

# Bortezomib

Fantl D.

Jefa de la Sección Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires

E-mail dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar



**NUEVAS  
DROGAS**

Fecha de recepción: 13/07/2012  
Fecha de aprobación: 20/07/2012

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 2: 114-119  
Mayo-Agosto, 2012

## RESUMEN

El bortezomib es una droga con un mecanismo de acción único y claramente diferente al resto de los quimioterápicos convencionales. Tiene un perfil de seguridad aceptable y no parece afectar a la recolección de progenitores hematopoyéticos ni a la recuperación postrasplante. En esquemas combinados ha demostrado profundizar la respuesta al tratamiento así como en algunos ensayos clínicos la supervivencia libre de progresión y supervivencia global constituyendo una de las opciones de tratamiento para los pacientes con mieloma.

**Palabras claves:** Bortezomib, proteasoma, toxicidad, mieloma múltiple

## ABSTRACT

Bortezomib is a drug with a unique mechanism of action and clearly different from other conventional chemotherapy agents. It has an acceptable safety profile and does not have an adverse impact on stem cell collection or post stem cell transplant engraftment. Bortezomib based combinations revealed a high complete remission and a significantly longer progression free survival and overall survival. Overall, these results bortezomib based combinations remain one of the treatment options for myeloma patients.

**Key words:** Bortezomib, Proteasoma, Toxicity, Multiple Myeloma

Este artículo proporciona una breve descripción de la farmacología del bortezomib, de la eficacia clínica y tolerabilidad de este fármaco.

El bortezomib inicialmente conocido como PS-341, es el primer inhibidor selectivo del proteasoma utilizado en la clínica, que no sólo tiene como blanco a la célula mielomatosa actuando sobre diversos mecanismos como la vía celular NF- $\kappa$ B, induciendo apoptosis e inhibición de proliferación, sino que también actúa en el microambiente de la médula ósea, inhibiendo la unión de las células del mieloma con las células del estroma, además de poseer efectos anabólicos sobre el hueso.

Los científicos Avram Hershko, Aaron Ciechanover, del Instituto de Tecnología de Israel e Irwin Rose de la Universidad de California describieron el sistema ubiquitina-proteasoma como una vía alternativa para la degradación de las proteínas, un descubrimiento que les valió el Premio Nobel de Química en 2004. Los estudios que les han llevado a merecer este premio los realizaron a partir del artículo "A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes" aparecido en *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1978 Apr 28;81 (4):1100-1105. y el que publicaron en *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 March; 77(3): 1365-1368 dos años después. La importancia reside en que encontraron que una pequeña proteína de 76 aminoácidos que aparecía en muchos procesos celulares, dada su "ubicuidad" la denominaron "ubiquitin".

El bortezomib es un análogo modificado del ácido dipeptidil biónico que se une de forma reversible y con alta afinidad a la subunidad  $\beta$  con actividad

quemotróptica del proteasoma 26S (constante de inhibición de 0,6 nmol / L).<sup>1</sup>

El proteasoma se compone de un núcleo cilíndrico central, una partícula de 20S, y dos subunidades periféricas de 19S. Estas últimas son las responsables del reconocimiento de las proteínas susceptibles de degradación. La subunidad 20S incluyen dos anillos  $\alpha$  y dos  $\beta$ . Cada anillo  $\beta$  es un heptámero que contiene siete proteínas con distinta actividad proteolítica. Para que las proteínas puedan ser degradadas por el proteasoma se requiere que estén ubiquitinadas, proceso mediado por dos enzimas (activadora y ligasa) que serán las responsables de añadir residuos de ubiquitina a los residuos de lisina de las proteínas.<sup>2</sup>

Sin embargo, la utilización de la inhibición del proteasoma con fines terapéuticos fue inicialmente resistida ya que más del 80% de las proteínas intracelulares son degradadas por el proteasoma y por lo tanto su inhibición se consideró con una toxicidad incompatible con la vida.<sup>2,3</sup> Varios estudios posteriores demostraron una susceptibilidad selectiva en las células tumorales (células de leucemia, mieloma, melanoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas) para la inhibición del proteasoma, pudiendo demostrarse que el proteasoma es un blanco adecuado.<sup>4,5</sup>

