

特集：腎疾患における分子標的薬

多発性骨髄腫の最新治療：骨髄腫腎や分子標的薬を含めて

Update on treatment of multiple myeloma : including myeloma kidney and molecular targeting drugs

川田 英明 有馬 直道

Hideaki KAWADA and Naomichi ARIMA

要 旨

多発性骨髄腫の治療は、2000年代後半に新規薬剤(ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド)の登場により劇的に変化し、患者の生命予後を伸ばしてきた。一方、治療の選択肢が増えたため、自家移植を含めて、治療法選択が多様化しつつ複雑化している。このため、従来の抗腫瘍薬と新規薬剤を組み合わせた2剤もしくは3剤併用比較臨床試験が欧米を中心に数多く行われ、それぞれの有効性のエビデンスが蓄積しつつある。それにより、従来は予後不良であったといわれていた骨髄腫腎や、再発または難治性初発骨髄腫に対しても十分対処できるようになってきた。最近では未治療多発性骨髄腫の治療法について、骨髄腫染色体のリスク別に層別化し、自家移植治療を含んだ新規治療薬の組み合わせによるアルゴリズムも提唱され、近い将来、より良い標準治療法が確立する可能性がある。加えて、次世代の新規薬剤(カルフィルゾミブ、ポマリドマイド)も臨床現場に登場する状況にあり、多発性骨髄腫の治療は一層進歩するものと思われる。ただし、現時点においては、新規治療法と従来の治療法を組み合わせた治療法を行い、生命予後の延長とともにQOLの改善と維持を図ることが重要である。

緒 言

多発性骨髄腫の治療は、1990年代までは、VAD療法(ビ

ンクリスチン、アドリマイシン、デキサメタゾン)、MP療法(メルファラン、プレドニゾン)など殺細胞性抗腫瘍薬併用療法が中心であり、補助療法としては放射線療法があるのみで、多発性骨髄腫は治療の難しい病気であると考えられてきた。しかしながら、2000年以降治療法が画期的に進歩し、従来の化学療法、放射線療法に加え、メルファラン大量療法による tandem 自家幹細胞移植療法および新規薬剤(ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミド)が登場し、一部に治療する症例もみられるようになった。一方、治療の選択肢が大幅に広がったため、どの時期にどのような薬剤を組み合わせるか、自家幹細胞移植の施行時期および回数(1~2回)を含めて複雑化しているのが現状である。現在、さまざまな臨床試験が欧米を中心に推進され、膨大なエビデンスが蓄積されつつある。

本稿では、多発性骨髄腫の重大な合併症の一つである骨髄腫腎を含め、21世紀以降の新規薬剤である分子標的治療と免疫調整薬の現状について概説したい。

新規薬剤

1. サリドマイド(商品名サレド®)

1999年に Barlogie らにより、再発難治性多発性骨髄腫に対するサリドマイドの有効性が初めて報告された。以前、催眠薬として発売されていたが、催奇形性の薬害で1960年前半に発売中止となっていた本剤が、今度は多発性骨髄腫の薬剤として脚光を浴びることとなった。抗腫瘍効果に関しては、血管増殖抑制効果や、骨髄腫細胞のアポトーシス誘導と接着因子の低下や VEGF などのサイトカインに対する抑制効果などの報告はあるが¹⁾、不明な部分が多い。

過去の重篤な薬害の経緯があるため、非常に厳格な基準の下で、米国では 2000 年に認可されたが、わが国では、当初、容易に認定されなかった。しかしながら、患者個人の輸入薬による臨床試験という形でわが国でも治療が開始され、その後ようやく 2008 年 10 月にサレドの商品名で、再発難治性多発性骨髄腫の適応薬として認可されている。サリドマイドの副作用としては、催奇性以外に、末梢神経障害、深部静脈血栓症、傾眠などがある。深部静脈血栓予防に対しては、ワルファリンやアスピリン製剤の併用が推奨される。末梢神経障害は用量依存性に認められ、Grade 3 以上の場合でも、減量、休薬することにより可逆的に改善するが、一部不可逆となる症例にも遭遇するので注意が必要である。通常量として、日本人は、50~200 mg で効果を発現する。300 mg 以上の場合には末梢神経障害を引き起こす可能性があり、内服継続できないことが多い。また催奇性については、厳格な薬剤管理を義務づけられ thalidomide education and risk management system (TERMS) を設けている。現在、本剤はステロイド以外の他の抗癌薬との併用も認められ、より一層の抗腫瘍効果が期待されている。臨床試験では従来の MP 療法(メルファラン、プレドニゾロン)に比較し、サリドマイドを併用する治療法(MPT 療法)により全生存率、無病生存率いずれも有意に改善を示している²⁾。

