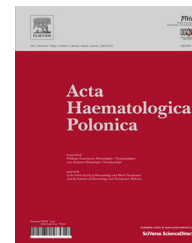




Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

## Dziesięciolecie Polskiej Grupy Szpiczakowej – historia i osiągnięcia



### Ten years of Polish Myeloma Study Group – history and key achievements

Anna Dmoszyńska<sup>1,\*</sup>, Adam Walter-Croneck<sup>2</sup>, Norbert Grząsko<sup>2</sup>, Lidia Usnarska-Zubkiewicz<sup>3</sup>, Jakub Dębski<sup>3</sup>, Joanna Mańko<sup>2</sup>, Wioletta Kamińska<sup>2</sup>, Paulina Własiuk<sup>4</sup>, Krzysztof Giannopoulos<sup>2,4</sup>  
w imieniu członków PGSz

<sup>1</sup>Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

<sup>2</sup>Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

<sup>3</sup>Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Wrocław, Polska

<sup>4</sup>Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 07.04.2015

Zaakceptowano: 14.04.2015

Dostępne online: 20.04.2015

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- współpraca naukowa
- grupy badawcze

Keywords:

- Multiple myeloma
- Scientific cooperation
- Study group

#### ABSTRACT

Polish Myeloma Study Group (PMSG) was created in 2005 during XXI Congress of Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine with the initiative of prof. Anna Dmoszyńska as a forum for exchanging experiences and for clinical and scientific cooperation focused on the issue of multiple myeloma (MM). The main aims of PMSG include development of joint study projects, elaboration of unified diagnostic procedures and common treatment algorithms using new drugs. PMSG has established cooperation with international MM study group in Europe. During ten years of activity, the members of PMSG published many papers in peer-review Polish and international journals. In current article some important studies of PMSG are described.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

### Polska Grupa Szpiczakowa – powstanie i działalność

Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) została utworzona z inicjatywy prof. Anny Dmoszyńskiej w listopadzie

2004 roku. Początkowo działała jako grupa robocza w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, a w roku 2005 w czasie XXI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w Wiśle, wobec zwiększenia omawianych problemów i realizowanych wspólnie badań, została wyodrębniona jako samodzielnie działająca grupa

\* Adres do korespondencji: Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej UM w Lublinie ul. Staszica 11 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 534 54 68; fax: +48 81 534 56 05.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.04.003>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

badawcza z afiliacją przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów.

---

## Cele Polskiej Grupy Szpiczakowej

Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) stanowi forum wymiany doświadczeń i współpracy klinicznej oraz naukowej skoncentrowanej wokół problematyki związanej ze szpiczakiem plazmocytowym. Do podstawowych celów działania PGSz należą: koordynacja leczenia chorych na szpiczaka oraz realizacja wspólnych projektów badawczych związanych z biologią szpiczaka plazmocytoowego, opracowanie algorytmów leczenia i zaleceń, nawiązywanie współpracy z zagranicznymi grupami badawczymi, tworzenie i omawianie wspólnych projektów PGSz podczas warsztatów roboczych.

---

## Struktura Polskiej Grupy Szpiczakowej

W pracach PGSz biorą udział lekarze i naukowcy z polskich ośrodków hematologicznych i onkologicznych zainteresowanych problematyką szpiczaka plazmocytoowego i innych dyskracji plazmocytowych. Przewodniczącą grupy jest prof. Anna Dmoszyńska (Lublin), wice przewodniczącym prof. Aleksander Skotnicki (Kraków), sekretarzem dr Adam Walter-Croneck (Lublin). W skład zarządu PGSz wchodzi: prof. Andrzej Hellmann (Gdańsk), prof. Tadeusz Robak (Łódź), prof. Wiesław W. Jędrzejczak (Warszawa), prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek (Warszawa), prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz (Wrocław) i prof. Janusz Kłoczko (Białystok). W pracach grupy uczestniczą regularnie przedstawiciele 16-18 ośrodków z całej Polski zarówno akademickich jak i pozaakademickich.

---

## Współpraca

PGSz współpracuje z konsultantami krajowymi ds. hematologii, poprzednio z prof. Wiesławem Jędrzejczakiem, a obecnie z prof. Dariuszem Wołowcem, konsultantami wojewódzkimi ds. hematologii oraz Narodowym Funduszem Zdrowia w zakresie problematyki związanej z diagnostyką i leczeniem szpiczaka plazmocytoowego. Ważne miejsce w pracach PGSz odgrywa współpraca międzynarodowa. Szczególnie intensywne kontakty są utrzymywane z Czeską Grupą Szpiczakową CMG, której przewodniczący prof. Roman Hajek jest częstym gościem na spotkaniach PGSz oraz moderatorem wspólnych przedsięwzięć badawczych. Ważnym praktycznym efektem tej współpracy w latach 2007-2010 było umożliwienie nieodpłatnego wykonywania w laboratorium CMG w Brnie badań rokowniczych czynników genetycznych u kilkuset chorych na szpiczaka z Polski. Członkowie PGSz współpracują z ośrodkami zagranicznymi, biorąc udział w międzynarodowych wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych nad zastosowaniem leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiciele ośrodków zagranicznych z Czech, Danii, Niemiec, Francji, Włoch i Izraela byli gośćmi roboczych spotkań i konferencji PGSz, gdzie prezentowali wyniki

badan naukowych aktualnie prowadzonych w ich ośrodkach.

Ważnym przejawem aktywności Polskiej Grupy Szpiczakowej jest współpraca z mediami elektronicznymi. Dzięki regularnej współpracy z portalem medycznym Hematoonkologia.pl udostępniane są na bieżąco doniesienia ze spotkań roboczych i konferencji PGSz, prezentowane są opracowania zaleceń PGSz dotyczące diagnostyki i leczenia szpiczaka, a członkowie PGSz regularnie publikują on-line omówienia najnowszych doniesień naukowych dotyczących szpiczaka. Ponadto PGSz wspiera merytorycznie inicjatywy środowiska chorych zrzeszonych w Polskim Stowarzyszeniu Pomocy Chorym na Szpiczaka z siedzibą w Olsztynie i Fundacji Carita – Żyć ze Szpiczakiem! z siedzibą w Jeleniej Górze. Przedstawiciele PGSz są czynnymi uczestnikami krajowych zjazdów Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, gdzie prezentują wyniki swoich badań.

---

## Aktywność

Spotkania naukowe Polskiej Grupy Szpiczakowej w formie warsztatów roboczych odbywają się regularnie dwa razy w roku, tj. wiosną i jesienią. Obok wystąpień i prezentacji członków PGSz dotyczących bieżących zagadnień diagnostycznych i terapeutycznych dotyczących szpiczaka plazmocytoowego, ważne miejsce zajmują też prezentacje badań naukowych prowadzonych wspólnie w ramach PGSz, jak i w poszczególnych ośrodkach. Uczestnicy tych spotkań aktywnie dyskutują nad bieżącymi problemami medycznymi i organizacyjnymi, na jakie napotykają w codziennej opiece nad chorymi na szpiczaka plazmocytoowego, formułują wnioski i zalecenia dla ośrodków hematologicznych oraz organizatorów lecznictwa w Polsce, m.in. Narodowego Funduszu Zdrowia i Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wielokrotnie goszczono w czasie tych spotkań wybitnych naukowców z zagranicy, wśród nich prof. Jean-Luca Harrouseau i Philippe'a Moreau z francuskiej grupy IFM, prof. Reginalda Gorczyńskiego z Uniwersytetu w Toronto w Kanadzie, prof. Lorenzo Leoni ze Szwajcarii, dr Aleksa Legga z Wielkiej Brytanii, a także prof. Antonio Palumbo i prof. Mario Boccardo oraz doktorów Benedetto Bruno i Alberto Rocci z Uniwersytetu w Turynie. Wielokrotnie gościli też hematolodzy duńscy: prof. Torben Plesner i prof. Hans Johnsen. Szczególny wymiar miała zorganizowana w styczniu 2011 w Warszawie przez Polską Grupę Szpiczakową i Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów międzynarodowa konferencja naukowa pt.: „Perspektywy w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”. Do udziału w konferencji przyjęli zaproszenie międzynarodowi specjaliści zajmujący się na co dzień zarówno leczeniem, jak i prowadzeniem badań naukowych nad szpiczakiem plazmocytowym: prof. Evangelos Terpos i prof. Meletios A. Dimopoulos z Katedry Terapii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Atenach, prof. Michel Delforge z Kliniki Hematologii Katolickiego Uniwersytetu Leuven w Belgii, prof. Martin Kropff z Uniwersytetu Münster w Niemczech, prof. Jean-Luc Harrouseau, dyrektor Centrum Raka René Gauducheau w Nantes i prof. Michel Attal z Katedry Hematologii na Uniwersytecie Paula Sabatier

w Tuluzie oraz prof. Roman Hajek z Uniwersytetu w Brnie, przewodniczący CMG.

