다발골수종의 새로운 치료 약제들

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 내과

김 호 정

Novel Agents for Treatment of Multiple Myeloma

Hyo Jung Kim

*Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea*

Multiple myeloma (MM) is a neoplasm of clonal plasma cells that closely interacts with the bone marrow (BM) microenvironment. The overall survival of patients with MM has improved dramatically in the last 20 years, due primarily to the development of autologous stem cell transplantation and novel drugs, including a proteasome inhibitor (bortezomib) and immunomodulatory agents (thalidomide and lenalidomide), as well as advances in supportive care. However, this disease remains classified as an incurable hematological malignancy. Understanding the intracellular mechanisms and the interactions between plasma cells and the BM microenvironment has accelerated development of second- and third-generations of “old novel” agents or new agents with novel targeted mechanisms of action, such as monoclonal antibodies, cell cycle-specific drugs, and deacetylase inhibitors. Among them, carfilzomib and pomalidomide have been approved for treating patients with relapsed/refractory MM. Results of ongoing preclinical and clinical trials of novel agents provide hope for continuous improvements and a cure for MM in the near future. (Korean J Med 2015;88:252-257)

Keywords: New drugs; Multiple myeloma

서 론

다발골수종은 형질세포의 악성종양으로 골수에서 증식하며 골파괴와 빈혈, 고칼슘혈증, 신장기능장애 등의 임상증상을 특징으로 한다. 1958년 이후 30-40년간 melphalan, prednisone 요법을 근간으로 다발골수종의 치료가 이루어졌으나 이후 자가조혈모세포이식술, 면역중재약제(immunomodula-

tory drugs, IMiDs)인 thalidomide, lenalidomide와 proteasome 억제제인 bortezomib이 개발되어(Fig. 1) 이러한 약제들을 이용한 치료는 과거에 비해 반응률, 무진행 생존율과 전체 생존율의 유의한 개선을 이루어 왔다[1,2]. 일례로 메이요클리닉 다발골수종 코호트 연구에서 자가조혈모세포이식 후 재발한 환자들 중 2000년 이후 신약 사용이 가능했던 환자들은 그 이전 재발한 환자들에 비해 중앙 전체 생존 기간이

Correspondence to Hyo Jung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine,
22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea
Tel: +82-31-380-3704, Fax: +82-31-386-2269, E-mail: hemonc@hallym.or.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Figure 1. Timeline of treatments for multiple myeloma.

23.9개월 대 11.8개월($p < 0.001$)로 개선되었고, 새로 진단 받은 다발골수종 환자에서는 1997년 전후를 기준으로 전체 생존 기간의 50% 개선(29.9개월 대 44.8개월, $p < 0.001$)이 보고되어 다발골수종 치료의 새로운 시대가 도래했음을 확인할 수 있었다[1]. 또 2001년부터 10년간 진단된 다발골수종 환자들을 대상으로 한 다른 코호트에서도 전반 5년에 비해 신약들을 좀 더 보편적으로 1차 약제로 사용하기 시작한 2006년부터의 후반 5년간 진단된 환자들의 중앙 생존 기간이 4.6년 대 6.1년으로 향상되었고($p = 0.002$), 특히 이식이 어려운 65세 이상의 환자들에서 6년 생존율이 31% 대 56%로 개선되어($p = 0.002$) 신약들의 효과를 임상시험군이 아닌 실제 일반 진료에서도 확인할 수 있게 되었다[2].

그러나 이제 ‘오래된 신약’이라고 칭할 수 있는 약제들 중 bortezomib은 최근 피하주사 투입으로 빈도가 감소되었으나 [3] 말초신경염의 발생과 주 1-2회 치료의 번거로움, thalidomide와 lenalidomide는 색전/혈전증의 위험, thalidomide의 말초신경염, lenalidomide의 이차원발암(second primary malignancy) 등 약제 사용에 수반될 수 있는 장애물과 더불어 궁극적으로 종양세포 약제 내성의 발생으로 아직도 상당수의 환자는 재발/불응(relapsed/refractory) 상태로 진행하게 된다. 또한 IMiDs와 bortezomib에 모두 불응 상태인 다발골수종 환자는 특히 더 예후가 좋지 않음이 알려져 있다[4]. 따라서 이를 극복하기 위한 많은 연구들이 진행되면서 더욱 새로운 신약 후보들이 발굴되어 전임상 및 임상시험이 활발히 진행 중이다. 이들은 크게 두 군으로 나뉘게 되는데 기존에 사용하고 있는 약제들을 기반으로 개선된 2, 3세대 신약군과 다발골수종의 병태생리기전에 대한 이해를 기반으로 개발된 표적치료제이다. 또한 단일 약물의 효과뿐 아니라 이론적으로 약물협동작용(drug synergy)을 기대할 수 있는 약제 간의 병합 요법도 중요한 연구 주제이다. 다발골수종에 대한 신약의 개발은 지난 15년간 눈부시게 발전하여 상전벽해의 첨단

