

PRACA POGLĄDOWA – Review Article

DOMINIK DYTFFELD¹, BARBARA PIEŃKOWSKA², JAN MACIEJ ZAUCHA^{3,4}

Rola badań cytogenetycznych w indywidualizacji leczenia szpiczaka mnogiego

The role of cytogenetics in individualization of multiple myeloma treatment

¹ Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM w Poznaniu
Kierownik: Prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki

² Samodzielna Pracownia Cytogenetyki Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa

³ Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Dr hab. n. med. Janusz Kruszewski, prof. nadzw. GUM

⁴ Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii, Szpital Morski w Gdyni
Kierownik odcinka onkologii klinicznej Dr n. med. Krzysztof Leśniewski-Kmak

STRESZCZENIE

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą niejednorodną i mimo znacznie wydłużonego czasu przeżycia po wprowadzeniu nowych leków do terapii tej choroby, nadal nieuleczalną. Prawidłowe oszacowanie ryzyka pozwoliłoby na optymalizację leczenia i tym samym poprawę najważniejszych wyników końcowych takich jak czas wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia. Dotychczasowe klasyfikacje rokownicze, takie jak klasyfikacja Salmon-Durie lub ISS, mimo swojej powszechności nie pozwalają na stworzenie podstaw do personalizacji leczenia chorych na szpiczaka plazmocyтового. Za podstawę do indywidualizacji terapii mogą służyć badania cytogenetyczne. W pracy przedstawiono mutacje powszechnie stwierdzane w szpiczaku plazmocytowym, ich rolę w patogeniezie choroby, a także propozycje indywidualizacji terapii opartą na tych zaburzeniach stworzoną przez Mayo Clinic (mSMART). Pomimo, że Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego nie zaleca dywersyfikacji postępowania terapeutycznego w oparciu o zaburzenia cytogenetyczne w codziennej praktyce klinicznej, to jednocześnie zaleca oszacowanie tego ryzyka celem późniejszych analiz, zarówno w momencie rozpoznania, jak również każdorazowo w przypadku wznowy lub progresji choroby. Ocena ryzyka na podstawie badań cytogenetycznych nie jest optymalna stąd konieczność prospektywnej weryfikacji poszczególnych grup rokowniczych oraz uzupełnianie informacji nowszymi danymi opartymi na badaniach molekularnych takich GEP czy proteomika.

SŁOWA KLUCZOWE: Szpiczak plazmocytowy – Cytogenetyka – Indywidualizacja leczenia

SUMMARY

Plasmacytic myeloma is a heterogeneous disease and, despite of significantly prolonged survival after the introduction of new drugs, remains incurable. Proper risk assessment would help to optimize treatment and thereby improve the most important final results, such as progression-free survival and overall survival. Existing classifications such as the prognostic classification of Durie-Salmon and ISS, despite its universality do not allow to create a basis for personalized treatment of multiple myeloma. As a basis for a truly personalized therapy cytogenetics can be used. This chapter presents the mutations commonly observed in multiple myeloma and their role in the pathogenesis of the disease, as well as proposals for individualization of therapy based on these disturbances created by the Mayo Clinic (mSMART). Although the International Working Group for multiple myeloma does not recommend therapeutic diversification based on cytogenetic abnormalities in routine clinical practice, risk assessment should be performed both at diagnosis as well as each time of relapse or progression. Risk assessment on the basis of cytogenetic analysis is not optimal, hence there is a need for a prospective review of prognostic groups and completion of recent data based on molecular studies, such GEP and proteomics.

KEY WORDS: Multiple myeloma – Cytogenetics – Personalized therapy

WSTĘP

Szpiczak plazmocytowy ciągle pozostaje chorobą nieuleczalną mimo, że w ostatnim czasie wprowadzono do leczenia nowe leki z grupy leków immunomodulujących oraz inhibitorów proteasomów, co sprawiło, że średni czas przeżycia uległ wydłużeniu do ponad 7 lat [1]. Jednocześnie przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany, co między innymi wyraża się odmienną skutecznością poszczególnych opcji terapeutycznych i różnym czasem rozwoju chemooporności. Ta różnorodność implikuje konieczność określenia optymalnych czynników stratyfikacji ryzyka, które warunkowałyby sposób leczenia u indywidualnego chorego. Jest to o tyle ważne, że istnieje coraz więcej dowodów na to, że głęboka redukcja masy guza podczas leczenia pierwszoliniowego, a więc uzyskanie, co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (ang. very good partial remission, VGPR) lub całkowitej remisji (ang. complete remission, CR) wiąże się z dłuższym czasem wolnym od progresji i całkowitym czasem przeżycia [2–4]. Jak do tej pory nie udało się stworzyć podstaw do prawdziwie zindywidualizowanej terapii, jednak rozwój nauk podstawowych oraz nowe dane z badań klinicznych sprawiają, że należy oczekiwać takich zaleceń w najbliższej przyszłości. Najbardziej wyczerpujących informacji warunkujących indywidualizację leczenia należy się spodziewać z analizy badań cytogenetycznych i molekularnych, które z jednej strony w krajach wysoko rozwiniętych są dość powszechnie wykonywane, a z drugiej najlepiej odzwierciedlają zaburzenia komórki nowotworowej.

