

Artur JURCZYSZYN<sup>1</sup>  
Magdalena OLSZEWSKA-SZOPA<sup>2</sup>

## Najnowsze osiągnięcia w zakresie diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego

The most recent developments in diagnosis and treatment of multiple myeloma

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii CM UJ, Kraków  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. *Aleksander B. Skotnicki*

<sup>2</sup>Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplatacji Szpiku SPSK1 we Wrocławiu  
Kierownik:  
Prof. dr hab. *Kazimierz Kuliczowski*

### Dodatkowe słowa kluczowe:

szpiczak plazmocytoowy  
diagnostyka  
nowe leki  
leczenie

### Additional key words:

plasma cell myeloma  
diagnosis  
novel drugs  
treatment

W ostatnim czasie nastąpił znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Dokonano istotnych zmian w kryteriach diagnostycznych. W rezultacie, nowotwór określany wcześniej jako bezobjawowy szpiczak plazmocytoowy o bardzo wysokim ryzyku złośliwości jest obecnie uznawany za stan wymagający leczenia. Zrozumienie mechanizmu progresji oraz ewolucji klonalnej nie tylko pozwoliło na wyjaśnienie przebiegu nowotworu, ale może przyczynić się również do poszerzenia możliwości terapeutycznych pozwalając na wybór leczenia odpowiedniego dla danego pacjenta czyli personalizacji terapii. Niespotykany do tej pory odsetek odpowiedzi na nowoczesną trójlekową terapię indukującą opartą na stosowaniu inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących był czynnikiem decydującym o wykorzystywaniu jej jako standardowego postępowania na początkowym etapie leczenia. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała w 2015 roku cztery nowe leki (dwa przeciwciała do terapii celowanej i dwa leki do podawania doustnego) do leczenia nawrotowej/opornej postaci szpiczaka. Wraz z innymi obecnymi już na rynku środkami poszerzyły one znacznie spektrum terapeutyczne. Nawet leki, które nie wykazują aktywności w monoterapii takie jak panobinostat i elotuzumab, odgrywają ważną rolę w leczeniu skojarzonym, zwłaszcza w przypadkach opornych i nawrotowych. Ostatnie badania z wykorzystaniem nowych leków w indukcji sugerują, że leczenie wysoko-dozowaną chemioterapią przy wsparciu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych dodatkowo poprawia jakość odpowiedzi i wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji. Optymalne modele leczenia szpiczaka plazmocytoowego uwzględniają coraz bardziej nowatorskie i obiecujące metody immunoterapii, takie jak terapie komórkowe, szczepionki lub manipulacje immunologiczne wykorzystujące przeciwciała. Chociaż nadal uważa się, że szpiczak plazmocytoowy jest nieuleczalnym nowotworem, dzięki lepszemu zrozumieniu biologii cho-

Recently a great progress in the diagnosis and treatment of multiple myeloma has been made. Substantial revisions in diagnostic criteria were introduced. As a result a neoplasm called very high risk asymptomatic myeloma is currently regarded a disease that needs to be treated. The comprehension of progression mechanism and clonal evolution not only helped to understand the disease course but might contribute to expand treatment options and individualize the therapy. Modern triple therapy containing IMiDs and proteasome inhibitors resulted in the higher response rate than ever before which led to triple therapy incorporation as a frontline treatment. U.S. Food and Drug Administration (FDA) registered for new drugs in 2015 (two monoclonal antibodies and two oral drugs) in relapsed/refractory myeloma. Together with currently existing drugs it considerably expended the therapeutically spectrum. Even drugs that are not effective when used as a monotherapy like panobinostat and elotuzumab play important role in complex therapy, particularly in refractory patients. The most recent trials dedicated to the role of the novel drugs in the induction phase suggest that high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation improve progression free survival and quality of life. Myeloma treatment schedules incorporate more and more innovative immunotherapy methods: adoptive T-cell therapies, vaccines and monoclonal antibodies. Although multiple myeloma is still regarded incurable neoplasm, due to better disease understanding and access to novel drugs, we are getting closer than ever before to evolve therapy that will provide long-lasting effects or at least converting it into the chronic slowly developing disease.

Adres do korespondencji:  
Dr hab. med. Artur Jurczyszyn  
Katedra i Klinika Hematologii UJ CM  
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków  
Tel. 12 424-76-00  
Tel./fax. 12 424-74-26  
e-mail: mmjrczy@cyf-kr.edu.pl

roby oraz dostępności nowych terapii, jesteśmy bliżej niż kiedykolwiek opracowania metody leczenia zapewniającej trwale efekty lub przynajmniej pozwalającej na konwersję szpiczaka w jednostkę chorobową o powolnym i długotrwałym przebiegu.

### Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (ang. *multiple myeloma*, MM) jest skutkiem klonalnej ekspansji plazmocytołów prowadzącej do uszkodzenia układu kostnego, anemizacji, niewydolności nerek i hiperkalcemii. W ostatnich latach obserwuje się szybki postęp zarówno w zakresie zrozumienia choroby jak i sposobów leczenia. Jednocześnie, wraz ze wzrostem liczby przypadków MM, którego diagnozuje się u prawie 30 000 pacjentów rocznie w Stanach Zjednoczonych, śmiertelność, w minionej dekadzie, wykazuje tendencję malejącą, co skutkuje większą częstotliwością występowania choroby [1]. W 2015 roku, cztery nowe leki – pierwsze dwa przeciwciała monoklonalne i dwa leki przeznaczone do podawania doustnego – zostały zarejestrowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Co ważne, leki te doprowadziły do poprawy wyników uzyskiwanych u pacjentów z chorobą oporną i nawrotową.

