

Nowe terapie w leczeniu szpiczaka z wysokim ryzykiem cytogenetycznym

New therapies for high cytogenetic risk multiple myeloma

Streszczenie

Przeżycie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (ang. *multiple myeloma* – MM) poprawiło się znacznie w ostatnich kilkunastu latach dzięki wprowadzeniu do terapii nowych leków, takich jak inhibitory proteasomu czy leki immunomodulujące. Pomimo tego MM pozostaje nieuleczalną chorobą o bardzo heterogennym przebiegu i zróżnicowanym rokowaniu. Istnieje grupa pacjentów, których przeżycie sięga ponad 10 lat, a równocześnie wielu chorych nie osiąga nigdy dobrej odpowiedzi na leczenie i żyje krócej niż 3 lata. Aktualnie stosowana klasyfikacja R-ISS (ang. *Revised International Scoring System*) uwzględnia del(17p), t(4;14) i t(14;16) jako negatywne czynniki ryzyka. Według ostatnich zaleceń Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Working Group* – IMWG) do zmian wysokiego ryzyka należą t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q) i równoznaczna z nią del(1p) oraz hipodiploidia. W poniższym artykule przedstawiono definicję wysokiego ryzyka cytogenetycznego w MM oraz wpływ nowych terapii na rokowanie i wyniki leczenia u chorych z tej grupy.

Abstract

The survival of patients with multiple myeloma (MM) has significantly improved in the last several years thanks to the introduction of new drugs such as proteasome inhibitors or immunomodulators. Despite this, MM remains an incurable disease with very heterogeneous course and prognosis. There is a group of patients who will survive for over 10 years, and at the same time many patients will never achieve a good response to treatment and will live for less than 3 years. The currently used Revised International Staging System (R-ISS) includes del(17p), t(4;14) and t(14;16) as negative risk factors. According to recent IMWG (International Myeloma Working Group) recommendations high risk cytogenetic features include t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q) or equivalent del(1p) and hypodiploidy. The following article presents the definition of high cytogenetic risk in MM and the outflow of new therapies to prognosis and treatment outcomes in patients with this group.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

szpiczak plazmocytowy, wysokie ryzyko cytogenetyczne, nowe leki, leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu

Keywords:

multiple myeloma, high risk cytogenetics, new drugs, immunomodulatory agents, proteasome inhibitors

Wstęp

Przeżycie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (ang. *multiple myeloma* – MM) znacznie się poprawiło w ostatniej dekadzie dzięki wprowadzeniu do terapii nowych leków, takich jak inhibitory proteasomu czy leki immunomodulujące [1]. Pomimo tego MM pozostaje chorobą o bardzo heterogennym przebiegu i zróżnicowanym rokowaniu. Jest grupa pacjentów, których przeżycie przekracza 10 lat, a równocześnie wielu chorych nie osiąga nigdy dobrej odpowiedzi na leczenie i żyje krócej niż 3 lata. Do tradycyjnych czynników rokowniczych pozwalających przewidzieć przebieg choroby należy międzynarodowy system prognostyczny ISS (ang. *International Staging System*), oparty na stężeniu w surowicy beta-2-mikroglobuliny i albuminy [2]. Obecnie uważa się jednak, że najważniejsze czynniki prognostyczne to zmiany cytogenetyczne i molekularne wykrywane w monoklonalnych plazmocytach. Poniżej przedstawiono definicję wysokiego ryzyka cytogenetycznego w MM oraz wpływ nowych terapii na rokowanie i wyniki leczenia u chorych z tej grupy.

Definicja wysokiego ryzyka cytogenetycznego

Obecność zmian genetycznych jest uważana za najważniejszy czynnik rokowniczy u chorych z MM. Nieprawidłowości genetyczne występują u około 80% pacjentów i niektóre z nich mają udowodnione znaczenie rokownicze. Do najważniejszych czynników związanych z niekorzystnym rokowaniem należą del(17p), niektóre translokacje z udziałem genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH) zlokalizowanego na chromosomie 14, amp(1q), del(13q) stwierdzona w klasycznym badaniu cytogenetycznym czy kariotyp hipodiploidalny [3-5]. Wykazano także, że nagromadzenie kilku niekorzystnych zmian genetycznych dodatkowo pogarsza rokowanie i ich liczba ściśle koreluje z krótszym czasem wolnym od progresji (ang. *progression free survival* – PFS) i czasem całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS) [6, 7]. Pojawiły się również próby opracowania modeli prognostycznych łączących obecność zmian cytogenetycznych z zaawansowaniem choroby według ISS czy innymi parametrami biochemicznymi, na przykład aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy [6-9]. Aktualnie stosowana zrewidowana klasyfikacja ISS (ang. *Revised ISS* – R-ISS) uwzględnia del(17p), t(4;14) i t(14;16) jako negatywne czynniki ryzyka kwalifikujące chorych do stadium (Tab. I) [10].

Article history:

Received: 16.10.2018

Accepted: 14.11.2018

Norbert Grząsko^{1,2,4},
Krzysztof Jamrozik^{3,4},
Anna Dmoszyńska^{2,4},
Krzysztof Giannopoulos^{1,2,4}

¹ Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

² Oddział Hematologiczny, Centrum
Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana
z Dukli, Polska

³ Instytut Hematologii i Transfuzjologii
w Warszawie, Polska

⁴ Polska Grupa Szpiczakowa, Polska

* Adres do korespondencji: Norbert Grząsko, Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Polska, e-mail: ngrzasko@cozl.pl

Tabela I. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS)
Table I. Revised International Staging System (R-ISS) for multiple myeloma

Stadium	Parametr	Odsetek pacjentów	Odsetek 5-letnich przeżyć
Stadium I	β2-M < 3,5 mg/l Albumina > 3,5 g/dl Prawidłowa LDH Brak niekorzystnych zmian cytogenetycznych	28%	82%
Stadium II	Albumina < 3,5 g/dl lub β2-M 3,5-5,5 mg/l Wartości mieszczące się między I i III stadium	62%	62%
Stadium III	β2-M > 5,5 mg/l Albumina poniżej normy Podwyższona LDH Duże ryzyko cytogenetyczne t(4;14), t(14;16) lub del(17p)	10%	40%

