



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2013: 3-1

Dr. Sevgi Kalayoglu-Beşişik

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: sevgikalayoglu@yahoo.com**

Anahtar Sözcükler

Multipl miyelom, Tedavi, Yeni ilaçlar

MİYELOMDA YENİ İLAÇLAR; YENİ HEDEFLER

GİRİŞ

Multipl miyelom (MM)'da tümörden arındırıcı tedavi ile tam yanıt elde edilmiş hastalarda çok uzun süre (>10 yıl) tam yanıt durumunu koruma nadir olmakla birlikte gözlenmektedir. MM tedavisinde hastalığın patogeneze yönelik tedavi ilk olarak talidomid ile başlamıştır. Talidomid Alman ilaç firması Grünenthal tarafından 1957 yılında uykusuzluk, öksürük, soğuk algınlığı, baş ağrısı ilacı olarak kullanıma sunulmuş ayrıca bulantı önleyici etkisi de belirlenerek gebe kadınlarda bulantı önleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gebelerde kullanımı sonrası fokomeli gelişmesi gözlemine dayanarak doku proliferasyonunu önleyici olabilir düşüncesi ile MM dahil birden çok kanser tipinde denenmiş anlamlı yanıt elde edilememiştir. Ancak tümör gelişmesinde yeni damar oluşumu mekanizmasının belirlenmesi ve MM'da yeni damar oluşumlarının olduğu gösterilmesini izleyerek talidomid antianjiojenik özelliği ile MM'da kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir (1).

İmmunomodülatuar ilaçlar:

Talidomide göre daha etkin talidomid analoglarına immunomodülatuar ilaçlar (immunomodulatory drugs, IMiDs) ismi verilmiştir.

Özellikle talidomid yan etkilerini azaltma veya yok etme amacına yönelik çalışmalar ile talidomid benzen halkasına amino grubu eklenmesi ile CC-5013 (Revlimid™, lenalidomide) ve CC 4047 (Actimid™, Pomalidomide) geliştirilmiştir (Tablo1).

Tablo 1. Talidomid ve analoglarının etkinlik karşılaştırması

Etki	Talidomid	Lenalidomid	Pomalidomid
İmmunomodülasyon	+	++++	+++++
Kostimulasyon	-	+	+
Treg baskılanması	+	++++	+++++
Th1 sitokin üretimi	+	++++	+++++
NK/NKT aktivasyonu	-	++++	++++
Antikora bağlı sitotoksitede artış			
Tümör mikroçevre etkileşimi	++++	+++	+++
anti-anjiyogenez	+	++++	+++++
anti-inflamatuar etki	?	?	?
adezyon molekülü baskılanması			
anti-osteoklastojenik etki			
Doğrudan antitümör etki	+	+++	+++
anti-proliferatif etki			

TALİDOMİD

Tedaviye dirençli veya nüks MM olgularında talidomid ile dekzametazon birlikteliği ile sinerjist etki gösterilmesi, talidomidin FDA tarafından 2006'da dekzametazon ile birlikte yeni tanı MM'da onay almasını sağlamıştır (1).

Tümörden arındırıcı tedavide otolog kan kök hücre nakli (oKKN) için uygun olmayan hasta grubunda gerçekleştirilmiş 6 Faz III çalışmada talidomid, melfalan ve prednisolon (MPT) melfalan ve prednizolon (MP) ile karşılaştırılmış, tam yanıt oranı 6 çalışmada ve genel sağ kalım oranı üç çalışmada MPT kolunda daha iyi olma eğiliminde olduğu sonucuna ulaşılmıştır (2-7). (Tablo 2).

Otolog KKN için uygun hastalarda tümörden arındırıcı tedavide talidomid diğer ilaçlarla birlikte veya idamede kullanıldığında, çok iyi kısmi yanıt ve tam yanıt oranları talidomid eklenmiş ilaç grubunda daha yüksek bulunmuştur. Cavo ve ark. oKKN öncesi tümörden arındırıcı tedavide bortezomib ve dekzametazon ile birlikte talidomid (VTD) ile tam yanıt veya neredeyse tam yanıt oranının yükseldiğini göstermiştir. Moreau ve ark'nın çalışmasında VTD ile çok iyi kısmi yanıt oranında artış bortezomib dozu düşük tutulması ile periferik nöropati oranında azalma bildirilmiştir (8,9). VTD'yi değerlendiren bu iki çalışma VTD'nin, tümörden arındırıcı tedavide yeni tanı MM olgularında standart tedavi olarak yer alabileceğini düşündürmektedir (Tablo 3).

