

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Znaczenie bortezomibu w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u pacjentów z ryzykiem cytogenetycznym

Efficacy of bortezomib in plasma cell myeloma with high-risk cytogenetic aberrations

Krzysztof Jamroziak, Ewa Wawrzyniak, Elżbieta Iskierka *

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 05.12.2013

Zaakceptowano: 10.06.2014

Dostępne online: 20.06.2014

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytozy
- aberracje cytogenetyczne
- translokacja (4 ;14)
- delecja 17p
- bortezomib

Keywords:

- Plasma cell myeloma
- Cytogenetic abnormalities
- Translocation (4 ;14)
- Deletion 17p
- Bortezomib

ABSTRACT

A remarkable progress, which has been made during the last two decades in the multiple myeloma (MM) treatment, is mainly associated with the introduction to MM therapy three new drugs – thalidomide, lenalidomide and bortezomib. Global improvement of prognosis in MM, confirmed by numerous clinical trials and epidemiological studies, is mainly a consequence of very favorable results obtained in patients in the standard-risk group. However, in patients affected by prognostically unfavorable chromosomal aberrations, who constitute approximately 25% of all MM patients, only a slight improvement in the prognosis has become possible. Interestingly, the effectiveness of various new drugs for patients in the high-risk group appears to be different. The results of clinical trials indicate that currently bortezomib seems to be the most effective drug for patients with unfavorable cytogenetic abnormalities, especially patients with translocation t(4;14). In the present article the published data on the efficacy of bortezomib in first-line therapy in patients with unfavorable cytogenetic abnormalities are reviewed. The principles of risk stratification and individualization of therapy in MM are also discussed.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska. Tel.: +48 42 689 51 91.

Adres email: elaiskierka@gmail.com (E. Iskierka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.06.002>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad w terapii szpiczaka plazmocytoowego (SzP) dokonano ogromnego postępu, który wyraża się około dwukrotnym wydłużeniem oczekiwanego czasu życia chorych [1]. Pierwszym istotnym sukcesem na drodze do poprawy rokowania w SzP było upowszechnienie terapii wysokimi dawkami melfalanu ze wsparciem autologicznym przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (*high-dose melphalan with autologous hematopoietic stem cell transplantation, autoSCT*) [2]. Jednak prawdziwa rewolucja związana była z wprowadzeniem do leczenia trzech nowych leków – talidomidu, a następnie lenalidomidu z grupy leków immunomodulujących (*immunomodulatory drugs; IMiDs*) oraz bortezomibu, pierwszego leku należącego do klasy inhibitorów proteasomu (IP). Globalna poprawa czasu życia chorych na SzP została zaobserwowana w licznych randomizowanych badaniach klinicznych oceniających schematy chemioterapii zawierające talidomid, lenalidomid lub bortezomib [3–5], jak również potwierdzona przez duże badania epidemiologiczne analizujące populacje chorych leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej [1]. Ponadto, wydaje się, że w bliskiej przyszłości możemy spodziewać się dalszej poprawy wyników terapii tego wciąż nieuleczalnego nowotworu. W 2013 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration; FDA*) dokonała rejestracji dwóch kolejnych nowych leków ze wskazaniem do leczenia pacjentów z nawrotowym SzP: pomalidomidu należącego do klasy IMiDs oraz carfilzomibu z grupy IP [6, 7]. Dodatkowo, inne aktywne cząsteczki, w tym bardzo obiecujące przeciwciała monoklonalne – elotuzumab i daratumumab, znajdują się w zaawansowanej fazie badań klinicznych [8, 9].