2. レナリドミド(商品名レブラミド®)

サリドマイド骨格にアミノ基を付加した誘導体である。わが国では、2010 年 7 月に再発難治性多発性骨髄腫薬として認可、発売されている。作用機序としては、腫瘍血管新生低下、アポトーシスの促進、細胞接着因子の低下³⁾など、サリドマイド類似作用が報告されている。サリドマイドと比べると、神経毒性が起こりにくく、深部静脈血栓症も起こりにくいとされているが、アスピリン製剤との併用を推奨されている。催奇性に関しては、サリドマイド同様、厳格な薬剤管理と避妊の徹底が必要である。サリドマイドと比較して、特徴的副作用として骨髄抑制がある。そのため、標準量としてレナリドミド 25 mg を 3 週間連続投与後、1 週間の休薬期間を設けている。本剤もまた、デキサメタゾンとの併用にて相乗作用を認める。また、他の抗癌薬(アルキル化薬、アントラサイクリン)との併用も報告されており、今後の臨床試験の結果を期待したい。自家移植後の地固め、維持療法としてエビデンスが蓄積しているが⁴⁾、今後、初期治療の寛解導入療法にも効果が期待される薬剤である。

3. ボルテゾミブ(商品名ベルケイド®)

プロテアソーム阻害薬として知られている抗腫瘍薬剤で、1995 年に開発され、2000 年に CRST, SUMMIT などの臨床試験⁵⁾により抗腫瘍効果が認められ、2003 年 5 月に米国で承認された。わが国では、2006 年 10 月に再発難治性骨髄腫に対して販売開始となっている。作用機序としては、26S プロテアソームの β サブユニットに結合してキモトリプシンプロテアーゼ活性を可逆的に阻害することで抗骨髄腫細胞効果を発揮するといわれている⁶⁾。ボルテゾミブの抗骨髄腫作用は、骨髄腫細胞のアポトーシス誘導作用、細胞周期の停止、蛋白分解の抑制、サイトカイン(VEGF, IL-6)の抑制、c-Src, NF κ B の抑制などが報告されている⁷⁾。本剤の代表的臨床試験としては APEX 試験⁸⁾、VISTA 試験⁹⁾などがある。

副作用としては、Grade 4 の重篤な末梢神経障害が知られており⁸⁾、週 2 回の静脈注射で 3 コース以降に発現し、減量、休薬せざるをえない症例が認められている。それを踏まえ、現在では週 1 回静脈注射投与が一般的となっており、有効性を落とさずに末梢神経障害の頻度、程度の軽減ができるようになってきた。また海外では、投与方法として皮下注射も行われており、更なる末梢神経障害の軽減も可能となっており、わが国でも現在臨床試験が行われている。血液毒性に関しても、週 1 回の投与であれば休薬期間を必要としない場合が多く、外来治療でも十分治療可能である。一方、末梢神経障害を起こした場合、重篤かつ不可逆となる症例が一部に見受けられ、患者の ADL, QOL の低下とともに治療に対する満足度が著しく低下することがある。末梢神経障害の兆候が認められたら、直ちに減量もしくは休薬などの対処が必要となる。実際、末梢神経障害を発症した症例には、われわれはプレガバリン(商品名リリカ®)や漢方である牛車腎気丸を使用している。併用療法としてデキサメタゾン大量法を併用しており、デキサメタゾンの内服(商品名レナデックス®)も可能となっている。

2011 年 12 月に、ボルテゾミブは新規薬剤としては初めて未治療初発症例に使用することが可能となった。同時にステロイド以外の他の抗癌薬との併用が可能となり、多発性骨髄腫におけるさらに重要な薬剤となっている。抗癌薬を併用した有名な臨床試験として、以前の標準治療であった MP 療法にボルテゾミブを加えた臨床試験である VISTA 試験⁹⁾では、未治療多発性骨髄腫に対して、3 年生存率は 68.5 %と MP 療法 54 %に比べ有意に優れていることが証明された。さらにボルテゾミブ、サリドマイドの新規薬剤を組み合わせた VTP 療法と VMP 療法との比較試

