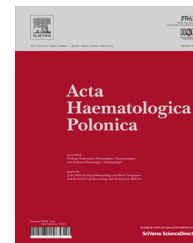




Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

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

### Praca poglądowa/Review

# Szpiczak plazmocytowy wysokiego ryzyka

## High risk multiple myeloma



Anna Dmoszyńska \*

Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej UM w Lublinie, kierownik: prof. dr hab. Iwona Hus, Lublin, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

##### Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

##### Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- stratyfikacja ryzyka
- choroby wysokiego ryzyka

##### Keywords:

- Multiple myeloma
- Risk stratification
- High risk myeloma patients

#### ABSTRACT

Multiple myeloma is a very heterogeneous disease. Though distinctive, several subgroups of the disease have been identified basing on pathological and clinical features. It is generally accepted that high risk myeloma could be defined as a subtype of disease leading to death within 24 months. Many prognostic parameters help to identify high risk myeloma including age, renal insufficiency, comorbidities, proliferation activity and genetic abnormalities. Basing on selective prognostic factors, some risk stratification and risk adapted therapies were proposed by European and American study groups, but the results of therapy are still unsatisfactory. It is suggested that patients with high risk myeloma should probably benefit from dose-dense and prolonged therapy including novel drugs being in the clinical trials.

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

## Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą bardzo zróżnicowaną patogenetycznie, co rzutuje na jej przebieg kliniczny. Wyróżnia się dwie postaci choroby. Postać hiperdiploidalną zawierającą 47–74 chromosomów, objawiającą się głównie obecnością trisomii chromosomów nieparzystych 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 i 21 oraz małą liczbą translokacji. Drugą postacią niehiperdiploidalną cechują aberracje o charakterze hipodiploidii z liczbą chromosomów  $\leq 44$ , pseudodiploidii z liczbą chromosomów 45 lub 46 oraz postacią tetraploidalną, w której liczba chromosomów jest  $\geq 75$ . Postaci te charakteryzują się dużą

liczbą współistniejących translokacji regionu łańcucha ciężkiego genów immunoglobulinowych IgH (locus 14q32.33) do różnych protoonkogenów, spośród których najczęstsze są zlokalizowane w locus genu *CCND1* kodującego cyklinę  $D_1$ , locus *CCND3* kodujący cyklinę  $D_3$ , locus genów *FGFR3* i *MMSET*, locus genu *c MAF* i genu *MMFB*.

W roku 2009 IMWG (*International Myeloma Working Group*) opublikowała klasyfikację molekularną szpiczaka plazmocytozowego, w której zebrano określone zaburzenia cytogenetyczne i molekularne wraz z rokowniczą interpretacją kliniczną, wskazując, że już podział na podtyp hiperdiploidalny i niehiperdiploidalny ma znaczenie rokownicze [1]. Postać niehiperdiploidalną cechuje bardziej agresywny przebieg

\* Adres do korespondencji: Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej Uniwersytet Medyczny, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska.

Adres email: [annadmosz@wp.pl](mailto:annadmosz@wp.pl).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.004>

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

**Tabela I – Klasyfikacja cytogenetyczna szpiczaka wg IMWG**  
**Table I – Cytogenetic classification of multiple myeloma acc. IMWG**

Postać szpiczaka	Odsetek chorych	Cechy kliniczne i laboratoryjne
Z hiperplodią	45%	Zmiana bardziej korzystna, IgG-κ, starsi pacjenci
Bez hiperplodii	40%	Postać bardziej agresywna, IgA-λ, młodszy pacjenci
1. Translokacja w genie cykliny D	18%	
t(11;14)(q13;q32)	16%	Zwiększenie ekspresji genu CCND1; lepsze rokowanie; zmiany kostne. Dwa podtypy w badaniu GEP
t(6;14q)(p21;32)	2%	Cechy podobne jak w CCND1
t(12;14)(p13;q32)	<1%	Z uwagi na rzadkość występowania brak dokładnych opisów.
2. Translokacje MMSET (multiple myeloma SET domain)	15%	
t(4;14)(p16;q32)	15%	Zwiększona ekspresja MMSET i FGFR3 (fibroblast growth factor 3) 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 dwóch seriach badań
t(14;20)(q32;q11)	2%	Agresywny przebieg potwierdzony w jednym badaniu
t(8;14)(q24;q32)	1%	Nieznanym wpływ na rokowanie, prawdopodobnie niekorzystny
Niesklasyfikowany (inny)	15%	Różne podtypy, niektóre z wzajemnym nakładaniem

