

Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Multipl Miyelom Hastalarında Sağkalım Verileri

Survival Data in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Oktay BİLGİR¹, Cansu ATMACA MUTLU²

¹ SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Buca Seyfi Demirey Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Multipl Myelom (MM) hastalarında yüksek doz tedavi sonrası otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) standart tedavi haline gelmiştir. Biz de merkezimizde MM tanısı ile takip edilen ve OHKHN uygulanan hastalarımızın genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım verilerini elde etmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: 2017-2020 yılları arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği takip ve tedavisi yapılan ve OHKHN uygulanmış MM tanılı 36 hasta yer aldı. Veriler geriye dönük dosya sistemi üzerinden tarandı.

Bulgular: 36 MM tanılı hastadan 20'si erkek 16'sı kadındı. Medyan tanı yaşı 59 olarak saptandı. Hastaların tamamına başlangıç tedavisi olarak bortezomib içeren kemoterapi protokolleri verilmişti. ISS evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde 6 hasta (% 16.6) ISS evre I, 16 hasta (%44.4) ISS evre II, 14 hasta (% 38.8) ISS evre III olarak değerlendirilmiştir. Mobilizasyon rejimi olarak 2 hastada yalnızca G-CSF (%5.5), 31 hastada Siklofosomid ve G-CSF (%86.1), 3 hastada (%8.3) ise Siklofosomid, G-CSF ve Pleriksafor kullanılmıştır. Hastalarımızın genel sağkalım oranı 1. yıl %85.0 ± 06.2, 2. yıl %74.5 ± 07.9 olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım sonuçları ise 1. yıl %87.1 ± 6.1, 2. yıl %66.2 ± 9.5 olarak bulunmuştur.

Sonuç: MM heterojen bir hastalıktır ve tedavi hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Tedavide etkin birçok farklı sınıfa ait yeni ilaçlar bulunmuştur. Özellikle hedefe yönelik tedaviler ile sağkalımda belirgin iyileşme elde edilmiştir. Mevcut verilerimize göre uygun hastalarda yüksek doz kemoterapi sonrası uygulanan OHKHN etkin bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom; Otolog hematopoietik kök hücre nakli; Sağkalım

ABSTRACT

Objective: Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) has become the Standard treatment after high-dose therapy in patients with Multiple Myeloma (MM). We aimed to obtain the overall survival and progression-free survival data of our patients who were followed up with the diagnosis of MM in our center and underwent AH SCT.

Patients and Methods: There were 36 patients with a diagnosis of MM who were followed up and treated in the hematology department of the Health Sciences University İzmir Bozyaka Training and Research Hospital between 2017-2020 and underwent AH SCT. Data was scanned retrospectively through the file system.

Results: Of the 36 MM patients, 20 were male and 16 were female. Median age at diagnosis was 59 years. Chemotherapy protocols containing bortezomib were given to all patients as initial therapy. When evaluated according to the ISS staging system, 6 patients (16.6%) were

Makale atfı: Bilgir O, Atmaca Mutlu C. Otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılan multipl myelom hastalarında sağkalım verileri. LLM Dergi 2021;5(1):11-5.

Yazışma Adresi

Oktay BİLGİR

SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
İzmir-Türkiye

Geliş: 21.05.2021 - **Kabul:** 12.08.2021

E-posta: obilgir@hotmail.com

classified as ISS stage I, 16 patients (44.4%) as ISS stage II, and 14 patients (38.8%) as ISS stage III. As mobilization regimen, only G-CSF (5.5%) was used in 2 patients, Cyclophosphamide and G-CSF (86.1%) in 31 patients, and Cyclophosphamide, G-CSF and Plerixafor in 3 patients (8.3%). The overall survival rate of our patients was found to be $85.0 \pm 06.2\%$ at the first year and $74.5 \pm 07.9\%$ at the second year. Progression-free survival results were found as $87.1 \pm 6.1\%$ at 1 year and $66.2 \pm 9.5\%$ at 2 years.

Conclusion: MM is a heterogeneous disease and treatment should be individualized according to patient characteristics. New drugs belonging to many different classes have been found effective in the treatment. Significant improvement in survival has been achieved, especially with targeted therapies. According to our current data, AHST administered after high-dose chemotherapy in suitable patients is an effective treatment option.