## Omówienie najważniejszych prac Polskiej Grupy Szpiczakowej

### Terapia indukcyjna w Polsce z użyciem cyklofosfamidu, talidomidu i deksametazonu

Pierwszym lekiem nowej generacji zapoczątkującym istotny postęp w leczeniu szpiczaka był talidomid, którego skuteczność u przeleczonych chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem opisano po raz pierwszy w 1999 roku [1]. Potencjał talidomidu został wcześniej dostrzeżony przez członków PGSz [2]. Wkrótce wykazano synergizm działania talidomidu z deksametazonem oraz lekami alkilującymi, a opublikowane wyniki leczenia układem CTD wskazywały na możliwość osiągnięcia odsetka całkowitych odpowiedzi rzędu 62,9–89% [3, 4].

W 2001 opublikowano pierwszą pracę dotyczącą tego leku, a w roku 2006 został zaakceptowany przez lokalne komisje bioetyczne zaproponowany przez PGSz z inicjatywy prof. A. Dmoszyńskiej protokół wieloośrodkowego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego układem CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) opartym na małej dawce talidomidu (100 mg/d). Zaprojektowany protokół stanowił novum w stosunku do powszechnej wówczas tendencji stosowania wysokich dawek leku (300–800 mg/d), co było obciążone wysokim odsetkiem występowania neurotoksyczności i powikłań zakrzepowo-zatorowych po talidomidzie [4–7].

Wyniki leczenia zostały opublikowane w 2010 roku w czasopiśmie „Leukemia Research” pod oryginalnym tytułem *The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma – A report by the Polish Myeloma Study Group* [8].

Celem badania przeprowadzonego przez PGSz była ocena czasu do progresji (*time to progression*; TTP), przeżycia wolnego od zdarzeń (*event free survival*; EFS) oraz całkowitego przeżycia (*overall survival*; OS) u chorych z nowo zdiagnozowanym lub opornym na leczenie/nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, leczonych oryginalnym protokołem CTD z nisko-dawkowanym talidomidem (cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. lub 625 mg/m<sup>2</sup> p.o. dz. 1, talidomid 100 mg/d, *a la longue*, deksametazon 20 mg/d p.o. dz. 1–4 i 8–11; cykle 28 dni).

Wszyscy chorzy otrzymywali profilaktykę przeciwzakrzepową małą dawką aspiryny (75 mg/d). Leczenie kontynuowano do uzyskania co najmniej częściowej remisji i konsolidacji wysokodawkowym melfalanem i ASCT (3–9 cykli) lub do progresji. Wyniki leczenia były oceniane wg zmodyfikowanych kryteriów EBMT co 3 cykle i 6 tygodni po ostatnim cyklu, po czym oceny dokonywano co 3 miesiące.

W okresie od lutego 2006 r. do kwietnia 2008 r. objęto leczeniem w 6 ośrodkach PGSz kohortę 132 chorych w wieku 23–83 lat (mediana 57,5), uzyskując odpowiedź na leczenie u 73,5% chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem, 64,7% chorych z nawrotem i 49% chorych z opornością na leczenie klasyczną chemioterapią w co najmniej 1 linii. Rozkład odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli I.

Czas do progresji TTP wykazywał istotną zależność od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i o ile chorzy odpowiadający na leczenie mieli prawdopodobieństwo przeżycia 22 miesiące do progresji (mediana TTP nie osiągnięta), o tyle chorzy nieodpowiadający na leczenie z SD i PD mieli znacznie krótszy TTP (odpowiednio 13 mies.  $p < 0,05$  oraz 6 mies.  $p < 0,00001$ ). Przeżycie do progresji było również istotnie zróżnicowane pomiędzy grupami chorych i o ile mediana TTP chorych nowo zdiagnozowanych wynosiła 22,2 mies., o tyle w przypadku oporności wynosiła 15,2 mies. ( $p < 0,02$ ), a w nawrocie tylko 10 mies. ( $p < 0,03$ ). Szczególnie interesującą obserwacją jest fakt, że TTP chorych nieleczonych uprzednio i leczonych tylko jedną linią chemioterapii nie wykazywało istotnych różnic, podczas gdy było znacznie gorsze u chorych po co najmniej 2 liniach klasycznej chemioterapii ( $p < 0,007$ ).

Przeżycie wolne od zdarzeń EFS wykazywało podobne zależności jak TTP w odniesieniu do znaczenia odpowiedzi na leczenie oraz wpływu liczby linii przebytej terapii na przeżycie.

W porównaniu grup wykazano, że zarówno chorzy nowo zdiagnozowani, jak i oporni na chemioterapię, mają podobnie wysokie prawdopodobieństwo przeżycia 20 miesięcy (72,9%, mediana OS nie osiągnięta; n.s.), natomiast chorzy z nawrotem mają tylko 50,7% szans na przeżycie 20 miesięcy (mediana OS 17 mies.;  $p < 0,005$ ).

W okresie obserwacji po leczeniu CTD (4–30 mies., mediana 13) 30,3% chorych otrzymało konsolidację wysokodawkowym melfalanem z SCT, 32,6% było podtrzymywanych talidomidem, a pozostali kontynuowali chemioterapię w innych układach (Tab. II).

Uzyskane wyniki potwierdziły, że CTD z niskodawkowanym talidomidem jest dobrze tolerowanym schematem

**Tabela I – Odpowiedź na leczenie CTD [8]**  
**Table I – Response rate to CTD treatment [8]**

Odpowiedź	Nowo rozpoznany MM n = 64	Oporny na leczenie MM n = 51	Nawrotowy MM n = 17	Razem n = 132
CR+nCR+PR	47 (73,5%)	25 (49,0%)	11 (64,7%)	83 (62,9%)
CR	6 (9,4%)	2 (3,9%)	1 (5,9%)	9 (6,8%)
nCR	17 (26,6%)	7 (13,7%)	5 (29,4%)	29 (22,0%)
PR	24 (37,5%)	16 (31,4%)	5 (29,4%)	45 (34,1%)
SD	5 (7,8%)	16 (31,4%)	1 (5,9%)	22 (16,7%)
PD	12 (18,7%)	10 (19,6%)	5 (29,4%)	27 (20,4%)

**Tabela II – Działania niepożądane III-IV st. wg WHO obserwowane w czasie leczenia CTD**  
**Table II – The adverse events of grade III-IV according to WHO classification after CTD treatment**

Działania niepożądane III-IV st.	n = 10 (7,6%)
Polineuropatia	4 (3,0%)
DVT	2 (1,5%)
Zator płuc	1 (0,8%)
Udar mózgu	1 (0,8%)
Leukopenia	1 (0,8%)
Senność	1 (0,8%)

leczenia doustnego, o znaczącej skuteczności zarówno u chorych z nowo zdiagnozowanym, jak i opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, przeznaczonym do rutynowego stosowania w warunkach ambulatoryjnych, co znalazło odzwierciedlenie w kolejnych edycjach Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej [9-11].

#### Oparty na bortezomibie schemat leczenia szpiczka plazmocytoowego opornego i nawrotowego

Nawrotowy lub oporny szpiczak plazmocytowy cechuje się ewolucją klonalną oraz selekcją klonów przyspieszaną pod wpływem leczenia. Zastosowanie z chwilą utraty odpowiedzi na uprzednie leczenie terapii opartej na lekach nowej generacji jest w ostatnich latach podstawową metodą leczenia tej niezwykle trudnej grupy chorych. Jednym z najważniejszych leków w tej kategorii jest bortezomib, który w badaniach klinicznych zastosowany w monoterapii lub z deksametazonem pozwalał na uzyskanie odsetka całkowitych odpowiedzi (ORR) rzędu 38-50% i całkowitego przeżycia (OS) 60 miesięcy [12-14]. Połączenie bortezomibu z innymi lekami wykazuje jeszcze wyższą skuteczność z odsetkiem całkowitych odpowiedzi 43-85% w tym do 54% całkowitych remisji przy toksyczności akceptowalnej nawet dla starszych chorych [15, 16].

W związku z dostępnością leczenia bortezomibem dla chorych w Polsce, z inicjatywy Polskiej Grupy Szpiczakowej od lutego 2008 do kwietnia 2013 w 17 ośrodkach zbierano retrospektywnie obserwacyjne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bortezomibem chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym w rutynowej praktyce klinicznej. Wyniki z obserwacji poczynionych przez PGŚz opublikowano w 2014 roku w czasopiśmie „Leukemia Research” pod oryginalnym tytułem *Case-adjusted bortezomib-based strategy in routine therapy of relapsed/refractory multiple myeloma shown to be highly effective – a report by Polish Myeloma Study Group* [17], a materiał zebrany w ramach współpracy prezentuje obserwacje jednej z największych na świecie kohort chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem leczonych bortezomibem.