El proteasoma está implicado en la degradación de las proteínas entre las que se incluyen los oncogenes (c-fos/c-jun, c-myc, N-myc), reguladores del ciclo celular (ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas, etc.), proteínas inhibidoras de transcripción (I $\kappa$ B), enzimas (fosfatasa Cdc25, hidrolasa denilalanina) e inhibidores de apoptosis (cIAP, XIAP).<sup>6,7</sup>

Cuando se produce la inhibición del proteasoma 26S hay una acumulación o desregulación de las proteínas clave, incluyendo inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina p21<sup>8</sup> y p27<sup>5</sup>, las ciclinas, las caspasas<sup>5</sup>, el gen supresor tumoral p53,<sup>9</sup> (Bcl-2)<sup>10</sup> los oncogenes c-Myc, c-Fos y c-Jun,<sup>11</sup> y los factores de transcripción E2A, E2F y STAT<sup>12</sup> Bax.<sup>13</sup>

La concentración de bortezomib requerida para inhibir el 50% del crecimiento (IC<sub>50</sub>) de múltiples líneas celulares de mieloma fue de 3-20 nmol/l. Por otra parte, las células de mieloma múltiple fueron más sensibles al bortezomib que las células sanas de la médula ósea, con la IC<sub>50</sub> siendo 170 veces superior en las células cultivadas del estroma de la médula ósea que en líneas celulares humanas de mieloma.<sup>5</sup>

El proteasoma controla la proliferación celular por intermedio del complejo formado por el factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) y su inhibidor, I $\kappa$ B. Así, cuando la célula está en reposo, NF $\kappa$ B está localizado en el citoplasma celular en forma inactiva por la unión a su inhibidor, I $\kappa$ B. Cuando la célula es estimulada por citoquinas o algún otro agente, se dispara una cascada de señalización que conlleva la ubiquitinación

de I $\kappa$ B, el cual va a ser reconocido por el proteasoma con la consiguiente degradación y liberación de NF $\kappa$ B, que quedará libre y activo. En este estado, NF $\kappa$ B se trasladará al interior del núcleo de la célula promoviendo señales que favorecen la proliferación celular e inhiben la apoptosis, activando efectores implicados en los mecanismos de reparación del ADN, en el correcto plegamiento de proteínas, en la sobreexpresión de moléculas de adhesión y en el aumento de la angiogénesis.<sup>14</sup>

El bortezomib bloquea la activación de NF $\kappa$ B a través de la estabilización del complejo NF $\kappa$ B/I $\kappa$ B y como resultado, disminuirán las señales de proliferación celular e inhibición de la apoptosis que se habían generado como consecuencia de la activación de NF $\kappa$ B. Además, el bortezomib inhibe a los efectores que intervienen en la reparación del ADN y en la conformación de proteínas mal plegadas. Todos estos efectos se producen a nivel intracelular, aunque también actúa a nivel extracelular inhibiendo la angiogénesis e interfiriendo en las interacciones entre la célula tumoral y el microambiente. Así, por ejemplo, disminuye la adhesión de las células plasmáticas al estroma celular con la consiguiente reducción de liberación de citoquinas como IL-6, VEGF, IGF-1, y TNF- $\alpha$ .<sup>14</sup>

Una característica distintiva del efecto inhibitor del proteasoma en las células del mieloma es la inducción de la apoptosis. De hecho, muchos inhibidores del proteasoma, como el bortezomib, activan las vías de apoptosis extrínsecas e intrínsecas con la caspasa 9 y la activación de la caspasa 8, respectivamente.