kliniczny. Szczególnie źle rokuje postać hipodiploidalna z ubytkiem pojedynczych kopii chromosomów lub utratą fragmentów chromosomu np. del(17p), del(1p). Dalsze badania przyniosły wiele informacji na temat znaczenia klinicznego opisywanych nieprawidłowości cytogenetycznych [2]. W tabeli I przedstawiono klasyfikację molekularną IMWG [1].

Zastosowanie technik molekularnych w szpiczaku ujawniło heterogenność tej choroby. Do zaburzeń związanych z progresją choroby należą mutacje genu KRAS, inaktywacja CDKN2A kodującego p16<sup>INK4A</sup>. Progresja zależy też m.in. od translokacji MYC i amplifikacji 1q21 [3, 4]. Zastosowanie techniki profilowania ekspresji genów (GEP; gene expression profiling) czy porównawczej hybrydyzacji genowej (CGH; comparative genomic hybridization) wykazały istnienie dużej liczby zmian molekularnych, których znaczenie nie jest jeszcze określone.

Progresja szpiczaka związana jest z wtórnymi zmianami cytogenetycznymi, o których wspomniano wyżej, oraz różnymi delecjami, wśród których najważniejsza jest delecja w obrębie chromosomu 17 prowadząca do heterozygotyczności białka p53, co związane jest z opornością na leczenie [2, 4].

### Znaczenie kliniczne zmian cytogenetycznych

Przeżycie chorych z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocyto- wym waha się od kilku miesięcy do więcej niż kilkunastu lat.

Niewątpliwy postęp w leczeniu szpiczaka plazmocyto- wego, który dokonuje się prawie od dwóch dekad, spowodował wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS; progression free survival) i całkowitego czasu przeżycia (OS; overall survival). Wg danych metaanaliz bazy SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) postęp dokonany w leczeniu szpiczaka dotyczy przede wszystkim chorych

w młodszej grupie wiekowej – nadal grupa starszych chorych oraz chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka nie odnosi korzyści w postaci znacznego wydłużenia czasu całkowitego przeżycia.

Do uznanych powszechnie czynników o niekorzystnym znaczeniu należą zaburzenia cytogenetyczne i molekularne. W opublikowanej w 2010 roku pracy Avet-Loiseau [5] z francuskiej grupy IFM przedstawił parametry definiujące chorych wysokiego ryzyka, do których zaliczył: stan zaawansowania III wg ISS, stężenie β<sub>2</sub>mikroglobuliny ≥ 5,5 mg/L, obecność delecji 17p, niekorzystna sygnatura GEP w modelu 15 genów wg IFM, białaczka plazmatyczno-komórkowa. Dla tych chorych autorzy francuscy preferowali protokoły terapeutyczne bazujące na bortezomibie. W roku ubiegłym inni badacze z grupy IFM, Moreau i wsp. [6], zaproponowali prosty system prognostyczny oparty na klasyfikacji ISS w stadium III wzbogaconej o wysoką wartość dehydroge- nazy mleczanowej (LDH) i obecność t(4;14) lub/i del(17p). Zaproponowali podział na 3 grupy punktowe (0–3). W zależności od grupy odsetek czteroletnich przeżyć wyniósł odpowiednio: w grupie bez ww. czynników 84%, z obecnością 1 czynnika 73%, 2 czynników 68%, ale w grupie z 3 czynnikami tylko 5% chorych przeżywało 4 lata. W tej grupie mediana całkowitego przeżycia wynosiła 19 miesięcy.