연구분야이나 본 논문에서는 주로 다발골수종 신약에 대한 2, 3상 임상시험 결과가 확인되어 현재 또는 머지 않은 미래에 주된 치료제가 될 가능성이 높은 약제들을 중심으로 소개하고자 한다.

본 론

새로운 proteasome 억제제

Carfilzomib은 epoxyketone 기반의 2세대 proteasome 억제제로서 20S proteasome의 chymotrypsin-유사($\beta 5$) 소단위의 활동을 선택적으로 억제하며 다른 proteasome 억제제와 상호교차작용이 적은 약제이다. Carfilzomib의 proteasome 억제 기능은 비가역적이며 체내(*in vivo*)와 체외(*in vitro*)에서 모두 용량 및 시간에 의존적으로 반응한다. 그 결과 종양세포 내에 polyubiquitine화된 단백질이 축적되며 세포자멸사(apoptosis)가 유도된다[5].

Bortezomib을 사용한 적이 없는 재발/불응 다발골수종 환자에서 carfilzomib 단독 요법을 시행한 PX-171-004 연구에서 52.2%의 전체반응률(overall response rate)과 13.1개월의 중앙 반응 유지 기간(median response duration)을 보였다[6]. 또한 이전 치료 요법의 중앙값이 5회인 266명의 재발/불응 다발골수종 환자에게 carfilzomib 단독으로 치료한 PX-171-003-A1 연구는 bortezomib과 lenalidomide에 불응이거나 부작용을 감내할 수 없었던 환자들이 80%를 차지하고 있었으나 23.7%의 전체반응률과 7.8개월의 중앙 반응 유지 기간의 우수한 성적을 보여[7] 재발/불응 다발골수종 환자의 탈출구가 되어 줄 신약으로서의 입지를 다지게 되었다. Carfilzomib을 단독으로 사용한 4개의 2상 임상시험에서 발표된 526명의 재발/불응 환자들의 부작용 자료를 모아 분석한 보고에 따르면 피로(56%), 빈혈(47%), 구역(45%)이 가장 흔한 증상이었다. 비혈액학적 부작용의 대부분은 1/2도로 경증이었으며 3/4도의 심한 부작용은 대부분이 혈액 관련 결과이며 가역적인 소견을 보였다. 그러나 말초신경염은 14%로 bortezomib에 비해 상대적으로 낮게 발생한 것과 7% 환자들에서 심부전이 발생한 것이 특이할 만한 소견이었다[8]. 현재 진행 중인 carfilzomib 3상 임상연구인 ENDEAVOR (재발한 환자에서 carfilzomib + dexamethasone 대 bortezomib + dexamethasone 비교)와 FOCUS (재발/불응 환자에서 carfilzomib 대 최상의 지지적 치료 비교) 연구 결과는 carfilzomib 단독 요법의 역할

에 대한 확답을 줄 수 있을 것이다.

재발/진행 다발골수종 환자에서 표준요법 중 하나인 lenalidomide + dexamethasone (Rd)에 carfilzomib을 추가한(CRd) 2상 임상시험인 PX-171-006에서 전체반응률 77%와 중앙 반응 유지 기간 22개월의 괄목할 만한 성적을 바탕으로[9] 792명의 재발 다발골수종 환자에서 CRd 요법과 Rd 요법을 비교한 3상 임상시험의 중간보고가 최근 발표되었다[10]. CRd군 대 Rd군의 전체반응률(overall response rate) 87% 대 67% ($p < 0.001$), 중앙 무진행 생존 기간(median progression free survival) 26.3개월 대 17.6개월($p = 0.0001$), 24개월 전체 생존율(overall survival) 73% 대 65% ($p = 0.04$)로 CRd군이 우월함을 확인할 수 있었다. 앞으로 장기 추적을 시행했을 때 중앙 전체 생존율의 개선이 확인된다면 CRd는 재발 다발골수종의 표준치료 요법의 하나가 될 수 있을 것이다. 이러한 결과들을 바탕으로 2012년 미국 FDA에서는 bortezomib과 IMiDs의 2차 이상의 전치료를 받고 마지막 치료에 불응 상태인 다발골수종의 치료에 carfilzomib의 사용을 허용하였다.