Key Words: Multiple myeloma; Autologous hemopoietic stem cell transplantation; Survival

GİRİŞ

MM monoklonal plazma hücrelerinin proliferasyonu ile oluşan hematolojik bir malignitedir (1). Tüm kanserlerin %1'ini ve tüm hematolojik kanserlerin %10'undan fazlasını oluşturur. Tanı anındaki medyan yaş yaklaşık 70 yıldır. Genel olarak, tanı anında hastaların sadece %35'i 65 yaşın altındayken, geri kalan üçte ikisi daha yaşlıdır (2). Hastalığın yapısı heterojendir ve bireyselleştirilmiş tedavi gerekir (3). Son yıllarda yeni teşhis edilmiş ve nükseden MM hastalarının tedavisi için proteazom inhibitörleri, immüno modülatörler ve monoklonal antikolarlar gibi çok sayıda yeni tedavi geliştirilmiştir (4). Bu ilaçlarla sağkalımda önemli gelişmeler elde edilmiştir. Ancak MM tedavide sağlanan birçok yeni gelişmeye rağmen henüz kür sağlanabilen bir hastalık değildir.

MM hastalarında tedavi kararını verirken başlangıç aşamasında hastanın OHKHN adayı olup olmadığının tespit edilmelidir. OHKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve tüm sağkalımı uzatmaktadır. MM Avrupa'da ve Amerika'da en çok kök hücre transplantasyonu yapılan hastalıktır. Son yıllarda tartışılan bir konu da, MM'de yeni ilaçlar devrinde, bu ilaçların transplantasyonun gerekliliğini ortadan kaldırıp, kaldırmadığıdır. Bu konuda yayınlanmış ve devam eden çalışmaların sonuçları yüksek doz melfalan ve OHKHN'nin üstünlüğünü hala koruduğu yönündedir.

OHKHN için aday hastaların değerlendirilmesinde yaş tek başına belirleyici değildir. OHKHN genç hastalara ve uygun yaşlı hastalara (>65 yaş) uygulanabilmektedir. Hastalarda kronolojik yaştan daha önemli olan biyolojik ve fizyolojik yaştır. Hastanın mevcut komorbiditeleri önemli bir etkidir. Nakil için uygunluk yaş, performans, kardiyak, renal ve pulmoner kapasite birlikte değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalarda kapsamlı geriyatrik değerlendirme bu konuda önemli bir yol gösterici olacaktır (5). Tanı anında kök hücre nakli için uygun olmayan bazı hastaların birkaç kür kemoterapi sonrası, nakil yapılabilecek duruma gelmesi olasıdır. Bu hasta grubunda başlangıca göre iyileşen parametreler ile yeniden değerlendirme yapılması önemlidir.

Nakil kararı verilen hastalarda hematopoietik kök hücreler hasta alkileyiçi ajanlara maruz kalmadan önce top-

lanmalıdır (6). Hematopoetik kök hücreler doğrudan kemik iliğinden veya granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile stimülasyondan sonra veya kemoterapi ilavesiyle periferik kandan aferez yoluyla toplanabilir. Tek başına G-CSF ve G-CSF artı siklofosfamid, kök hücre mobilizasyonu için kullanılan en yaygın rejimlerdir. Hematopoietik kök hücrelerin kemik iliği mikro ortamında bağlanmasını bozan bir kemokin reseptörü tip 4 inhibitörü olan Pleriksafor, MM hastalarında G-CSF ile kombinasyon halinde de kullanılabilir (7). Pleriksafor G-CSF veya G-CSF artı siklofosfamid ile kök hücre toplanması başarısız olan hastalarda kullanılır.

Geçmişte OHKHN ile geleneksel kemoterapileri karşılaştıran birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda özellikle önemli progresyonsuzsağkalım avantajı sağlanmıştır (8). Yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesiyle OHKHN tedavideki yeri yeniden sorgulanmış ancak çalışmalarda uygun hastalarda MM tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu kanıtlanmıştır (9). Biz de bu çalışmada merkezimizde OHKHN uygulanan MM tanılı hastalarımızın genel özelliklerini ve sağkalım verilerini ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji bilim dalında takip ve tedavisi yapılan MM tanılı OHKHN hastaların yaş, cinsiyet ve prognostik skorları venakil sonrası progresyonsuz ve genel sağkalım verilerinin ortaya konduğu gözlemsel bir çalışmadır. Bu amaçla 2017-2020 yılları arasında erişkin hematoloji bilim dalında takip ve tedavisi yapılan ve OHKHN uygulanmış MM tanılı 36 hasta yer aldı. Veriler geriye dönük dosya sistemi üzerinden tarandı. Yalnızca dosya sisteminde kayıtları tam olan hastalar çalışmaya alındı. Nakil hazırlık aşamasında ölen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Prognoz için albumin ve β -2 mikroglobulin değerleri kullanılarak Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) hesaplandı. Tedaviye yanıt değerlendirmesinde Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) yanıt kriterleri kullanıldı.