Badacze z Uniwersytetu w Pekinie [7] próbowali z grup o niekorzystnych czynnikach cytogenetycznych wyodrębnić grupę o szczególnie złym rokowaniu, którą określili jako szpiczak ultra wysokiego ryzyka (UHR; ultra high risk). W ocenianej przez nich retrospektywnej grupie 168 chorych na szpiczaka zidentyfikowali 35 chorych, których ocenili jako chorych UHR.

Porównując grupę UHR z grupą kontrolną, autorzy zaobserwowali istotną różnicę w odpowiedzi na leczenie. W grupie UHR odsetek ORR (overall response rate) wyniósł 91%, a w grupie kontrolnej 83,3%. Remisję całkowitą (CR; complete remission) i bardzo dobrą remisję częściową (VGPR; very good partial response) uzyskało 51,7% z grupy kontrolnej i tylko 8,6%

z grupy UHR. Progresję choroby w czasie leczenia miało 34,6% z grupy UHR, a w grupie kontrolnej nie obserwowano progresji choroby u żadnego z obserwowanych chorych. Całkowity czas przeżycia w grupie UHR wyniósł 6 miesięcy, a w grupie kontrolnej w okresie 24 miesięcznej obserwacji nie osiągnięto mediany OS. Progresja choroby była przyczyną śmierci 68,6% chorych z grupy UHR.

Z obserwowanych zaburzeń cytogenetycznych ścisły związek z postacią UHR wykazały amplifikacja 1q21 i delecja regionu 17p natomiast nie obserwowano zależności między delecją genu RB i translokacjami genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin. Wg autorów chińskich, około 20% chorych na szpiczaka można zaliczyć do grupy UHR. Mimo że III stadium zaawansowania wg ISS jest tanim i skutecznym markerem stosowanym szeroko w praktyce klinicznej, nie pozwala to często na różnicowanie między UHR a innymi postaciami szpiczaka. Wg ww. autorów zgodność klasyfikacji ISS z typem UHR szpiczaka wynosi około 77%, co wskazuje, że ¼ chorych z UHR może być przeoczona w systemie ISS. Zhuang i wsp. [7] zauważyli, że wszyscy obserwowani przez nich chorzy z UHR mieli hiperkalcemię, dlatego autorzy ci sugerowali, że ten marker kliniczny ma ważne znaczenie w diagnostyce UHR. W kilkunastu pracach opisujących zaburzenia cytogenetyczne w szpiczaku podkreśla się ważną rolę amplifikacji 1q 21 [8]. Okazało się, że ramię długie chromosomu 1 zawiera geny pełniące ważną rolę w patogenezie szpiczaka, takie jak MUC 1, HGR, CKS 1B. Rajkumar [9], oceniając profil ekspresji chorych u 532 chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem, zidentyfikował 70 genów związanych z wczesną śmiercią w szpiczaku i, co ciekawsze, 30% tych genów zlokalizowane było na chromosomie 1. W pracy opublikowanej w roku 2012 Boyd i wsp. [10] wykazali, że więcej niż 3 kopie 1q21 w komórce wskazują na agresywny przebieg choroby i są niezależnym czynnikiem prognostycznym. Znacznikiem złego rokowania jest również delecja 17 p. Anomalia ta prowadzi do utraty genu supresorowego TP 53, konsekwencją czego jest upośledzona apoptoza komórek szpiczakowych i zwiększenie ich aktywności proliferacyjnej [11].

Nasze własne badania opublikowane przez Norberta Grząsko wykazały, że obecność zmian cytogenetycznych, takich jak ampl. (1q21), t(4;14) i del(17p23) wiąże się z istotnym statystycznie skróceniem PFS i OS u chorych z noworozpoznany szpiczakiem, niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii, w tym protokołów zawierających bortezomib i transplantację komórek krwiotwórczych. Co do obecności izolowanej del (13q14), to nie wiązała się ona ze skróceniem PFS i OS. Szczególnie niekorzystne rokowanie, którego nie znosiło leczenie bortezomibem i ASCT, dotyczyło chorych, u których obserwowano kilka aberracji cytogenetycznych, a PFS był wyjątkowo krótki w porównaniu z grupą bez tych zaburzeń i wyniósł odpowiednio 7 miesięcy vs 41,5 miesiąca [12].