表 未治療多発性骨髄腫に対する最近の治療成績のまとめ

レジメン	全奏効率 (%)	非常に奏効した部分寛解 (VGPR) 以上 (%)	無病生存期間 (PFS) 中央値 (月)	PFS の p-value	3 年生存率 (OS) (%)	OS の p-value	臨床試験
RD	81	50	19.1		75		Rajkumar, et al
Rd	70	40	25.3	0.026	74	0.47	2010 ²²⁾
VAD	63	15	30		77		Harousseau, et al
VD	79	38	36	0.06	81	0.46	2010 ²³⁾
TD	79	28	40		84		Cavo, et al
VTD	93	62	ND	0.06	86	0.3	2010 ²⁴⁾
VD	81	35	N/A		N/A		Moreau, et al
VTD	90	51	N/A		N/A		2010 ²⁵⁾
MP+Placebo	31	7	18.5		40		Hulin, et al
MPT	62	21	24.1	0.001	55	0.028	2009 ²⁶⁾
MP	45	10	9		43		Wijemans, et al
MPT	66	27	13	<0.001	55	0.05	2010 ²⁷⁾
MP	48	11	14.5		65		Palumbo, et al
MPT	69	29	21.8	0.004	65	0.79	2008 ²⁸⁾
MP	35	8	16.6		54		San Miguel, et al
VMP	71	41	24	<0.001	69	<0.001	2008 ^{9, 29)}

M : メルファラン, T : サリドマイド, P : プレドニゾロン, D : デキサメタゾン(高用量), V : ボルテゾミブ, R : レナリドミド, d : デキサメタゾン(低用量)

N/A : not available, ND : not detect, VGPR : very good partial response, PFS : progression free survival, OS : overall survival

験¹⁰⁾も報告されたが、3年生存率で有意差を認めなかった。ほかにも、レナリドミド、サリドマイド、アルキル化薬を含めたレジメン(3剤)の比較対照試験が現在も推し進められている。表に新規薬剤に関する代表的臨床試験をまとめた。

以下、開発中の薬剤を紹介する。

4. カルフィルゾミブ(carfilzomib ; CFZ(PR-171))

新規プロテアソーム阻害薬であり、26Sプロテアソームのキモトリプシン様活性を有するβ5サブユニットおよびlow mass peptide(LMP)7に不可逆的に結合し、活性を抑制する。第2世代のプロテアソーム阻害薬のなかで最も注目されている薬剤である。ボルテゾミブと違い、不可逆性のプロテアソーム阻害薬であるため、効果持続時間がより長い。本剤を用いたPX-171-003臨床試験では、再発難治性骨髄腫と低悪性度リンパ腫の患者に対して有効性を示した¹¹⁾。PX-171-004試験では、第II相臨床試験を施行し、ボルテゾミブ未治療の再発多発性骨髄腫の患者に46%の奏効率を認めている¹²⁾。本剤は、末梢神経障害がより少なくボルテゾミブ抵抗性の患者にも効果を認めるといわれる¹³⁾。治療初期のALPの上昇が多発性骨髄腫の治療反応に

関連しているという報告がある¹⁴⁾。現在海外で、再発難治性多発性骨髄腫に対して、第III相臨床試験(ASPIRE試験、FOCUS試験)を施行中とのことである。わが国でも臨床試験の準備中である。米国ではすでにFDAに申請中である。

5. ポマリドマイド(pomalidomide ; CC4047)

免疫調整薬のなかで、レナリドミド、サリドマイド抵抗性骨髄腫に対しても有効な免疫調整薬として注目されている。作用機序としては、caspase 8を介したアポトーシス促進、増殖抑制、サイトカイン抑制、抗血管新生抑制作用などがある。副作用としては好中球減少と神経障害、催奇形性と血栓形成作用が認められているため、細心の注意が必要とされる。MayoクリニックのLacyらは、ポマリドマイド1日2mgとデキサメタゾン40mgの週1回併用療法をレナリドミド抵抗性骨髄腫に対して施行したところ、47%の奏効率を認め、生存中央値は13.9カ月であった¹⁵⁾。次に、ポマリドマイド2mgと4mgの量を比較投与し、デキサメタゾン40mgの週1回の併用療法をボルテゾミブ、レナリドミド抵抗性再発難治性骨髄腫に対し行ったところ、49%台の奏効率を認め、有効であることを報告した。その際、4mgに増量しても有意差は認めなかった¹⁶⁾。現在欧米で第