Tümörden arındırıcı tedavide steroid toksisitesini azaltmaya yönelik olarak steroid içermeyen VT ile > kısmi yanıt oranı %81.5, neredeyse tam yanıt oranı

Tablo 2. Yeni tanı transplant için uygun olmayan hastalarda MPT/MP çalışmaları

Çalışma grubu MPT/MP	Hasta sayısı n	İzleme süresi (ay)	Tam + kısmi yanıt %	Tam yanıt %	İlerlemesiz / olaysız sağ kalım, ilerlemeye kadar geçen süre (ay)	Genel sağ kalım (ay)
Palumbo et al.	129/126	38.1	76/48	16/4	21.8/14.5	45/47.6
Facon et al	191/124	51.5	76/35	13/2	27.5/17.8	51.6/33.2
Hulin et al	113/116	47.5	62/31	7/1	24.1/18.5	44/29.1
Waage et al	182/175	36	57/40	13/4	15/14	29/32
Wijermans et al	165/168		66/45	2/2	OsızS:13/9 İsiz S15/11	40/31
Beksac et al	62/69	23	57.9/37.5	8.8/8.9	21/14	26/28

%25.8 oranında bulunmuştur (10). Bu çalışmada antikoagulan verilmemiş olunmasına rağmen hiç venöz tromboemboli atağı görülmemiş ve periferik nöropati çoğu olguda geri dönüşümlü olmuştur.

Kurtarıcı tedavide tek başına talidomid ile nüks veya tedaviye dirençli MM olgularında miyelosupressif olmadığı da dikkate alınarak kullanılabilir (11).

LENALİDOMİD

Bir IMiD olarak lenalidomidin MM tedavisinde kullanıma sunulması nüks veya tedaviye dirençli MM'da lenalidomid ve dekzametazon (RD) ile tek başına yüksek doz dekzametazon (D) tedavisini karşılaştıran üç ana çalışma verileri ile yerini belirlemiştir (12–14). Gerçekten eş zamanlı yayınlanan Faz III çalışmaları MM009 ve MM010 çalışmalarında ilerlemeye kadar geçen süre, kısmi yanıt ve daha iyisi, tam yanıt ve genel sağ kalım oranı tek başına D grubuna göre RD grubunda daha iyi bulunmuştur (Tablo 4, 5). Alt grup analizlerinde RD'in nüks tanısının erken döneminde başlanması ile yanıt oranının arttığı belirlenmiştir. Yine farklı alt grup analizi ile böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık RD doz ayarı, ilaç kesilmesi gerekliliği, daha kısa sağ kalım oranı olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. MM tedavisinde yeni ilaçlardan talidomid ile tedavi şekilleri

Tedavi protokolü	Uygulama
Tümörden arındırıcı tedavi	
Melfalan, prednizon, talidomid (MPT) (2–7)	Talidomid: 100 – 200mg/gün, sürekli Melfalan 0.2mg – 0.25mg/kg/g, veya 4mg/m ² /g, 4 – 5gün Prednizolon: 1–2mg/kg/g, 4 – 5g veya 40mg/m ² /g, 7 gün 4–6 haftada bir 8 – 12 kez
VTD (8,9)	Talidomid: 100mg/gün 14gün, sonra 200mg/gün sürekli Bortezomib: 1.3 mg/m(2) 1, 4, 8, ve 11.g, 21 günde bir Dekzametazon: 40mg/g,1,2, 4,5, 8,9, 11,12.g, 21 günde bir Tam yanıt ve neredeyse tam yanıt elde edilene kadar
VT (10)	Bortezomib: 1.3 mg/m(2) 1, 4, 8, ve 11.gün, 21 günde bir Talidomid: 150mg/gün sürekli 8 kez
Nüks/tedaviye dirençli MM	
Talidomid tek başına (11)	100–200mg/gün sürekli

Nüks veya dirençli MM olgularında RD ile D etkinliğini karşılaştıran MM009 ve MM010 çalışmalarının güncellenmiş sonuçları Tablo 5 'de verilmiştir (14). Nüks etmiş veya tedaviye dirençli MM'da diğer ilaçlar (bendamustin; BLD veya adriplastin; RAD) veya siklofosfamid; CRD, bortezomib; RV, MPT; RMPT, mTOR inhibitörü) ile birlikte lenalidomid kullanılan çalışmalar sürdürülmektedir.