Grupa brytyjska MRC wykazała, że chorzy z translokacją IgH, ampl. 1q i del. 17p wykazują znacząco krótszy czas przeżycia w porównaniu z grupą chorych bez tych anomalii, mając medianę czasu przeżycia 9,1 miesiąca vs 60,6 miesiąca [13]. Rajkumar [9] w zaktualizowanych kryteriach rozpoznania i stratyfikacji ryzyka podaje, że obecność trisomii towarzysząca wskaźnikom dużego ryzyka cytogenetycznego niweluje obecność niekorzystnych zmian cytogene-

tycznych (Tab. I), ale Pawlin i wsp. [14] uważają, że obecność hiperdiploidii nie znosi niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.

Stosowane wcześniej klasyfikacja Duriego i Salmona oraz klasyfikacja Griepa (ISS), mimo że mają wartość rokowniczą, nie są promowane w wyborze właściwego leczenia. Zaktualizowany model stratyfikacji ryzyka zaproponowany przez badaczy z Kliniki Mayo w Rochester nie zawiera konwencjonalnego kariotypowania wykorzystywanego w wykrywaniu hiperdiploidii i delecji chromosomu 13, gdyż zdaniem autorów w przypadku stosowania metody FISH badania te nie wnoszą dodatkowych informacji (Tab. II). Więcej informacji można uzyskać metodą GEP [9].

Definicja UHR wg badaczy z Uniwersytetu w Arkansas obejmuje III st. ISS, wysoki indeks proliferacji i obecność niekorzystnych zmian cytogenetycznych obejmujących przede wszystkim del (17p), ale wymaga ona jeszcze weryfikacji i ewentualnych uzupełnień, aby być powszechnie akceptowana.

### Asymptomatyczny szpiczak plazmocytowy (ASM; asymptomatic multiple myeloma, dawna nazwa tłący – SMM; smouldering multiple myeloma)

W ostatnich latach zmieniło się podejście do asymptomatycznej postaci szpiczaka. Ryzyko progresji do pełnoobjawowego szpiczaka określa się w ASM na 10% rocznie, ale również w tej postaci można wyodrębnić grupę o dużym ryzyku progresji do pełnoobjawowej postaci szpiczaka [15]. Wg Rajkumara [9], szczególną grupą o bardzo dużym ryzyku (ultra high risk), wymagającą podobnego postępowania jak szpiczak objawowy, są chorzy, u których odsetek plazmacytów w szpiku przekracza 60%. W tej grupie chorych 95% progresuje do pełnoobjawowego szpiczaka, a czas do progresji jest bardzo krótki i wynosi 7,7 miesiąca. Mateos i wsp. [16] opublikowali wyniki leczenia lenalidomidem chorych z ASM o dużym stopniu ryzyka. Pacjenci z grupy HR ASM otrzymywali 25 mg lenalidomidu w dniach 1.–21. oraz dek-sametazon w dawce 20 mg w dniach 1.–4. i 12.–15.

**Tabela II – Zmodyfikowana w roku 2014 klasyfikacja rokownicza według mSMART (Mayo Stratification of Myeloma and Risk Adapted Therapy)**  
Table II – Modified in 2014 risk – stratification diagnostics classification acc. mSMART

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ met. FISH</li> <li>• t(14;16)</li> <li>• t(14;20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ met. FISH</li> <li>• t(4;14)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ met. FISH</li> <li>• t(11;14)</li> <li>• t(6;14)</li> <li>• trisomia (hiperplodnia)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ GEP</li> <li>• sygnatura dużego ryzyka</li> </ul>		