Klasyczne klasyfikacje rokownicze

Istniejące dotychczas klasyfikacje rokownicze opierające się na podstawowych danych klinicznych nie pozwalają na sformułowanie zasad prawdziwie zindywidualizowanej terapii.

Stosowana od lat siedemdziesiątych klasyfikacja Durie-Salmona (DS) oparta na ocenie masy guza miała swoje zastosowanie prognostyczne w warunkach standardowej chemioterapii. Wprowadzenie transplantacji autologicznej oraz “nowych leków” do leczenia szpiczaka plazmocytozowego sprawiły, że jej znaczenie rokownicze jest obecnie wątpliwe [5–7]. Zaawansowanie choroby ma obecnie mniejsze znaczenie prognostyczne, gdyż dużo większą rolę odgrywają czynniki biologiczne.

Nowsza międzynarodowa klasyfikacja zaawansowania ISS (ang. International Staging System) oparta na stężeniu beta-2 mikroglobuliny i albuminy w surowicy ma znacznie większą użyteczność rokowniczą niż klasyfikacja DS [7]. Jej wartość nie była jednak weryfikowana w dobie powszechnego stosowania leków immunomodulujących oraz inhibitorów proteasomów.

Klasyfikacja cytogenetyczna

Zaburzenia cytogenetyczne i molekularne stwierdzane w szpiczaku plazmocytozowym wydają się atrakcyjne rokowniczo ponieważ najlepiej odzwierciedlają biologię choroby. Powiązanie danych klinicznych ze stwierdzonymi zaburzeniami cytogenetycznymi daje szansę na wyodrębnienie dobrze zdefiniowanych podtypów choroby, dlatego zgodnie z stanowiskiem Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego zaleca się równoległe wykonywanie cytogenetyki klasycznej oraz metodą FISH. [7]. Obie metody są źródłem innych informacji o biologii choroby, a tym samym pośrednio o rokowaniu.

Najczęstsze genetyczne zaburzenia w szpiczaku plazmocytowym

Poliploidie

Na podstawie klasycznego badania cytogenetycznego wyodrębniono dwa podtypy szpiczaka plazmocytozy: postać hiperdiploidalną (hyperdiploid multiple myeloma H-MM) i nie-hiperdiploidalną (NH-MM) [8, 9]. Podział ten odzwierciedla dwie różne patogenetyczne drogi ekspansji klonalnej plazmocytozy, jednak jego podstawy biologiczne nie są do końca wyjaśnione.

U 54% chorych stwierdza się hiperdiploidalny kariotyp (od 47 do 57 chr/kom) z powtarzającymi się trisomiami chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15 i 19. U pozostałych pacjentów wyróżnia się kariotypy: hipodiploidalny (<46 chromosomów), pseudodiploidalny (czyli o prawidłowej liczbie chromosomów, ale z aberracjami strukturalnymi), lub hipertetraploidalny (81–91 chromosomów). Całkowity czas przeżycia chorych z kariotypem hiperdiploidalnym jest znamienne dłuższy niż chorych z kariotypem niehiperdiploidalnym (36,8 vs 18,2 miesiące, $p < 0,04$) [9, 10]. Postuluje się, że dystrybucja liczby chromosomów określa drogi progresji klonu: jedną (dla NH-MM), w której klon „toleruje” utratę pewnych chromosomów posiadając przewagę proliferacyjną wynikającą z obecności nieznanymi zmian oraz drugą (dla H-MM), w której niestabilny klon nabywa i traci chromosomy, netto uzyskując większą liczbę określonych chromosomów mających znaczenie dla jego ekspansji [11]. Wykazano także, że dychotomia MM wynika z grupowania się w NH-MM translokacji obejmujących locus łańcuchów ciężkich immunoglobulin IGH w chromosomie 14q32 takich jak $t(11;14)$ i $t(4;14)$ [12], co utrwaliło zaproponowany podział MM. Bardziej indolentny przebieg choroby u chorych z H-MM wynika najprawdopodobniej z większej zależności od mikrośrodowiska szpiku. Typ ten częściej stwierdza się u chorych starszych, płci męskiej oraz z przewagą białka monoklonalnego IgG kappa (κ), co tłumaczy niekorzystne rokowanie związane z obecnością IgA i lambda (λ), częściej stwierdzane w grupie NH-MM. Poza tym u większości chorych z H-MM występują zmiany kostne, w przeciwieństwie do chorych z NH-MM [prawie 50% chorych z $t(4;14)(p16.3;q32)$], u których zmiany kostne stwierdza się rzadko.