재발/불응 다발골수종 치료의 좋은 결과들을 바탕으로 carfilzomib + cyclophosphamide + dexamethasone과 병합 요법으로 58명의 새로 진단된 다발골수종 환자에 사용한 2상 임상시험 결과가 최근 발표되었는데 95%의 전체반응률 및 49%에서 근완전반응(near complete response [nCR]) 이상의 높은 반응률과 2년 무진행 생존율과 전체 생존율이 각각 76%와 87%로 고무적인 결과를 보였다[11]. 그 외에도 새로 진단

된 다발골수종 치료에 CRd, carfilzomib + thalidomide + dexamethasone 요법 등 다양한 복합요법의 임상시험들이 진행 중으로 1차 요법으로서의 carfilzomib에 대한 연구 결과들의 귀추가 주목된다.

Carfilzomib의 유사구조체인 proteasome 억제제 oprozomib, bortezomib과 같이 boron산을 바탕으로 한 ixazomib 등 새로운 경구용 약제들의 임상시험들도 진행 중이다.

새로운 IMiDs

Pomalidomide는 면역중재약제인 thalidomide의 유도체로서 직접적으로 다발골수종 세포의 증식과 혈관 형성 및 종양세포를 지지하는 골수미세환경을 억제하는 것이 체내 및 체외 실험으로 확인되었고[12-14] 쥐 각막 모델에서 thalidomide에 비해 더 강력한 혈관 형성 억제 효과를 보였다[13]. 또한 pomalidomide는 자연살해세포(natural killer cell)를 활성화시키고 조절 T세포(regulatory T cell)를 억제하여 다발골수종에 대한 면역 반응을 증강시키는 강력한 면역중재효과를 지녔다[14]. 최근 cereblon으로 알려진(thalidomide의 부작용인 기형 발생의 일차적인 표적) 물질이 lenalidomide나 pomalidomide의 약제 효과 발생에 필요하다는 것이 보고되었다[14,15].

2상 임상시험 결과들에서 pomalidomide와 dexamethasone의 병용 요법은 재발 또는 불응의 다발골수종 환자들의 1/3에서 부분반응(partial response) 이상의 효과와 무진행 생존 기간이 3.2-11.6개월로 우수한 성적을 보여줌으로써[16-20] (Table 1),

Table 1. Clinical trials with pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Reference	Phase	± Dex	n	Prior lines	Dose (mg)	Schedule	ORR ≥ PR (%)	PFS (mon)	OS (mon)
[16]	II	Dex	60	2 (all ≤ 3)	2	1-28	63	11.6	94% ^d
[17]	II	Dex	34 ^a	4 (1-7)	2	1-28	32	4.8	13.9
[18]	II	Dex	35 ^b	6 (3-9)	2	1-28	26	6.5	78% ^d
		Dex	35 ^b	6 (2-11)	4	1-28	29	3.2	67% ^d
[19]	II	Dex	43 ^b	5 (1-13)	4	1-21	35	5.4	14.9
		Dex	41 ^b	5 (2-10)	4	1-28	34	3.7	14.8
[20]	II	No	108 ^c	5 (1-13)	4	1-21	18	2.7	13.5
		Dex	113 ^c		4	1-21	33	4.2	16.5
[21]	III	Pom Dex	302 ^a	5 (1-17)	4	1-21	31	3.8	12.7
		HD Dex	153 ^a	5 (2-17)	4	-	10	1.9	8.1

Dex, dexamethasone; ORR, overall response rate; PR, partial response; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; Pom Dex, pomalidomide + dexamethasone; HD Dex, high dose dexamethasone.

^aLenalidomide-refractory patients.

^bLenalidomide and bortezomib refractory.

^cPrevious lenalidomide and bortezomib.

^dOS at 6 months.

2차 이상의 전치료를 받은 다발골수종 환자에서 마지막에 받은 치료의 반응이 질병진행(progressive disease) 상태인 경우 2013년 미국 FDA와 유럽 European Medicines Agency (EMA)에서는 각각 pomalidomide 단독 요법과 pomalidomide + dexamethasone 병합 요법을 허용하였다. 우리나라에서도 pomalidomide는 2014년부터 위와 동일 조건으로 희귀의약품 사용이 지정되었다.