Del(17p) jest uważana za jeden z najważniejszych czynników rokowniczych związanych z krótszym przeżyciem chorych na MM [11-15]. Wykazano także, że del(17p) wiąże się z częstszym występowaniem hiperkalcemii, nacieków pozaszpikowych, białaczki plazmocytozy i zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [11, 12, 16-18]. Z tego powodu del(17p) jest powszechnie uważana za niekorzystny czynnik rokowniczy [19, 20]. Należy jednak podkreślić, że nie dowiedziono, jaki odsetek komórek plazmatycznych musi wykazywać del(17p), żeby można było stwierdzić złe rokowanie. Wyniki kilku badań sugerują, że wykrycie del(17p) w niewielkim odsetku komórek nie musi wiązać się ze złym rokowaniem, które można stwierdzić dopiero w przypadku wykrycia tej zmiany w więcej niż 30-60% komórek [21-24]. Tymczasem w badaniach klinicznych, w których dokonywano analizy znaczenia del(17p), odsetek komórek z tą zmianą, jaki był uważany za istotny, wahał się od pojedynczej komórki do 60%, co wywołuje sporo kontrowersji. Sugeruje się także, że duże znaczenie ma fakt, czy doszło do bi- czy monoallelicznej delecji. Brak ujednoczenia w metodyce FISH punktów odcięcia powoduje kontrowersje w określeniu precyzyjniejszego znaczenia del(17p). W kilku badaniach wykazano, że białaliczna del(17p) jest związana ze znacznie gorszym rokowaniem [25, 26], podobnie jak utrata funkcji genu *TP53* będąca skutkiem mutacji pogarsza rokowanie chorych z del(17p).

Wśród translokacji z udziałem genu *IgH* za niekorzystne rokowniczo uważa się zwykle t(4;14) i t(14;16) [10, 26, 27]. Pierwsza

z wymienionych zmian była związana z niekorzystnym rokowaniem w wielu badaniach i sytuacjach klinicznych, w tym u chorych poddawanych przeszczepieniu komórek macierzystych [9, 11, 12, 29-32]. Nie wszystkie analizy potwierdziły jednak znaczenie rokownicze t(4;14) i niektóre z nich sugerują, że pacjenci z tą zmianą przy zastosowaniu określonych, nowych terapii mogą mieć podobne rokowanie jak grupa standardowego ryzyka [33-35]. Z tego powodu t(4;14) nie zawsze była uznawana za zmianę wysokiego ryzyka, na przykład według klasyfikacji *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy* (mSMART) chorzy z t(4;14) stanowią grupę o pośrednim, ale nie złym rokowaniu (Tab. II) [20], chociaż należy wspomnieć, że w najnowszej rewizji klasyfikacji mSMART, która jest aktualizowana, zrezygnowano z wydzielenia grupy o ryzyku pośrednim, a t(4;14) została włączona do zmian związanych z gorszym rokowaniem. Zdaniem innych autorów t(4;14) jako zmiana pojedyncza nie może być interpretowana jako definiująca szpiczaka dużego ryzyka (HR), a jej znaczenie zależy od innych współistniejących aberracji, np. nadekspresji 1q czy del(1p32) [24]. Znaczenie amp(1q) i del(1p) uległo ostatnio zmianie i w najnowszej klasyfikacji według Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Working Group* – IMWG) wymienione nieprawidłowości są związane ze złym rokowaniem (Tab. II i III) [19]. W wielu badaniach wykazano, że amp(1q) i del(1p) wpływały na uzyskanie krótszego PSF i OS, także w przypadku zastosowania przeszczepienia autologicznych komórek

Tabela II. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozy wg Intergrupe Francophone du Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester) oraz według International Myeloma Working Group (IMWG)

Table II. Cytogenetic risk groups according to Intergrupe Francophone du Myélome (IFM) and Mayo Clinic (Rochester) and according to International Myeloma Working Group (IMWG)

Ryzyko według Intergrupe Francophone du Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester)		
Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
Niekorzystna sygnatura w met. GEP* del(17p) t(14;16) metodą FISH t(14;20)	del(13q) metodą cytogenetyczną Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH	t(11;14) t(6;14) Hiperdiploidia
Ryzyko według International Myeloma Working Group (IMWG)		
Wysokie ryzyko	Standardowe ryzyko	
Niekorzystna sygnatura w met. GEP* FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q) Cytogenetyka: del(13p) Kariotyp niehiperdiploidalny	Inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)	

* GEP – badanie profilu ekspresji genów

macierzystych (ASCT) czy nowych terapii z inhibitorami proteasomu (PI) i lekami immunomodulującymi (IMiDs) [36-41]. Jednak znaczenie tej zmiany nie było potwierdzone w starszych badaniach [42] i prawdopodobnie z tego powodu nie była ona uwzględniona w opublikowanych dawniej klasyfikacjach ryzyka mSMART [20] czy według *European Myeloma Network* [39], chociaż według nowej nieopublikowanej jeszcze wersji klasyfikacji mSMART amp(1q) została uznana za związaną z wysokim ryzykiem.

Do niedawna uważano, że del(13q) wiąże się ze złym rokowaniem. Wykazano jednak, że znaczenie prognostyczne del(13q) w dużej mierze wynikało ze współistnienia innych zmian o znaczeniu rokowniczym, takich jak t(4;14) czy amp(1q21), co stwierdzono także w badaniach własnych [43-45]. Z tego powodu obecnie uważa się, że jedynie wykrycie del(13q) za pomocą klasycznego badania cytogenetycznego ma pośrednie znaczenie rokownicze [20].

Jak opisano powyżej, dane na temat znaczenia poszczególnych zmian nie są jednoznaczne i stąd spotkać można różne systemy rokownicze oparte na obecności zmian cytogenetycznych. Według ostatnich zaleceń IMWG do zmian wysokiego ryzyka należą t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q) i równoznaczna z nią, jeżeli chodzi o rokowanie, del(1p) oraz hipodiploidia [19]. Powyższa definicja wysokiego ryzyka została oparta na wynikach wielu badań, które wykazały znaczenie rokownicze wymienionych zmian [6, 46-48]. Z kolei według klasyfikacji mSMART chorzy z MM mogą być podzieleni na 3 grupy z wysokim, pośrednim i niskim ryzykiem; o przynależności do grupy wysokiego ryzyka ma decydować wykrycie del(17p), t(14;16), t(14;20) i sygnatury wysokiego ryzyka w GEP (ang. *gene expression profiling*), do grupy pośredniego ryzyka t(4;14), hipodiploidia i del(13q) w klasycznym badaniu cytogenetycznym, a do grupy niskiego ryzyka t(11;14), t(6;14) i hiperdiploidia [24].