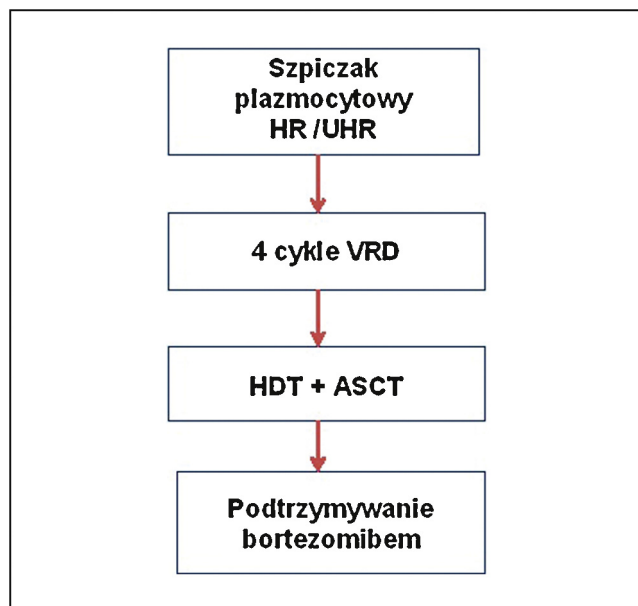
Uwaga: Przy jednoczesnej obecności trisomii chorzy wysokiego ryzyka powinni być traktowani jako pacjenci standardowego ryzyka

w czterotygodniowym cyklu. Chorzy otrzymali 9 cykli terapii, a następnie kontynuowano leczenie lenalidomidem przez 2 lata w zredukowanej dawce 10 mg. Po 40 miesiącach obserwacji w grupie leczonej nie osiągnięto mediany do progresji w porównaniu z grupą ASM nieleczoną, gdzie mediana PFS wynosiła 21 miesięcy. Autorzy wnioskują, że wczesne leczenie wyselekcjonowanej grupy z ASM opóźnia czas do progresji i poprawia całkowity czas przeżycia. W całej grupie z ASM odsetek chorych HR i UHR jest niewielki i wynosi 2-3%. Do grupy dużego ryzyka progresji należałoby zaliczyć także chorych, u których wskaźnik FLC wynosi  $\geq 100$  – czas do progresji w tej grupie chorych to 15 miesięcy [17].

## Leczenie

Wśród leków zarejestrowanych do terapii szpiczaka najczęściej uwagi skupiają inhibitory proteasomu, a szczególnie pierwszy z tej grupy czyli bortezomib, który już ponad 12 lat stosowany jest w leczeniu szpiczaka. Bortezomib jest lekiem uniwersalnym podawanym na każdym etapie leczenia szpiczaka (Ryc. 1, 2). Stosowany jest w terapii indukującej zarówno u chorych, którzy są kandydatami do wysokodawkowanej terapii wspomagananej transplantacją komórek krwiotwórczych, jak i starszych chorych niekwalifikujących się do tej procedury.

An i wsp. [18] w pracy opublikowanej w „Experimental Hematology” do czynników wysokiego ryzyka w szpiczaku



**Ryc. 1 – Algorytm postępowania leczniczego dla chorych na szpiczaka plazmocyтового wysokiego (HR) i ultra wysokiego ryzyka (UHR) kwalifikujących się do HDT i ASCT**  
**Fig. 1 – Algorithm to the treatment of newly diagnosed HR/UHR multiple myeloma for patients eligible for transplantation**  
 VRD – bortezomib (V), lenalidomid (R), deksametazon (D)  
 HDT – chemioterapia wysokodawkowana (high dose therapy)  
 ASCT – transplantacja komórek krwiotwórczych (autologous stem cell transplantation)



**Ryc. 2 – Algorytm leczenia szpiczaka plazmocyтового HR i UHR wg Kliniki Mayo dla chorych niekwalifikujących się do HDT i ASCT**

**Fig. 2 – Algorithm to the treatment of newly diagnosed HR and UHR multiple myeloma for not eligible for transplantation patients**

VRD – bortezomib (V), lenalidomid (R), deksametazon (D)

HR – wysokie ryzyko (high risk) UHR – bardzo wysokie ryzyko (ultra high risk)

zaliczyli czynniki cytogenetyczne del (17p 13) i ampl. 1q 21 oraz dużą aktywność dehydrogenazy mleczanowej w kontekście wyników leczenia bortezomibem. Czas wolny od progresji choroby (PFS) w grupie chorych z czynnikami wysokiego ryzyka leczonych protokołami zawierającymi talidomid w porównaniu z grupą leczonej bortezomibem nie różnił się istotnie i wynosił odpowiednio 14 vs 15 miesięcy podobnie jak OS, który wynosił 21 vs 14 miesięcy. Autorzy konkludują, że chorzy z wyżej wymienionymi czynnikami definiują grupę dużego ryzyka, która odnosi tylko minimalną korzyść z protokołów zawierających bortezomib, i należy im proponować terapie zawierające nowe cząsteczki będące w fazie badań klinicznych.

U chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka różne grupy badaczy stosowały różnego typu protokoły lecznicze. U chorych młodszych kwalifikujących się do transplantacji komórek krwiotwórczych (ASCT; autologous stem cell transplantation) stosowano w leczeniu indukcyjnym, przed ASCT, protokoły samej chemioterapii (VAD – winkrystyna, antracyklina, deksametazon), protokoły bazujące na talidomidzie (TD) lub bortezomibie (VD) oraz schematy łączone, jak np.: VTD-PACE (bortezomib, talidomid, deksametazon, cisplastylna, adriamycyna, cyklofosfamid, etopozyd), uzyskując poprawę w odsetku całkowitych odpowiedzi, jednak odsetek chorych szybko umierających nie zmienił się [19]. Wydaje się, że wysokodawkowana chemioterapia z bortezomibem przed transplantacją komórek krwiotwórczych, a następnie konsolidacja i leczenie podtrzymujące lenalidomidem może poprawić dotychczasowe wyniki leczenia chorych na szpiczaka z HR i UHR, chociaż nie ma jeszcze przekonujących dowodów wskazujących na przedłużenie czasu przeżycia. Trzeba jednak pamiętać, że intensywne chemioterapia z przeszczepieniem lub bez komórek krwiotwórczych może

być tylko zaproponowana niewielkiej części chorych ze szpiczakiem UHR z uwagi na często zły ogólny stan pacjenta, niewydolność nerek i współistniejące choroby, dlatego dla tej grupy chorych poszukuje się ciągle skuteczniejszych metod leczenia z użyciem nowych leków blokujących szlaki promujące przeżycie i proliferację komórek szpiczakowych [20–22].

---

### 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.

---

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210–2221.
- [2] Kuehl WM, Bergsagel PL. MYC addiction: a potential therapeutic target in MM. *Blood* 2012;120:2351–2352.
- [3] Kastritis E, Dimopoulos MA. Appraising myc involvement in high risk myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014. <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2014.961015>.
- [4] Walker BA, Wardell CP, Brioli A, et al. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J* 2014;4:e191.
- [5] Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma. *Hematology* 2010;489–493.
- [6] Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol* 2014;32:2173–2180.
- [7] Zhuang J, Da Y, Li H, Han B, et al. Cytogenetic and clinical risk factors for assessment of ultra high-risk multiple myeloma. *Leuk Res* 2014;38:188–193.
- [8] Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol* 2013;31:4325–4332.
- [9] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:999–1009.
- [10] 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.
- [11] 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;30. pii: blood-2014-07-587964. (ahead of print).
- [12] Grząśko 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.
- [13] Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, et al. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia* 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.313>.
- [14] Pawlyn C, Melchor L, Murison A, et al. Co-existent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH-translocations. *Blood* 2014;26. pii: blood-2014-07-584268. [Epub ahead of print].
- [15] Korde N, Mailankody S, Landgren O. The Road to Treating Smoldering Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma. Leukemia* 2014;14:S59–S64.
- [16] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high - risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438–447.
- [17] Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:941–946.
- [18] An G, Acharya C, Deng S, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2014.11.004>.
- [19] Fonseca R, Monge J, Dimopoulos MA. Staging and prognostication of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:21–31.
- [20] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149–157.
- [21] San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low - dose dexamethasone versus high - dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055–1066.
- [22] Chaidos A, Caputo V, Gouvedenou K, et al. Potent antimyeloma activity of the novel bromodomain inhibitors I-BET151 and I-BET762. *Blood* 2014;123:697–705.