Yeni tanı konulmuş MM hastalarında lenalidomid henüz onay almadığı olmakla birlikte çok sayıda lenalidomid içerikli tümörden arındırıcı çalışma güncel sonuçlarını bildirmektedir (Tablo 6)

POMALİDOMİD

Pomalidomid ile gerçekleştirilen Faz I çalışmalarında talidomid, oKKHN dahil yoğun tedavi verilmiş MM hastalarında oldukça iyi genel yanıt oranı elde edilmiştir (15). Pomalidomid ile deksametazon kullanılması tek başına pomalidomide göre daha etkili olmuştur. Haftada 40mg deksametazon ile

Tablo 4. MM009 ve MM010 çalışmalarında RD uygulaması

Tedavi protokolü	Uygulama
Nüks veya dirençli MM hastaları	
Lenalidomid ve deksametazon	lenalidomid: 25mg/gün, 1 – 21.gün, 28 günde bir deksametazon: 40mg/gün, 1– 4, 9–12.gün, 17 – 20.gün, ilk 4 kür daha sonra 1– 4.gün

Tablo 5. MM009 ve MM010 çalışmalarının güncellenmiş sonuçları

MM09 VE MM010	İzleme süresi (ay)	Genel yanıt %	Tam yanıt %	İlerlemeye kadar geçen süre (ay)	Genel sağ kalım (ay)
RD/D	48	60.6/ 21.9	15/2	13.4 / 4.6	38.0 /31.6

Tablo 6. Yeni tanı konulmuş MM hastalarında lenalidomid içerikli tedavi şekilleri

Lenalidomid, düşük doz deksametazon (Rd)
Lenalidomid, melfalan, prednizon (MPR)
Lenalidomid, düşük doz deksametazon, klaritromisin (BiRd)
Lenalidomid, düşük doz deksametazon, siklofosfamid (CRd)
Lenalidomid, deksametazon, bortezomib (RVD)
Lenalidomid, deksametazon, bortezomib, pegile lipozomal dokzorubisin (RVDD)
Lenalidomid, deksametazon, bortezomib, siklofosfamid (CRVD)

Tablo 7. Pomalidomid Klinik Çalışmaları					
Yazarlar	Tedavi tipi	Hastalık durumu / Çalışma tipi	En iyi yanıt oranı	Sağ kalım (SK) ay	Kaynak
Lacy M ve ark	Pd	Dirençli/nüks/ Fazı I	>KY:%63 TY:%5	İlerlemesiz SK 11.6	JCO 2009
Schey ve ark	P	Dirençli/nüks/ Fazı I	>KY:%54 TY:%17	Bildirilmemiş	JCO 2009
Streetly ve ark	P	Dirençli/nüks/ Fazı I	>KY:%50 TY:%10	İlerlemesiz SK:11.6, genel SK: 33	Br J Haematol 2008
Lacy ve ark	Pd	Lenalidomid, bortezomibe dirençli/Fazı I	>KY:%50	Bildirilmemiş	ASCO 2010
Richardson ve ark	Pd	Lenalidomid, dirençli/Fazı I	%52	Bildirilmemiş	ASH 2009

2mg günlük pomalidomid tedavisi ile lenalidomide dirençli hastalarda %40, bortezomibe dirençli olgularda %60, thalidomide dirençli olgularda %37 yanıt oranı elde edilmiştir. Pomalidomidin ekstremedüller hastalıkta da etkinliği gösterilmiştir (16).

IMİD ETKİ MEKANİZMALARI: IMİD etki mekanizması 1) immunomodülatuar, 2) immunomodülatuar olmayan (tümör hücre işlevini veya tümör hücresi ile çevre ilişkisini bozarak etki) diye iki şekilde sınıflandırılabilir (17) .

Lenalidomid T ve NK hücre aktivasyonuna yol açarlar.

Talidomid ile belirgin olmak üzere IMİD'ler antianjiyogenik özellik gösterirler. Pomalidomid ve lenalidomid p21 WAF-1 ifadesini yönlendirerek p53 mutasyonu olan tümörlerde epigenetik yönlendirme mekanizması ile etkinlik sağlar.