Aunque los mecanismos moleculares mediante el cual los inhibidores del proteasoma inducen la apoptosis vía extrínseca aún no han sido perfectamente descritos, los inhibidores del proteasoma, similares a los del receptor CD95 (Fas/Apo-1) y del receptor del factor de necrosis tumoral 1, gatillan la quinasa c-Jun NH2-terminal (JNK) y la activación de la caspasa-8. A la inversa, inhibidores de JNK bloquean parcialmente el inhibidor del proteasoma que induce apoptosis.<sup>15,16</sup>

El bortezomib también tiene un efecto anabólico sobre los huesos<sup>17,18</sup>. Los estudios in vitro demostraron que este agente inhibe la diferenciación de los osteoclastos humanos.<sup>17,19</sup> y también estimula la función de los osteoblastos, posiblemente a través de la disminución de Dickkopf-1.<sup>17,20,21</sup> Dickkopf-1 es un inhibidor de la vía de señalización Wingless-t/b-catenina en los osteoblastos y está elevado en pacientes con mieloma múltiple.<sup>22</sup> Los estudios clínicos demostraron que el bortezomib tiene un efecto positivo en la formación del hueso, como lo indica la elevación de la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina.<sup>21,23, 24</sup>

Se han propuesto varios mecanismos de resistencia al bortezomib incluyendo posibles mutaciones, sobreexpresión de las subunidades del proteasoma,<sup>25</sup>

composición alterada del proteasoma, o alteraciones en la expresión de genes normalmente afectadas por la inhibición del proteasoma.

Ciertamente, es necesaria mayor investigación para comprender el alcance total de la función fisiológica del proteasoma con el fin de aprovechar al máximo el potencial terapéutico de la inhibición del mismo.

El bortezomib disminuye el crecimiento tumoral en modelos tumorales preclínicos incluyendo al mieloma múltiple.

La inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S se produce dentro de la hora de la administración del bortezomib, disminuyendo lentamente, llegando a valores basales a las 72 hs. de acuerdo a un estudio realizado en pacientes con malignidades hematológicas tratados con bortezomib 0.40-1.38 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana durante 4 semanas.<sup>26</sup> Después de la administración del bortezomib con dosis de 1,0 o 1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8, y 11 en ciclos de 21 días a 24 pacientes con mieloma múltiple, la media máxima de la inhibición del proteasoma respecto al valor basal fue del 70 a 84% y del 73-83%.<sup>27</sup>

El bortezomib se distribuye extensamente en los tejidos periféricos<sup>28</sup> y su paso a través de la barrera hemato-encefálica parece ser limitado.

El primer ensayo clínico con bortezomib se realizó en octubre 1998 por Orłowski<sup>29</sup> y col. siendo un estudio fase I para definir toxicidad y determinar la dosis y más adecuada.

En estos estudios, uno realizado en pacientes con tumores sólidos y otro en pacientes con malignidades hematológicas se constató que la dosis máxima tolerada variaba entre 1,0 y 1,6 mg/m<sup>2</sup> en función de su administración endovenosa.

A raíz de este estudio la dosis recomendada fue de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana, endovenosa en bolo de 3 a 5 segundos, durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días.

Actualmente ha sido aprobado su uso en forma subcutánea, con igual efectividad y menor toxicidad neurológica.<sup>30</sup>

El bortezomib fue aprobado para el tratamiento de pacientes recaídos con mieloma múltiple en el año 2003 y en el 2008 para pacientes de reciente diagnóstico.

Desde entonces varios esquemas que combinaron el bortezomib con otras drogas activas (o potencialmente activas) se han realizado creando nuevos regímenes de tratamiento.

Los esquemas que han combinado bortezomib con corticosteroides, agentes alquilantes, talidomida, lenalidomida han mostrado altas tasas de respuesta. A pesar de haber logrado mayores tasas de respuesta y más profundas, y una prolongación de la supervivencia libre de progresión, no se logró demostrar una prolongación en la supervivencia global con la

mayoría de las combinaciones en comparación con la utilización secuencial de drogas, en particular en pacientes menores de 65 años con mieloma de reciente diagnóstico.

Las propiedades únicas de algunos de estos regímenes puede tenerse en cuenta al momento de elegir una combinación de drogas para una situación clínica particular. Por ejemplo, la combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona, o bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona tienen una indicación especial en la insuficiencia renal ya que no es necesario modificar la dosis de ningún fármaco.