2상 임상결과를 바탕으로 bortezomib과 lenalidomide에 실패한 환자들에서 pomalidomide + dexamethasone군과 고용량 dexamethasone 단독군으로 무작위 배정 3상 비교 임상시험인 MM-003 연구가 진행되었다[21]. 추적 기간 중앙값 10개월 시점의 무진행 생존 기간은 병용 요법군에서 질병 진행률이 52% 감소(무진행 생존 기간 4개월 대 1.9개월, 위험비 = 0.48; 95% confidence interval [CI] 0.39-0.60; $p < 0.001$)하였고 전체 생존 기간은 12.7개월 대 8.1개월(위험비 = 0.74; 9% CI 0.56-0.97; $p = 0.03$)로 향상되었다. 분석 시점에 고용량 dexamethasone군 환자들의 50%, 16개월의 추적 기간 시점에는 거의 모든 환자들이 구제 요법으로 pomalidomide + dexamethasone를 교차치료 받았으므로 분석 시점에서 pomalidomide + dexamethasone 병합 요법 전체 생존율의 실제 효과는 과소평가되었을 가능성도 있겠다.

Pomalidomide의 약제 안전성은 lenalidomide와 유사하여 대부분의 고도 독성 반응은 혈액 관련 부작용이었다. 현재 pomalidomide와 dexamethasone의 병합 요법 외에도 최상의 조합을 찾기 위해 다양한 약제들(carfilzomib, bortezomib, clarithromycin, cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin 등)과의 병합 요법에 대한 임상시험들이 활발히 진행 중이다.

단클론항체

다발골수종의 치료를 위한 신약 중 최근 주목받고 있는 약제들은 단클론항체들로 CS1, CD38, CD40, CD56, CD138, BAFF, IL6, KIR 등 다양한 타겟에 대한 다양한 항체들이 개발되어 전임상 및 임상연구가 진행 중이다[22]. 이 중에서 elotuzumab이 유망한 선두 주자로 떠오르고 있다.

CS1은 형질세포, 자연살해세포 및 CD8+ T세포에 발현되는 당단백이며 elotuzumab은 CS1에 직접 작용하는 인화항체(humanized antibody)로 자연살해세포 매개 항체의존성 세포 독성작용(antibody dependent cellular cytotoxicity)을 유발하는 것으로 알려져 있다[23]. Elotuzumab을 단독으로 사용했을 때

의 효과는 탁월하지 않았지만[24] lenalidomide, dexamethasone과 병합 요법으로 elotuzumab을 재발/불응 환자에 적용한 1/2상 임상연구에서는 84%의 부분반응이상, 29개월 무진행 생존 기간의 우수한 결과가 보고되었다[25]. 현재 다발골수종 신환과 재발/불응 환자를 각각 대상으로 lenalidomide + dexamethasone과 lenalidomide + dexamethasone + elotuzumab의 비교 3상 임상시험들이 진행 중이다. CD38 항체인 daratumumab 단독 요법도 현재 임상시험이 진행 중으로 고무적인 중간보고가 발표된 바 있다.

알킬화제제(Alkylator)

알킬화제제는 수십 년간 다발골수종 치료의 근간이 되는 약제로 현재까지도 melphalan과 cyclophosphamides는 중요한 병합치료 요법 중 하나이다. Bendamustine은 알킬화제에 퓨린 유사체고리(purine analog ring)가 결합된 화학구조이다. 다발골수종 신환을 대상으로 한 melphalan + prednisone과 bendamustine + prednisone의 3상 임상시험에서 치료 실패까지의 기간이 유의하게 향상된 결과가 확인되었고[26], 이를 바탕으로 현재 유럽에서는 자가조형모세포이식이 불가능하면서 기존의 신경병증으로 proteasome 억제제나 thalidomide 사용이 어려운 다발골수종 신환에서 bendamustine 사용이 허가되었다. 또한 재발/불응 환자에서 단독 또는 bortezomib, thalidomide, lenalidomide 등과의 병합 요법에 대한 여러 2상 임상연구에서도 26-86%의 전체반응률을 보이고 있으므로[22] 더 나은 조합을 찾기 위해 다른 신약들과 병합 요법의 여러 임상시험들이 계속 진행되고 있다.