Leki immunomodulujące

Dostępne wyniki badań sugerują, że talidomid nie tylko nie jest w stanie znieść niekorzystnego rokowania związanego z obecnością niektórych zmian genetycznych, ale powoduje nawet pogorszenie rokowania, np. w przypadku gdy jest stosowany w leczeniu podtrzymującym. W badaniu z zastosowaniem talidomidu z deksametazonem jako leczenia indukującego przed ASCT u chorych z nowo rozpoznany MM stwierdzono, że pacjenci z t(4;14) mieli istotnie gorszy 3-letni PFS w porównaniu z chorymi bez tej zmiany (odpowiednio 20% i 48%) [49]. W 3 badaniach (MRC IX, HOVON50/GMMG-HD2 i GEM2005), w których talidomid w różnych połączeniach z cytostatykami i deksametazonem był stosowany jako leczenie indukujące u chorych z nowo rozpoznany MM, wykazano krótszy OS u osób z wysokim ryzykiem cytogenetycznym [50-53]. Także leczenie podtrzymujące talidomidem nie przynosiło korzyści pacjentom z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Talidomid jako leczenie podtrzymujące po ASCT nie poprawiał rokowania u chorych z del(17p), co wykazano w badaniu HOVON65/GMMG-HD4. Stwierdzono w nim, że 3-letni OS wyniósł 17% u pacjentów z del(17p) i 79% w grupie bez tej zmiany [54]. Podobny efekt u chorych wysokiego ryzyka stwierdzono w badaniu *Total Therapy 2* (5-letni OS 56% i 72% w grupie standardowego ryzyka) [55] oraz w badaniu MRC IX (3-letni OS 45% i 69% przy standardowym ryzyku) [56, 57]. W kolejnym badaniu wykazano, że pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym określonym w badaniu FISH i zdefiniowanym jako obecność amp(1q), del(1p), del(17p), t(4;14), t(14;16) lub t(14;20) mieli znacznie krótsze przeżycie, jeżeli otrzymywali leczenie podtrzymujące talidomidem [58]. Również badania własne przeprowadzone przez Polską Grupę Szpiczakową w grupie ponad 400 pacjentów leczonych głównie talidomidem wykazały, że obecność zmian wysokiego ryzyka znacznie pogarszała rokowanie: występowanie del(17p) wiązało się z istotnym statystycznie skróceniem PFS (mediana 11,7 vs 24,0 miesięcy) i OS (mediana 22,9 vs 60,5 miesiąca), t(4;14) ze skróceniem PFS (mediana 10,7

Tabela III. Klasyfikacja molekularna i cytogenetyczna szpiczaka według IMWG

Table III. Molecular and cytogenetic classification of myeloma according to IMWG

Postać szpiczaka	Odsetek chorych	Cechy kliniczne i laboratoryjne
Z hiperploidią	45%	Zmiana bardziej korzystna, IgG-κ, starsi pacjenci
Bez hiperploidii	40%	Postać bardziej agresywna, IgA-λ, młodszy pacjenci
1. Translokacja w genie cykliny D	18%	
t(11;14)(q13;q32)	16%	Zwiększenie ekspresji genu <i>CCND1</i> , lepsze rokowanie; zmiany kostne. Dwa podtypy w badaniu GEP
t(6;14q)(p21;q32)	2%	Cechy podobne jak w <i>CCND1</i>
t(12;14)(p13;q32)	< 1%	Z uwagi na rzadkość występowania brak dokładnych opisów
2. Translokacje MMSET (<i>multiple myeloma SET domain</i>)	15%	
t(4;14)(p16;q32)	15%	Zwiększona ekspresja <i>MMSET</i> i <i>FGFR3</i> (<i>fibroblast growth factor 3</i>) w 75%, niekorzystne rokowanie przy zastosowaniu konwencjonalnej terapii: mniejsza częstość występowania zmian kostnych
3. Translokacja MAF	8%	Przebieg agresywny
t(14;16)(q32;q23)	5%	Potwierdzony przebieg agresywny w co najmniej 2 seriach badań
t(14;20)(q32;q11)	2%	Agresywny przebieg potwierdzony w 1 badaniu
t(8;14)(q24;q32)	1%	Nieznanym wpływ na rokowanie, prawdopodobnie niekorzystny
Niesklasyfikowany (inny)	15%	Różne podtypy, niektóre z wzajemnym nakładaniem

vs 24,7 miesiąca) i OS (mediana 28,7 vs 55,4 miesiąca), amp(1q21) ze skróceniem PFS (mediana 10,6 vs 30,7 miesiąca) i OS (mediana 33,7 vs 70,7 miesiąca) [7].

Lenalidomid stosowany u chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego nie przynosi jednoznacznie pozytywnych rezultatów. W badaniu z udziałem dotychczas nieleczonych pacjentów z MM, którzy otrzymywali lenalidomid i deksametazon, analizowano wyniki w podgrupie z wysokim ryzykiem cytogenetycznym zdefiniowanym jako hipodiploidia, del(13q) w klasycznym badaniu cytogenetycznym i del(17p), t(4;14) lub t(14;16) w badaniu FISH [59]. Stwierdzono, że pacjenci z wysokim ryzykiem mieli istotnie krótszy PFS w porównaniu z osobami z ryzykiem standardowym (odpowiednio mediana PFS 18,5 i 36,5 miesiąca). W innym badaniu, w którym stosowano lenalidomid, w pierwszej linii leczenia stwierdzono istotną różnicę w 2-letnim OS, który wynosił 76% w grupie wysokiego ryzyka i 91% w przypadku ryzyka standardowego [60]. Zastosowanie lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wiązało się z poprawą wyników leczenia. U pacjentów z del(17p) stwierdzono wydłużenie PFS w porównaniu z chorymi bez podtrzymywania lenalidomidem (odpowiednio mediana PFS 29 i 14 miesięcy), jednak wynik ten był gorszy niż w całej grupie otrzymującej podtrzymywanie lenalidomidem (42 miesiące). Nieco gorsze wyniki zanotowano w grupie chorych z t(4;14), gdzie zastosowanie lenalidomidu w podtrzymywaniu wydłużało PFS z 24 do 28 miesięcy [61]. Niejednoznaczne wyniki przyniosły badania z podaniem lenalidomidu u chorych z opornym i nawrotowym MM obarczonych zmianami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka. W subanalizie dużego badania klinicznego oceniono znaczenie terapii lenalidomidem i deksametazonem w grupie 130 chorych z opornym i nawrotowym MM, u których badaniem FISH wykryto t(4;14) lub del(17p). W podgrupie z t(4;14) uzyskano podobny czas do progresji choroby (TTP) i OS jak w grupie pacjentów bez translokacji. Równocześnie obecność del(17p) wiązała się ze złym rokowaniem i u chorych z tą zmianą osiągnięto TTP wynoszący jedynie 2,2 miesiąca oraz OS wynoszący 4,67 miesiąca [62]. W 2 innych retrospektywnych badaniach wykazano krótszy TTP, a w jednym także krótszy OS u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym leczonych lenalidomidem [12, 63]. Powyższe badania wskazują, że lenalidomid, chociaż w przeciwieństwie do talidomidu może nie pogarszać rokowania u chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego, to nie jest lekiem istotnie poprawiającym wyniki w tej grupie pacjentów, zwłaszcza w odniesieniu do OS. Pomalidomid został zarejestrowany do leczenia chorych z opornym i nawrotowym MM przez FDA i EMA w 2013 roku. W pierwszym badaniu 2 fazy z zastosowaniem pomalidomidu, w którym lek ten podawano w połączeniu z małymi dawkami deksametazonu, 74% chorych miało zmiany genetyczne wysokiego ryzyka, takie jak t(4;14), t(14;16) i del(17p) w badaniu FISH oraz del(13) wykryta w klasycznym badaniu cytogenetycznym. Odsetek odpowiedzi na leczenie oraz mediana nie różniły się istotnie w podgrupach pacjentów z wysokim i standardowym ryzykiem genetycznym [64]. Wadą analizy nakazującą ostrożne podchodzenie do jej wyników była dostępność wyników badań genetycznych jedynie u połowy chorych włączonych do badania. Odmienne wyniki przyniosło badanie 2 fazy IFM 2009-02, w którym pacjenci z del(17p) lub t(4;14) stanowili