Translokacje obejmujące locus immunoglobulin

Translokacja $t(11;14)(q13;q32)$ oraz $t(6;14)(p21;q32)$

Translokacja $t(11;14)(q13;q32)$ należy do najczęściej występujących translokacji w MM. Obserwuje się ją u około 15–18% chorych [13]. Powoduje zwiększenie aktywności cykliny D1 (CCND1) co promuje aktywność proliferacyjną komórki. Dodatkowo powoduje wzrost aktywności genu MYEOV (Myeloma Overexpressed Gene in a Subset of $t[11;14]$ -positive Multiple Myelomas), chociaż konsekwencje tego nie są do końca poznane [14]. Translokację taką stwierdza się z podobną częstością u chorych z MGUS [15], co sugeruje, że ona sama nie jest wystarczająca do promocji transformacji komórek plazmatycznych. Z drugiej strony w pełnoobjawowej chorobie może być ona jedyną stwierdzaną aberracją kariotypu, zwykle diploidalnego. Sugeruje to, że przy jej obecności tylko niewielka ilość dodatkowych zmian genetycznych wystarcza do klonalnej ewolucji [16, 17]. Z występowaniem tej translokacji wiążą się określone cechy kliniczno-patologiczne, takie jak morfologia limfoplazmocytoidalna, czy rozpoznanie choroby łańcucha lekkiego, powierzchniowa ekspresja anytgeny CD20 oraz zaangażowanie genów łańcucha lekkiego lambda [13, 18]. Przebieg kliniczny jest jednak zróżnicowany, co może być tłumaczone różnicami widocznymi w profilu ekspresji genów [19].

Rzadziej występująca $t(6;14)(p21;q32)$ stwierdzana u 5% chorych powoduje zwiększenie aktywności cykliny D3 [20]. Przypuszcza się, że konsekwencje kliniczne tej translokacji są podobne jak przy $t(11;14)(q13;q32)$ ze względu na niemal identyczny profil ekspresji genów [21].

Translokacja t(4;14)(p16;q32)

Translokacja t(4;14)(p16;q32) po raz pierwszy wykryta w liniach komórkowych [22], nie jest widoczna w klasycznym badaniu cytogenetycznym. Do jej stwierdzenia niezbędne jest zastosowanie badania FISH lub reakcji łańcuchowej polimerazy z użyciem odwrotnej transkryptazy (RT-PCR). Powoduje zwiększoną ekspresję dwóch genów: receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*, FGFR3) oraz genu MMSET (Multiple Myeloma SET domain) o aktywności metylotransferazy histonów. Orientacja genów MMSET oraz IGH powoduje powstanie dwóch hybrydowych transkryptów (IGH-MMSET i MMSET-IGH), które mogą być wykrywane w szpiku i krwi obwodowej i mogą być wykorzystywane do monitorowania choroby [22]. Niemal w 25% przypadków translokacja t(4;14)(p16;q32) ma charakter niezrównoważony gdzie dochodzi do utraty pochodnego chromosomu der14 i w konsekwencji także utraty ekspresji FGFR3 [23].

Translokację t(4;14)(p16;q32) stwierdza się u około 15% chorych z MM, często o fenotypie IgA λ . Stwierdzono, że jej występowanie koreluje z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [23, 24]. Chorzy nie odnoszą korzyści z leczenia melfalanem w wysokich dawkach [23, 25]. Zwykle w ciągu roku od wykonania pojedynczej autotransplantacji dochodzi do progresji choroby, która jest oporna na leczenie sterydami i lekami alkilującymi [24–26]. Ograniczona efektywność dotychczas stosowanych terapii skłania do poszukiwań nowych sposobów leczenia ukierunkowanych molekularnie. Niestety pierwsze próby zastosowania inhibitorów FGFR3 nie przyniosły oczekiwanych korzyści klinicznych [27].

Translokacji t(4;14)(p16;q32) u chorych z MM często towarzyszy delecja/monosomia chromosomu 13 [23, 24, 28, 29]. Fakt ten może wyjaśniać niekorzystne rokowanie u chorych z delecją chromosomu 13, przyjmując, że jest ona pewnym wyznacznikiem (choć nie doskonałym) obecności translokacji t(4;14)(p16;q32). Występowanie t(4;14)(p16;q32) jest rzadkie w MGUS, natomiast stosunkowo częste w SMM [30]. Niektórzy spekulują, że może to tłumaczyć bardziej agresywny przebieg choroby progresującej z SMM [31].