Del mismo modo, la combinación de régimen de quimioterapia de VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido) tiene una indicación en pacientes con enfermedad agresiva como plasmocitomas extramedulares o leucemia de células plasmáticas. En pacientes con mieloma de alto riesgo con indicación de trasplante, los esquemas combinados con bortezomib en inducción, consolidación y mantenimiento en pacientes con mieloma de alto riesgo parecen ser capaces de superar el pronóstico adverso de la t(4:14).

Con el tiempo, las células plasmáticas neoplásicas adquieren una sucesión de rasgos distintivos que les permiten proliferar a través de la activación de vías alternativas, hacerse más resistentes, con la aparición de subclones a pesar de la plétora de terapias combinadas disponibles.

Nuevos ensayos clínicos están probando combinaciones de bortezomib con varias otras clases de agentes, incluyendo los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de desacetilasas, proteínas de choque térmico, (HSP, del inglés Heat Shock Proteins) inhibidores de AKT y mTOR, además de la incorporación de inhibidores del proteasoma de segunda generación tanto de uso endovenoso como oral para ampliar el arsenal terapéutico.

## PERFIL TÓXICO DEL BORTEZOMIB<sup>31</sup>

### Neuropatía periférica

La neuropatía periférica asociada al tratamiento con bortezomib es fundamentalmente sensitiva de pequeñas fibras, pero lo más característico es el dolor neuropático, especialmente en miembros inferiores.

La incidencia aumenta al principio del tratamiento y se ha observado que alcanza un máximo durante el quinto ciclo. Es acumulativa y dosis dependiente.

La incidencia es aproximadamente del 35%, grado 3 del 13% y grado 4 el 1% en los ensayos de fase II.

Se recomienda vigilar atentamente los síntomas de neuropatía en los pacientes, ya que debe modificarse y espaciar las dosis de bortezomib, de 2 por semana a 1 dosis semanal ante la aparición de dolor neuropático o

dificultad para realizar actividades cotidianas (como escribir o vestirse), y así mejorar o retornar al nivel basal.

En caso de neuropatía grado 2 o grado 1 con dolor asociado, se recomienda disminuir la dosis a 1 mg/m<sup>2</sup>. Si la neuropatía es superior (grado 3 o grado 2 con dolor neuropático) se suspenderá el bortezomib hasta que la toxicidad desaparezca y en ese momento, reiniciar a dosis de 0,7 mg/m<sup>2</sup> semanales. La administración de complejos vitamínicos, gabapentina o pregabalina pueden ayudar a aliviar los síntomas.

Una forma de disminuir la polineuropatía es la utilización del bortezomib subcutáneo<sup>30</sup> y en forma semanal.<sup>32,33,34</sup>

### Toxicidad digestiva

La toxicidad digestiva puede aparecer en cualquier momento del tratamiento aunque es más frecuente que sea al principio del mismo.

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son náuseas (62%), vómitos (34%), estreñimiento (4%) y diarrea (48%), con toxicidad grado 1 y 2.

Los pacientes pueden beneficiarse con la administración de fármacos antieméticos y antidiarreicos. Se debe prevenir la deshidratación con la reposición de líquidos y electrolitos<sup>31</sup>.

### Toxicidad hematológica

La mielotoxicidad incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia. Esta última es la complicación más frecuente, es transitoria, y se resuelve generalmente en el intervalo de descanso entre ciclos de tratamiento, no siendo ésta una toxicidad acumulativa.

Como promedio, los recuentos plaquetarios descienden un 60%.

La trombocitopenia se debe al efecto del bortezomib sobre la inhibición de la activación de NFκB, el cual actúa en la médula ósea facilitando la liberación de plaquetas desde el megacariocito. Al estar inhibida la actividad de NFκB, no se liberan plaquetas a la circulación. Durante el período de 10 días de descanso de cada ciclo, el NFκB queda activo y, por tanto, facilita la liberación de plaquetas a la sangre periférica. Desde el punto de vista práctico, si los pacientes experimentan una trombocitopenia grado 4 (< 25.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) al comienzo de un nuevo ciclo, éste debe posponerse hasta que se alcancen 75.000/mm<sup>3</sup>, y en ese momento, reiniciar el tratamiento del bortezomib con una reducción de dosis del 25%. Si la trombocitopenia aparece durante el ciclo y esta es inferior a 30.000/mm<sup>3</sup>, la dosis correspondiente de bortezomib se suspenderá. En caso de producirse suspensión de dos o más dosis de un ciclo de las cuatro programadas o tres o más