TNF alfa, IL-6, IL-8, ve VEGF gibi tümör hücre sağ kalım ve çoğalmasını destekleyen apoptozu önleyen, ilaç direncine yol açan sitokinlerin üretimini azaltırlar. Adezyon moleküllerini etkilerler. Kaspaz-8 aktivasyonunu tetikleyerek apoptozu yönlendirirler. Dekzametazon kaspaz-9'u aktifler. Lenalidomid pro-apoptotik proteinlerden sitokrom c ve Smac salınmasında mitokondriyal yolağı kullanır. Dekzametazon sadece Smac salınmasına yol açar. Son iki durum lenalidomid ve dekzametazonun sinerjist etki mekanizmalarıdır. IMİD'ler ve dekzametazon NF-κB transkripsiyonunu baskılar. IMİD'ler NF-κB üzerinde insülin benzeri büyüme faktörü-1'un uyarıcı etkisini önler, dekzametazon ve proteazom inhibisyonunu destekler.

Antiproliferatif etkide tavuk ve zebrafish embriyosunda talidomid teratojenik etkisini göstermede gerekli cereblon (CRBN)'nin elzem protein olduğu gösterilmiştir. CRBN'un ayrıca IMİD direncinde rolü olduğu düşünülmektedir.

PROTEAZOM İNHİBİTÖRLERİ

Proteazom, ubiquitinleşmiş, yarı ömrü kısa hipoksi ile uyarılan faktör 1 ve p53 gibi transkripsiyon faktörleri, siklin D1 ve p27 hücre siklusu proteinleri, regülatuar proteinler ve translasyonu hatalı yapılmış proteinlerini hızla parçalar. MM'da onkogenik transkripsiyon faktörlerinden c-maf fazla ifade edilir. MM hücrelerinde üretilen fazla miktarda protein endoplazmik retikülüm (ER) stresi dahil olmak üzere sinyal iletisi başlatır. Fazla protein proteazom tarafından parçalanır. Proteazom tarafından fazla proteinden arındırma önlenirse fazla miktardaki protein ER stresine sonuç olarak hücre ölümüne yol açar. Kanser hücrelerinde proteazom enzim aktivitesi ve ifadesi artmıştır. O nedenle MM tedavisinde proteazom inhibisyonu tedavide bir hedefi oluşturmaktadır. Nitekim MM hücreleri bortezomibe sağlam kemik iliği kök hücreleri veya çevre kanı mononükleer hücrelerine göre daha duyarlıdır (18).

BORTEZOMİB: Bir boronik asit dipeptittir. Birinci kuşak proteazom inhibitörüdür. Bortezomib ile proteazom işlevinin önlenmesi birden çok proteinin hücre içinde birikmesine yol açar. IF-KB birikir ve bu birikim NF-KB inaktivasyonuna yol açar. Proteazomca parçalanması gereken proteinlerin birikimi ER stresi, otofaji ve hücre ölümüne yol açar. Kanser hücreleri daha fazla

protein üretimi olduğundan bortezomibe daha duyarlıdır. Tümör süpressif transkripsiyon faktörü p53 proteazom tarafından parçalanmaktadır. Kanser hücrelerinde p53 oldukça azdır. Bortezomibin proteazom inhibisyonu p53 parçalanmasını önler. P53 işlevini artırır. Bortezomib seçici bir siklooksijenaz 2 inhibitörü olan “celecoxib” ile sinerjist etki ile ER stresi uyarır. Bu iki ilaç da c-Jun NH(2)-terminal kinaz ve ER stresi ilişkili kaspas-4 aktivasyonuna dolayısı ile apoptoza yol açar. Bortezomib anjiyogenezi önler, MM hücre büyümesini önler.

MM'DA BORTEZOMİB UYGULAMALARI

Bortezomib nüks etmiş MM hastalarında sınırlı bir toksisite ile etkin bir ilaçtır (Tablo 9).