Niestety, istotny postęp w terapii nie obejmuje wszystkich pacjentów z rozpoznaniem SzP, a przynajmniej poprawa przeżycia nie jest proporcjonalna w odniesieniu do różnych grup rokowniczych. Już na podstawie wczesnych obserwacji stwierdzono, że SzP jest nowotworem o bardzo heterogenicznej biologii, przy czym u większości pacjentów charakteryzuje się on stosunkowo powolnym przebiegiem oraz dużą wrażliwością na terapię. Jednak u pozostałych pacjentów choroba jest agresywna klinicznie i może prowadzić do zgonu nawet w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy od rozpoznania [10]. Jak wskazują szczegółowe subanalizy wyników dużych badań klinicznych przeprowadzonych w ostatniej dekadzie, różnice w rokowaniu wciąż pozostają aktualne w dobie nowoczesnej terapii. Stwierdzono, że za globalną poprawę rokowania odpowiadają przede wszystkim doskonałe efekty leczenia talidomidem, bortezomibem i lenalidomidem chorych standardowego ryzyka, którzy stanowią znaczną większość pacjentów. Natomiast u pozostałych 20–25% pacjentów, charakteryzujących się m.in. występowaniem negatywnych rokowniczo aberracji cytogenetycznych, zastosowanie nowych leków spowodowało bardzo umiarkowaną poprawę wyników, dlatego też grupa ta stanowi nadal najpoważniejsze wyzwanie dla klinicystów [11–14]. Co niezwykle istotne, wydaje się jednak, że nowe leki różnią się skutecznością w SzP wysokiego ryzyka. Chociaż wymaga to niewątpliwie potwierdzenia w dalszych

badaniach, dostępne obecnie dowody sugerują, że spośród tzw. nowych leków największą skuteczność w SzP wysokiego ryzyka ma bortezomib. Obiecujące wydają się wyniki terapii za pomocą bortezomibu zarówno stosowanego w terapii indukującej remisję, jak i na etapie podtrzymywania remisji [12, 15–17].

Zachęcająca skuteczność bortezomibu w kategorii SzP wysokiego ryzyka stała się podstawą, sugerowanej przez niektóre zalecenia, indywidualizacji terapii tym lekiem [18]. Ponadto, kwalifikacja do grupy SzP wysokiego ryzyka umożliwia refundację bortezomibu przez publiczne systemy opieki zdrowotnej w niektórych krajach, w tym w Polsce. Z tego względu, w obecnej pracy przedstawiono wyniki badań klinicznych oceniających terapię bortezomibem u chorych na SzP wysokiego ryzyka. Ponadto, omówiono podstawy stratyfikacji ryzyka w SzP z naciskiem na rolę niekorzystnych aberracji cytogenetycznych oraz podsumowano aktualne wytyczne dotyczące wykonywania badania cytogenetycznego metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization; FISH*) w komórkach interfazowych u chorych na SzP.

Aberracje chromosomowe o niekorzystnym znaczeniu prognostycznym w SzP

Prowadzone od kilkadziesiąt lat badania nad patogenезą SzP zaowocowały identyfikacją szeregu pierwotnych i wtórnych aberracji cytogenetycznych, z których część istotnie wpływa na przebieg kliniczny SzP. Aberracje chromosomowe w SzP wykrywane są u ok. 30% chorych metodą klasycznej cytogenetyki metafazalnej (*conventional cytogenetics; CC*) oraz, niemal u wszystkich chorych, metodą FISH, w komórkach dzielących się. Powodem niskiej czułości CC u chorych na SzP są trudności w uzyskaniu komórek szpiczakowych w stadium metafazy ze względu na ich niewielką aktywność proliferacyjną oraz często niski odsetek nowotworowych plazmocytoów w aspiracie szpiku kostnego [19, 20]. Z tego względu FISH jest metodą preferowaną w SzP. Jednakże, optymalne byłoby wykonywanie oznaczeń oboma technikami ze względu na komplementarność dostarczanych przez te metody informacji.

Aberracje chromosomowe w SzP można podzielić na dwie zasadnicze grupy: translokacje wzajemne z zaangażowaniem genu *IGH* (14q32) oraz aberracje polegające na zmianach ilościowych materiału genetycznego (niezrównoważenie genomowe). Zmiany ilościowe są podstawą do podziału SzP na dwie grupy: z hiperdiploidią (*hyperdiploid; HD*) i bez hiperdiploidii (*non-hyperdiploid; NHD*). Hiperdiploidia wynika głównie z obecności trisomii chromosomów nieparzystych (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21) i jako zmiana pierwotna inicjuje najprawdopodobniej szlak rozwoju SzP odrębny od tego, który wynika z obecności pierwotnych translokacji z zaangażowaniem *locus IGH* [21]. Partnerami genu *IGH* w translokacjach o charakterze pierwotnym są geny: *CCND1* (11q13), *FGFR3* i *MMSET* (4p16), *c-MAF* (16q23), *CCND3* (6p21), *MAF-B* (20q11). U około 50% chorych stwierdza się także inne translokacje z udziałem genu *IGH*, które mają charakter wtórny i wiążą się z progresją choroby [22, 23]. Do bardzo niekorzystnych rokowniczo aberracji wtórnych w SzP należy również, występująca także