de un ciclo de 8 dosis de bortezomib, se recomienda la reducción de la dosis de bortezomib (de 1,3 a 1,0 mg/m<sup>2</sup> o de 1,0 a 0,7 mg/m<sup>2</sup>).

### Hipotensión

El Bortezomib puede producir hipotensión ortostática que se observó en el 12% de los pacientes en los estudios fase II. La mayoría fueron de grado 1 o 2, y solo un 4% grado 3. El tratamiento consiste en ajuste del tratamiento antihipertensivo y rehidratación, siendo normalmente suficientes estas medidas para su resolución.

### Insuficiencia cardíaca

Se ha descrito raramente la aparición o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento con bortezomib.

### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden recibir todas las dosis planeadas de bortezomib sin necesidad de ajustar la misma con un perfil de seguridad aceptable.

No obstante, la incidencia de efectos adversos graves durante el tratamiento con bortezomib aumenta en los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina < 30 ml/min). Si el paciente está en diálisis, la dosis de bortezomib debe darse después de la misma o, al menos, 4 h antes.

### Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis ya que la metabolización del bortezomib está disminuida.

### Fatiga, anorexia.

Estas complicaciones se han notificado hasta en un 54% de los pacientes, predominantemente de grado 1 o 2 de toxicidad. La aparición de fatiga es mucho más frecuente durante los primeros ciclos de tratamiento, aunque en los ensayos fase II un 2% de los pacientes debieron suspender el tratamiento con bortezomib por fatiga.

### Síndrome de lisis tumoral.

EL bortezomib es un fármaco que puede destruir con rapidez las células plasmáticas con el riesgo de ocasionar un síndrome de lisis tumoral, sobre todo si los pacientes presentan una gran carga tumoral antes del tratamiento. Es necesario vigilar a estos

pacientes y adoptar las medidas necesarias como hidratación, alcalinización de la orina, forzar la diuresis, y administrar alopurinol.

### Trastornos pulmonares.

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo, algunos de estos casos fueron mortales<sup>35</sup>. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para determinar si son necesarias medidas diagnósticas adicionales y para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y considerar el balance riesgo/beneficio antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

### Herpes Zoster

Se observó una incidencia aumentada de reactivación por virus varicela - zóster<sup>36</sup>. La mayoría de estos incidentes fueron de intensidad leve o moderada en comparación con los que se producen con dosis altas de dexametasona. Las razones para el aumento de herpes zoster, sin embargo, no están claros. No hubo correlación entre el grado de inmunosupresión en los pacientes tratados con bortezomib y el desarrollo de herpes zoster. Se recomienda la profilaxis antiviral desde el comienzo del tratamiento.

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Disertante ocasional para el laboratorio Janssen Cilag Farmacéutica S.A