Celem pracy była ocena odpowiedzi, przeżycia i toksyczności schematów terapeutycznych opartych na bortezomibie w rutynowym leczeniu chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem. Bortezomib stosowano głównie w ramach programu lekowego NFZ, w bolusie dożylnym w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 4., 8., 11. przez co najmniej cztery 28-dniowe cykle, w monoterapii lub z lekami immunomodulującymi,

cytostatykami antracyklinowymi, alkilującymi oraz kortykosteroidami. Chorzy odpowiadający na leczenie mogli otrzymać konsolidację wysokodawkowym melfalanem z ASCT albo kontynuować leczenie do 6 cykli w przypadku osiągnięcia CR lub do 8 cykli w przypadku odpowiedzi <CR. Układ chemioterapii z bortezomibem był wybierany w zależności od stanu chorego i zgodnie z doświadczeniem ośrodka leczącego w celu zbilansowania skuteczności przeciwnowotworowej i ryzyka toksyczności leczenia. Zalecanym przez PGŚz układem chemioterapii był schemat PAD (44% chorych), monoterapię bortezomibem otrzymało 5,7% chorych, bortezomib + kortykosteroidy 29,5%, bortezomib + talidomid i deksametazon 12,9%, bortezomib + lek alkilujący i deksametazon 7,6%.

Badaniem objęto kohortę 708 chorych w wieku 33-87 lat (mediana 60), w tym ze szpiczakiem opornym było 54,9% i szpiczakiem nawrotowym 45,1%. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 16 miesięcy (2-238), a mediana obserwacji 14 mies. 82,1% chorych było uprzednio leczonych talidomidem, a 16,1% było po wysokodawkowej chemioterapii z ASCT.

Przeżycie chorych leczonych bortezomibem poddano szczegółowej analizie obejmującej przeżycie wolne od progresji PFS, całkowite przeżycie OS oraz przeprowadzono ocenę czynników rokowniczych wpływających na PFS i OS (Tab. III).

Mediana przeżycia wolnego od progresji PFS w całej grupie wyniosła 14 miesięcy, chorzy odpowiadający na leczenie osiągnęli istotnie dłuższe przeżycie bez progresji w stosunku do chorych nieodpowiadających (mediana 18 vs 6 mies.,  $p=0,000001$ ), a głębokość odpowiedzi w istotny sposób wiązała się z dłuższym PFS (mediana CR 22 mies. vs VGPR 16 mies.  $p < 0,01$ ; vs PR 15 mies.  $p < 0,001$ ; CR/VGPR/PR vs SD 8 mies./PD 4 mies.  $p=0,000001$ ). Stwierdzono, że pośród wielu analizowanych czynników ryzyka PFS negatywną wartość rokowniczą mają bardziej zaawansowany wiek, płeć męska, przebyte leczenie talidomidem, nawrotowa postać choroby i niższe stężenie hemoglobiny przed leczeniem.

Mediana całkowitego przeżycia OS w ocenianej kohorcie wynosiła 57 miesięcy. Czynniki związane z ponad 60-procentowym prawdopodobieństwem 4-letniego przeżycia

**Tabela III – Odpowiedź na leczenie z bortezomibem w zależności od stanu choroby [17]**  
**Table III – Response rate of bortezomib-based treatment according to disease status [17]**

Odpowiedź	Szpiczak oporny		Szpiczak nawrotowy	
	n = 389	%	n = 319	%
ORR (CR+VGPR+PR)	264	67,9	223	69,9
CR	95	24,4	71	22,2
VGPR	76	19,5	66	20,7
PR	93	23,9	86	27,0
SD	53	13,6	42	13,2
PD	52	13,4	41	12,8
Nie oceniono	20	5,1	13	4,1

były niższe stadia zaawansowania klinicznego I-II wg ISS czy kryteriów Duriego i Salmona ( $p < 0,005$ ) oraz brak upośledzenia funkcji nerek wg kryteriów Duriego i Salmona przy rozpoznaniu ( $p < 0,001$ ). Negatywnym czynnikiem wpływającym na OS okazało się przebyte leczenie talidomidem związane z niższym prawdopodobieństwem przeżycia 4 lat (51,9% vs 71,2%,  $p < 0,001$ ), podczas gdy liczba przebytych linii leczenia czy stan po ASCT nie miały znaczenia. Podobnie jak w przypadku PFS jakość odpowiedzi na leczenie przekładała się znacząco na prawdopodobieństwo przeżycia 4 lat, wynosząc odpowiednio dla CR 75,5% vs VGPR 64,3% i PR 61,6% ( $p < 0,05$ ), podczas gdy chorzy z odpowiedzią nieoptymalną mieli szanse przeżycia 4 lat zaledwie 33,3% dla SD i 25,3% dla PD ( $p < 0,005$  vs CR/PR/VGPR). Chorzy odpowiadający na leczenie i poddani konsolidacji wysokodawkowym melfalanem z ASCT mieli wysokie prawdopodobieństwo przeżycia 4 lat wynoszące 70,5% (mediana OS nie osiągnięta) w stosunku do chorych bez konsolidacji mających szanse przeżycia 4 lat 28,9% przy medianie przeżycia 26 miesięcy ( $p < 0,000001$ ). Metodą analizy wieloczynnikowej zidentyfikowano szereg negatywnych czynników rokowniczych dla całkowitego przeżycia: płeć męska, stadium ISS 3 przy rozpoznaniu, przebyte leczenie talidomidem oraz niższe stężenie hemoglobiny przed leczeniem bortezomibem.

Ważnym elementem przeprowadzonej analizy była ocena toksyczności prowadzonego leczenia. Pomimo że obserwowaną grupę tworzyły osoby starsze, z aktywnym nowotworem i dominowali w niej chorzy po leczeniu talidomidem, to w większości przypadków leczenie bortezomibem było dobrze tolerowane, a ciężkie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia zgłoszono u 35,9%, z czego prawie połowa była odwracalna po czasowym odroczeniu leczenia, dostosowaniu dawki lub rezygnacji z leku innego niż bortezomib. Zestawienie zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli IV.

Obserwacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bortezomibem poczynione w ośrodkach Polskiej Grupy Szpiczakowej są zbieżne z wynikami badań klinicznych z okresu 10 lat od wprowadzenia leku do terapii szpiczaka [18].

Wnioski z pracy wskazują, że leczenie oparte na bortezomibie, dostosowane do stanu chorego z nawrotowym/opornym szpiczakiem, jest skuteczną taktyką w codziennej praktyce lekarskiej, zapewniającą bezpieczeństwo terapii przy zachowaniu wysokiego odsetka odpowiedzi i wydłużonym przeżyciu chorych.

## Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lenalidomidem chorych na szpiczaka w Polsce

Lenalidomid (len) jest pochodną talidomidu i należy do grupy leków immunomodulujących. Wykazuje podwójny mechanizm działania: przeciwnowotworowy, mający na celu uśmiercenie komórek szpiczaka i immunomodulacyjny, wpływający na niszczenie komórek nowotworowych i utrzymanie remisji choroby przez układ odpornościowy [19]. W porównaniu z talidomidem len ma silniejsze działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące, ale słabszą aktywność antyangiogenną. Dodanie deksametazonu (dx) wzmacnia antyproliferacyjny efekt len, ale osłabia jego właściwości immunomodulacyjne [20].

Głównym celem badania w ramach PGSz było określenie skuteczności i tolerancji leczenia szpiczaka opornego lub nawrotowego oraz pacjentów ze stabilną fazą choroby kontynuujących terapię len, u których w wyniku wcześniej zastosowanych leków wystąpiła polineuropatia (PN).

Wieloośrodkowe badanie przeprowadzono pomiędzy czerwcem 2010 a czerwcem 2013 roku [21]. Okres obserwacji wynosił od 2 do 30 mies., średnio 8 miesięcy.

Do badania włączono 306 chorych powyżej 18 roku życia, 153 kobiety i 153 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 60,5 roku (26–89 lat). Czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia len wynosił średnio 47 miesięcy (od 1 do 230 mies.). U 115 pacjentów (38,8%) rozpoznano szpiczaka opornego, u 135 (44,1%) nawrót choroby, a 56 pacjentów (18,3%) ze stabilizacją choroby otrzymało len jako kontynuację leczenia. U 23 chorych stwierdzono niewydolność nerek. Przed terapią len u 96 chorych (31,4%) zastosowano 1–2 linii leczenia, u 169 (55,2%) 3–5 linii, a u 41 (13,4%) chorych 6 i więcej linii. Łącznie 94% chorych było leczonych talidomidem, a u 28% zastosowano talidomid i bortezomib.

U 284 chorych (92,8%) zastosowano schemat len+dx, zawierający len w dawce 25 mg w dniach 1–21 doustnie. U pozostałych 22 pacjentów (7,2%) len podawano w dawce zredukowanej, tj. 15 mg, 10 mg i <10 mg odpowiednio u 14, 3 i 5 osób. Dx był podawany doustnie w dawce 20 mg/dziennie w dniach 1–4 i 8–11. Cykle leczenia len-dx powtarzano co 28 dni do stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia działań niepożądanych lub przeprowadzenia megachemioterapii. Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg jako profilaktykę zakrzepicy żył głębokich.