Translokacja t(14;16)(q32;q23) i inne dotyczące MAF

Do ostatniej głównej grupy translokacji obejmujących locus IGH należą translokacje, w których partnerami są geny z rodziny MAF (Musculo Aponeurotic Fibrosarcoma oncogene family) znajdujące się na wrażliwej części chromosomu 16, a kodujące małe białka będące czynnikami transkrypcyjnymi [32]. Do najczęściej występującej translokacji należy udział C-MAF w t(14;16)(q32;q23) [32], którą stwierdza się u około 5% chorych z MM. Nie jest ona widoczna w konwencjonalnym badaniu cytogenetycznym. Podobnie jak w przypadku translokacji t(4;14)(p16;q32) wiąże się ona z częstszym występowaniem fenotypu IgA λ oraz delecji chromosomu 13 i z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [28, 33]. Dane dotyczące przebiegu klinicznego innych translokacji MAF są skąpe, przypuszczalnie jest on podobny jak w C-MAF [28].

Trisomie

Aneuploidia, szczególnie pod postacią trisomii jest bardzo charakterystyczna dla przypadków H-MM [34, 35]. Dotyczy ona szeregu chromosomów o nieparzystej liczbie porządkowej („chromosomy nieparzyste”), w szczególności chromosomów 9, 11 i 15. Przyczyna tworzenia się trisomii i ich roli w ewolucji klonalnej MM nie jest jasna, ale wydaje się że niektóre z nich są niezbędne do utrzymania i proliferacji klonu [36].

Delecje chromosomu 13

Utraty materiału genetycznego chromosomu 13 występują niemal u połowy chorych z MM i były pierwszymi zdefiniowanymi cytogenetycznie aberracjami o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym [37, 38]. W przeciwieństwie do delecji chromosomu 13 obserwowanych w przewlekłej białaczce limfocytowej, w szpiczaku składają się na nie głównie monosomie (85%), rzadziej delecje częściowe, co nie wpływa na rolę delecji chromosomu 13 w rokowaniu [38]. Wprawdzie aberracje chromosomu 13 mają znaczenie rokownicze, to jednak ich bezpośredni wpływ na rokowanie trudno jest ocenić. Wynika to z częstego (ponad 90% przypadków) współwystępowania delecji chromosomu 13 z innymi aberracjami o wysokim ryzyku jak np. t(4;14)(p16;q32). Dlatego przyjmuje się, choć nie jest to udowodnione, że negatywna wartość rokownicza delecji chromosomu 13 w grupie NH-MM może wynikać z tych złożonych zaburzeń. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego stwierdzenie obecności del13q wykryte tylko metodą FISH w przypadku braku innych zaburzeń cytogenetycznych nie jest uważane za czynnik złego rokowania [5]. W podtypie H-MM delecja chromosomu 13 również nie ma znaczenia prognostycznego [39]. Interesujące jest również to, że mimo częstego pojawiania się różnych trisomii w MM, trisomie chromosomu 13 spotyka się niezwykle rzadko [11]. Dyskutuje się istnienie genu supresorowego (antyonkogenu) zlokalizowanego na chromosomie 13, którego delecja akceleroje wzrost komórki. Niektórzy za taki gen uważają gen RB (gen wrażliwości na siatkówczaka) [40].

Delecje 17p13

W szpiczaku plazmocytowym, podobnie jak w innych nowotworach, delecje chromosomu 17p13 (locus genu TP53) wiążą się z niekorzystnym rokowaniem [41, 42]. Mutacja ta występuje u 10% chorych. W obrazie klinicznym często występuje hiperkalcemia, nacieczenie pozaszpikowe, z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz postać białaczkowa [24, 26, 28, 43]. W większości przypadków delecji 17p13 nie towarzyszy mutacja TP53, a mimo to przebieg choroby jest agresywny podobnie jak w przypadku wystąpienia tej mutacji [43]. Interesujące jest to, że inaktywację TP53 stwierdza się niemal we wszystkich przypadkach białaczki plazmatycznej [44]. Niekorzystny wpływ delecji 17p13 na rokowanie nie został przewyższony nawet przez transplantację alogeniczną komórek układu krwiotwórczego. Całkowitą remisję uzyskuje się u około 50% chorych, choć bardzo szybko choroba nawraca i średni czas przeżycia jest bardzo krótki. Wyjątek stanowi grupa pacjentów obciążonych delecją 17p13, którzy remisję uzyskują znacznie rzadziej (udział obiektywnych odpowiedzi 7% wobec 56% bez delecji) [45].