III相臨床試験が施行されており、注目されている薬剤である。

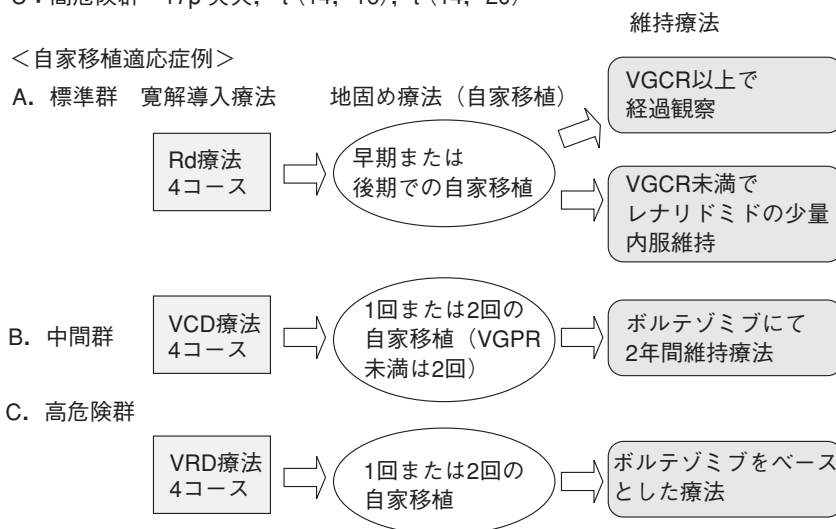
骨髄腫腎と新規薬剤について

多発性骨髄腫では、腎障害は高い頻度で認められ、患者の治療中には50%前後で認められる。腎不全となり、透析を必要とする症例は1~13%認める¹⁷⁾。骨髄腫腎の病態としては、cast nephropathyが主な病態といわれ、遠位尿細管に骨髄腫由来の軽鎖とヘンレ上行脚で産生される産生の糖蛋白がcastを形成することにより、尿細管の閉塞をきたし、ネフロンが障害され、腎障害となる病態が報告されている¹⁸⁾。多発性骨髄腫に合併する腎障害としては、ほかにもアミロイドーシス合併による障害の頻度も高い。ALアミロイドーシスが主であり、AHアミロイドーシスに関しては稀である。アミロイドの沈着は、主にメサンギウム領域に認められ結節像を示す。診断として腎生検を必要とするが、急激に病態が悪化する例がしばしば認められ、腎生検不可能な症例が多い。その際は、消化管の生検での代用やCTや超音波検査の所見で推測する。

腎機能障害のある多発性骨髄腫の治療法の選択に関しては、全身状態が増悪していることが多く、第一治療選択薬が非常に重要となる。1990年代はVAD療法がもっぱらであったが、新規薬剤が登場した近年では、International of Myeloma Working Group (IMWG)は肝代謝薬であるボルテゾミブを、腎障害の重症度にかかわらず用量変更の必要がないため推奨している¹⁹⁾。APEX試験⁸⁾では、ボルテゾミブ単独群における奏効率、副作用の発現率ともに腎障害の重症度で有意な差は認められなかった。一方VISTA試験では、腎障害時にボルテゾミブをMPに加えた群(VMP群)が生存期間を有意に伸ばした。一般的に、多発性骨髄腫で中等度以上の腎障害そのものは、予後不良因子となっている²⁰⁾。そのため、ボルテゾミブを含む治療を早急に行うことにより、腎障害を速やかに改善することが重要である。また、初回治療のよ

A: 標準群 hyperdiploidy, t(11, 14), t(6, 14)
B: 中間群 t(4, 14) 13欠失, hypodiploidy (G bandにて)
C: 高危険群 17p欠失, t(14, 16), t(14, 20)