Odsetek odpowiedzi ogółem (ORR) w całej grupie badanych wynosił 75,5%, w tym 12,4% chorych osiągnęło CR lub sCR. ORR był największy w grupie pacjentów ze stabilną chorobą, kontynuujących terapię – wynosił 89,3% i był istotnie większy niż w grupie szpiczaków opornych ( $p = 0,0033$ ) oraz nawrotowych ( $p = 0,032$ ). Odsetek odpowiedzi w grupie A i B był porównywalny, wynosił odpowiednio 68,7% i 75,6%.

Mediana TTP dla całej analizowanej grupy wynosiła 20 miesięcy, w grupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CR, VGPR, PR), była istotnie dłuższa niż u pacjentów bez odpowiedzi: 36,6 vs 8 mies. ( $p = 0,00001$ ). Głębokość odpowiedzi miała wpływ na długość median TTP: mediana TTP u chorych z CR i VGPR po 5 latach nie została osiągnięta, w grupie chorych, którzy uzyskali PR, wynosiła

**Tabela IV – Ocena toksyczności leczenia układami opartymi na bortezomibie [17]**

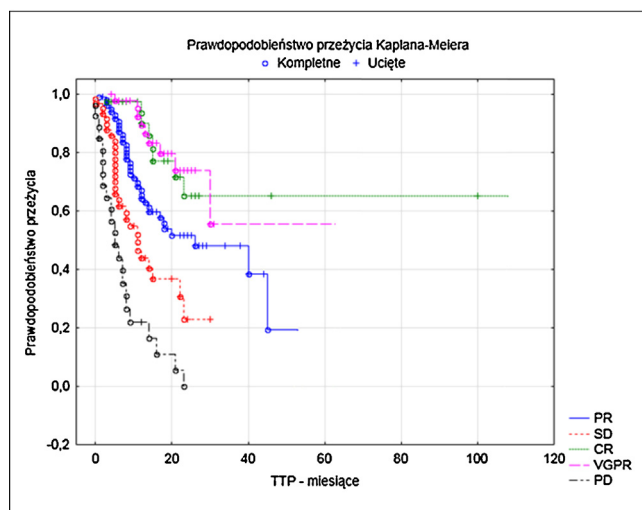
**Table IV – Toxicity of bortezomib-based therapies [17]**

Zdarzenia niepożądane	Stopień I-II	Stopień III-IV	Zgony
Neuropatia, n (%)	311 (43,9)	118 (16,7)	0 (0,0)
Neutropenia, n (%)	139 (19,6)	65 (9,2)	0 (0,0)
Trombocytopenia, n (%)	141 (19,9)	60 (8,5)	0 (0,0)
Zakażenia, n (%)	118 (16,7)	46 (6,5)	7 (1,0)
Niedokrwistość, n (%)	120 (16,9)	22 (3,1)	0 (0,0)
Przewód pokarmowy, n (%)	39 (5,5)	14 (2,0)	1 (0,1)
Układ krążenia, n (%)	33 (4,7)	15 (2,1)	2 (0,3)
Inne, n (%)	54 (7,6)	23 (3,3)	3 (0,4)

28 miesięcy,  $p = 0,001$ , a u chorych ze stabilizacją i progresją odpowiednio 10 i 6 miesięcy ( $p = 0,00001$ ) (Ryc. 1).

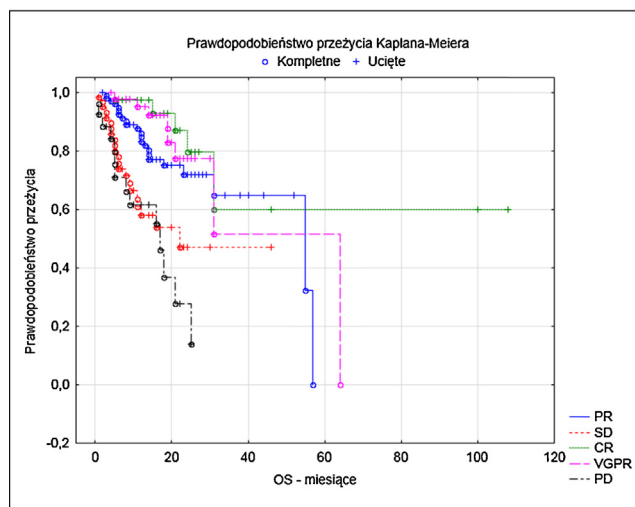
Mediana OS dla całej analizowanej grupy wynosiła 33,3 mies. W grupie chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie len-dx (CR, VGPR, PR), mediana OS wynosiła 53,3 mies. i była istotnie większa ( $p < 0,000001$ ) niż w grupie chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi (mediana 17,3 mies.). Mediana OS u chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję po 5 latach, nie została osiągnięta, w grupie chorych, którzy uzyskali VGPR i PR, wynosiła odpowiednio 32 i 41 mies. ( $p = 0,06$ ), a u chorych ze stabilizacją i progresją odpowiednio 19 i 16 mies. ( $p = 0,00006$ ) (Ryc. 2). Wykazano, że mediana OS w grupie szpiczaków opornych była najmniejsza, wynosiła 23,6 mies. – była istotnie mniejsza niż u chorych z nawrotem (mediana 31 mies.;  $p = 0,001$ ). Mediana OS w obu tych grupach była istotnie mniejsza ( $p = 0,00079$ ) niż całkowity czas przeżycia pacjentów kontynuujących leczenie (w tej grupie nie osiągnięto mediany, prawdopodobieństwo przeżycia 36 miesięcy wynosiło 70,75%) (Ryc. 2).

Działania niepożądane wystąpiły u 224 (73,2%) chorych leczonych len. Najczęstszym z nich była toksyczność hematologiczna, którą odnotowano u 158 (51,6%) chorych. Neutropenia wystąpiła u 84 (27,4%) chorych, w tym 3. i 4. stopnia u 24 (7,8%). Niedokrwistość i małopłytkowość obserwowano odpowiednio u 41 (13,3%) i 33 (10,7%) chorych. Toksyczność hematologiczna najczęściej występowała po 2-3 cyklu leczenia, neutropenia istotnie częściej ( $p < 0,05$ ) po 6 cyklach. W przebiegu neutropenii obserwowano infekcje, łącznie wystąpiły u 27 (8,8%) chorych, w tym u 10 (3,2%) osiągnęły 3. lub 4. stopień toksyczności. Powikłania zakrzepowo-zatorowe, mimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej, stwierdzono u 16 (5,2%) pacjentów, w tym u 3 chorych wystąpiła zatorowość płucna. U 6 (1,8%) pacjentów wystąpiły powikłania sercowo-naczyniowe, w tym u 2 osób zaburzenia rytmu serca.



**Ryc. 1 – Wpływ głębokości odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych lenalidomidem na TTP wyznaczony przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera**

**Fig. 1 – Impact of response quality to lenalidomide treatment on TTP**



**Ryc. 2 – Wpływ głębokości odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych lenalidomidem na przeżywalność ogółem wyznaczony przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera**

**Fig. 2 – Impact of response quality to lenalidomide treatment on overall survival**

W czasie trwania badania zmarło 76 osób (39 trakcie leczenia len i 37 w czasie obserwacji). Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby, łącznie zmarli z tego powodu 43 osoby, w tym jeden chory z guzem szpiczakowym mózgu. Na uwagę zasługuje fakt, że u 6 chorych przyczyną zgonu było nagle zatrzymanie krążenia, u 3 udokumentowano zatorowość płucną, a u jednego tamponadę serca. Powikłania infekcyjne i/lub wstrząs septyczny, które wystąpiły w przebiegu agranulocytozy, były trzecią w kolejności przyczyną zgonów.

Nasze badania wykazały, że len jest skutecznym i bezpiecznym lekiem dla chorych na szpiczaka zarówno opornego na leczenie, jak i w nawrocie choroby. Odsetek odpowiedzi ogółem w czasie całej obserwacji wynosił 75,5%, i był porównywalny do wartości uzyskanych przez grupę grecką i niemiecką: odpowiednio 73% i 77,4% [22, 23]. Trzeba jednak zauważyć, w grupie niemieckiej stosowano len-dx z dokсорubicyną. Odsetek odpowiedzi ogółem zwiększał się w czasie trwania leczenia: po 2, 4 i 6 cyklach wynosił odpowiednio 51%, 64% i 68%, co oznacza, że część chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem osiąga odpowiedź na leczenie dopiero po kilku miesiącach terapii len. Odsetki odpowiedzi całkowitych w grupie polskiej, niemieckiej i hiszpańskiej były porównywalne i wynosiły odpowiednio 12,4%, 15% i 14,6% [24, 25]. Wyniki te należy uznać za satysfakcjonujące, tym bardziej że do leczenia zostali zakwalifikowani intensywnie leżeni chorzy, w tym pacjenci po megachemioterapii (60% chorych z nawrotem), leżeni talidomidem (94%) oraz talidomidem i bortezomibem.