38% całej grupy badanej. Wyniki leczenia pomalidomidem i małymi dawkami deksametazonu były zdecydowanie gorsze u chorych wysokiego ryzyka w porównaniu z pacjentami bez t(4;14) i del(17p): roczny PFS wyniósł odpowiednio 44% i 95%, a OS 27% i 67% [65]. Podobne rezultaty uzyskano w badaniu 2 fazy MM-002, w którym wyniki leczenia były istotnie gorsze u osób z opornym i nawrotowym MM obciążonych niekorzystnymi zmianami genetycznymi [66]. Ostatnio wykazano, że pomalidomid i deksametazon stosowane u osób z opornym i nawrotowym MM nie zmieniają niekorzystnego rokowania związanego ze zmianami genetycznymi, chociaż pewną poprawę zaobserwowano u pacjentów z del(17p) [67]. Odnotowano także poprawę odsetka odpowiedzi po zastosowaniu pomalidomidu u chorych z del(17p) [68].

Inhibitory proteasomu

Bortezomib jest pierwszym zarejestrowanym PI i równocześnie pierwszym lekiem, który pozwolił na zmianę niekorzystnego rokowania związanego z obecnością niektórych zmian genetycznych. Dzięki wprowadzeniu tego leku del(13q) przestała być uważana za zmianę wysokiego ryzyka, co wykazała zbiorcza analiza badań APEX i SUMMIT, w której udowodniono, że niezależnie od obecności tej zmiany pacjenci uzyskują podobny odsetek odpowiedzi i przeżycie [69]. Spośród zmian obecnie uznawanych za związane z wysokim ryzykiem najwięcej danych przemawia za korzystnym działaniem bortezomibu u chorych z t(4;14). Efekt taki wykazano w badaniu z udziałem pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy otrzymywali leczenie indukujące bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTD), następnie tandemowy ASCT i konsolidację bortezomibem [70]. Po zastosowaniu opisanej terapii 3-letni PFS u chorych z t(4;14) i bez tej zmiany wyniósł odpowiednio 65% i 61%, podczas gdy w ramieniu z indukacją TD PFS był istotnie krótszy u chorych z t(4;14). Podobne wyniki przyniosła analiza schematów terapeutycznych *Total Therapy 2* (TT2) i *Total Therapy 3* (TT3) [34, 71]. Pierwszy z nich zawierał talidomid i jego zastosowanie wiązało się z istotnie krótszym czasem wolnym od zdarzeń (*event-free survival* – EFS) oraz OS u chorych z t(4;14). Różnicy takiej nie zaobserwowano natomiast u chorych leczonych według schematu *Total Therapy 3*, który zawierał w swoim składzie także bortezomib. Odmienne wyniki odnotowano w badaniach IFM 2005 i GEM05 [35, 52], w których chorzy z t(4;14) uzyskali gorsze wyniki leczenia niż pacjenci bez tej zmiany. W obu badaniach bortezomib był używany tylko w leczeniu indukującym w przeciwieństwie do *Total Therapy 3*, gdzie lek ten był podawany zarówno jako indukacja, jak i w leczeniu konsolidującym po ASCT. Może to sugerować, że czas podawania bortezomibu ma istotne znaczenie w przełamaniu niekorzystnego rokowania związanego z t(4;14). Nieco inne wyniki uzyskano u chorych wysokiego ryzyka niekwalifikujących się do ASCT. W badaniu, w którym porównano skuteczność terapii indukującej bortezomibem, melfalanem, prednizonem i talidomidem, z późniejszym podtrzymywaniem bortezomibem i talidomidem (VMPT-VT) z indukacją bortezomibem, melfalanem i prednizonem bez leczenia podtrzymującego (VMP), nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia chorych wysokiego ryzyka pomiędzy obydwojema grupami pacjentów, natomiast wśród osób z ryzykiem standardowym lepsze wyniki uzyskano w ramieniu VMPT-VT [72].