Zaburzenia chromosomu 1

Zaburzenia morfologii chromosomu 1 widoczne są w MM stosunkowo często. Większość tych zaburzeń obejmujących okolice centromeru, występuje pod postacią translokacji z udziałem rozmaitych partnerów („skaczące” translokacje). Z tego względu, że powielenia 1q i delecje 1p są bardzo blisko ze sobą związane, trudno jest je rozdzielić [35, 46]. Analiza za pomocą technik mikromacierzy wykazała powielenie sekwencji i korespondujący im wzrost aktywności w locus 1q21 w 20–30% przypadków MM. Dodatkowy materiał 1q obserwowano głównie w klonach z t(4;14) i t(14;16) [47, 48]. Uważa się, że przybytki sekwencji w chromosomie 1q21 prowadzą w niektórych przypadkach do progresji klonalnej, w innych do zwiększonej proliferacji.

Przyczyna tej zwiększonej proliferacji być może wynikać ze zwiększonej ekspresji genu CKS1B spowodowanej zwiększeniem liczby jego kopii [49]. Nie wszyscy jednak z tym się zgadzają twierdząc, że gdyby zwiększenie ekspresji genu CKS1B było rzeczywiście odpowiedzialne za przyspieszenie proliferacji, powinno się znaleźć inne mechanizmy (translokacje czy lokalne amplifikacje) prowadzące do

zwiększenia ekspresji tego genu, niż tylko powielenie liczby jego kopi [31]. Być może więc amplifikacja chromosomu 1 jest tylko wyrazem bardziej zaawansowanej i genetycznie mniej stabilnej choroby, nie jest natomiast tego przyczyną. Kontrowersje dotyczą również prognostycznej roli amplifikacji 1q21. W jednym badaniu wykazano, że jest ona niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym [48], w innym tego nie potwierdzono [50], ponieważ znaczenie prognostyczne amplifikacji 1q21 znikło, kiedy do modelu włączono indeks proliferacyjny plazmocytów. Potwierdzałyby to hipotezę, że negatywne rokowanie związane z amplifikacją 1q21 wynika jedynie ze związku tego zaburzenia z translokacjami o złym rokowaniu i z aktywną proliferacją.

Skuteczność nowych leków u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego

Chorzy, u których obserwuje się konkretne zaburzenia cytogenetyczne w różny sposób reagują na poszczególne schematy lecznicze. Ta niejednorodność wyraźnie wpływa na różne przeżycie chorych, nawet przy użyciu najbardziej agresywnych strategii leczenia [51]. W tym zakresie, istotnym osiągnięciem były obserwacje, że bortezomib niweluje negatywny wpływ niektórych niekorzystnych czynników ryzyka dla znacznej części pacjentów z del(13), t(4;14) oraz t(14;16) [52–55]. Dane na temat talidomidu w poszczególnych grupach ryzyka szpiczaka są ograniczone, ale wydaje się, że chorzy z tymi zaburzeniami cytogenetycznymi pozostają chorymi obciążonymi wysokim ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego [56]. Lenalidomid wydaje się eliminować niekorzystne rokowanie w małej proporcji pacjentów z niektórymi zmianami cytogenetycznymi [57]. Intensywne badania mające na celu stworzenie kompleksowego systemu markerów do indywidualizacji terapii dostosowanego do ryzyka choroby są w toku [58–61]. Jedną z prób stworzenia takiego systemu są zalecenia Mayo Clinic pod postacią mSMART (Mayo Startification of Myeloma and Risk-Adopted Therapy)

Stratyfikacja szpiczaka plazmocytowego oraz terapii dostosowanej do ryzyka według Mayo Clinic (mSMART)

Stratyfikacja ryzyka mSMART opiera się ona na ocenie zaburzeń cytogenetycznych w komórkach szpiczaka oraz ich wpływu na odpowiedź na poszczególne schematy terapeutyczne [62]. Autorzy zaleceń klasyfikują chorych do grupy wysokiego ryzyka w przypadku obecności: del17p, t(4;14), t(14;16), delecji cytogenetycznej 13, hipodiploidii. Do grupy wysokiego ryzyka (ok. 25% chorych) zalicza się także tych chorych, u których PCLI (Plasma Cell Proliferation Index – parametr proliferacyjny oceniający odsetek klonalnych plazmocytów w fazie S) wynosi powyżej 2 [63]. Pozostali chorzy, a w szczególności z translokacją t(6;14) oraz t(11;14) i hiperdiploidią zaliczani są do grupy standardowego ryzyka.