탈아세틸화효소억제제(Deacetylase inhibitors)

탈아세틸화효소억제제는 히스톤을 과아세틸화시켜 유전자 발현에 영향을 주게 되며 암세포에서 종양유전자(oncogene)나 종양억제유전자(tumor suppressor gene)의 발현에 관여하여 항암 효과를 나타내게 된다[27]. 탈아세틸화효소억제제와 약물협동작용이 기대되는 bortezomib과의 병합 요법에 대한 1/2상 임상시험의 기대되는 반응률들을 바탕으로[22] vorinostat + bortezomib과 위약 + bortezomib의 3상 임상시험(Vantage 088)에서 중앙 무진행 생존 기간이 7.3개월 대 6.8개월로 통계적인 의미는 있었으나($p = 0.01$) 임상적 의의를 기대하기 어려웠다[28]. 재발/불응 다발골수종 환자들을 대상으로 강력한 경구 전체-탈아세틸화효소억제제(pan-deace-

tylase inhibitor)인 panobinostat 또는 위약을 bortezomib + dexamethasone 요법에 추가하여 3상 비교한 연구에서 중앙 무진행 생존 기간은 panobinostat 병용군이 11.99개월로 8.08개월인 위약 병용군에 비해 유의하게 길었다(위험비 0.63, 95% CI 0.52-0.76, $p < 0.0001$) [29]. 또한 전체반응률은 유사했으나 완전반응률이 27.6% 대 15.5%로 panobinostat 병용군이 유의하게 좋은 결과를 보여 주고 있다. 부작용은 panobinostat 군에서 혈소판 및 림프구 감소, 설사 등이 더 많이 발생함을 알 수 있었다. 앞으로 장기 추적연구를 통하여 전체 생존율의 결과를 확인하는 것이 재발/불응 환자에서 이 두 약제 병합 요법의 유효성 여부를 확정하게 될 것이다.

그 외의 약제들

Kinesin spindle protein 억제제인 Arry-520, aurora kinase A 억제제, CDK 억제제, hsp-90 억제제, AKT 억제제인 perifosine, mTOR 억제제, farnesyl-transferase 억제제, plitidepsin, vemurafenib, zalypsis, veliparib 등 많은 약제들이 현재 임상상 또는 1상 임상시험 중이다.

결 론

다발골수종의 병태생리에 대한 이해와 ‘실험실에서 병상까지’의 빠른 적용의 결과, thalidomide, lenalidomide와 bortezomib의 1세대 약제에 재발/불응 또는 부작용으로 사용이 불가능했던 다발골수종 환자에서도 이제 장기 생존을 기대할 수 있는 약제인 carfilzomib과 pomalidomide를 임상에서 사용할 수 있게 되었다. 또한 단클론항체, kinesin spindle protein 억제제 등 새로운 기전의 약들이 개발되어 앞으로 이들 약제들의 용량 및 스케줄, 병합 요법 등의 임상결과들을 통해 현재 다발골수종이 완치가 불가능한 병이라는 전제 조건이 머지않은 장래에 만성혈액 질환, 궁극적으로는 완치가 가능한 혈액 질환의 하나가 되기를 기대해 본다.

중심 단어: 신약, 다발골수종

REFERENCES

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-2520.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-1128.
3. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440.
4. Wang TF, Ahluwalia R, Fiala MA, et al. The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide. *Leuk Lymphoma* 2014;55:337-341.
5. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383-6391.
6. Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;119:5661-5670.
7. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817-2825.
8. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013; 98:1753-1761.
9. Wang M, Martin T, Bensinger W, et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;122:3122-3128.
10. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-152.
11. Brinchen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* 2014;124:63-69.
12. D'Amato RJ, Lentzsch S, Anderson KC, Rogers MS. Mechanism of action of thalidomide and 3-aminothalidomide in multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001;28:597-601.
13. Lentzsch S, Rogers MS, LeBlanc R, et al. S-3-Aminophthalimido-glutarimide inhibits angiogenesis and growth of B-cell neoplasias in mice. *Cancer Res* 2002;62:2300-2305.
14. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:1573-1585.

15. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011;118:4771-4779.
16. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5008-5014.
17. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia* 2010;24:1934-1939.
18. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. 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.
19. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 2013; 121:1968-1975.
20. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 2014;123:1826-1832.
21. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-1066.
22. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014;28:525-542.
23. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14:2775-2784.
24. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012;120:552-559.
25. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Final results for the 1703 phase 1b/2 study of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:302.
26. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone-a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205-212.
27. Chueh AC, Tse JWT, Tögel L, Mariadason JM. Mechanisms of histone deacetylase inhibitor-regulated gene expression in cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 2014 Mar 27 [Epub]. <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2014.5863>.
28. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol* 2013;14:1129-1140.
29. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1195-1206.