Bortezomibin etkinliği MM nüks tedavisinde gösterildikten sonra yeni MM tanısı konulmuş hastalarda etkinliği kanıtlandı (Tablo10). Yeni tanı konulmuş MM hastalarında VMP ile genel yanıt oranı %71 e karşılık MP kolunda %35 oranında kalması tam yanıt oranının VMP ile %30 e karşılık MP kolunda %4 oranında kalması VMP tedavisinin tümörden arındırıcı tedavi olarak FDA onayı almasını sağladı. VMP tedavisi ile 5 yıllık izlem sonrası güncellenmiş sonuçlar genel SK oranının VMP kolunda %43 MP kolunda ise %22 olarak belirledi (19). Bortezomib ile gelişen yan etki özellikle periferik nöropati sıklığının derialtı uygulama azaldığı gösterildi.

İKİNCİ KUŞAK PROTEAZOM İNHİBİTÖRLERİ

Carfilzomib: Carfilzomib ile çalışmalarda daha sınırlı nörotoksisite gözlenmiştir. PX-171-004 çalışmasında 1-3 tedavi verilmiş nüks/tedaviye dirençli olgularda bortezomib kullanılmamış hastalarda genel yanıt oranı %50, bortezomib kullanılmış hastalarda yanıt oranı %15 bulunmuştur. PX-171-003-A1 çalışmasında normal ve iyi seyir belirtisi veren sitogenetik saptanan nüks/tedaviye dirençli MM hastalarında genel yanıt oranı %24 saptanırken kötü seyir belirtisi veren grupta %28 saptanmıştır.

Carfilzomib ile iki büyük randomize faz III çalışma yürütülmektedir. ASPIRE çalışmasında nüks/tedaviye dirençli MM hastalarında RD kolu carfilzomibRD ile karşılaştırılmaktadır. FOCUS çalışmasında ise nüks/tedaviye dirençli MM hastalarında carfilzomib en iyi destek tedavi verilmesi ile karşılaştırılmaktadır. Carfilzomib ve IMiD birlikte kullanımı ile tümörden arındırıcı tedavi çalışmaları başlatılmıştır.

Marizomib: İlk çalışmalarda marizomibin bortezomibe dirençli olgularda etkili olduğu gösterilmiş. Trombositopeni ve periferik nöropati görülmemiştir.

MLN9708: Bortezomib veya carfilzomib verilmiş hastalar dahil nüks/tedaviye dirençli MM hastalarında genel yanıt oranı %13 ve 16 ay kadar yanıt süresi elde edilmiştir. Diğer yeni ilaçlarla birlikte kullanımı içeren çalışmalar sürdürülmektedir.

Tablo 9. Nüks veya tedaviye dirençli MM olgularında

Yazarlar	Tedavi tipi	Çalışma tipi/adı	Yanıt oranı	Genel SK / yanıt süresi ortalanca ay	Kaynak
Richardson ve ark	Btz + dekza	Faz II SUMMIT	%35	17 ay / 12.7	N Engl J Med 2003
Jagannath ve ark	Btz+ dekza 1.0mg/m ² 1.3mg/m ²	Faz II CREST	%33 %50	26.8/9.5 60/13.7	Br J Haematol 2004
Richardson ve ark	Btz	Faz III APEX	%43	29.8/7.8	N Engl J Med 2005
Moreau ve ark	Btz deri altı Btz iv	Faz III MMY-3021	%52 %52	1 yıllık %73/9.7 1 yıllık %77/8.7	Haematologica 2008
Orlovski ve ark	Btz + PL D Btz	Faz III MMY-3001	%44 %41	15 ay %76 15 ay %65	Blood 2005
Garderet ve ark	VTD TD	Faz III IFM/EBMT	%90 %69	2 yıllık %72 2 yıllık %68	Haematologica 2011

Tablo 10. Yeni tanı konulmuş MM olgularında VMP tedavisi

Tedavi protokolü	Uygulama
Faz IIIVISTA	
VMP/MP	V; bortezomib: 1.3 mg/m ² (ilk 4 kür 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32.günler, 5-9 kür: 1, 8, 22, 29. günler) M: melfalan: 9 mg/m ² 1- 4.gün P: prednisone 60 mg/m ² : 1- 4.gün

DIĞER İLAÇLARLA KULLANILMALARI HALİNDE MM'DA ETKİNLİK GÖSTEREN YENİ İLAÇLAR

HİSTON DEASETİLİZ İNHİBİTÖRLERİ: Histonlar DNA sarmalı ile birlikte olan proteinlerdir. Histon deasetilaz enzimi (HDAC) asetil grubu uzaklaştırır, DNA yeniden sarmal halde kalır ve gen ekspresyonu önlenir. HDAC önleyici moleküller, DNA'nın yeniden açılmasını ve genlerin okunabilir hale gelmesini sağlar. Vorinostat ve panobinostat bortezomib ile kullanılması halinde MM'da etkinliği gösterilmiş ilaçlardır (20).