Chorzy z grupy standardowego ryzyka ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym kwalifikowani do przeszczepienia autologicznego powinni być wstępnie leczeni wg schematu uwzględniającego lenalidomid lub bortezomib w połączeniu z glikokortykosteroidem. Schematy zawierające te leki mają zbliżoną, wysoką skuteczność i wybór schematu jest dowolny, chociaż ze względów na łatwość podawania zaleca się lenalidomid. Jedynie u chorych z niewydolnością nerek wskazane jest stosowanie bortezomibu. U chorych tych po 3–4 cyklach leczenia powinno się przeprowadzić kolekcję komórek macierzystych, a następnie wysokodawkową chemioterapię wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych, bądź opcjonalnie kontynuować leczenie z intencją przeszczepienia autologicznego przy wznowie choroby. Decyzja powinna być oparta na preferencjach chorego, tolerancji dotychczasowego leczenia oraz uzyskanej odpowiedzi. W przypadku gdy chorzy po autotransplantacji nie uzyskali co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, powinno się rozważyć procedurę transplantacji tandemowej lub konsolidacji leczenia. U chorych nie poddanych autotransplantacji leczenie powinno się kontynuować, aż do momentu progresji lub przez okres 12–18 miesięcy, gdyż dłuższe leczenie nie skutkuje dalszej poprawy odpowiedzi, chociaż czas trwania terapii uzależniać należy od

tolerancji leczenia oraz preferencji pacjenta. U chorych po zakończeniu leczenia chemioterapią mieloablacyjną oraz po zakończeniu leczenia konsolidującego u pacjentów nieleczonych autotransplantacją należy stosować leczenie podtrzymujące talidomidem lub znacznie lepiej tolerowanym i bezpieczniejszym lenalidomidem.

U chorych z grupy wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie bortezomibu w pierwszej linii, gdyż większość niekorzystnych genetycznych czynników ryzyka jest niwelowana przez zastosowanie tego właśnie leku. Dodatkowo celem postępowania u tych chorych jest uzyskania całkowitej remisji i jak najdłuższe jej utrzymanie poprzez stosowanie leczenia podtrzymującego.

U chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznego w standardowym ryzyku zaleca się stosowanie schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid) z dawką talidomidu 100 mg na dobę, a planowane leczenie powinno trwać do 12 miesięcy. Schemat MPV (melfalan, prednizon, bortezomib) ze względu na uwarunkowania logistyczne i podobną skuteczność nie jest preferowany. Stosowanie lenalidomidu ze względu na potencjalną toksyczność jest zalecane w okolicznościach nieprzewidywalnych. Z uwagi na toksyczność u chorych słabszych, w podeszłym wieku można rozważyć stosowanie schematu MP rezerwując leki modulujące oraz bortezomib do późniejszej Fazy choroby. Nie zaleca się leczenia podtrzymującego w tej grupie chorych.

U chorych z grupy wysokiego ryzyka zaleca się leczenie schematem zawierającym bortezomib wg schematu stosowanego w badaniu VISTA.

Wydaje się, że klasyfikacja prognostyczna mSMART nie obejmuje wszystkich parametrów rokowniczych jak np. zaburzenia dotyczące chromosomu 1, stąd dalsze poszukiwania innych parametrów rokowniczych dających podstawę do indywidualizacji terapii.

Inne klasyfikacje prognostyczne

Badania cytogenetyczne mają szereg ograniczeń stąd próby poszukiwania nowych kryteriów rokowniczych. Jedną z nich jest klasyfikacja oparta na profilu ekspresji genów. Analizie poddano ekspresję genów plazmocytów 532 chorych leczonych dwoma protokołami w ramach oceny skuteczności TTT2 i 3. Na podstawie badań różnicy w ekspresji genów (GEP) między chorymi o różnym czasie do progresji oraz czasie przeżycia opracowano listę początkowo 70, a następnie 17 genów klasyfikującą chorych do dwóch grup rokowniczych: ryzyka wysokiego oraz ryzyka niskiego [64]. Dokładna analiza tych danych pokazała między innymi, że zaburzenia dotyczące chromosomu 1 związane są z gorszym ryzykiem, co jest niejako potwierdzeniem obserwacji z analizy zaburzeń cytogenetycznych. Rokownicza rola profilu ekspresji genów została potwierdzona w innych populacjach chorych i obecnie stanowi podstawę stratyfikacji w ramach prospektywnego badania z użyciem TT5 [65]. Analogiczna analiza u chorych leczonych wg schematu VDD (bortezomib, liposomalna doksorubicyna oraz deksametazon) pozwoliła na stworzenie podobnego profilu genetycznego stratyfikującego ryzyko [58]. Podobne próby prawdziwie indywidualizowanej terapii próbuje się stworzyć w oparciu o badania proteomu [61].