Interpretację wyników badania utrudnia fakt, że wysokie ryzyko było zdefiniowane nie tylko jako obecność zmian genetycznych t(4;14), t(14;16) i del(17p), ale też stadium ISS 3. Niemniej jednak wynik ten wydaje się podważać wnioski płynące z wcześniej opisanych badań o możliwości przełamania niekorzystnego rokowania genetycznego w przypadku przedłużonego stosowania bortezomibu. Nie można jednak wykluczyć, że brak lepszych wyników u chorych wysokiego ryzyka w ramieniu VMPT-VT wynikał z negatywnego wpływu leczenia podtrzymującego talidomidem, który, jak opisano poprzednio, nie jest zalecany w tej grupie chorych. Dane dotyczące terapii bortezomibem chorych z del(17p) nie są jednoznaczne, chociaż niektóre z nich wskazują na możliwość przynajmniej częściowego zniesienia niekorzystnego wpływu tej zmiany na rokowanie. W badaniu grupy HOVON porównano skuteczność schematów indukujących PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) i VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), po których przeprowadzono ASCT [54]. W subanalizie przeprowadzonej w grupie chorych z del(17p) wykazano, że pacjenci w ramieniu PAD w porównaniu z ramieniem VAD uzyskali istotnie dłuższy PFS (mediana odpowiednio 26 i 12 miesięcy) oraz 3-letni OS (odpowiednio 69% i 17%). Równocześnie 3-letni OS w grupie chorych bez del(17p) leczonych schematem PAD wyniósł 85%, co sugeruje, że bortezomib nie znosił całkowicie niekorzystnego wpływu tej zmiany genetycznej na przeżycie. Natomiast zastosowanie schematu TT3, w którym bortezomib był podawany jako element indukcji, konsolidacji i podtrzymywania, powodowało brak różnic w EFS i OS u chorych z del(17p) w porównaniu z osobami bez tej zmiany [73]. Obiecujące wyniki dotyczące zastosowania bortezomibu u chorych wysokiego ryzyka uzyskano w badaniu VISTA, w którym chorych z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do ASCT leczono melfalanem i prednizonem (MP) lub tym schematem z dodatkiem bortezomibu (VMP) [33]. W grupie VMP pacjenci ze zmianami genetycznymi wysokiego ryzyka, do których zaliczono t(4;14), t(14;16) i del(17p), uzyskali podobne wyniki leczenia, w tym OS, jak u osób z ryzykiem standardowym, chociaż mała liczba 26 chorych każe podchodzić do tych wyników ostrożnie. Z kolei w badaniu GEM 2005 z zastosowaniem schematu VTD przed ASCT, podobnie jak w badaniu VISTA chorych z t(4;14), t(14;16) i del(17p) połączono w jedną kategorię wysokiego ryzyka i stwierdzono istotnie gorsze wyniki w porównaniu z ryzykiem standardowym (3-letni OS odpowiednio 60% i 88%) [52]. Także w badaniu grupy IFM, w którym porównano zastosowanie bortezomibu i deksametazonu ze schematem VAD jako leczenia indukującego przed ASCT, stwierdzono korzystny wpływ bortezomibu na EFS i OS wśród chorych z t(4;14), ale nie z del(17p) [35]. W innym badaniu tej samej grupy odnotowano istotnie gorszy 4-letni OS u chorych z del(17p) w porównaniu z pacjentami bez tej nieprawidłowości (odpowiednio 50% i 79%), pomimo stosowania bortezomibu w leczeniu indukującym przed ASCT [74]. Spośród opisanych badań jedynie badanie ze schematem TT3 wykazało jednoznacznie, że bortezomib znosił niekorzystne znaczenie rokownicze del(17p). Równocześnie było to jedyne badanie, w którym bortezomib był stosowany we wszystkich fazach leczenia, co może sugerować korzyść z przedłużonego stosowania bortezomibu w grupie pacjentów z del(17p). Z drugiej strony w badaniu grupy HOVON bortezomib podawano w indukcji i podtrzymywaniu, a mimo to nie wykazano zrównania rokowania

u chorych z i bez del(17p). W świetle opisanych badań wydaje się, że bortezomib może częściowo zmienić niekorzystne rokowanie związane z obecnością zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka. Efekt ten jest najwyraźniej widoczny w odniesieniu do t(4;14), natomiast w dużo mniejszym stopniu do del(17p) czy połączenia tych 2 zmian. Być może istotną rolę odgrywa tutaj czas stosowania bortezomibu.

Karfilzomib został zarejestrowany do leczenia opornego i nawrotowego MM przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w roku 2012 na podstawie badania klinicznego fazy 2 (PX-171-003-A1) [75], a następnie przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency* – EMA) w 2015 roku po uzyskaniu wyników kolejnych 2 badań fazy 3, badania ASPIRE [76] i badania ENDEAVOR [77]. W pierwszym z nich porównano terapię lenalidomidem i deksametazonem z placebo lub karfilzomibem, natomiast w drugim karfilzomib i bortezomib w połączeniu z deksametazonem. Szczegółowe analizy przyniosły ciekawe wyniki dotyczące znaczenia rokowniczego zmian cytogenetycznych u chorych leczonych karfilzomibem. W badaniu ASPIRE zidentyfikowano 100 pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, które zostało zdefiniowane jako obecność t(4;14), t(14;16) i del(17p) w co najmniej 60% plazmocytów. W tak określonej grupie pacjentów dodanie karfilzomibu do lenalidomidu i deksametazonu wydłużyło PFS na granicy istotności statystycznej ($p = 0,08$) w porównaniu z chorymi, którzy otrzymali tylko lenalidomid i deksametazon (mediana PFS odpowiednio 23,1 i 13,9 miesiąca). Podobne wyniki uzyskano także, kiedy przeanalizowano pacjentów tylko z t(4;14) i del(17p). Równocześnie wyniki te były wyraźnie gorsze w porównaniu z odnotowanymi u chorych ze standardowym ryzykiem (mediana PFS 29,6 miesiąca). Podobnie dodanie karfilzomibu poprawiało odsetek odpowiedzi u chorych wysokiego ryzyka, ale nadal pozostawał on niższy niż u pacjentów z ryzykiem standardowym [78]. W opublikowanej ostatnio końcowej analizie wyników badania wykazano, że dodanie karfilzomibu do lenalidomidu i deksametazonu wiązało się z wydłużeniem OS o 8 miesięcy w grupie standardowego ryzyka cytogenetycznego. Natomiast wśród chorych z wysokim ryzykiem taki efekt nie był obserwowany, chociaż według autorów powodem tego faktu mogła być mała liczebność pacjentów z takim ryzykiem oraz różnice w leczeniu stosowanym po zakończeniu udziału w badaniu [79]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu ENDEAVOR, w którym wysokie ryzyko cytogenetyczne zostało zdefiniowane jako t(4;14) i t(14;16) w co najmniej 10% plazmocytów i del(17p) w co najmniej 20% tych komórek. W grupie chorych leczonych karfilzomibem odnotowano znacznie dłuższy PFS w porównaniu z chorymi otrzymującymi bortezomib (mediana odpowiednio 8,8 i 6,0 miesiąca), ale w przypadku obu terapii wyniki te były gorsze niż w grupie pacjentów z ryzykiem standardowym (mediana odpowiednio nieosiągnięta i 10,2 miesiąca). Wyraźną poprawę uzyskano wśród osób z t(4;14) leczonych karfilzomibem (mediana PFS 10,1 vs 6,8 miesiąca), natomiast chorzy z del(17p) odnieśli mniejszą korzyść w porównaniu z grupą leczoną bortezomibem (mediana PFS odpowiednio 7,6 i 4,9 miesiąca). Odsetek odpowiedzi, w tym odpowiedzi całkowitych, był także wyższy po zastosowaniu u chorych wysokiego ryzyka karfilzomibu [80]. Wyniki odnośnie do OS nie zostały jeszcze opublikowane. Przedstawione badania wskazują, że karfilzomib poprawia wyniki leczenia u chorych wysokiego ryzyka

cytogenetycznego w porównaniu ze standardową terapią, zwłaszcza u pacjentów z t(4;14), jednak negatywny wpływ niekorzystnych zmian nie zostaje przez ten lek całkowicie wyeliminowany.