### BIBLIOGRAFÍA

- Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumour agents. *Can Res* 1999; 59 (11): 2615-22
- Del Martino GN, Slaughter CA. The proteasome, a novel protease regulated by multiple mechanisms. *J Biol Chem*. 1999;274:22123-6
- Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev*. 2002;82:373-428
- Orlowski RZ, Eswara JR, Lafond-Walker A, Grever MR, Orlowski M, Dang CV. Tumor growth inhibition induced in a murine model of human Burkitt's lymphoma by a proteasome inhibitor. *Cancer Res*. 1998; 58:4342- 8
- Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*. 2001; 61:3071-6.
- Myung J, Kim KB, Crews CM. The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors. *Med Res Rev*. 2001;21:245.
- Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev*. 2002;82:373.
- Cayrol C, Ducommun B. Interaction with cyclin-dependent kinases and PCNA modulates proteasome-dependent degradation of p21. *Oncogene* 1998; 17 (19): 2437-44
- Maki CG, Huibregtse JM, Howley PM. In vivo ubiquitination and proteasome-mediated degradation of p53. *Cancer Res* 1996; 56 (11): 2649-54
- Marshansky V, Wang X, Bertrand R, et al. Proteasomes modulate balance among proapoptotic and antiapoptotic Bcl-2 family members and compromise functioning of the electron transport chain in leukemic cells. *J Immunol* 2001; 166 (5): 3130-42
- Stancovski I, Gonen H, Orian A, et al. Degradation of the proto-oncogene product c-Fos by the ubiquitin proteolytic system in vivo and in vitro: identification and characterization of the conjugating enzymes. *Mol Cell Biol* 1995 Dec; 15 (12): 7106-16
- Kho CJ, Huggins GS, Endege WO, et al. Degradation of E2A proteins through a ubiquitin-conjugating enzyme, UbcE2A. *J Biol Chem* 1997; 272 (6): 3845-51
- Chang YC, Lee YS, Tejima T, et al. Mdm2 and bax, downstream mediators of the p53 response, are degraded by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Growth Differ* 1998; 9: 79-84
- San Miguel JF, Gutiérrez N, García Sanz R, Pandiella A. Thalidomide and new drugs for treatment of multiple myeloma. *Hematol J*. 2003;4 Suppl 3:201-7
- Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood*. 2003;101:1530-4.
- Sacco A, Aujay M, Morgan B, et al. Carfilzomib-dependent selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome leads to antitumor activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2011;17: 1753-64.
- Pennisi A, Li X, Ling W, et al. The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. *Am J Hematol* 2009; 84 (1): 6-14
- Terpos E, Sezer O, Croucher P. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110 (4): 1098-104
- von Metzler I, Krebbel H, Hecht M, et al. Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. *Leukemia* 2007 Sep; 21 (9): 2025-34
- Giuliani N, Morandi F, Tagliaferri S, et al. The proteasome inhibitor bortezomib affects osteoblast differentiation in vitro and in vivo in multiple myeloma patients. *Blood* 2007; 110 (1): 334-8
- Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007 Sep; 21 (9): 1875-84
- Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood* 2009; 113 (3): 517-25
- Heider U, Kaiser M, Muller C, et al. Treatment of bortezomib increases osteoblast function in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006; 77 (3): 233-8
- Delforge M, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP results in fewer bone events and greater ALP increases vs MP in the VISTA study in frontline MM 12th International Myeloma Workshop; 2009 [abstract no. 246].
- Shaughnessy JD, Jr, Qu P, et al. Pharmacogenomics of bortezomib test-dosing identifies hyperexpression of proteasome

- genes, especially PSMD4, as novel high-risk feature in myeloma treated with Total Therapy 3. **Blood**. 2011;118:3512-24.
26. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. **J Clin Oncol** 2002; 20 (22): 4420-7
  27. Stewart AK, Sullivan D, Lonial S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics study of two doses of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma **Blood** 2006; 108 abst 3533
  28. Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, et al. Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. **Cancer Sci** 2008; 99 (1): 140-4
  29. Orłowski RZ, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. **J Clin Oncol**. 2002;20:4420.
  30. Moreau P, Pylypenko H et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study **Lancet Oncol** 2011;12:431-40.
  31. San Miguel J, Joan Bladé J, Boccadoro M et al A Practical Update on the Use of Bortezomib in the Management of Multiple Myeloma **The Oncologist** 2006; 11:51-61
  32. Mateos MV, Richardson P, et al. Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial **J Clin Oncol** 2010;28(13):2259-66
  33. Mateos MV, Orió A 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(10):934-41
  34. Palumbo A, Bringhen S et al Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial. **J Clin Oncol** 2010;28:5101-9.
  35. Duek A, Feldberg E, et al Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. **Blood**. 2006;107: 3492-4.
  36. Chanan Khan A, Sonnevelds P, Schuster M, et al Analysis of Herpes Zoster Events Among Bortezomib-Treated Patients in the Phase III APEX Study **J Clin Oncol** 2008, 26:4784-4790.