Mediana czasu do progresji choroby dla całej grupy wynosiła 20 mies. i była większa niż w grupie analizowanej przez Dimopoulosa i wsp., w której wynosiła 13,4 mies.

Podobnie mediana OS w badanej grupie wynosił 33 mies., w grupie Dimopoulosa natomiast 29,6 mies. [26]. Czas przeżycia chorych hiszpańskich był prawie o połowę krótszy niż naszych pacjentów, ale jak autorzy podkreślili, pacjenci hiszpańscy byli w bardzo zaawansowanym stadium choroby, w którym zwykle kwalifikuje się chorych do leczenia objawowego [25]. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie skutkowało istotnie dłuższym czasem do progresji choroby i istotnie dłuższym czasem przeżycia (mediana odpowiednio 36,6 i 53 mies.) niż w przypadku chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (mediana 8 i 17 miesięcy). Zwraca uwagę fakt, że OS był najmniejszy u chorych ze szpiczakiem opornym, a więc w grupie, w której odsetek odpowiedzi ogółem był najmniejszy.

### Zaburzenia cytogenetyczne

Wprowadzenie nowych metod leczenia, takich jak środki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid) czy inhibitorów proteasomu (bortezomib), istotnie wydłużyło przeżycie pacjentów zarówno z nowo rozpoznany, jak i opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM). Jednakże przebieg choroby wykazuje dużą niejednorodność i czas przeżycia u poszczególnych pacjentów różni się znacznie, wahając się od kilku miesięcy do wielu lat. Znane od dłuższego czasu czynniki prognostyczne, takie jak poziom  $\beta_2$ -mikroglobuliny, dehydrogenazy mleczanowej, hemoglobiny czy stadium według ISS (*International Scoring System*) lub wg kryteriów Duriego i Salmona, są bardzo przydatne w prognozowaniu wyników leczenia pacjentów, ale nie w pełni wyjaśniają dużą różnorodność przebiegu choroby. W związku z tym poszukuje się nowych czynników prognostycznych, które pozwoliłyby na wybór optymalnego sposobu leczenia oraz przewidzenie długoterminowego wyniku leczenia i przeżycia.

Nieprawidłowości cytogenetyczne są uważane za najważniejsze nowe czynniki prognostyczne u chorych z MM. Aberracje chromosomalne występują u około 80–85% pacjentów, a niektóre z nich mają dobrze udokumentowane znaczenie prognostyczne. Najważniejsze aberracje chromosomowe związane z niekorzystnymi wynikami leczenia i krótszym przeżyciem to są genotyp hipodiploidalny, translokacje z udziałem genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH) zlokalizowanego w chromosomie 14q32, del(17p13), amp(1q21) i del(13q14). Negatywny wpływ del17p13 [26] i del13q14 [27] na przeżycie wykazano w wielu badaniach. Spośród translokacji z udziałem genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin w świetle większości badań t(4,14)(p16;q32) i t(14;16)(q32;q23) wydają się mieć najbardziej niekorzystne znaczenie rokownicze [28]. Nieprawidłowości chromosomu 1, przede wszystkim amp(1q21), są zwykle uważane za ważne niekorzystne czynniki prognostyczne, a ich obecność jest związana z niekorzystnym przebiegiem choroby i krótszym czasem przeżycia, chociaż często współistnieją z innymi zmianami genetycznymi i nie we wszystkich badaniach wykazano, że są niezależnymi czynnikami rokowniczymi. Wykazano także, że współistnienie dwóch lub więcej zmian cytogenetycznych dodatkowo może pogarszać rokowanie i na tej podstawie został opracowany model prognostyczny dzielący chorych na trzy grupy rokownicze:

z rokowaniem korzystnym, zdefiniowanym jako brak aberracji genetycznych, z ryzykiem pośrednim w przypadku obecności jednej aberracji i z ryzykiem wysokim z obecnością dwóch lub więcej niekorzystnych aberracji [29].

Dzięki współpracy niektórych ośrodków zaangażowanych w prace Polskiej Grupy Szpiczakowej i Czeskiej Grupy Szpiczakowej kierowanej przez prof. Romana Hajka rozpoczęto wykonywanie badań cytogenetycznych u polskich chorych z nowo rozpoznany MM. Efektem było kilka analiz, których celem było określenie wartości prognostycznej czterech zaburzeń cytogenetycznych: amp(1q21), del(17p13), del(13q14) i t(4,14)(p16;q32) wykrywanych metodą cFISH, przede wszystkim w odniesieniu do odpowiedzi po leczeniu pierwszoliniowym, czasu przeżycia wolnego od objawów progresji choroby (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS). Koncentrowały się one głównie na znaczeniu prognostycznym amp(1q21) ze względu na niejednoznaczne wyniki badań dotyczących tej aberracji. Nieprawidłowości chromosomu 1 są zwykle uważane za jedne z głównych czynników prognostycznych w MM, a ich obecność jest związana z niekorzystnym przebiegiem choroby oraz krótszym czasem przeżycia. Niekorzystny wpływ amp(1q21) na rokowanie u pacjentów z MM został potwierdzony przez wielu autorów, zarówno z nowo rozpoznaną chorobą, jak i u chorych z opornym lub nawrotowym MM i otrzymujących wysokodawkową chemioterapię z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (HDT/ASCT). Amp(1q21) była przy tym wskazywana jako czynnik ryzyka niezależny od innych zaburzeń. Równocześnie istnieją badania, w których nie potwierdzono, że amp(1q21) jest niezależnym czynnikiem ryzyka. Ta rozbieżność może wynikać, między innymi, z częstej obecności licznych anomalii cytogenetycznych wykrywanych u chorych z MM i częstego współistnienia amp(1q21) z innymi zmianami wysokiego ryzyka. Aberracje chromosomu 1 okazały się być często związane z del(13q14), del(17p14) i translokacjami udziałem genu IgH. Odzwierciedleniem opisanych rozbieżności jest różne traktowanie obecności amp(1q21) przez zalecenia grup badawczych, z których jedne zaliczają tę zmianę do istotnych negatywnych czynników prognostycznych, a inne nie.

Pierwszą wstępną analizę własnego materiału przeprowadzono w grupie 79 pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy otrzymywali w leczeniu pierwszej linii schematy oparte na talidomidzie: CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; 75% chorych) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid; 25% chorych). Część pacjentów leczonych według schematu CTD po uzyskaniu remisji była następnie kwalifikowana do HDT/ASCT (35% chorych). Amp(1q21) została stwierdzona u 49% chorych, del(13q14) u 48% chorych, t(4;14)(p16;q32) u 20% chorych i del(17p13) u 16% chorych. Obecność amp(1q21) korelowała z del(13q14) i t(4;14). Obecność amp(1q21) wiązała się z istotnie gorszym rokowaniem: mediana PFS wynosiła 32,3 miesiąca u chorych bez amp(1q21) i 14,4 miesiąca u pacjentów z obecnością tej zmiany ( $p = 0,049$ ); mediany OS wynosiły odpowiednio 40,0 i 26,2 miesiąca ( $p = 0,027$ ). Współistnienie dodatkowych aberracji dodatkowo pogarszało rokowanie u chorych, u których wykrywano amp(1q21): del(13q14) powodowała istotne skrócenie PFS (mediana 22,8 vs 8,5 miesiąca,  $p = 0,018$ ) i OS (mediana nie osiągnięta vs 27 miesięcy,

$p = 0,033$ ), del(17p13) powodowała skrócenie OS (mediana 27,6 vs 11,5 miesiąca,  $p = 0,048$ ), a t(4;14)(p16;q32) skrócenie OS (mediana nie osiągnięta vs 18,9 miesiąca,  $p = 0,012$ ). Istotną obserwacją było stwierdzenie braku różnic w rokowaniu pomiędzy chorymi z izolowaną amp(1q21) i bez żadnych zmian cytogenetycznych (mediana PFS nie osiągnięta vs 22,7 miesiąca,  $p > 0,05$ ; mediana OS nie osiągnięta w obu grupach,  $p > 0,05$ ). Dopiero obecność dodatkowych zmian powodowała pogorszenie rokowania i skrócenie przeżycia (mediana PFS 8,5 miesiąca, mediana OS 16,7 miesiąca) [30].