### Bezobjawowy szpiczak plazmocytowy o wysokim ryzyku złośliwości choroby

Bezobjawowy szpiczak plazmocytowy (ang. *smoldering MM*, SMM) był tradycyjnie definiowany na podstawie kryteriów laboratoryjnych – wartości stężenia białka monoklonalnego (białka M) powyżej 3 g/dl lub nacieku klonalnych plazmocytołów w szpiku powyżej 10% - oraz braku uszkodzeń narządowych. Możliwość określenia, u których pacjentów z SMM występuje prawdopodobieństwo szybkiego rozwoju choroby do postaci objawowej MM doprowadziła do zmiany kryteriów, które określają moment rozpoczęcia leczenia. Pacjenci z SMM o bardzo wysokim ryzyku złośliwości choroby, u których występuje 80% ryzyko progresji choroby do MM w ciągu 2 lat są teraz uznawani według zaktualizowanych kryteriów za pacjentów z MM wymagających leczenia [2]. Obecnie SMM diagnozuje się w przypadku stwierdzenia obecności białka M w surowicy na poziomie co najmniej 3 g/dl lub obecności klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym w zakresie od 10 do 60% (bądź obu parametrów) przy braku dowodów świadczących o uszkodzeniu narządów lub wykrycia markerów definiujących szpiczaka (ang. *myeloma-defining events*, MDE) bądź amyloidozy [2]. U pacjentów z SMM o wysokim ryzyku złośliwości choroby stwierdza się 25% ryzyko progresji choroby do MM w ciągu 2 lat, natomiast u osób z niskim ryzykiem, wynosi ono 5% na rok [3]. Wykryto liczne markery prognostyczne wskazujące na możliwość rozwoju SMM o wysokim ryzyku złośliwości choroby [4-9]. Należą do nich SMM z wysokim poziomem białka M w surowicy równym co najmniej 3 g/dl, podklasa IgA, stosunek łańcuchów lekkich kappa do lambda równy co najmniej 8 (ale poniżej 100), klonalne komórki plazmatyczne w szpiku kostnym na poziomie

od 50 do 60%, obecność: t(4;14), del17p lub 1q(gain) oraz stwierdzenie białka monoklonalnego w moczu. Leczenie SMM o wysokim ryzyku złośliwości choroby wzbudza wiele kontrowersji, po tym, gdy wykazano, że terapia za pomocą lenalidomidu poprawia całkowity czas przeżycia (*overall survival*, OS) w porównaniu ze strategią obserwacji aż do momentu uszkodzenia narządowego [10]. Istnieje prawdopodobieństwo, że SMM jest uleczalnym stadium choroby, a wczesna interwencja za pomocą leków o ograniczonej toksyczności może być skuteczna i opóźnić lub nawet zapobiegać uszkodzeniu narządów pod warunkiem, że nie prowadzi do rozrostu bardziej opornych klonów. W porównaniu z objawowym MM, w przypadku SMM o wysokim ryzyku złośliwości choroby istnieje możliwość uzyskania głębszej odpowiedzi, mierzonej za pomocą oceny choroby resztkowej (*minimal residual disease*, MRD), gdzie u 11 z 12 pacjentów nie stwierdza się obecności MRD [11]. Konieczny jest dłuższy okres obserwacji w celu określenia czasu utrzymywania się odpowiedzi.

### Nowe kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytoowego

Zgodnie ze zmienionymi kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego, MM diagnozuje się nie tylko na podstawie obecności co najmniej 10% klonalnych komórek plazmatycznych lub nacieku plazmocytoowego potwierdzonego w biopsji tkankowej, ale również konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednego markera MDE. Do grupy markerów MDE należą CRAB (podwyższone stężenie wapnia, upośledzona funkcja nerek, anemia i zmiany destrukcyjne kości) oraz trzy swoiste biomarkery: (a) nacieku w szpiku klonalnych komórek plazmatycznych na poziomie co najmniej 60% b) stosunek lekkich łańcuchów kappa do lambda wynoszący co najmniej 100 oraz c) wykrycie co najmniej jednej zmiany ogniskowej w badaniu rezonansu magnetycznego. Niezależne badania wykazały, że istnieje korelacja pomiędzy obecnością każdego z tych markerów a co najmniej 80% ryzykiem progresji choroby do objawowej postaci MM w ciągu 2 lat [4,7,8].

W ostatnim czasie zaktualizowano klasyfikację zaawansowania nowotworu w związku z postępem w zakresie leczenia MM oraz zwiększoną skutecznością wykrywania postaci o wysokim ryzyku złośliwości. Zgodnie ze zmienionym Międzynarodowym Systemem Klasyfikacji (ang. *Revised-International Staging System*, R-ISS), choroba w stadium I obejmuje stadium I wg ISS z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i brakiem zmian cytogenetycznych typowych dla choroby o wysokim ryzyku złośliwości (del(17p), t(4;14) lub t(14;16)). Stadium III wg R-ISS obejmuje stadium III wg ISS z obecnością zmian cytogenetycznych typowych dla choroby o wysokim ryzyku złośliwości lub

podwyższonym poziomem LDH. Stadium II wg R-ISS obejmuje wszystkie pozostałe przypadki. Według autorów modyfikacji ISS, pacjenci, u których OS wyniósł 5 lat stanowią 82% w R-ISS I, 62% w R-ISS II i 40% w R-ISS III [12].

### Dominacja klonalna

Zdarzenie wyjściowe, prowadzące do rozwoju złośliwych komórek plazmatycznych ma miejsce w ośrodku rozmnażania podczas zmiany klasy izotypu i hipermutacji somatycznej. Te mutacje są obecne w gammapatiach monoklonalnych o nieznanym znaczeniu, ale nie są w stanie doprowadzić do progresji choroby do objawowego MM [13]. Wiąże się ona z dodatkowymi zdarzeniami, w tym aktywacją onkogenów *K-Ras*, *N-Ras*, *FAM46C*, *MYC* i *BRAF* oraz utratą funkcji *p53*, zmianami epigenetycznymi z metylacją/deacetylacją histonów oraz niestabilnością genomu [14,15]. W przebiegu MM nie wykryto jednej wspólnej mutacji wywołującej chorobę, chociaż zauważono powtarzanie się różnych wariantów. Stwierdzono zaburzenie regulacji szlaku RAS/MAPK, NF-κB i apoptozy, jednak tylko brak prawidłowej reakcji w formie apoptozy na uszkodzenie DNA ma wartość prognostyczną [15]. Drugie badanie potwierdziło, że obecność wspomnianych wcześniej onkogenów nie ma wpływu na OS lub czas przeżycia wolny od progresji (PFS) [16]. W przebiegu MM, można wyróżnić co najmniej cztery charakterystyczne schematy ewolucyjne w okresie od początkowej fazy leczenia do kolejnych nawrotów. Najprostszą sytuacją jest brak zmian w klonalnym i subklonalnym składzie pomiędzy różnymi etapami naturalnego przebiegu choroby, przy czym przy nawrotach dochodzi do ponownego pojawienia się oryginalnej populacji klonalnych komórek plazmatycznych. U około jednej trzeciej pacjentów z tej grupy genom jest stabilny, przeważnie obserwuje się u nich hiperploidalność oraz uzyskuje korzystne rezultaty leczenia. Pozostałe trzy scenariusze obejmują różnicową odpowiedź klonalną lub fale rozwoju klonalnego, w efekcie których subklony wykrywa się w różnych momentach w czasie, ale ich względne proporcje zmieniają się wraz z jego upływem lub podlegają liniowej ewolucji klonalnej, w przebiegu której pojawiają się nowe (wcześniej niewykrywalne) subklony lub obserwowana jest ewolucja, w rezultacie której pojawiają się nowe i zanikają stare klony [16,17]. W tych grupach, zastosowanie leku o działaniu wybiórczym tłumi klony reagujące na lek, umożliwiając dominację klonów opornych. U osób z chorobą o wysokim ryzyku złośliwości występuje wyższe prawdopodobieństwo liniowej ewolucji lub pojawienia się fal rozwoju klonalnego. Klony z wrodzoną niestabilnością genomu, wykrywane w niskim mianie w momencie diagnozy, mogą podlegać dalszym zmianom genomowym w wyniku ekspozycji