<自家移植適応症例>



<自家移植不適応群>

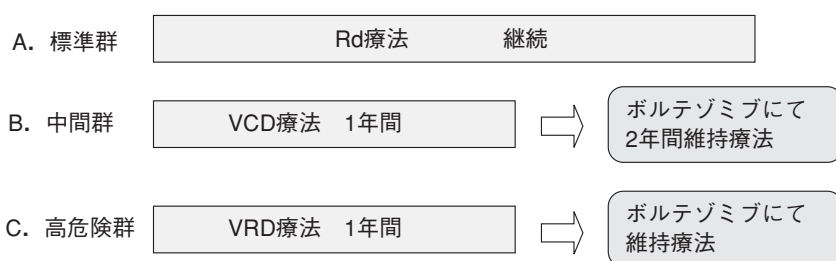


図 染色体リスクを層別化した治療選択チャート

このアルゴリズムでは、寛解導入療法、維持療法にサリドマイドが入っていない。寛解導入療法として、臨床試験では、VTD、VMP療法なども有力である。また維持療法としてもサリドマイド治療も選択肢の一つであると考えられる。V: ボルテゾミブ, R: レナリドミド, D: デキサメタゾン(高用量), d: デキサメタゾン(低用量), C: シクロホスファミド, T: サリドマイド, M: メルファラン
VGPR (very good partial response): 残存病変を免疫電気泳動では認めず、免疫固定法のみで確認できる部分寛解状態。
自家幹細胞移植適応例: 年齢 65 歳以下で、臓器障害の少ない、performance status(PS)0~1 の症例。(文献 30 の Fig. 1 を引用, 改変)

うに腫瘍量が多い場合は、腫瘍崩壊症候群に十分に留意し、腎障害予防的に治療前に点滴の負荷を行い、ラスブリガーゼ(商品名ラスリテック®)の併用投与も考慮すべきである。さらには腫瘍崩壊症候群のvery high risk群では、血液透析をボルテゾミブ投与前に準備する必要も考えたい。

2番目の選択としては、免疫調整薬であるレナリドミドであるが、本剤は腎排泄薬剤であり、腎障害の程度によって用量調節が必要となる。治療経過とともに腎障害の改善が認められたら、最大限の効果を引き出す必要があるため頻回な投与量の変更をする必要がある。特に重篤な腎障害時には、血中濃度が上昇し、高度の骨髄抑制をきたし、減

量もしくは休業を余儀なくされる場合があり、注意が必要である。中等度の腎障害症例に関しても、レナリドミド治療後に68%の症例で腎障害が改善したという報告もある²¹⁾。なお、サリドマイドに関しては腎障害の程度で用量調節の必要がないとされているが、腎障害時のエビデンスが少ないため、IMWGは慎重投与が望ましいとしている¹⁹⁾。

今後の多発性骨髄腫の治療の展望

わが国では2000年代後半以降、多発性骨髄腫治療薬としてボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドの新規薬剤が登場し、患者の生命予後を確実に延長することが報告されている。しかし、治癒と言える症例はいまだ一部に限られているのが現状である。また新規薬剤に関しても、併用薬剤の選択、投与量、投与方法、投与時期などが十分に検討されていないのが現状である。このようななかで染色体のリスク因子別に層別化しレジメンを選択するアルゴリズムも提唱されている(図)。このような治療研究の積み重ねで、新たな標準治療が確立するのもそれほど遠いことではないと思われる。また、今回紹介した開発中の薬剤であるカルフィルゾミブ、ポマリドマイドが近い将来臨床の場に登場することも予想され、さらに治療選択肢が増えることが期待される。