Wyniki te zostały potwierdzone w kolejnej analizie, która obejmowała nieco większą grupę 84 chorych i została dokonana po dłuższym czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 15 miesięcy. Ponownie stwierdzono, że obecność dodatkowych aberracji istotnie pogarszała rokowanie u pacjentów z amp(1q21). Mediana PFS nie została osiągnięta u chorych bez zaburzeń cytogenetycznych, wyniosła 23,5 miesiąca u chorych z izolowaną amp(1q21) oraz 8,5 miesiąca u chorych z amp(1q21) i dodatkowymi nieprawidłowościami. Mediana OS nie została osiągnięta w dwóch pierwszych z wymienionych grup oraz wyniosła 16,4 miesiąca w ostatniej grupie [31]. Wyniki obu analiz wyraźnie pokazują, że pacjenci z amp(1q21) i towarzyszącymi innymi nieprawidłowościami genetycznymi mają znamienne gorsze rokowanie niż chorzy z izolowaną amp(1q21). Wydaje się także, że schematy terapeutyczne oparte na talidomidzie nie są w stanie przełamać negatywnego rokowania w tej ostatniej grupie chorych i dlatego nie powinny być w niej zalecane.

Po dalszym wydłużeniu czasu obserwacji i powiększeniu grupy pacjentów do 104 chorych dokładniej zbadano wartość prognostyczną amp(1q21) w połączeniu z innymi zaburzeniami u nowo zdiagnozowanych chorych. Amp(1q21) wykryto u 47,1% pacjentów i u 25,0% pacjentów była ona połączona z del(13q14), u 6,7% z del(17p13) i u 14,4% z t(4;14)(p16;q32). Odsetek odpowiedzi na leczenie pierwszej linii był znacznie lepszy u chorych bez amp(1q21) niż z obecnością tej zmiany (odpowiednio 74,5% vs 55,1%,  $p = 0,025$ ; w tym odpowiedź całkowita 18,2% vs 4,1%,  $p = 0,024$ ). Mediana PFS wyniosła 33,9 miesiąca u pacjentów bez amp(1q21) i 10,3 miesiąca u chorych z obecnością tej aberracji ( $p = 0,002$ ). Wykrycie dodatkowych zaburzeń istotnie wpływało na PFS w porównaniu z pacjentami z izolowaną amp(1q21): współistnienie del(13q14) powodowało skrócenie mediany PFS z 29,0 do 7,8 miesiąca ( $p = 0,024$ ), a del(17p13) z 24,9 do

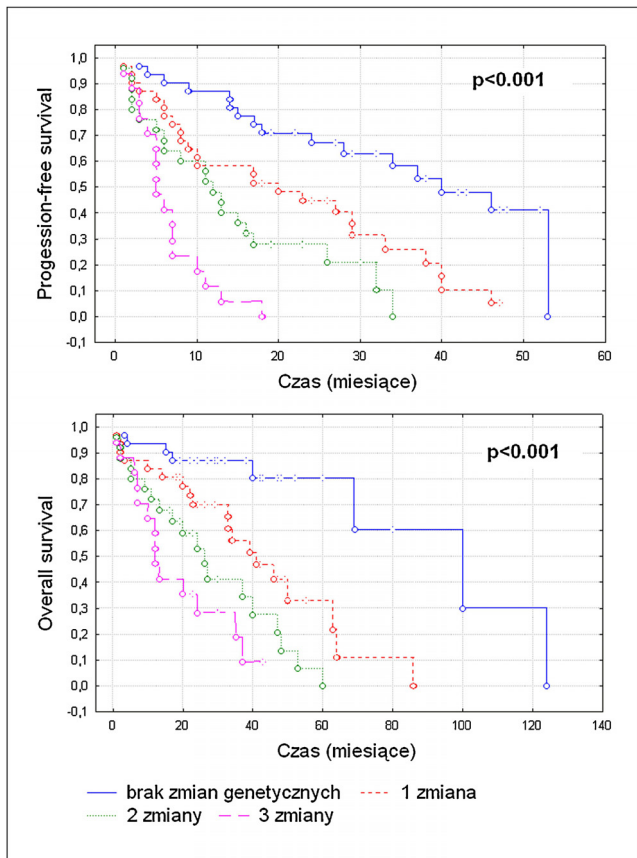
zaledwie 4,0 miesiąca ( $p = 0,034$ ). Obecność amp(1q21) wiązała się także z istotnie krótszym OS (mediana 26,6 vs 62,4 miesiąca,  $p = 0,018$ ). Podobnie jak w przypadku PFS, obecność dodatkowych nieprawidłowości genetycznych znacząco skracala także medianę OS: współistnienie del(13q14) z 58,4 do 18,9 miesiąca ( $p = 0,004$ ), a współistnienie del(17p13) z 46,5 do 12 miesięcy ( $p = 0,036$ ). W analizie wieloczynnikowej amp(1q21), del(13q14) i del(17p13) okazały się być niezależnymi czynnikami prognostycznymi związanymi z krótszym PFS i OS. Wyniki opisanej analizy pokazały, że obecność amp(1q21) wiązała się ze złym rokowaniem, a współistniejące zaburzenia cytogenetyczne powodowały dodatkowe skrócenie PFS i OS [32].

W kolejnej analizie ponownie oceniano wartość prognostyczną t(4,14)(p16;q32), amp(1q21), del(17p13) i del(13q14), jednakże tym razem głównym celem badania była ocena wpływu liczby zmian cytogenetycznych na odległe wyniki leczenia. Grupę badaną stanowiło 128 pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM leczonych jednym z dwóch schematów opartych na talidomidzie, CTD (96 chorych) lub MPT (32 chorych). Chorzy z grupy CTD, którzy uzyskali odpowiedź na terapię, byli następnie kierowani do wysokodawkowej chemioterapii melfalanem z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (65 chorych). Częstość występowania t(4,14)(p16;q32) wyniosła 20%, amp(1q21) 45%, del(17p13) 17% i del(13q14) 44%. Zaobserwowano przy tym częste współistnienie badanych zmian: jedynie 30% pacjentów miało 1 zmianę cytogenetyczną, a u 40% wykryto więcej aberracji (24% chorych 2, 16% chorych 3 lub więcej nieprawidłowości). U 30% chorych nie wykryto żadnej z badanych aberracji. W analizie jednoczynnikowej obecność wszystkich badanych nieprawidłowości wiązała się z istotnym skróceniem PFS i OS, szczegółowe wyniki podano w tabeli V. Analiza wieloczynnikowa została przeprowadzona dla sześciu zmiennych: wiek, wykonanie HDT/ASCT, obecność czterech badanych zmian genetycznych. Potwierdzono, że amp(1q21), del(17p13) i del(13q14) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi związanymi z krótszym PFS (odpowiednio  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,042$ ) i OS (odpowiednio  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,007$ ); natomiast wykonanie HDT/ASCT wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS ( $p < 0,001$ ) i OS ( $p < 0,001$ ). Najbardziej cenną obserwacją było stwierdzenie istotnego statystycznie związku pomiędzy liczbą wykrytych nieprawidłowości cytogenetycznych a PFS i OS. Mediana PFS wyniosła 38,9 miesiąca u chorych bez zmian, 18,4 miesiąca u pacjentów z 1 zmianą, 11,5 miesiąca

**Tabela V – Wpływ zaburzeń cytogenetycznych na PFS i OS u chorych z nowo rozpoznanyim szpiczakiem plazmocytowym**  
**Table V – Impact of cytogenetic abnormalities on PFS and OS in newly diagnosed MM patients**

Zmiana cytogenetyczna	Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			Czas całkowitego przeżycia (OS)		
	Zmiana obecna mediana (miesiące)	Zmiana nieobecna mediana (miesiące)	P	Zmiana obecna mediana (miesiące)	Zmiana nieobecna mediana (miesiące)	P
amp(1q21)	8,0	29,0	$p < 0,001$	24,0	55,3	$p < 0,001$
t(4,14)(p16;q32)	7,0	18,9	$p = 0,003$	23,6	44,3	$p = 0,026$
del(17p13)	5,5	17,0	$p = 0,048$	12,0	45,0	$p = 0,016$
del(13q14)	8,0	28,0	$p = 0,003$	23,8	52,9	$p < 0,001$





**Ryc. 3 – Przeżycie chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytozym w zależności od liczby niekorzystnych zmian cytogenetycznych**

**Fig. 3 – Survival of newly diagnosed MM patients according to numbers of adverse cytogenetic abnormalities**

u pacjentów z 2 zmianami i 5,0 miesiący u pacjentów z obecnością co najmniej 3 nieprawidłowości ( $p < 0,001$ ). Mediana OS wyniosła w opisanych grupach odpowiednio 79,6 miesiąca, 39,6 miesiąca, 25 miesiący i 12 miesiący ( $p < 0,001$ ). Krzywe przeżycia w poszczególnych podgrupach pacjentów przedstawiono na **rycinie 3**. Niekorzystne rokowanie związane z obecnością kilku zmian cytogenetycznych obserwowano również w podgrupie chorych poddanych HDT/ASCT (mediana PFS odpowiednio 46,3 miesiąca, 31,8 miesiąca, 12 miesiący i 5 miesiący,  $p < 0,001$ ; mediana OS odpowiednio 98,6 miesiąca, 39,7 miesiąca, 26,9 miesiąca i 12 miesiący,  $p < 0,001$ ). Uzyskane wyniki badań wykazały, że obecność  $amp(1q21)$ ,  $del(17p13)$  i  $del(13q14)$  związana jest ze znacznym skróceniem PFS i OS u nowo zdiagnozowanych chorych na MM leczonych schematami terapeutycznymi opartymi na talidomidzie. Co istotne, nagromadzenie kilku niekorzystnych zmian cytogenetycznych powoduje dalsze skrócenie przeżycia, a liczba współistniejących aberracji może pozwalać na zdefiniowanie grup ryzyka różniących się w sposób istotny pod względem PFS i OS. Wpływ zmian cytogenetycznych na przeżycia obserwowano także u pacjentów poddanych HDT/ASCT, co sugeruje, że procedura ta nie jest w stanie przełamać złego rokowania

związanego z obecnością zaburzeń cytogenetycznych wysokiego ryzyka [33].