PODSUMOWANIE

Ryzyko oparte na parametrach cytogenetycznych powinno być określane u chorych nie tylko w momencie rozpoznania, ale także w momencie progresji lub wznowy choroby. Uważa się, że te same genetyczne czynniki rokownicze uznane za niekorzystne w momencie rozpoznania mają również niekorzystny wpływ w momencie progresji lub wznowy. Tym samym chory, który w chwili rozpoznania choroby kwalifikowany był do grupy niskiego ryzyka w sytuacji pojawienia się niekorzystnego czynnika rokowniczego powinien być reklasyfikowany do grupy o gorszym rokowaniu. W przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych przy rozpoznaniu np. t(4;14), nie jest konieczna ponowna ich ocena w momencie progresji.

Mimo poszerzania się wiedzy dotyczącej roli poszczególnych zaburzeń cytogenetycznych na biologię choroby Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego nie zaleca jednoznacznie indywidualizacji postępowania terapeutycznego w codziennej praktyce klinicznej. Wynika to z faktu, że wnioski dotyczące różnej skuteczności poszczególnych leków w różnych grupach ryzyka są przez autorów konsensusu określane jako przedwczesne i tym samym nie powinny mieć jeszcze wpływu na postępowanie terapeutyczne. Po drugie należy je rozważnie interpretować. Obecne wstępne obserwacje raczej sugerują, że największe korzyści z intensyfikacji leczenia (łączenie leków z nowych grup) odnotowała chorzy standardowego ryzyka. U chorych wysokiego ryzyka odnotowuje się poprawę wyników leczenia, ale i tak nie niwelują one całkowicie niekorzystnego wpływu wszystkich czynników ryzyka. Prowadzone badania kliniczne powinny w przyszłości określić w jaki sposób „nowe” schematy terapeutyczne zmodyfikują dotychczasowe parametry rokownicze, co będzie stanowić podstawę do prawdziwie indywidualizowanej terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 2009; **94**: 270-275.
2. Jakubowiak AJ et al. Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 5015-5022.
3. van de Velde HJ et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; **92**: 1399-1406.
4. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009; **114**: 3139-3146.
5. Munshi NC et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; **117**: 4696-4700.
6. Barlogie B et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; **93**: 55-65.
7. Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3412-3420.
8. Smadja NV et al. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001; **98**: 2229-2238.
9. Smadja NV et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia* 1998; **12**: 960-969.
10. Smadja NV et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia* 1998; **12**: 960-969.
11. Debes-Marun CS et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia* 2003; **17**: 427-436.
12. Fonseca R et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003; **102**: 2562-2567.
13. Fonseca R et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood* 2002; **99**: 3735-3741.
14. Janssen JW et al., Concurrent activation of a novel putative transforming gene, *myeov*, and cyclin D1 in a subset of multiple myeloma cell lines with t(11;14)(q13;q32). *Blood* 2000; **95**: 2691-2698.
15. Fonseca R et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; **100**: 1417-1424.
16. Sawyer JR et al. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1995; **82**: 41-49.
17. Sawyer JR et al. Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; **112**: 167-174.
18. Garand R et al. t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia* 2003; **17**: 2032-2035.
19. Zhan F et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 2006; **108**: 2020-2028.
20. Shaughnessy Jr et al. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001; **98**: 217-223.
21. Bergsagel PL et al. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; **106**: 296-303.
22. Chesi M et al. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both *FGFR3* and a novel gene, *MMSET*, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; **92**: 3025-3034.