na środki uszkadzające DNA i pojawiać się po licznych nawrotach w formie klonu śmiertelnego. Zrozumienie schematu ewolucji klonalnej będzie miało coraz większe znaczenie wraz z rozszerzaniem się opcji terapeutycznych, pozwalającym na wybór leczenia odpowiedniego dla pacjenta. Ponowne pojawienie się klonu, który wcześniej wykazywał wrażliwość na dane substancje, uzasadniałoby zastosowanie tej samej terapii kombinowanej, którą wykorzystywano uprzednio. Z drugiej strony, pojawienie się, pod wpływem wybiórczej terapii supresyjnej, nowego dominującego klonu, jako efektu ewolucji liniowej lub wcześniej występującego opornego sub-klonu powinno prowadzić do zmiany leków.

### **Inhibitory proteasomów nowszej generacji**

W ostatnich latach zarejestrowano dwa nowe inhibitory proteasomów (ang. *proteasome inhibitors*, PI): karfilzomib (K) i iksazomib (I). Karfilzomib jest stosowany doustnie, działa w sposób nieodwracalny i pozwala na uzyskanie bardzo dobrych wyników zarówno u pacjentów z nowo diagnozowanym MM jak i z nawrotową postacią choroby. U pacjentów z wczesnym nawrotem (po jednym do trzech cykli) leczenie za pomocą karfilzomibu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRD) doprowadziło, w porównaniu do leczenia za pomocą lenalidomidu i deksametazonu (RD), do poprawy PFS (współczynnik ryzyka (HR) 0,69,  $p=0,0001$ ) i OS (HR 0,79,  $p=0,04$ ) [18]. U nowo zdiagnozowanych pacjentów, w przypadku stosowania trójlekowej terapii KRD, współczynnik odpowiedzi wyniósł 98%, a całkowita remisja została stwierdzona u 56%, MRD negatywna metodą sekwencjonowania genów był równy 58%, a także nie zaobserwowano konieczności przerwania leczenia na skutek działań niepożądanych [11]. Korzyści wynikające ze stosowania karfilzomibu obejmują: wystąpienie odpowiedzi na leczenie po krótkim czasie, satysfakcjonującą tolerancję (konieczność przerwania leczenia na skutek działań niepożądanych w 15% przypadków), skuteczność w leczeniu choroby o bardzo wysokim ryzyku złośliwości oraz niski wskaźnik rozwoju neuropatii obwodowej pod wpływem leku. Trudności związane z leczeniem za pomocą karfilzomibu wynikają z konieczności doustnego podawania leku dwa razy w tygodniu, ryzyka rozwoju zespołu rozpadu guza oraz możliwości wystąpienia zdarzeń o charakterze kardiologicznym i duszności. Jedno badanie retrospektywne wykazało, że u ponad 20% pacjentów dochodzi do rozwoju skurczowej niewydolności serca lub arytmii. Wcześniejsze naświetlenie odcinka piersiowego kręgosłupa oraz jednoczesne podawanie doksorubicyny zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych [19]. Przeprowadzono w ostatnim czasie badania, które wykazały poprawę tolerancji i odpowiedzi przy podawaniu zwiększanych dawek [20]. Inne badania oceniają obecnie skuteczność podawania leku raz w tygodniu.

Iksazomib to PI którego dobrą biodostępność obserwuje się po podaniu doustnym, wykazuje działanie odwracalne i charakteryzuje się lepszą dystrybucją w

tkankach oraz krótszym okresem półtrwania niż bortezomib [21]. Wykazuje niewielką aktywność w monoterapii i prowadzi do wystąpienia odpowiedzi u pacjentów, którym wcześniej podawano bortezomib, po zastosowaniu w terapii kombinowanej z deksametazonem [22]. Połączenie iksazomibu z lenalidomidem i deksametazonem (IRD), w porównaniu z RD, skróciło czas wystąpienia odpowiedzi, poprawiło ogólny współczynnik odpowiedzi i zwiększyło medianę PFS (20,6 w porównaniu z 14,7 miesiący, HR 0,74,  $p=0,012$ ) [23]. Wczesny sygnał również sugeruje możliwość przezwyciężenia przez lek negatywnego wpływu zmian cytogenetycznych. Do głównych działań niepożądanych należy toksyczność pokarmowa, neuropatia obwodowa oraz małopłytkowość. Dystrybucja w tkankach oraz okres półtrwania stanowią w teorii zalety u osób z pozaszpikową formą choroby, chociaż nie zostało to jeszcze potwierdzone przez badanie kliniczne. Iksazomib, jako inhibitor proteasomów, może być stosowany jako wsparcie doustnych terapii kombinowanych, ograniczając konieczność częstych wizyt w związku z wykonaniem wlewno. Skuteczność terapii IRD jest obecnie badana u nowo-zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych krwi, w wielośrodkowym badaniu klinicznym, ale wyniki nie są jeszcze znane. Pojawienie się PI w formie do podawania doustnego ułatwia również stosowanie leczenia podtrzymującego lub konsolidującego za jego pomocą.