Badania cytogenetyczne są nadal prowadzone w ramach prac Polskiej Grupy Szpiczakowej. Do chwili obecnej (marzec 2015 roku) zgromadzono bazę danych liczącą około 386 chorych. Planowana analiza ze względu na dużą liczbę grupy i stosunkowo długi czas obserwacji powinna dostarczyć ciekawych wniosków i być może wskazówek terapeutycznych.

#### Zaburzenia immunologiczne w szpiczaku plazmocytozym

Szpiczak plazmocytozym jest chorobą immunoproliferacyjną wywodzącą się z limfocytów B, charakteryzuje się niekontrolowaną proliferacją komórek plazmatycznych, której towarzyszą zaburzenia w układzie immunologicznym. Zaburzenia te mają charakter złożony, dotyczą zarówno odpowiedzi swoistej, jak i nieswoistej. Klinicznie, chorzy wykazują zaburzenia odporności, które skutkują zwiększoną częstością powikłań infekcyjnych. Pomimo że szpiczak wywodzi się z linii komórek B, zaburzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej dotyczą zarówno subpopulacji limfocytów B, jak i T, a także innych elementów układu odpornościowego [34, 35]. Biorąc pod uwagę nadrzędne znaczenie limfocytów T w odpowiedzi przeciwnowotworowej, zaburzenia tej populacji komórek mogą mieć istotny udział w patomechanizmie i progresji choroby, z tego względu kluczowa wydaje się być funkcja limfocytów T regulatorowych (Treg). Limfocyty Treg u osób zdrowych stanowią 5–6% populacji limfocytów T [36]. Odgrywają ważną rolę w regulowaniu odpowiedzi immunologicznej, w alergii, w rozwoju nowotworów, w infekcjach i w odpowiedzi potransplantacyjnej. Biorą udział w utrzymaniu tolerancji w stosunku do obcych i własnych antygenów [37]. Biorą udział w regulacji obwodowej tolerancji przez hamowanie komórek NK, limfocytów CD4+, CD8+ oraz komórek dendrytycznych. Odbywa się to przez kontakt międzykomórkowy i wydzielanie cytokin, takich jak: IL-10, TGF  $\beta$  [38, 39]. W badaniach własnych przeprowadzono ocenę odsetka limfocytów regulatorowych o fenotypie CD4+CD25high-FOXP3+ oraz innych subpopulacji limfocytów o funkcjach regulatorowych o fenotypach CD4+CD62L+, CD4+GITR+, CD3+TCR $\gamma\delta$ + u chorych na szpiczaka plazmocytozymowego [40]. W grupie badanej odsetek limfocytów regulatorowych o fenotypie CD4+CD25highFOXP3+ był znacząco większy w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie odsetek limfocytów Treg o fenotypie CD4+CD62L+ był istotnie większy u chorych na szpiczaka niż u osób zdrowych. W kolejnych doświadczeniach określono odsetek limfocytów wykazujących ekspresję GITR wśród limfocytów T CD4+. W grupie badanej obserwowano znacznie większe odsetki limfocytów T GITR+ w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu oceniono także odsetek limfocytów TCR $\gamma\delta$  wśród limfocytów T CD3+. W grupie chorych na szpiczaka zaobserwowano znacznie mniejsze odsetki TCR $\gamma\delta$  w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie nie wykazało zależności między odsetkiem limfocytów Treg a stadium zaawansowania choroby, typem białka monoklonalnego i łańcuchów lekkich. Obserwowano natomiast istotną zależność między odsetkiem limfocytów Trega całkowitym czasem przeżycia, który był

krótszy u pacjentów ze zwiększonym odsetkiem limfocytów Treg. Ocenie poddano także wpływ chemioterapii na odsetek limfocytów Treg i zaobserwowano tendencję do zwiększania odsetka Treg po leczeniu [40].

Duże znaczenie w rozwoju zaburzeń immunologicznych w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego może mieć także ekspresja HLA-G. Częsteczką tą zaliczana jest do nieklasycznych cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej. W ostatnim czasie opisano również populacje limfocytów Treg indukowanych przez HLA-G. W stanie zdrowia ekspresja HLA-G jest ograniczona do komórek trofoblastu, gdzie odpowiada za ochronę częściowo obcego antygenowo płodu przed matczynymi komórkami NK i limfocytami T cytotoksycznymi. Od kilku lat opisuje się zwiększoną ekspresję cząsteczek HLA-G u chorych na nowotwory łagodne, jak rak piersi, rak wątroby czy jelita grubego [41]. Późniejsze obserwacje wykazały podwyższoną ekspresję HLA-G także w nowotworach układu krwiotwórczego [42]. Ocena znaczenia cząsteczki HLA-G w przebiegu nowotworów łagodnych jest dość jednoznaczna, ponieważ zwiększona ekspresja tej cząsteczki wiąże się z gorszym rokowaniem dla chorego [43, 44]. W przypadku nowotworów hematologicznych ten wyłącznie niekorzystny wpływ cząsteczki HLA-G na rokowanie nie jest regułą i w wielu jednostkach chorobowych nie został opisany. We wcześniejszych badaniach własnych oceniano ekspresję rozpuszczalnych izoform HLA-G (sHLA-G) u chorych na szpiczaka ze względu na to, że im właśnie przypisywana jest kluczowa rola w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej u chorych na nowotwory hematologiczne [40]. Badania te wykazały jednak, że zwiększona ekspresja sHLA-G nie wiąże się ze stanem zaawansowania szpiczaka. Wykazano natomiast, że wyższe stężenie sHLA-G obserwuje się w grupie chorych na szpiczaka plazmocytoowego z niewydolnością nerek w porównaniu z chorymi z prawidłową funkcją nerek [45].

Opisywane w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego zaburzenia odporności dotyczą także komórek dendrytycznych. Mieloidalne komórki dendrytyczne są zaangażowane w inicjację odpowiedzi immunologicznej natomiast plazmacytoidalne komórki dendrytyczne utrzymują obwodową tolerancję [46]. W badaniach własnych przeprowadzono także ocenę odsetka dwóch populacji komórek dendrytycznych: mieloidalnej o fenotypie BDCA1+/CD19- i plazmacytoidalnej o fenotypie BDCA2+/CD123+ na grupie 64 chorych na szpiczaka. Wykazano, że odsetek komórek dendrytycznych plazmacytoidalnych oraz mieloidalnych był mniejszy u chorych na szpiczaka w porównaniu z osobami zdrowymi. Uzyskane wyniki poddano analizie także w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia oraz następujących stadium zaawansowania choroby, typu białka monoklonalnego czy rodzaju łańcuchów lekkich. Nie wykazano zależności między tymi parametrami a odsetkami populacji mieloidalnej i plazmacytoidalnej komórek dendrytycznych. Zauważono, że zastosowana chemioterapia zwiększa odsetek mieloidalnych komórek dendrytycznych, nie wywierając wpływu na populację plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych.

Istotne znaczenie w rozwoju zaburzeń immunologicznych w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego może mieć mikrośrodowisko, w związku z tym ocenie poddano stężenia

cytokin w osoczu u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Wykazano większe stężenie TGF $\beta$  u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono również większe stężenie IL-6 u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Oceniano także stężenie IL-10 i wykazano tendencję do wyższych stężeń u chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Stężenia cytokin oznaczane były przed leczeniem oraz po trzech i po sześciu cyklach chemioterapii. Zaobserwowano znaczne różnice w poziomach badanych cytokin. Poziom IL-6 zmniejszał się po trzech cyklach chemioterapii, a po sześciu cyklach zwiększał się. Z uwagi na duże wahania wartości IL-6 cytokina ta nie jest dobrym parametrem do monitorowania efektów leczenia. Poziom TGF $\beta$  nie zmieniał się w sposób istotny w czasie leczenia. Obserwowano natomiast istotne zmniejszenie IL-10 zarówno po trzech, jak i po sześciu cyklach chemioterapii [40].