Analizde kullanılan genel sağkalım hastanın herhangi bir nedenden ötürü ölümüne, son takibe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda OHKHN uygulanmış 36 hasta yer aldı. Bu grupta yer alan hastaların 20 (%55.5)'si erkek 16 (%44.4)'sı kadındı. Hastaların nakil yapılan dönemdeki medyan yaşı 59'du. En genç hasta 48, en yaşı hasta 71 yaşındaydı. 65 yaş \geq hasta sayısı 8 (%22.2) idi. ISS evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde 6 hasta (%16.6) ISS evre I, 16 hasta (%44.4) ISS evre II, 14 hasta (%38.8) ISS evre III olarak değerlendirilmiştir. Hasta özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Hastaların eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde 20 hastanın (%55.5) MM dışı hastalığı yoktu. 9 hastada (%25.0) esansiyel hipertansiyon mevcuttu. 5 hastada (%13.8) tip 2 diyabetes mellitus mevcuttu. 2 hastada (%5.5) koroner arter hastalığı mevcuttu.

35 hastaya nakil öncesi bortezomib içeren kemoterapi rejimleri verilmişti. En sık kullanılan rejim VCD idi. Nakilden önce lenalidomid-deksametazon kombinasyonu verilen 1 hasta 2. OHKHN planlanan bir hastaydı. Bu hasta dışında diğer hastaların tamamının ilk OHKHN idi.

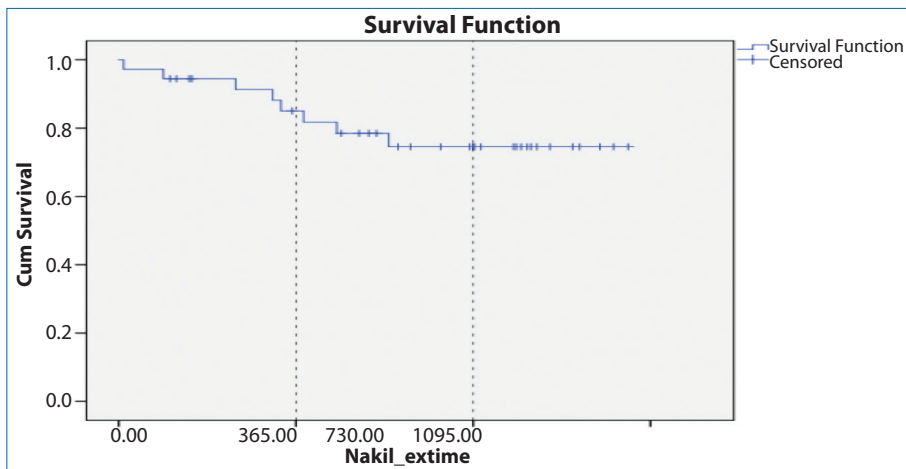
Hastaların nakil öncesi yanıt değerlendirilmesinde 21 (%58.3) hastada tam yanıt, 6 (%16.6) hastada çok iyi kısmi yanıt, 8 (%22.2) hastada kısmi yanıt elde edilmişti ve 1 (%2.7) hasta tedaviye refrakterdi.

Mobilizasyon rejimi olarak 2 hastada yalnızca G-CSF (%5.5), 31 hastada Siklofosfomid ve G-CSF (%86.1), 3 hastada (%8.3) ise Siklofosfomid, G-CSF ve Pleriksafor kullanılmıştır. Siklofosfomid ve G-CSF birlikte kullanımı merkezimizde kendi deneyimlerimize dayanarak daha sık tercih ettiğimiz bir mobilizasyon yöntemidir. Bu nedenle hastaların büyük çoğunluğunda kullanılan yöntem olmuştur.