### **Lek immunomodulujący**

Lek immunomodulujący (IMiD, *immunomodulatory drug*) może wiązać cereblon na kompleksie ligazy ubikwityny, nasilając ubikwitylację oraz rozkład dwóch czynników transkrypcyjnych z motywem palców cynkowych [24,25]. Pomalidomid jest lekiem z grupy IMiDs trzeciej generacji do stosowania doustnego, który został zarejestrowany do terapii nawrotowej/opornej na leczenie postaci MM u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie. U pacjentów opornych na lenalidomid, wśród których 75% chorych wykazuje podwójną oporność, współczynnik odpowiedzi na pomalidomid i deksametazon, podawany raz na tydzień, wyniósł 30% przy 4-miesięcznym PFS [26]. W grupie występowania zmian cytogenetycznych o wysokim ryzyku złośliwości, u pacjentów z del(17p) stwierdzono wyższe współczynniki odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi oraz czas do progresji w porównaniu z pacjentami z t(4;14) [27]. Chociaż pomalidomid wykazuje wyższą skuteczność na wcześniejszym etapie choroby [28], to u około 40% pacjentów opornych na bortezomib i lenalidomid stwierdzano wydłużenie PFS po jego zastosowaniu [29]. Wystąpienie działań toksycznych, w tym cytopenii, zmian skórnych i neuropatii obwodowej jest trudne do przewidzenia. W przeciwieństwie do wcześniejszych leków z grupy IMiDs, pomalidomid wywołuje mniejszy stres śródnabłonkowy i jest kojarzony z niższym ryzykiem wystąpienia żylnych choroby zatorowo-zakrzepowej, chociaż pacjenci powinni profilaktycznie przyjmować leki przeciwzakrzepowe [31]. Ograniczona

toksyczność tego leku umożliwia stosowanie go w terapii kombinowanej ze środkami z grupy PI, cysklofosfamidem i przeciwciałami monoklonalnymi.

### **Inhibitor deacetylazy histonowej**

Panobinostat jest panhistonowym inhibitorem deacetylazy (HDAC) o działaniu ukierunkowanym na enzymy HDAC biorące udział w szlaku rozkładu agresomów i wykazuje działanie synergistyczne z lekami z grupy PI. W populacji pacjentów, którzy wcześniej byli intensywnie leczeni i wśród których 73% wykazywało oporność na bortezomib, współczynnik odpowiedzi na panobinostat, bortezomib i deksametazon wyniósł 35%, a PFS wyniósł 5.4 miesiąca [32]. U pacjentów opornych na bortezomib, współczynnik korzyści klinicznej przekroczył 50% przy PFS równym 4.2 miesiąca. Ponieważ z lekiem tym wiąże się wyższe ryzyko zaburzeń pokarmowych oraz małopłytkowości, tolerancja stanowi główny czynnik utrudniający jego zastosowanie w praktyce klinicznej. Do przerwania podawania leku dochodzi w ponad 50% przypadków, a względna intensywność dawki wynosi tylko 73%. W populacji pacjentów, którzy wcześniej byli mniej intensywnie leczeni, obserwuje się poprawę w zakresie współczynnika odpowiedzi i PFS, ale nadal występują trudności w utrzymaniu intensywności dawki [33]. Nie mniej jednak, panobinostat charakteryzuje się nowatorskim mechanizmem działania, jest lekiem przeznaczonym do podawania doustnego i nadal odgrywa potencjalnie ważną rolę w leczeniu MM, a zwłaszcza pacjentów opornych na leki z grupy PI.

### **Przeciwciała monoklonalne**

W ostatnim czasie, agencja FDA zarejestrowała dwa przeciwciała monoklonalne do stosowania w nawrotowej/opornej na leczenie postaci MM (RRMM) i są to: elotuzumab oraz daratumumab. Działanie tych przeciwciał jest skierowane odpowiednio, przeciwko molekułom F7 aktywującej szlak sygnalizacyjny limfocytów (ang. *signaling lymphocytic activation molecule F7*, SLAMF7) oraz białku CD38 [34,35]. W badaniu fazy III obejmującym pacjentów z RRMM, dodanie elotuzumabu do RD znacząco poprawiło PFS (19,4 w porównaniu z 14,9 miesiącami,  $p<0,001$ ) [35]. Ponadto, prowadzi to również do poprawy PFS przy kolejnych terapiach, co świadczy o długotrwałym wpływie leku na komórki NK (Natural Killers). Daratumumab w monoterapii prowadzi do uzyskania współczynnika odpowiedzi na poziomie około 30% u pacjentów poddanych wcześniej bardzo intensywnemu leczeniu, przy niewielkiej toksyczności o charakterze innym niż zaburzenia związane z wlewem [34]. Inne przeciwciało przeciwko CD38, isatuksimab (SAR650984), wykazuje podobną aktywność w monoterapii w RRMM, ale nie jest jeszcze dostępne w sprzedaży [36]. Zarówno elotuzumab jak i daratumumab są poddawane badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, a biorąc pod uwagę bezprecedensową aktywność w monoterapii, istnieje prawdopodobieństwo, że daratumumab może stanowić podstawę leczenia MM, analogicznie do rituksymabu, który jest wykorzystywany w leczeniu chłoniaków z



komórek B. Pojawiające się obecnie dane wskazują na zaskakująco dobre odpowiedzi po zastosowaniu przeciwciał przeciwko CD38 w terapii kombinowanej, w połączeniu z lekami z grupy IMiDs i PI.

### Trójlekowa terapia indukująca

W porównaniu z dwulekową, trójlekowa terapia indukująca oparta na lekach z grupy PI i IMiDs prowadzi do uzyskania wyższego współczynnika odpowiedzi i poprawy w zakresie PFS. Jej stosowanie jest preferowane u pacjentów w dobrym stanie, zwłaszcza ze względu na synergizm pomiędzy tymi dwoma klasami leków, również w zakresie działań niepożądanych [37,38]. Ostatnie badanie wykazało, że leczenie za pomocą bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu (VRD) prowadzi do uzyskania lepszych wyników w zakresie OS w porównaniu z RD [39]. Terapia kombinowana bortezomib-talidomid oraz deksametazon (VTD), jak stwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych, prowadzi do uzyskania lepszych współczynników odpowiedzi niż w przypadku stosowania talidomidu i deksametazonu (TD) oraz bortezomibu i deksametazonu [37]. W ostatnim czasie wykazano, że użycie cyklofosfamid w miejsce talidomidu w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (VCD vs VTD) prowadzi do uzyskania niższych współczynników odpowiedzi (Tab. 1)[40]. W pierwszym przypadku obserwuje się bardziej nasiloną toksyczność hematologiczną, a w drugim bardziej nasiloną neuropatię obwodową więc współczynnik całkowitej toksyczności stopnia 3/4 jest podobny. Dlatego decyzje o wyborze leczenia powinny być podejmowane indywidualnie [41]. Karfilzomib, lek z grupy PI drugiej generacji, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRD) prowadzi do uzyskania doskonałych współczynników odpowiedzi w badaniach fazy II [42], ale zanim ta opcja będzie dostępna w szerszym zakresie, konieczne jest uzyskanie dodatkowych danych oraz akceptacji organów regulacyjnych. Nie odnotowano zaś korzystnego wpływu terapii trójlekowej z wykorzystaniem lenalidomidu w porównaniu do terapii dwulekowej na nim opartej na PFS lub OS w populacji starszych pacjentów [43]. W porównaniu z dwulekowymi terapiami, stosowanie trójlekowych schematów wiąże

się przeważnie z dłuższym PFS, ale też wyższą toksycznością i nie zawsze stwierdza się korzyści w zakresie OS. Stosowanie najbardziej aktywnych środków u wcześniej nieleczonych pacjentów może ograniczyć wybór opcji terapeutycznych w kolejnych liniach leczenia, prawdopodobnie skracając drugi i kolejne PFS. Problem ten może okazać się trudny do rozstrzygnięcia.