多発性骨髄腫は、血液腫瘍のなかでは比較的長期生存が可能であるが、同時に再発率も高い病気である。そのため、長期戦略のうえに治療計画を立てていく必要がある。生命予後の延長は、至上命題である一方、治療中に腎機能障害、多発骨折、末梢神経障害、易感染性の合併症も高い頻度で起こるため、治療中の患者のADLの低下が大きな問題となっている。患者のADLを落とさず、QOLを保ち、治療継続するということが、臨床現場では重要な課題である。今後、一層の治療法の発展を望みたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4444-4454.
- Moreau P, Hulin C, Facon T. Frontline treatment of multiple myeloma in elderly patients. *Blood Rev* 2008 ; 22 : 303-309.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, Munshi NC, Treon SP, Anderson KC. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells : therapeutic implications. *Blood* 2002 ; 99 : 4525-4530.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Blade J, Sezer O, Ludwig H, Dimopoulos MA, Attal M, Sonneveld P, Boccadoro M, Anderson KC, Richardson PG, Bensinger W, Johnsen HE, Kroeger N, Gahrton G, Bergsagel PL, Vesole H, Janqannath S, Niesvizky R, Durie BG, San Miguel, Lonial S ; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* ; 2011 ; 117 : 6063-6073.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Aalsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2609-2617.
- Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliott PJ. Proteasome inhibitors ; a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 2615-2622.
- Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D, Okada Y, Raje N, Podar K, Mitsiades C, Munshi NC, Richardson PG, Carrasco RD, Anderson KC. Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappa B activation in multiple myeloma cells. *Blood* 2009 ; 114 : 1046-1052.
- San-Miguel, JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh JD, Neuwirth R, Boral AL, Esseltine DL, Anderson KC. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment ; results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008 ; 22 : 842-849.
- Mateos MV, Rivhardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van del Veide H, San Miguel JF. 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 : 2259-2266.
- Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, de Paz R, Garcia-Laran J, Bengoechea E, Martin A, Mediavilla JD, Palomera L, de Arriba F, Gozalez Y, Hernandez JM, Sureda A, Bello JL, Bargay J, Penalver FJ, Ribera JM, Martin-Mateos ML, Garcia-Sanz R, Cibeira MT, Ramos ML, Vidriales MB, Paiva B, Montalban MA, Lahuerta JJ, Blade J, Miguel JF. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib

- and thalidomide versus bortezomib and thalidomide and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma ; randomized trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 934-941.
11. Alsina M, Trudel S, Vallone M, et al. Phase I single agent antitumor activity of twice weekly consecutive dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in hematologic malignancies. *Blood* 2007 ; 110 : abstr 411.
 12. Vij R, Siegel DS, Kaufman JL, et al. Results of an on going open label, Phase II study of carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory MM. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (15 Suppl) : 8514.
 13. Jain S, Diefenbach C, Zain J, O'Connor OA. Emerging role of carfilzomib in treatment of relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma. *Core Evid* 2011 ; 6 : 43-57.
 14. Zangari M, Aujay M, Zhan F, Hetherington KL, Berno T, Vij R, Jaqannath S, Siegel D, Keith Stewart A, Wang L, Orlowski RZ, Belch A, Jakubowiak A, Somlo G, Trudel S, Bahlis N, Lonial S, Singhal S, Kukreti V, Tricot G. Alkaline phosphatase variation during carfilzomib treatment is associated with best response in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011 ; 86 ; 484-487.
 15. Lancy 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. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, Dispenzieri A, Kumar S, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Dingli D, Zeldenrust S, Fonseca R, Bergsagel PL, Roy V, Stewart AK, Laumann K, Mandrekar SJ, Reeder C, Rajkumar SV, Mikhael JR. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide : comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011 ; 118 : 2970-2975.
 17. Chanan-Khan AA, San Miguel JF, Jagannath S, Ludwig H, Dimopoulos MA. Novel therapeutic agents for the management of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 2145-2163.
 18. Stringer S, Basnayake K, Hutchinson C, Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011 ; Epub 2011 May 4
 19. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jaqannath S, Niesvizky R, Giral S, Femand JP, Blade J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BG, San Miguel J. Renal impairment in patients with multiple myeloma : a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4976-4984.
 20. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilloberg 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 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.
 21. Dimopoulos MA, Alegre A, Stadtmauer FA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnckyj M, Yu Z, Weber DM. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010 ; 116 : 3807-3814.
 22. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Foseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonou R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR ; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. An open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 29-37.
 23. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisei F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma : Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4621-4629.
 24. 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, Delilliers 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 randomized phase 3 study. *Lancet* 2010 ; 376(9758) : 2075-2085.
 25. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (VTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in *de novo* multiple myeloma (MM) : Results of IFM2007-02 study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (Suppl) : 15s (abstr 8014).
 26. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azais 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.
27. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P ; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of the 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.
28. 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.
29. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoiloova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG ; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 906-917.
30. Rajkumar SV. 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012 ; 87 : 78-88.