23. Keats JJ et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003; **101**: 1520-1529.
24. Avet-Loiseau H et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; **109**: 3489-3495.
25. Gertz MA et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; **106**: 2837-40.
26. Chan, H et al. Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; **36**: 793-796.
27. Bisping G et al. Bortezomib, dexamethasone, and fibroblast growth factor receptor 3-specific tyrosine kinase inhibitor in t(4;14) myeloma. *Clin Cancer Res.*, 2009. **15**: 520-531.
28. Fonseca R et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; **101**: 4569-4575.
29. Fonseca R, Oken MM, Greipp PR. The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2001; **98**: 1271-1272.
30. Avet-Loiseau H et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res* 1999; **59**: 4546-4550.
31. Fonseca R, Bergsagel PL. Diagnosis and genetic classification of multiple myeloma, in *Treatment of multiple myeloma and related disorders*, Rajkumar SV, Kyle RA. Editors 2009; Cambridge University Press: Cambridge. 1-17.
32. Chesi M et al. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 1998; **91**: 4457-4463.
33. Shaughnessy JD, Jr et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; **109**: 2276-2284.
34. Chng WJ et al. A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS. *Blood* 2005; **106**: 2156-2161.
35. Carrasco DR et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell* 2006; **9**: 313-325.
36. Chng WJ et al. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res* 2007; **67**: 2982-2989.
37. Tricot G et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; **86**: 4250-4256.
38. Avet-Loiseau H et al. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13. *Br J Haematol* 2000; **111**: 1116-1117.
39. Chng WJ et al. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations. *Leukemia* 2006; **20**: 807-813.
40. Juge-Morineau N et al. The retinoblastoma susceptibility gene RB-1 in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1997; **24**: 229-237.
41. Drach J et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998; **92**: 802-829.
42. Chang H et al. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005; **105**: 358-60.
43. Chng WJ, et al. Clinical significance of TP53 mutation in myeloma. *Leukemia.*, 2007; **21**: 582-584.
44. Tiedemann RE et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; **22**: 1044-52
45. Schilling G et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; **22**: 1250-1255.
46. Sawyer JR et al. Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma: evidence for a mechanism involving decondensation of pericentromeric heterochromatin. *Blood* 1998; **91**: 1732-1741.
47. Chang H et al. Multiple myeloma patients with CKS1B gene amplification have a shorter progression-free survival post-autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006; **135**: 486-491.
48. Hanamura I et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006; **108**: 1724-1732.
49. Zhan F et al. CKS1B, overexpressed in aggressive disease, regulates multiple myeloma growth and survival through SKP2- and p27Kip1-dependent and -independent mechanisms. *Blood* 2007; **109**: 4995-5001.
50. Fonseca R et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 2006; **20**: 2034-2040.

51. Nair B et al. Superior Results of Total Therapy 3 in Gene Expression Profiling-Defined Low- Risk Multiple Myeloma Confirmed in Successor Protocol. *Blood* in press 2010.
52. Mateos MV et al. A Prospective, Multicenter, Randomized, Trial of Bortezomib/Melphalan/Prednisone (VMP) Versus Bortezomib/Thalidomide/Prednisone (VTP) as Induction Therapy Followed by Maintenance Treatment with Bortezomib/Thalidomide (VT) Versus Bortezomib/Prednisone (VP) in Elderly Untreated Patients with Multiple Myeloma Older Than 65 Years. *ASH Annual Meeting Abstracts 2009*; **114**: 3-14.
53. Cavo M et al. Clinical Outcomes According to Genomic Abnormalities in 566 Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with Bortezomib-Based Regimens. *ASH Annual Meeting Abstracts 2009*; **114**: 1868.
54. Barlogie B et al. Total therapy (TT) for myeloma (MM) 10% cure rate with TT1 suggested by >10yr continuous complete remission (CCR): Bortezomib in TT3 overcomes poor-risk associated with T(4;14) and DelTP53 in TT2. *ASCO Meeting Abstracts, 2008*; **26**(15): 8516.
55. Mateos MV et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008; **93**: 560-565.
56. Cavo M et al. A Phase III Study of Double Autotransplantation Incorporating Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) or Thalidomide-Dexamethasone (TD) for Multiple Myeloma: Superior Clinical Outcomes with VTD Compared to TD. *ASH Annual Meeting Abstracts 2009*; **114**: 351.
57. Reece D et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009; **114**: 522-525.
58. Hari M et al. Gene Expression Profiles (GEP) To Predict at Least Very Good Partial Response to Velcade, Doxil, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts 2007*; **110**: 1489.
59. Zhan F et al. High-risk myeloma: a gene expression based risk-stratification model for newly diagnosed multiple myeloma treated with high-dose therapy is predictive of outcome in relapsed disease treated with single-agent bortezomib or high-dose dexamethasone. *Blood* 2008; **111**: 968-969.
60. Shaughnessy JD, Jr et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; **109**: 2276-2284.
61. Dytffeld D et al. Proteomic Profiling of Multiple Myeloma Using iTRAQ Labeling Followed by Multidimensional Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. *ASH Annual Meeting Abstracts 2009*; **114**: 4865.
62. Kumar SK et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009; **84**: 1095-1110.
63. Greipp PR, Kumar S. Plasma cell labeling index. *Methods Mol Med* 2005; **113**: 25-35.
64. Shaughnessy JD, Jr et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; **109**: 2276-2284.
65. Decaux O et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4798-4805.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.06.2011 r. i została zakwalifikowana do druku 29.06.2011 r.

Adres do korespondencji:

Klinika Hematologii UM w Poznaniu
Ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań
e-mail: dytfeld@me.com