### Trójlekowa terapia w przypadku pierwszego nawrotu

Leczenie RRMM pozostaje kontrowersyjne, chociaż istnieje obecnie tendencja do stosowania trójlekowej terapii kombinowanej przy pierwszym nawrocie u pacjentów w dobrym stanie. Aktualnie dostępnych jest wiele terapii drugiej linii, co pozwala na indywidualny dobór leczenia w zależności zarówno od pacjenta jak i choroby. U starszych osób z RRMM, konieczne jest przeprowadzenie oceny geriatrycznej i dokonanie oceny podstawowych czynności życiowych w skali Katza, złożonych czynności życia codziennego – w skali Lawtona oraz Wskaźnika Chorobowości Charlsona [44]. U słabszych pacjentów odnotowuje się krótszy OS niezależnie od zaawansowania choroby, rodzaju terapii lub statusu sprawności ocenionego przez lekarza. Nawet po dokonaniu korekty zgodnej z Międzynarodowym Systemem Oceny Zaawansowania Choroby i uwzględnieniu chromosomalnych nieprawidłowości, osłabieni pacjenci uzyskują krótszy OS i PFS, wykazują wyższy współczynnik nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych, częściej przerywają leczenie i w większym stopniu mogą skorzystać z leczenia modyfikowanymi dawkami. Inne uznawane wskaźniki słabości pozwalają na ocenę podobnych czynników oraz zmian cytogenetycznych, pracy nerek oraz skali sprawności Karnofsky'ego [45].

Dodanie trzeciego leku do terapii kombinowanej złożonej z IMiDs i glikokortykosteroidów poprawia współczynniki odpowiedzi oraz PFS, chociaż korzyść w zakresie OS nie zawsze jest stwierdzana [18,35,46]. Dodanie bortezomibu (podawanego drogą dożylną) do TD wydłuża czas, po którym dochodzi do progresji (HR 0,59, p=0,001) u pacjentów u których wcześniej dokonano ASCT. Jednocześnie obserwuje się tendencję do wydłużania czasu przeżycia do

24 miesięcy (71% w porównaniu z 65%, p=0,093) [46]. Chociaż VTD może odgrywać ograniczoną rolę, to badanie ilustruje korzyści wynikające z trójlekowej terapii. Dodanie karfilzomibu do lenalidomidu oraz deksametazonu poprawia nie tylko współczynniki odpowiedzi i PFS (HR 0,069, p=0,0001) ale również 24-miesięczny okres przeżycia (HR 0,79 p=0,04) [11]. Dane z innych badań, które w ostatnim czasie przeprowadzono w zakresie stosowania trójlekowej terapii u pacjentów z wczesnym nawrotem choroby, chociaż wyraźnie wskazały na korzystny wpływ na PFS, nie wykazały korzystnego wpływu w zakresie OS.

### Którą trójlekową terapię zastosować

Wybór leczenia w momencie nawrotu zależy od rodzaju, reakcji i czasu trwania terapii początkowej oraz czynników związanych z chorobą, pacjentem oraz od preferencji samego chorego. Nieznana jest idealna sekwencja terapii, ale stosowanie leków z różnych klas ma prawdopodobnie korzystny wpływ, szczególnie w przypadku choroby o wysokim ryzyku złośliwości, zwłaszcza przy istnieniu dowodów świadczących o rozwoju klonalnym nowotworu. Na przykład, jeśli w trakcie stosowania terapii podtrzymującej za pomocą lenalidomidu, dojdzie do progresji choroby, trójlekowa terapia zawierająca lenalidomid prawdopodobnie zapewniłaby uzyskanie suboptymalnej odpowiedzi. Jeśli jest to możliwe, należy rozważyć wprowadzenie trójlekowej terapii karfilzomib/IMiDs w przypadkach agresywnych nawrotów, biorąc pod uwagę dane potwierdzające doskonale rezultaty w formie szybkiej indukcji odpowiedzi i wysokich współczynników niestwierdzania MRD. Przypadki, w których dochodzi do nawrotu po krótkotrwałej remisji uzyskanej po terapii wcześniej nieleczonych pacjentów, w tym po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych lub do objawowych nawrotów, którym towarzyszą bardzo nasilone objawy kliniczne lub do nawrotu choroby u pacjentów ze zmianami cytogenetycznymi o wysokim ryzyku złośliwości choroby, uznaje się za nawroty agresywne. Wprowadzenie terapii opartej na stosowaniu elotuzumabu można rozważyć u pacjentów, którzy są w złej kondycji lub u których problemem jest cytopenia. Protokół, w którym wykorzystywany jest icksazomib

Tabela 1

Wyniki badań, w których stosowano trójlekowe terapie indukujące oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem.

Results where used triple drug therapy as induction and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with multiple myeloma.

Protokół	Liczba pacjentów	Całkowity współczynnik odpowiedzi	PFS	OS	UWAGI
VTD vs. TD [38]	241 vs 239	31% vs 11%	NR	NR	NR
VTD vs. VCD [42]	170 vs. 170	92,3% vs. 83,4%	NR	NR	NR
VRD vs RD [40]	242 vs. 232	71% vs. 63%	43 vs. 31 miesiące	NR vs. 63 miesiące	Mediana OS/PFS
Tradycyjna chemioterapia vs. ASCT [48]	100 vs. 100	81% vs. 22%	28% vs. 10%	52% vs. 12%	Okres przed opracowaniem nowych leków 5-letni OS/PFS
ASCT vs. MPR [57]	141 vs. 132	NR	54,7 vs. 37,4 miesiące	78,6% vs. 66,6%	Okres po wprowadzeniu nowych leków PFS (mediana) OS (5-letni)

ASCT, autologiczny przeszczep komórek macierzystych; MPR, melfalan/prednizon i revlimid; NR; brak informacji; OS, całkowity czas przeżycia, PFS; czas przeżycia wolny do progresji; RD, lenalidomid i deksametazon; TD, talidomid i deksametazon; VCD, bortezomib – cyklofosfamid i deksametazon; VRD; bortezomib-lenalidomid i deksametazon; VTD, bortezomib-talidomid i deksametazon.

stanowi opcję w przypadku wskazania do leczenia doustnego i zgodnie z nowymi trendami, jego zastosowanie może być rozważane zwłaszcza u pacjentów z del(17p) lub formą pozaszpikową choroby. U chorych z del(17p) istnieje również możliwość zastosowania terapii opartej na pomalidomidzie. Panobinostat, ze względu na swój profil toksyczności, odgrywa ograniczoną rolę przy pierwszym nawrocie, chyba że jest stosowany w celu przywrócenia wrażliwości na leki z grupy PI u pacjentów z nawrotem, u których wcześniej stosowano protokół z lekami z grupy PI.