Iksazomib jest pierwszym doustnym PI, który został zaaprobowany do leczenia opornego i nawrotowego szpiczaka w 2015 roku przez FDA i w 2016 roku przez EMA. Rejestracja nastąpiła na podstawie wyników badania 3 fazy TOURMALINE-MM1, w którym wykazano wyższość terapii iksazomibem, lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z lenalidomidem i deksametazonem [81]. Do badania włączono 137 pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym określonym jako wykrycie t(4;14) i t(14;16) w co najmniej 3% plazmocytów, del(17p) w 5% komórek. Wśród chorych z tak zdefiniowanym ryzykiem zaobserwowano istotne wydłużenie PFS po zastosowaniu iksazomibu w porównaniu z placebo (mediana odpowiednio 21,4 i 9,7 miesiąca). Co szczególnie istotne, leczenie iksazomibem zrównywało wyniki u chorych z wysokim i standardowym ryzykiem cytogenetycznym (mediana PFS odpowiednio 21,4 i 20,6 miesiąca). Ponieważ opisane wyniki były krytykowane ze względu na przyjęcie bardzo niskiego punktu odcięcia dla wykrycia del(17p) i chory z tak zdefiniowaną del(17p) jako jedyną zmianą stanowili połowę grupy wysokiego ryzyka, przeprowadzono później analizę, w której porównano wyniki terapii iksazomibem przy przyjęciu jako punktu odcięcia 5%, 20% i 60% [82, 83]. Wykazano w niej, że mediana PFS była podobna przy punkcie odcięcia 5% i 20% (w obu przypadkach 21,4 miesiąca), ale krótsza, gdy przyjęto punkt odcięcia 60% (15,7 miesiąca). We wszystkich przypadkach odnotowano natomiast istotną poprawę w stosunku do pacjentów leczonych lenalidomidem i deksametazonem bez iksazomibu (mediana PFS dla punktów odcięcia 5%, 20% i 60% odpowiednio 9,7, 6,7 i 5,1 miesiąca). Odsetek odpowiedzi, w tym odpowiedzi wysokiej jakości, był podobny wśród chorych ze standardowym i wysokim ryzykiem, ale przy przyjęciu 5% punktu odcięcia dla del(17p). Dotychczasowe dane nie były jeszcze wystarczające do przeprowadzenia analizy dotyczącej OS, ale należy podkreślić, że wśród pacjentów wysokiego ryzyka leczonych iksazomibem odnotowano znacznie mniej zgonów niż u chorych otrzymujących placebo (odpowiednio 15/75 i 24/62). Iksazomib wydaje się więc bardzo obiecującym lekiem w grupie chorych wysokiego ryzyka, jednak ostateczną interpretację wyników może nieco utrudniać niski punkt odcięcia dla del(17p) przyjęty w początkowej analizie badania TOURMALINE-MM1. Przedstawione później wyniki chorych z t(4;14) i del(17p) przy odcięciu 60% były nieco gorsze w porównaniu z całą grupą wysokiego ryzyka, co wskazuje na większą aktywność w przypadku istnienia mniej licznych klonów komórek z cechami wysokiego ryzyka.

Przeciwciała monoklonalne

Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD38 występującemu na powierzchni błony komórkowej plazmocytów. Rejestracja leku do leczenia opornego i nawrotowego MM miała miejsce w roku 2015 (FDA) i 2016 (EMA) na podstawie wyników 2 bliźniaczych badań klinicznych fazy 3: CASTOR i POLLUX. W pierwszym z nich badano efekt dodania daratumumabu do standardowej terapii bortezomibem i deksametazonem [84], a w drugim lenalidomidem i deksametazonem

[85]. W obu badaniach dokonano późniejszej subanalizy wyników terapii w zależności od ryzyka cytogenetycznego. W badaniu CASTOR wysokie ryzyko zdefiniowano jako obecność t(4;14), t(14;16) lub del(17p) w co najmniej 50% komórek plazmatycznych, a oceny występowania wymienionych zaburzeń dokonywano za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing* – NGS). Wykazano, że terapia daratumumabem istotnie wydłużała PFS w porównaniu z placebo dodanym do podstawowego schematu (mediana odpowiednio 11,2 i 7,2 miesiąca), ale czas ten był krótszy od mediany PFS w grupie standardowego ryzyka, która wynosiła 19,6 miesiąca wśród pacjentów leczonych daratumumabem. W grupie wysokiego ryzyka u chorych leczonych daratumumabem w porównaniu z placebo odnotowano także wyższy odsetek odpowiedzi jakiegokolwiek rodzaju (odpowiednio 82% i 62%) oraz odpowiedzi całkowitych, które stwierdzono u odpowiednio 30% i 9% pacjentów. W opisywanym badaniu określano także chorobę resztkową (*minimal residual disease* – MRD) wśród chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym i stwierdzono, że ujemna MRD została osiągnięta u 14% pacjentów leczonych daratumumabem i u żadnego spośród leczonych placebo [86]. W badaniu POLLUX wysokie ryzyko cytogenetyczne było określone i badane w identyczny sposób do badania CASTOR. Analiza wyników wykazała, że PFS oraz odsetek odpowiedzi i odpowiedzi dobrej jakości był istotnie lepszy w grupie leczonej daratumumabem w porównaniu z placebo, ale dodanie daratumumabu do lenalidomidu i deksametazonu nie powodowało całkowitego zrównania rokowania w grupach wysokiego i standardowego ryzyka. Pomimo że mediana PFS wśród chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym leczonych daratumumabem była dłuższa na granicy znamienności statystycznej ($p = 0,09$) w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 22,6 i 10,2 miesiąca), to wyniki leczenia były nadal gorsze w porównaniu z chorymi z ryzykiem standardowym, u których mediana PFS nie została osiągnięta. Odsetek wszystkich odpowiedzi oraz odpowiedzi całkowitych wśród pacjentów wysokiego ryzyka leczonych daratumumabem i placebo to odpowiednio 85% i 67% oraz 33% i 6%. Podobnie do badania CASTOR, także w badaniu POLLUX ujemną MRD stwierdzono u 23% pacjentów wysokiego ryzyka leczonych daratumumabem i u żadnego z chorych leczonych placebo [86, 87]. Wyniki obu badań z zastosowaniem daratumumabu wydają się bardzo obiecujące i wykazują znaczną poprawę rokowania u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym dzięki zastosowaniu tego leku, jednak nie powoduje on całkowitego zrównania wyników leczenia w porównaniu z pacjentami z ryzykiem standardowym. Elotuzumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko białku SLAMF7, które jest specyficzne dla prawidłowych i monoklonalnych komórek plazmatycznych i odgrywa rolę białka sygnałowego. Elotuzumab został zaaprobowany do leczenia opornego i nawrotowego MM w 2015 roku przez FDA i w 2016 roku przez EMA po przedstawieniu wyników badania 3 fazy ELOQUENT-2, w którym porównano wyniki leczenia lenalidomidem i deksametazonem w połączeniu z elotuzumabem lub placebo [88]. Wysokie ryzyko w opisywanym badaniu było zdefiniowane jako obecność t(4;14), t(14;16) lub del(17p) w jakimkolwiek odsetku komórek plazmatycznych. Subanaliza wyników leczenia wykazała, że chory z tak zdefiniowaną del(17p) leczeni elotuzumabem mieli istotnie wydłużony PFS w porównaniu z leczonymi placebo