Obserwowane w szpiczaku plazmocytoowym zaburzenia immunologiczne dotyczą zarówno komórek T regulatorowych, plazmacytoidalnych i mieloidalnych komórek dendrytycznych, koncentracji cytokin, jak i sHLA-G. Obserwowane zmniejszenie odsetka plazmacytoidalnych i mieloidalnych komórek dendrytycznych oraz limfocytów wykazujących ekspresję receptora TCR $\gamma\delta$  może wpływać na nieefektywną prezentację antygenów nowotworowych. Zwiększenie odsetka limfocytów T regulatorowych i innych populacji limfocytów wykazujących funkcje regulatorowe, takich jak CD4<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> i CD4<sup>+</sup>GITR<sup>+</sup> oraz HLA-G świadczy o osłabionej odpowiedzi przeciwnowotworowej u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Zwiększenie stężenia cytokin IL-6, IL-10 i TGF $\beta$  i sHLA-G może wpływać hamująco na funkcje komórek dendrytycznych oraz nasilać działanie supresyjne komórek regulatorowych.

Zastosowane leczenie cytostatyczne u chorych na szpiczaka plazmocytoowego zmniejsza w sposób istotny statystycznie stężenie IL-10, która jest głównym czynnikiem hamującym dojrzewanie i czynność komórek dendrytycznych i przyczynia się częściowo do defektów układu odpornościowego.

---

## Publikacje

Wymiernym efektem pracy Polskiej Grupy Szpiczakowej są publikacje naukowe i doniesienia w wydawnictwach krajowych i międzynarodowych. Obejmują one wspólne prace wieloosrodkowe oraz opracowania indywidualne prezentowane na forum PGSz. Pośród nich szczególne miejsce zajmują rekomendacje Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące zasad rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego (wyd. 2009, 2011, 2013, 2014, 2015 r.) oraz towarzyszących terapii talidomidem i bortezomibem powikłań neuropatycznych (wyd. 2008 r.). Wprowadzenie zaleceń przyczyniło się znacząco do poszerzenia dostępu chorych na szpiczaka do jednolitych zasad diagnostyki i upowszechnienia nowoczesnych metod leczenia w Polsce, czego wymiernym efektem były trzy opisane tutaj wieloosrodkowe opracowania dotyczące leczenia nowymi lekami: talidomidem, lenalidomidem i bortezomibem opublikowane w czasopiśmie anglojęzycznym. W roku 2009 ukazała się pierwsza w Polsce monografia poświęcona szpiczakowi pod red. Anny Dmoszyńskiej,

a w bieżącym roku kolejna monografia poświęcona szpiczakowi plazmocytowemu i innych dyskracjom plazmocytowym pod red. Anny Dmoszyńskiej i Krzysztofa Giannopoulosa.

### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support

Badania cytogenetyczne zostały częściowo sfinansowane ze środków przyznanych z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach projektu badawczego własnego nr NN402 287236.

### Etyka/Ethics

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

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–1571. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199911183412102>.
- [2] Hus I, Dmoszynska A, Manko J, et al. An evaluation of factors predicting long-term response to thalidomide in 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma. *Br J Cancer* 2004;91:1873–1879. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602225>.
- [3] Suvannasankha A, Fausel C, Juliar BE, et al. Final report of toxicity and efficacy of a phase II study of oral cyclophosphamide, thalidomide, and prednisone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A Hoosier Oncology Group Trial, HEM01-21. *The Oncologist* 2007;12:99–106. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-1-99>.
- [4] Wu P, Davies FE, Horton C, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide-vincristine-doxorubicin-methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2335–2338. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190600821955>.
- [5] García-Sanz R, González-Porras JR, Hernández JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856–863. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2403322>.
- [6] Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc EHA* 2004;5:112–117. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.thj.6200326>.
- [7] Kropff MH, Lang N, Bisping G, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;122:607–616.
- [8] Dmoszynska A, Walter-Croneck A, Hus I, et al. The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma—A report by the Polish Myeloma Study Group. *Leuk Res* 2010;34:1330–1335. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2010.05.003>.
- [9] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Mańko J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego na rok 2012. *Acta Haematol Pol* 2012;43:7–47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-5814\(12\)31003-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-5814(12)31003-7).
- [10] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskraczi plazmocytoowych na rok 2013. *Acta Haematol Pol* 2013;44:3–47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2013.02.006>.
- [11] Dmoszyńska A, Jędrzejczak WW, Giebel S, et al. Aktualizacja zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących rozpoznawania i leczenia dyskraczi plazmocytoowych w 2014 roku. *Acta Haematol Pol* 2014;45:4–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.02.003>.
- [12] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–2498. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043445>.
- [13] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557–3560. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-08-036947>.
- [14] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Updated survival analyses after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143:537–540. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07359.x>.
- [15] Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330–337. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06656.x>.
- [16] Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment Options for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1264–1277. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1805>.
- [17] Walter-Croneck A, Grzasko N, Soroka-Wojtaszko M, et al. Case-adjusted bortezomib-based strategy in routine therapy of relapsed/refractory multiple myeloma shown to be highly effective—A report by Polish Myeloma Study Group. *Leuk Res* 2014;38:788–794. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.04.011>.
- [18] Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012;120:947–959. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-04-403733>.
- [19] Cives M, Milano A, Dammacco F, et al. Lenalidomide in multiple myeloma: current experimental and clinical data. *Eur J Haematol* 2012;88:279–291.

- [20] Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24:22–32.
- [21] Usnarska- Zubkiewicz L, Debski J, Butrym AK, et al. Efficacy Of Lenalidomide Treatment In Multiple Myeloma (MM) Patients – a Report of Polish Myeloma Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013;122(21):3236.
- [22] Katodritou E, Vadikolia C, Lalagianni C, et al. “Real-world” data on the efficacy and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who were treated according to the standard clinical practice: a study of the Greek Myeloma Study Group. *Ann Hematol* 2014;93:129–139.
- [23] Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 2009;113:4137–4143.
- [24] Alegre A, Aguado B, Giraldo P, et al. Lenalidomide is effective as salvage therapy in refractory or relapsed multiple myeloma: analysis of the Spanish Compassionate Use Registry in advanced patients. *Int J Hematol* 2011;93:351–360.
- [25] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Multiple Myeloma (010) Study Investigators: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.
- [26] Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–4575.
- [27] Zojer N, Koenigsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000;95:1925–1930.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Grzasko N, Hus M, Morawska M, et al. Impact of 1q21 Amplification Alone and in Combination with Other Genetic Abnormalities on Outcome in Multiple Myeloma Patients Treated with Thalidomide-Based Regimens. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:2874.
- [31] Grzasko N, Hus M, Chocholska S, et al. 1q21 amplification with additional genetic abnormalities but not isolated 1q21 gain is a negative prognostic factor in newly diagnosed patients with multiple myeloma treated with thalidomide-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2500–2503.
- [32] 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.
- [33] Grzasko N, Hus M, Morawska M, et al. Number of adverse cytogenetic lesions detected by FISH is associated with prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with thalidomide-based regimens. *Haematologica* 2013;98(s1):338.
- [34] Annacker O, Pimenta-Araujo R, Burlen-Defranoux O, et al. CD25+ CD4+ cells regulate the expression of peripheral CD4 T cells through the production of IL-10. *J Immunol* 2001;166:3008–3018.
- [35] Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–523.
- [36] Żylicz M, Bocian K, Kowalska-Korczak G. Komórki regulatorowe: powstawanie, mechanizmy i efekty działania oraz możliwe wykorzystanie w transplantologii. *Postępy Hig Med Dośw* 2005;59:160–171.
- [37] Lewkowicz P, Lewkowicz N, Tchórzewski H. Limfocyty regulatorowe CD4+CD25+ w patofizjologii i terapii chorób o podłożu immunologicznym. *Postępy Hig Med Dośw* 2005;59:371–376.
- [38] Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, et al. Thymus and autoimmunity: production of CD4+CD25+ natural anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999;162:5317–5326.
- [39] Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, et al. The role of IL-10 and TGF- $\beta$  in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:263–276.
- [40] Giannopoulos K, Kaminska W, Hus I, et al. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterization of immune status in multiple myeloma. *British Journal Cancer* 2012;106:546–552.
- [41] Curigliano G, Criscitiello C, Gelao L, et al. Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G). *Clin Cancer Res* 2013;19:5564–5571.
- [42] Sebt Y, Le Maux A, Gros F, et al. Expression of functional soluble human leucocyte antigen-G molecules in lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2007;138:202–212.
- [43] Naji A, Menier C, Maki G, et al. Neoplastic B-cell growth is impaired by HLA-G/ILT2 interaction. *Leukemia* 2012;26:1889–1892.
- [44] Carosella ED, Moreau P, Lemaoult J, et al. HLA-G: from biology to clinical benefits. *Trends Immunol* 2008;29:125–132.
- [45] Wlasiuk P, Stec A, Piechnik A, et al. Expression of soluble HLA-G in multiple myeloma patients and patients with renal failure. *Leuk Res* 2012;36:881–883.
- [46] Hart DN. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood* 1997;90:3245–3287.