### **Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych krwi (ASCT) nadal pozostaje najlepszą opcją**

Zanim opracowano nowoczesne leki, terapia wysokimi dawkami, a następnie wykonanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) było standardowym postępowaniem u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu. Randomizowane badania z tego okresu wykazały, że przeprowadzenie ASCT jednoznacznie prowadzi do uzyskania lepszych współczynników odpowiedzi i PFS, a połowa badań potwierdziła korzystny wpływ na OS i wyższą jakość życia [47,48]. W jednym z badań, którego celem było porównanie wczesnego ASCT z późno wykonanym ASCT [49] stwierdzono, że u pacjentów, którzy przeszli ASCT okres do ponownego wystąpienia objawów był dłuższy, a w rezultacie jakość życia pacjentów po ASCT była lepsza.

Biorąc pod uwagę niespotykany do tej pory współczynnik odpowiedzi u pacjentów leczonych innowacyjnymi lekami, rola ASCT jako terapii wcześniej nieleczonych pacjentów jest kwestionowana [50-52]. Innowacyjne leki pozwalają na uzyskanie znacznie lepszego współczynnika całkowitej odpowiedzi i MRD, sprzyjając wydłużeniu czasu przeżycia [53,54]. W licznych randomizowanych badaniach porównywano wczesny z późno wykonanym ASCT [55,56]. W ostatnim czasie, przeprowadzono międzynarodowe badanie dotyczące nowoczesnej terapii opartej na indukcji za pomocą VRD, następnie ASCT i terapii podtrzymującej za pomocą lenalidomidu [57]. Lepsze rezultaty w zakresie OS obserwowano w jednym badaniu [56], podczas gdy w pozostałych dwóch, wczesny ASCT doprowadził do uzyskania lepszych wyników w zakresie PFS przy braku przypadków śmiertelnych związanych z samym przeszczepieniem [55,57]. Stosowanie terapii podtrzymującej po ASCT zyskuje coraz większą aprobatę. W dwóch randomizowanych badaniach wykazano korzystny wpływ leczenia podtrzymującego za pomocą lenalidomidu na PFS, ale tylko badanie Cancer and Leukemia Group B (CALGB) potwierdziło korzyści w zakresie OS [58,59]. Różnice w uzyskanych wynikach można wyjaśnić stosowaniem dwóch cykli chemioterapii konsolidującej po ASCT i tylko roczną terapią podtrzymującą za pomocą lenalidomidu w badaniu IFM (*Intergrupe Francophone du Myelome*). Ponadto, u większej liczby pacjentów w badaniu CALGB, w przeciwieństwie do badania IFM, stosowano terapię indukującą opartą na lenalidomidzie. Poza tym, zestaw

nieplanowanych analiz w badaniu CALGB nie wykazał korzystnego wpływu na OS u tych pacjentów, których nie poddano terapii indukującej opartej na lenalidomidzie. Analogicznie, leczenie podtrzymujące za pomocą bortezomibu może poprawić PFS i prawdopodobnie OS [60]. Dodatkowo, za prowadzeniem terapii podtrzymującej przemawia obserwacja, że leczenie podtrzymujące za pomocą lenalidomidu, niezależnie od ASCT i terapii konsolidującej, mogą dodatkowo poprawić reakcję mierzoną jako MRD ocenianą metodą cytometrii przepływowej [61]. Co więcej, najnowsze dane wykazują korzystny wpływ terapii ciągłej. Przeprowadzono metaanalizę trzech badań, (w jednym z nich wykonywano ASCT jako część konsolidacji), która wykazała poprawę w zakresie PFS1, PFS2 (czas do drugiej progresji prowadzącej do śmierci) i OS przy stosowaniu terapii ciągłej. W rzeczywistości, dłuższy PFS1 nie doprowadził do ograniczenia PFS2 [62]. Podsumowując, trójlewkowa terapia indukująca oparta na innowacyjnych lekach, wczesne wykonanie ASCT u poprzednio nieleczonych pacjentów oraz terapia podtrzymująca pozostają preferowanymi strategiami w przypadku pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepu.

### **Immunoterapia**

Najlepiej opracowaną immunoterapią w MM jest allogeniczny przeszczep prowadzący do uzyskania silnego i często długotrwałego efektu „przeszczep przeciwko szpiczakowi” (ang. graft-versus-myeloma, GVM) [63]. W serii perspektywnych randomizowanych badań, przeprowadzonych zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i Europie, badano rolę podwójnej transplantacji ASCT i allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych po kondycjonowaniu o zredukowanej intensywności, pobranych od rodzeństwa lub niespokrewnionego dawcy [65,65]. Wyniki tych badań są niespójne, zwłaszcza w zakresie terapii wcześniej nieleczonych pacjentów [65-68]. Jednakże, u młodych pacjentów, spełniających kryteria, z wyraźnymi cechami świadczącymi o wysokiej złośliwości choroby należy rozważyć wykonanie przeszczepu allogenicznego, zwłaszcza w ramach badania klinicznego oraz na wczesnym etapie klinicznego przebiegu choroby. Ryzyko rozwoju przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host-disease*, cGVHD) oraz konieczność stosowania długotrwałej immunosupresji stanowią poważne wyzwania. Liczne badania sugerują, że immunoterapia sprawdza się w przypadku MM. Dowodzi tego m.in. wykazanie klinicznie znaczącego efektu GVM po wykonaniu wlewów limfocytów od dawcy pacjentom z nawrotami po allogenicznym przeszczepie [69], całkowitej remisji po wycofaniu immunosupresji [62], progresji po allogenicznym przeszczepie oraz obecności cGVHD w korelacji z brakiem progresji po przeszczepie allogenicznym [64].