(mediana odpowiednio 21,2 i 14,9 miesiąca), a wynik ten był bardzo zbliżony do uzyskanego wśród chorych ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym (mediana 18,5 miesiąca). Pacjenci z t(4;14) także odnosili korzyść z zastosowania elotuzumabu w porównaniu z placebo (mediana odpowiednio 15,8 i 5,6 miesiąca), ale równocześnie mieli gorsze rokowanie niż chorzy bez tej zmiany (mediana odpowiednio 20,3 miesiąca). Chorzy wysokiego ryzyka w czasie leczenia elotuzumabem osiągnęli także dłuższy OS w porównaniu z leczonymi placebo (mediana odpowiednio 29,8 i 24,8 miesiąca), ale był ona krótszy niż u pacjentów z ryzykiem standardowym, u których wyniósł 43,7 miesiąca. W ostatnio opublikowanej analizie wyników badania ELOQUENT-2 po 4 latach obserwacji w grupie chorych wysokiego ryzyka uzyskano redukcję ryzyka progresji o 36% [89]. Wyniki leczenia elotuzumabem wydają się zbliżone do wcześniej omówionych leków, ponieważ poprawiał on co prawda rokowanie u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, ale nie zrównywał go z ryzykiem standardowym. Bardzo dobre wyniki terapii z zastosowaniem elotuzumabu u pacjentów z del(17p) wydają się wynikać z zastosowanego punktu odcięcia, podobnie jak miało to miejsce w przypadku icksazomibu.

Leczenie epigenetyczne

Panobinostat jest pierwszym inhibitorem deacetylazy histonowej zaaprobowanym do leczenia MM przez FDA i EMA w 2015 roku. W badaniu rejestracyjnym 3 fazy PANORAMA-1 porównywano dołączenie panobinostat lub placebo do bortezomibu i deksametazonu u pacjentów z opornym i nawrotowym MM [90]. Dane dotyczące skuteczności panobinostat w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym są ograniczone, ponieważ w badaniu zidentyfikowano tylko 37 pacjentów, u których występowała t(4;14), t(14;16) lub del(17p) wykryta w badaniu FISH. Podobnie jak w całej grupie badanej, także chorzy z wysokim ryzykiem cytogenetycznym leczeni panobinostatem uzyskali dłuższy PFS w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo. W dalszej analizie badania PANORAMA-1 stwierdzono tendencję w kierunku wydłużenia OS u chorych wysokiego ryzyka leczonych panobinostatem w porównaniu z leczonymi placebo (mediana odpowiednio 33,3 i 22,8 miesiąca). Co ciekawe, wynik ten był podobny do uzyskanego u chorych standardowego ryzyka (mediana OS 35,0 miesięcy), a wydłużenia OS nie obserwowano u chorych leczonych panobinostatem w porównaniu z placebo w przypadku ryzyka standardowego [91]. Wyniki leczenia panobinostatem wskazują, że lek ten może wydłużać OS u osób wysokiego ryzyka cytogenetycznego, a nawet zmieniać niekorzystne rokowanie z tym związane. Dostępne dane są jednak bardzo ograniczone i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo/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] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–3420.

Podsumowanie

Określenie ryzyka cytogenetycznego u chorych z MM może mieć bardzo istotne znaczenie prognostyczne oraz predykcyjne w wyborze strategii terapeutycznej, pomimo braku leków celowanych. Do zmian cytogenetycznych, które mają niekwestionowany negatywny wpływ na wyniki leczenia, należą del(17p), t(4;14), t(14;16) i zgodnie z ostatnimi zaleceniami IMWG powinny być one rutynowo badane u chorych z MM, mimo że zalecenia NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) i ESMO (ang. *European Society of Medical Oncology*), uznające te zaburzenia jako czynniki złego rokowania, nie proponują odrębnych zaleceń terapeutycznych dla grupy chorych dużego ryzyka cytogenetycznego. Do leków, które pozwalają na przynajmniej częściowe przezwycięzenie niekorzystnego wpływu rokowniczego opisanych zmian, należą przede wszystkim PI, zwłaszcza icksazomib. Jest on jedynym lekiem, którego dodanie do podstawowego schematu Rd wiązało się ze znamiennej statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Spośród IMiDs częściowo korzystny wpływ na wyniki leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym może mieć pomalidomid, natomiast niecelowe wydaje się stosowanie talidomidu, zwłaszcza w leczeniu przedłużonym. Obiecujące wyniki uzyskano również po zastosowaniu takich leków, jak daratumumab, elotuzumab czy panobinostat, wymagają one jednak dalszego udokumentowania w badaniach klinicznych.