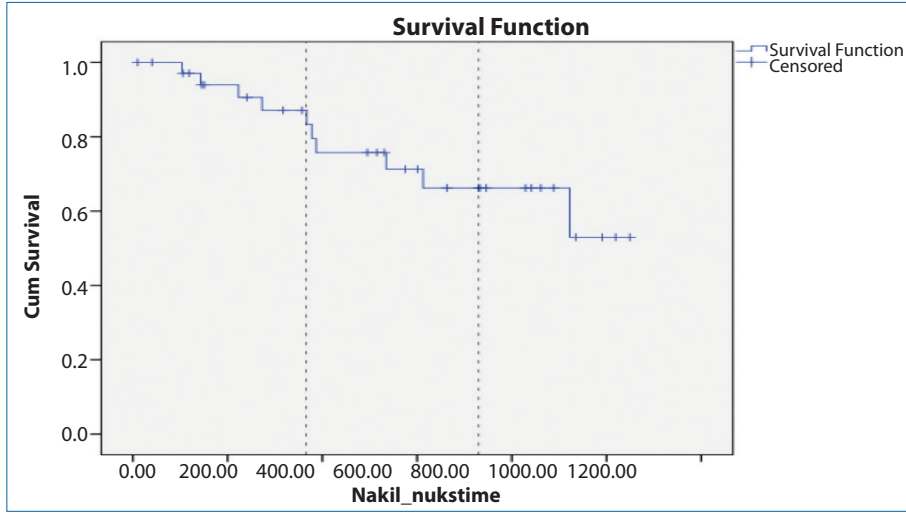
Hastaların hiçbirine nakil sonrası idame tedavisi verilmemiştir. Hastalarımızın genel sağkalım oranı 1. yıl %85.0 \pm 06.2, 2. yıl %74.5 \pm 07.9 olarak bulunmuştur. Genel sağkalım analizi Şekil 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Değişkenler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	16	44.4
Erkek	20	55.5
Toplam	36	
Medyan yaş		
65 yaş \geq	59	22.2
65 yaş <	8	77.7
Lökosit	28	
Normal		83.3
Lökopenik ($4 \times 10^9/L$ altı)	30	16.6
Hemoglobin		
10 gr/dl \geq	31	13.8
10gr/dl <	5	86.1
Trombosit		
100000 \geq	30	83.3
100000 <	6	16.6
Kalsiyum		
Normal	32	88.8
Yüksek	4	11.1
Kreatinin		
1.5 mg/dl \geq	3	8.3
1.5 mg/dl <	33	91.6
B2 mikroglobulin		
3.5 mg/L <	18	50.0
3.5-5 mg/L	11	30.5
5 mg/L >	7	19.4
Albumin		
Normal	16	44.4
Düşük	20	55.5
ISS		
I	6	16.6
II	16	44.4
III	14	38.8



Şekil 1. Genel sağkalım analizi.



Şekil 2. Progresyonsuz sağkalım analizi.

Progresyonsuz sağkalım sonuçları ise 1. yıl %87.1 \pm 6.1, 2. yıl %66.2 \pm 9.5 olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım analizi Şekil 2'de yer almaktadır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

MM; erkeklerde prevalansı yüksek bir hastalıktır. Yaklaşık 1.4: 1 oranında bir fark vardır (10). Bizim çalışmamızda hastaların 20'si erkek (%55.5) ve 16'sı (%44.4) kadındı ve erkek/kadın oranı 1.2:1 bulundu. Kristinsson ve arkadaşları tarafından yürütülen ve 30 yıllık bir dönemi kapsayan 14381 hasta yer alan çalışmada da 7.643 erkek ve 6.738 kadın hasta yer almış ve belirgin erkek dominansı izlenmiştir (11).

MM daha çok yaşlı nüfusun hastalığıdır. Tanı yaşı ortalama 70 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda medyan yaş 59 olarak bulundu ve hastalarımızın 8'i (%22.2) 65 yaş ve üstüydü. Ancak bizim hastalarımız sadece OHKHN yapılan hasta grubundan oluşmaktaydı. OHKHN için yaş tek başına bir kriter olmasa da yaşla artan ek hastalıklar, düşük performans nakilin yaşlı hasta grubunda ilk seçenek olmasını engellemektedir. Siegel ve arkadaşlarının çalışmasında yaşın OHKHN için tek başına bir etken olmadığı gösterilmiştir (12).

ISS albumin ve serum β -2 mikroglobulin ile hesaplanan basit bir risk sınıflandırma algoritmasıdır. Yüksek serum β -2 mikroglobulin seviyesi, yüksek tümör kitlesini ve azalmış böbrek fonksiyonunu yansıtır ve düşük serum albümini, esas olarak miyelom mikro ortamı tarafından salgılanan interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerden kaynaklanır. 2005 yılında tanımlanan ISS skoru, farklı prognozlara sahip üç hasta grubunu tanımlar; medyan genel sağkalım (OS) ISS evre I'de 62 ay, ISS evre II'de 44 ay ve ISS evre III gruplarında 29 aydır ($p < 0.001$) (13). Çalışmamızda yer alan hastaların ISS evreleme sistemine göre dağılımı 6 hasta

(%16.6) ISS evre I, 16 hasta (% 44.4) ISS evre II, 14 hasta (%38.8) ISS evre III şeklindeydi.