Obecnie bada się skuteczność wielu innowacyjnych immunoterapii w leczeniu pacjentów z MM po ASCT lub allogenicznym przeszczepie szpiku. Są to terapie komórkowe oparte na stosowaniu limfocytów T specyficznych dla szpiczaka (poprzez eks-

pansję komórek T), limfocytów naciekających szpik [70], przekierowanych komórek T z chimerycznymi receptorami antygenowymi [71,72] i szczepionek przeciwnowotworowych, które stosuje się w celu pobudzenia odporności swoistej przeciwko szpiczakowi i związanej z nasiloną prezentacją antygenów [73]. Badanie fazy I/II wykazało, że transfer adoptywny komórek T stymulowanych antygenem szczepionki przeciwnowotworowej i współstymulowanych komórek T prowadzi do nasilonej i przyspieszonej odbudowy odporności komórkowej i humoralnej, w tym odporności przeciwko nowotworowi po ASCT [74]. W innym badaniu fazy II podawanie leku immunoterapeutycznego o nazwie APC8020 (*Mylovenge*) zawierającego inkubowane z idiotypem komórki prezentujące antygen pacjentom z MM po ASCT wiązało się z poprawą w zakresie OS [75]. W ostatnim raporcie opisano uzyskanie u pacjenta z nawrotową/oporną na leczenie chorobą silnej i długotrwałej odpowiedzi na zastosowanie komórek T z chimerycznymi receptorami antygenowymi anty CD-19 [76]. Wykryto wiele obiecujących antygenów związanych z celem i pozwalających na opracowanie anty-MM chimerycznych receptorów antygenowych, takich jak antygen dojrzewania komórek B, CD138, lekkie łańcuchy kappa i CS-1. Badana jest obecnie możliwość wykorzystywania inhibitorów PD-1 i PDL-1 jako środków przełamujących tolerancję immunologiczną w MM [71,77]. Chociaż wyniki stosowania nivolumabu – leku z grupy anty-PD1 były mało satysfakcjonujące, to zaobserwowano obiecujące współczynniki odpowiedzi przy terapii kombinowanej z lenalidomidem [79]. Leczenie za pomocą komórek NK w przypadku MM wzbudza zainteresowanie i obecnie prowadzonych jest kilka badań sprawdzających tę opcję. Należą do nich badania z modulacją aktywności NK za pomocą Ab IPH2101 przeciwko KIR (przeciwciała monoklonalne hamujące KIR na komórkach NK) prowadzone w celu określenia bezpieczeństwa odporności swoistej przeciwko MM [80] oraz badanie skuteczności autologicznych, allogenicznych komórek NK oraz komórek NK z krwi pępowinowej [81,82]. W badaniu klinicznym, w którym wykonuje się alloprzeszczepienie komórek macierzystych od dawcy haploidentycznego, po którym planowane jest podanie komórek NK, podejmowana jest próba wykorzystania niezgodności ligandów KIR między dawcą i biorcą oraz reaktywność komórek NK w celu ułatwienia uzyskania długotrwałej remisji (NCT02100891). Innym obiecującym obszarem jest stosowanie szczepionek przeciwnowotworowych w oparciu o wyniki badania, w którym u pacjentów zaszczepionych swoistą dla pacjenta szczepionką zawierającą komórki dendrytyczne i komórki szpiczaka wykazano ekspansję komórek T swoistych dla MM oraz lepszą odpowiedź w podgrupie pacjentów [73]. Obecnie trwa rekrutacja pacjentów do randomizowanego badania fazy II (BMT CTN 1401) z ASCT, po którym prowadzona będzie terapia podtrzymująca za pomocą lenalidomidu z lub bez szczepienia za pomocą szczepionki złożonej z komórek dendrytycznych/komórek szpiczaka.

Przeszczepienie komórek krwiotwór-



czych stanowi idealną platformę dla dodatkowych immunoterapii. Faza powrotu do zdrowia po ASCT (lub innej terapii limfodeplecyjnej) stanowi dogodną platformę dla adoptywnej terapii komórkowej. Homeostatyca proliferacja limfocytów po limfopenii stanowi kontekst, w którym substancje blokujące immunologiczne punkty kontroli mogą być również zdolne do odwrócenia efektu wyczerpania komórek T związanego z MM [71,79]. Ponadto, limfopenia wtórna do ASCT ułatwia eliminację komórek prezentujących antygeny o właściwościach tolerogennych oraz pobudza uwalnianie cytokin, co tworzy bardziej przyjazne środowisko dla prowadzenia adoptywnej terapii za pomocą komórek T. Pośrednie dowody sugerują, że układ immunologiczny może przyczynić się do wzrostu klinicznych korzyści z przeprowadzenia ASCT (na przykład u pacjentów, u których obserwuje się wczesną regenerację limfatyczną po ASCT uzyskuje się lepsze i bardziej długotrwałe rezultaty) [83].

### Wnioski

Chociaż MM zawsze uważano za chorobę nieuleczalną, obecnie wielu badaczy wierzy, że znaczna liczba pacjentów poddawanych terapii może zostać wyleczonych [84]. Naturalnie wraz z lepszym zrozumieniem biologii choroby i klonalnego podłoża nawrotu, w połączeniu z dostępnością opcji wielocelowych, jesteśmy bliżej niż kiedykolwiek wcześniej opracowania terapii o trwałych rezultatach. Jednakże wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Czy lepsze zrozumienie biologii szpiczaka będzie miało wpływ na intensywność leczenia oraz uznanie konieczności wprowadzenia agresywnego leczenia u pacjentów z chorobą o wysokim ryzyku złośliwości? Przy wzrastającej liczbie klas leków oraz pojawianiu się nowych środków w obrębie każdej z nich, kwestia łączenia i sekwencji podawania leków pozostaje w dużej mierze nierozstrzygnięta.

