuropathy with VMP resolves in the majority of patients and shows a rate plateau [abstract]. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009; Suppl 1:S30. Abstract A172.
  30. Lacruz Guzmán D, Funes Vera C, Martínez Penella M, Morales Lara MJ, Jorge Vidal V, Mira Sirvent MC. Bortezomib como alternativa en el tratamiento de pacientes con gammopatías malignas. *Farm Hosp.* 2008;32:280–5.