Hastalarımızda mobilizasyon rejimi olarak en çok tercih edilen Siklofosfomid ve G-CSF (%86,1) kombinasyonuydu. Kullanılan diğer seçenekler G-CSF (%5.5) ve Siklofosfomid, G-CSF ve Pleriksafor kombinasyonu (%8.3) şeklindedir. G-CSF tedavisine ilave olarak Pleriksafor kullanımının mobilizasyon başarısızlığı olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (14). 3 hastamızda pleriksafor ilavesi ile yeterli kök hücre toplanabilmiştir.

Geçmişte OHKHN ile geleneksel kemoterapileri karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. 65 yaş altı 200 hasta ile yapılan geleneksel kemoterapi ile yüksek doz tedavi ardından OHKHN karşılaştıran randomize bir çalışmada genel yanıt oranı OHKHN kolunda %81, kemoterapi kolunda ise %57 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). 5 yıllık olaysız sağkalım ise OHKHN kolunda %28, kemoterapi kolunda %10 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$) (15).

Çalışmamızda hastalarımızın genel sağkalım oranı 1. yıl %85.0 \pm 06.2, 2. yıl %74.5 \pm 07.9 olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım sonuçları ise 1. yıl %87.1 \pm 6.1, 2. yıl %66.2 \pm 9.5 olarak bulunmuştur. Sağkalım verilerimiz literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlanmıştır.

Fernand ve arkadaşları tarafından yürütülen 190 hastanın yer aldığı bir çalışmada ise geleneksel tedavi ve OHKHN kolu hastaları medyan 10 yıllık bir izlem sonucuna göre değerlendirilmiş ve olaysız sağkalım açısından OHKHN kolunun üstünlüğü görülmeye karşın genel sağkalımda fark saptanmamıştır (16).

Palumbo ve arkadaşları tarafından yürütülen randomize faz 3 bir çalışmada 65 yaş altı hastalar kemoterapi ve OHKHN kollarına ayrılmış ortalama 51.2 aylık takipte nakil

kolunda hem progresyonsuz sağkalım hem genel sağkalım anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur (medyan progresyonsuz sağkalım, 43.0 aya karşılık 22.4 ay; $p < 0.001$; ve 4 yıllık genel sağkalım, %81.6'ya karşı % 65.3; $p = 0.02$) (17).

Sonuç olarak MM tedavisinde yeni geliştirilen birçok farklı ilaç seçeneği olsa da günümüzde hala uygun hastalarda OHKHN standart tedavi olarak yerini korumaktadır. Geleneksel tedavilere kıyasla hastalısız ve genelsağkalım süreleri artırdığı kanıtlanmıştır. Performans durumu uygun yeni tanı her hastada tedavi planı OHKHN yapılmasına yönelik olmalıdır.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 24.02.2021 Karar no: 2021/32).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan ya da dolaylı mali destek alınmamıştır. Çalışmanın herhangi bir firma ya da kişiyle ticari bağlantısı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: OB, CAM; Verilerin toplanması: OB, CAM; Makalenin yazımı: OB; İstatistik: OB, CAM; Onaylama: OB, CAM.

KAYNAKLAR

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-60.
2. Altekruze SF, Kosary C, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007. [Accessed date: March 10, 2011].
3. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5):335-48.
4. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc* 2017;92:578-98.
5. Rosko AE, Huang Y, Benson DM, Efebera YA, Hofmeister C, Jaglowski S, et al.. Use of a comprehensive frailty assessment to predict morbidity in patients with multiple myeloma undergoing transplant. *J Geriatr Oncol* 2019;10:479-85.

6. Lemoli RM, Martinelli G, Zamagni E, Motta MR, Rizzi S, Terragna C, et al. Engraftment, clinical, and molecular follow-up of patients with multiple myeloma who were reinfused with highly purified CD34+ cells to support single or tandem high-dose chemotherapy. *Blood* 2000;95(7):2234.
7. Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional praloxafort ogranulocytecolony-stimulating factors for haematopoietic stemcell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Cochrane Database SystRev* 2015.
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Inter groupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
9. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novelagent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:343-50.
10. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Vol. 132, *British Journal of Haematology*. *Br J Haematol*;2006:410-51.
11. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15):1993-9.
12. Siegel DS, Desikan KR, Hehta J. Age is not a prognostic variable With autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999;3:51-4.
13. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Clin Oncol* 2005 May 20; 23(15):3412-20.
14. Ozsan GH. Hematopoietic recovery kinetics predicts for poor CD341 cell mobilization after cyclophosphamide chemotherapy in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2011;87:1.
15. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM. A prospective, randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
16. Femand JP, Ravaud P, Katsahian S. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma: results of a randomised trial in 190 patients 55 to 65 years of age (abs). *Blood* 1999;94:396a.
17. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014 Sep 4;371(10):895-905.