ANTİ CS-1 ANTİKORU: ELOTUZUMAB; CS1 bir yüzey glikoproteini CD2'nin bir alt grubu proteindir. Lenfosit aktivasyonunda görevli moleküller ile ilişkili reseptör ailesi üyesidir. MM hücrelerinde ve plazma hücrelerinde fazlaca ifade edilir. NK hücreleri dışında normal doku ve kök hücrede ifade edilmez. Elotuzumab CS1'e karşı humanize IgG1 tipi monoklonal antikor, NK hücrelerince oluşturulan antikora bağlı sitotoksosite ile anti-mieloma etkisi göstermektedir. Tek başına etkinliği ve güvenilirliği gösterildikten sonra lenalidomid deksametazon (Rd) ile ayrıca bortezomib birlikte kullanıldığında ümit verici etkinlik olduğu gösterilmiştir (21).

HEAT SHOCK PROTEİN İNHİBİTÖRLERİ VE FOSFOİNOSİTOL 3-KİNAZ YOLAĞI İNHİBİTÖRLERİ (PERİFOSİN): HSP90 hücre döngüsü ve apoptozda görevli proteinlerin stabil kalmalarında yardımcıdır. Bazı kanserlerde aşırı eksprese edilir. MM'da HSP90 inhibisyonu, IGF1 reseptörü ve IL-6 reseptörü, ve PI3/Akt, STAT3, ve MAPK sinyal yolağını bozar. Ayrıca kemik iliğinde stroma hücrelerinin MM hücrelerini koruyucu etkisini yok eder, anjiyogenez ve osteoklastogenezi önler. Tanespimisin ve bortezomib birlikteliği etkili bir tedavi olacak gibi durmadı (22), fakat Tanespimicin ile ilgili çalışmalar bırakıldı.

Kaynaklar

1. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1565-1571.

2. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillermin G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. 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;37:1209-1218.
3. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillermin G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-3670.
4. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160-3166.
5. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107-3114.
6. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011;86:16-22.
7. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-1247.
8. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Deliliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Baccarani M; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075-2085.
9. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourié B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chateix C, Sebban C, Traullé C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:5752-5758.

10. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Robak T, Hajek R, Liebisch P, Goranov S, Hulin C, Bladé J, Caravita T, Avet-Loiseau H, Moehler TM, Pattou C, Lucy L, Kueenburg E, Glasmacher A, Zerbib R, Facon T. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012;97:784–791.
11. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004;73:98–103.
12. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.
13. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–2142.
14. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:2147–2152.
15. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Short KD, Dispenzieri A, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Dingli D, Zeldenrust S, Fonseca R, Bergsagel PL, Roy V, Mikhael JR, Stewart AK, Laumann K, Allred JB, Mandrekar SJ, Rajkumar SV, Buadi F. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24:1934–1939.
16. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, Buadi F, Hayman S, Dispenzieri A, Gertz M, Kumar S, Mikhael J, Roy V, Kyle RA, Lacy MQ. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25:906–908.
17. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:1489–1499.
18. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orlowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, Harousseau JL. Proteasome inhibitors in multiple myeloma. 10 years later. *Blood* 2012;120:947–959.
19. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, Kropff M, Petrucci MT, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos MV, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol* 2009;27:6086–6093.
20. Cea M, Cagnetta A, Gobbi M, Patrone F, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. New Insights into the Treatment of Multiple Myeloma with Histone Deacetylase Inhibitors. *Curr Pharm Des* 2013;19:734–744.

21. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, Kaufman JL, Leleu X, Tsao LC, Westland C, Singhal AK, Jagannath S. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012;30:1953–1959.
22. Ishii T, Seike T, Nakashima T, Juliger S, Maharaj L, Soga S, Akinaga S, Cavenagh J, Joel S, Shiotsu Y. Anti-tumor activity against multiple myeloma by combination of KW-2478, an Hsp90 inhibitor, with bortezomib. *Blood Cancer J* 2012;2:e68.