### Piśmiennictwo

- Lag R, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA. et al: Seer cancer statistics review. National Cancer Institute. Bethesda. 1975-2003.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G. et al: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15: e538-e548.
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV: Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015; 125: 3069-3075.
- Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WL. et al: Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013; 27: 1738-1744.
- Neben K, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Lehners N. 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.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ. et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2582-2590.
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S. et al: Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1606-1610.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D. et al: Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111: 785-789.
- González-Calle V, Dávila J, Escalante F, de Coca AG, Aguilera C. et al: Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. *Leukemia.* 2016; 10: 1038/leu.2016.123
- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F. et al: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 438-447.
- Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch, EE et al: Treatment With Carfilzomib - Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 746-754.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H. et al: Revised international staging system for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2863-2869.
- Morgan GJ, Walker BA, Davies FE: The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 335-348.
- Bianchi G, Munshi NC: Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3049-3058.
- Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, Murison A, Dahir NM. et al: Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3911-3920.
- Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB. et al: Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014; 5: 2997-2997.
- Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer, SE. et al: Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1067-1076.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I. et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 142-152.
- Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H. et al: 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma - analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol.* 2016; 97: 25-32.
- Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H. et al: A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood* 2014; 124: 899-906.
- Kupperman E, Lee EC, Cao Y, Bannerman B, Fitzgerald M. et al: Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res.* 2010; 70: 1970-1980.
- Kumar SK, LaPlant B, Roy V, Reeder CB, Lacy MQ. et al: Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e338.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M. et al: Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1621-1634.
- Lu G, Middleton RE, Sun H, Naniang M, Ott CJ. et al: The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 2014; 343: 305-309.
- Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN. et al: Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science* 2014; 343: 301-305.
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K. et al: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1055-1066.
- Leleu X, Karlin L, Macro M, Hulin C, Garderet L. 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.
- Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K. et al: Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol.* 2015; 168: 820-823.
- Fouquet G, Pegourie B, Macro M, Petillon MO, Karlin L. et al: Safe and prolonged survival with long-term exposure to pomalidomide in relapsed/refractory myeloma. *Ann Oncol.* 2016; 27: 902-907.
- Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M. et al: Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 1573-1585.
- Rosovsky R, Hong F, Tocco D, Connell B, Mitsiades C. et al: Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study. *Br J Haematol.* 2013; 160: 351-358.
- Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE. et al: PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood* 2013; 122: 2331-2337.
- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA. 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.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P. et al: Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1207-1219.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S. et al: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 621-631.
- Martin T, Richter J, Vij R, Atanackovic, D, Zonder J. et al: A Dose Finding Phase II Trial of Isatuximab (SAR650984, Anti-CD38 mAb) As a Single Agent in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood ASH.* 2015; 126: 509-509.
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L. 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.
- Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M. et al: Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118: 5752-5758.
- Durie B, Hoering A, Rajkumar SV, Abidi MH, Epstein J. et al: Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma Without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777. *Blood.* 2015; 126.23: 25-25.
- Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S. et al: Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23: 1337-1341.
- Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateleix C. et al: VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016; 127: 2569-2574.
- Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH. et al: A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1801-1809.
- Magarotto V, Brinchen S, Offidani M, Benevolo G, Patriarca F. et al: Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2016; 127: 1102-1108.
- Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T. et al: Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068-2074.

45. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, Koch B, Deschler B, et al: Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J.* 2011; 1: e35.
46. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, et al: Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2475-2482.
47. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996; 335: 91-97.
48. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1875-1883.
49. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, et al: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood.* 1998; 92: 3131-3136.
50. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, et al: Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 2013; 121: 4647-4654.
51. McCarthy PL Jr, Hahn T, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski J, et al: Trends in use of and survival after autologous hematopoietic cell transplantation in North America, 1995-2005: significant improvement in survival for lymphoma and myeloma during a period of increasing recipient age. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19: 1116-1123.
52. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, 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.
53. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, et al: Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2077-2084.
54. Paiva B, Vidriales M, Cervero J, Mateo G, Pérez JJ, et al: Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2008; 112: 4017-4023.
55. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Coticello C, Catalano L, et al: Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1617-1629.
56. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, et al: Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 895-905.
57. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, et al: Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood.* 2015; 126: 391.
58. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1770-1781.
59. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Marit G, Caillot D, et al: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1782-1791.
60. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, 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.
61. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, et al: Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2712-2717.
62. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, Di Raimondo F, Larocca A, et al: Continuous therapy versus fixed duration of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3459-3466.
63. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B: Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 1996; 87: 1196-1198.
64. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, et al: Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1195-1203.
65. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, et al: Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood.* 2013; 121: 5055-5063.
66. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, et al: Long-term follow-up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2011; 117: 6721-6727.
67. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al: Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3016-3022.
68. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mattei D, Allione B, et al: Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. *Blood* 2009; 113: 3375-3382.
69. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Van Oers MHJ, Fibbe W, et al: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3031-3037.
70. Noonan KA, Huff CA, Davis J, Lemas MV, Fiorino S, et al: Adoptive transfer of activated marrow infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 288ra78-288ra78.
71. Rosenblatt J, Glotzbecker B, Mills H, Vasir B, Tzachanis D, et al: PD-1 blockade by CT-011, anti-PD-1 antibody, enhances ex vivo T-cell responses to autologous dendritic cell/ myeloma fusion vaccine. *J Immunother.* 2011; 34: 409-4018.
72. Garfall AL, Fraietta JA, Maus MV: Immunotherapy with chimeric antigen receptors for multiple myeloma. *Discov Med.* 2014; 17: 37-46.
73. Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L, Blotta S, MacNamara C, et al: Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells following autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2011; 117: 393-402.
74. Rapoport AP, Aquil NA, Stadtmauer EA, Vogl DT, Fang HB, et al: Combination immunotherapy using adoptive T-cell transfer and tumor antigen vaccination on the basis of hTERT and survivin after ASCT for myeloma. *Blood.* 2011; 117: 788-797.
75. Lacy MQ, Mandrekar S, Dispenzieri A, Hayman S, Kumar S, et al: Idiotype-pulsed antigen-presenting cells following autologous transplantation for multiple myeloma may be associated with prolonged survival. *Am J Hematol.* 2009; 84: 799-802.
76. Garfall AL, Stadtmauer EA, June CH: Chimeric Antigen Receptor T Cells in Myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374: 194-194.
77. Benson DM Jr, Bakan CE, Mishra A, Mishra A, Hofmeister CC, et al: The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody. *Blood.* 2010; 116: 2286-2294.
78. Lekoshin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, et al: Preliminary results of a phase I study of Nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies. *Blood.* ASH, Abstract, 2014; 124: 291-291.
79. San Miguel J, Mateos MV, Shah JJ, Ocio EM, Rodriguez-Otero P, et al: Pembrolizumab in combination with Lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Keynote-023. *Blood* ASH, 2015; 126: 505-505.
80. Benson DM Jr, Hofmeister CC, Padmanabhan S, Suvannasankha A, Jagannath S, Abonour R, et al: A phase 1 trial of the anti- KIR antibody IPH2101 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 4324-433.
81. Shah N, Li L, Kaur I, McCarty J, Yvon E, et al: Infusion of ex vivo expanded allogeneic cord blood-derived natural killer cells in combination with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: results of a phase I study. *Blood* ASH, 2015; 126: 929-929.
82. Szmania S, Lapteva N, Garg T, Greenway A, Lingo J, et al: Ex vivo-expanded natural killer cells demonstrate robust proliferation in vivo in high-risk relapsed multiple myeloma patients. *J Immunother.* 2015; 38: 24-36.
83. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR., Lacy MQ, et al: Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2001; 98: 579-585.
84. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J: Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014; 124: 3043-3051.