Wkład autorów/Authors' contributions

NG – koncepcja pracy, opracowanie tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; KJ, AD, KG – wprowadzanie poprawek do całości tekstu, weryfikacja całości tekstu; wszyscy autorzy zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

- [3] Willems S, Robillard N, Lode L, et al. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19:275–278.
- [4] Rajkumar VS. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:999–1009.

- [5] Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28:981–992.
- [6] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia* 2012;26:349–355.
- [7] Grzasko N, Hajek R, Hus M, et al. Chromosome 1 amplification has similar prognostic value to del(17p13) and t(4;14)(p16;q32) in multiple myeloma patients: analysis of real-life data from the Polish Myeloma Study Group. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1–15.
- [8] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013;27:711–717.
- [9] Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:1150–1157.
- [10] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–2869.
- [11] Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–4575.
- [12] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489–3495.
- [13] Chang H, Qi C, Yi QL, et al. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005;105:358–360.
- [14] Housseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J Clin Oncol* 2009;27:5720–5726.
- [15] Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998;92:802–809.
- [16] Chang H, Sloan S, Li D, et al. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol* 2004;127:280–284.
- [17] Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008;22:1044–1052.
- [18] Chng WJ, Price-Troska T, Gonzalez-Paz N, et al. Clinical significance of TP53 mutation in myeloma. *Leukemia* 2007;21:582–584.
- [19] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955–2962.
- [20] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360–376.
- [21] An G, Li Z, Tai YT, et al. The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2148–2156.
- [22] Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:1150–1157.
- [23] Usmani SZ, Rodriguez-Otero P, Bhutani M, et al. Defining and treating high-risk multiple myeloma. *Leukemia* 2015;29:2119–2125.
- [24] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities t(4;14), del(17p), 1q gains play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1949–1952.
- [25] Keats JJ, Speyer G, Christofferson A, et al. Molecular predictors of outcome and drug response in multiple myeloma: an interim analysis of the MMRF CoM-Mpass study. *Blood* 2016;128(suppl):194.
- [26] Thanendrarajan S, Tian E, Qu P, et al. The level of deletion 17p and bi-allelic inactivation of TP53 has a significant impact on clinical outcome in multiple myeloma. *Haematologica* 2017;102:e364–e367.
- [27] Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100:1579–1583.
- [28] Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood* 2011;117:2009–2011.
- [29] Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, et al. In multiple myeloma, t(4;14) (p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003;101:1520–1529.
- [30] Chang H, Sloan S, Li D, et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol* 2004;125:64–68.
- [31] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005;106:2837–2840.
- [32] Zhan F, Huang Y, Colla S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 2006;108:2020–2028.
- [33] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
- [34] Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2. *Br J Haematol* 2008;140:625–634.
- [35] Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630–4634.
- [36] Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006;108:1724–1732.
- [37] Nahi H, Vatsveen TK, Lund J, et al. Proteasome inhibitors and IMiDs can overcome some high-risk cytogenetics in multiple myeloma but not gain 1q21. *Eur J Hematol* 2016;96:46–54.

- [38] Chang H, Qi X, Trieu Y, et al. Multiple myeloma patients with CKS1B gene amplification have a shorter progression-free survival post-autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006;135:486–491.
- [39] Chang H, Ning Y, Qi X, et al. Chromosome 1p21 deletion is a novel prognostic marker in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;139:51–54.
- [40] Chang H, Qi X, Jiang A, et al. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:117–121.
- [41] Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients. *Leukemia* 2014;28:675–679.
- [42] Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 2006;20:2034–2040.
- [43] Grzasko N, Hus M, Pluta A, et al. Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2013;31:41–48.
- [44] Chiecchio L, Protheroe RK, Ibrahim AH, et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia* 2006;20:1610–1617.
- [45] Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007;21:143–150.
- [46] Teoh PJ, Chung TH, Sebastian S, et al. p53 haploinsufficiency and functional abnormalities in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:2066–2074.
- [47] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14) (q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005;106:2837–2840.
- [48] Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood* 2015;125:2095–2100.
- [49] Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120:9–19.
- [50] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118:1231–1238.
- [51] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012;97:442–450.
- [52] Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589–1596.
- [53] Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;115:1113–1120.
- [54] Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119:940–948.
- [55] Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008;112:3115–3121.
- [56] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–3294.
- [57] Boyd KD, Ross FM, Tapper WJ, et al. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:765–774.
- [58] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7–15.
- [59] Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood* 2009;114:518–521.
- [60] Jacobus SJ, Kumar S, Uno H, et al. Impact of high-risk classification by FISH: an eastern cooperative oncology group (ECOG) study E4A03. *Br J Haematol* 2011;155:340–348.
- [61] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782–1791.
- [62] Reece D, Song KW, Fu T, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114:522–525.
- [63] Chang H, Jiang A, Qi C, Trieu Y, Chen C, Reece D. Impact of genomic aberrations including chromosome 1 abnormalities on the outcome of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2084–2091.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Usmani S, Hansen E, Steward D, et al. Phase II study of pomalidomide (Pom) in genomically defined high risk relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2012;120(suppl):4083.
- [67] Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory

- multiple myeloma treated with pomalidomide and lowdose dexamethasone. *Haematologica* 2015;100:1327–1333.
- [68] Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood* 2015;125:1411–1417.
- [69] Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007;21:151–157.
- [70] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. 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.
- [71] Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007;138:176–185.
- [72] Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, 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;28:5101–5109.
- [73] Shaughnessy JD, Zhou Y, Haessler J, et al. TP53 deletion is not an adverse feature in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Br J Haematol* 2009;147:347–351.
- [74] Housseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. 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.
- [75] 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.
- [76] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.
- [77] Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38.
- [78] Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016;128:1174–1180.
- [79] Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 2017;31:1368–1374.
- [80] Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2018;36:728–734.
- [81] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621–1634.
- [82] Richardson PG, Avet-Loiseau H, Palumbo A, et al. Efficacy and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) by cytogenetic risk status in the global phase III Tourmaline-MM1 study. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl):8018.
- [83] Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130:2610–2618.
- [84] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754–766.
- [85] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319–1331.
- [86] Weisel KC, Miguel JS, Cook G, et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (Dvd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):8006.
- [87] Usmani SZ, Dimopoulos MA, Belch A, et al. Efficacy of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with 1 to 3 prior lines of therapy: updated analysis of POLLUX. *Blood* 2016;128(suppl):1151.
- [88] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621–631.
- [89] Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Extended 4-Year Follow-Up and Analysis of Relative Progression-Free Survival From the Randomized ELOQUENT-2 Trial. *Cancer* 2018, doi: 10.1002/cncr.31680 [Epub ahead of print].
- [90] 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.
- [91] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e506–e515.