Tabela I – Aberracje chromosomowe związane z niekorzystnym rokowaniem u chorych na szpiczaka plazmocytozy
Table I – Chromosomal aberrations associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma

Aberracja	Locus/zaangażowane geny	Mechanizm	Metoda wykrywania	Częstość występowania oceniana metodą FISH
t(4;14)(p16;q32)*	(4p16) FGFR3 i MMSET (14q32) IGH	Pośrednio ↑ CCND2	FISH	11–15%
t(14;16)(q32;q23)	(16q23) C-MAF – czynnik transkr. (14q32) IGH	↑ CCND2	FISH	3–5%
t(14;20)(q32;q11)	(20q11) MAF-B – czynnik transkr. (14q32) IGH	↑ CCND2	FISH CC	1,5–2%
amplifikacja 1q	(1q21) CKS1B i/lub inne	Udział w kontroli cyklu kom. za pośrednictwem CDK i p27; Anomalia wtórna	FISH CC	35–50%
del(17)(p13)	(17p13) TP53	Dysfunkcja czynnika transkrypcyjnego p53; Anomalia wtórna	FISH CC	5–10%
-13/del(13q)**	(13q14) RB1	skojarzona z t(4;14) (94%) i t(14;16) (73%) Anomalia wtórna	FISH CC	40–50%
Hipodiploidia/ pseudodiploidia**		Często skojarzona z aberracjami IGH/14q32	FISH CC	~45%

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (fluorescence in situ hybridization)
 CC – cytogenetyka klasyczna (conventional cytogenetics)
 * skojarzona z rokowaniem złym lub pośrednim (associated with a poor or intermediate prognosis)
 ** skojarzona ze złym lub pośrednim rokowaniem tylko wtedy, gdy stwierdzona w badaniu metodą CC (associated with a poor or intermediate prognosis only if confirmed by conventional cytogenetics)

w wielu innych typach nowotworów, del(17)(p13). To zaburzenie cytogenetyczne powoduje utratę genu TP53, co jest powszechnym mechanizmem oporności komórek nowotworowych na większość klasycznych chemioterapeutyków. Najważniejsze aberracje chromosomowe związane z niekorzystnym rokowaniem w SzP scharakteryzowano w tabeli I.

Znaczenie prognostyczne poszczególnych aberracji chromosomowych na przestrzeni ostatnich lat było intensywnie badane i niekiedy niełatwe do jednoznacznego ustalenia. Zróżnicowane schematy leczenia w poszczególnych analizach, częste współistnienie translokacji wzajemnych ze zmianami ilościowymi, stosunkowo rzadkie występowanie niektórych aberracji oraz różne metody ich oceny utrudniały interpretację uzyskanych wyników. Unowocześniona w 2013

roku klasyfikacja Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) stratyfikuje chorych ze SzP do 3 grup ryzyka: wysokiego (20% chorych), pośredniego (20% chorych) i standardowego (60% chorych) [18]. Zasady kwalifikacji chorych do grup ryzyka przedstawiono w tabeli II. Wspomniany podział na grupy ryzyka opiera się głównie na badaniach metodą FISH. Chociaż klasyczne badania cytogenetyczne również zostały w nim uwzględnione, jednak analiza przy użyciu metody FISH, mimo pewnych ograniczeń, może być powszechnie wykorzystywana. Jej przydatność praktyczną doceniła i wykazała w 2013 roku Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (International Myeloma Working Group; IMWG). W badaniu oceniającym łącznie rokowanie związane z t(4;14) i del(17p) oraz rokowanie

Tabela II – Klasyfikacja mSMART (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy) stratyfikująca ryzyko w objawowym szpiczaku plazmocytozy. Według badaczy z Mayo Clinic pacjenci z poszczególnych grup ryzyka kwalifikują się do odmiennego podejścia terapeutycznego [18]

Table II – mSMART Classification (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy) stratifying risk of active multiple myeloma. According to researchers from the Mayo Clinic, patients with particular risk groups are eligible for a different therapeutic approach [18]

Ryzyko wysokie	Ryzyko pośrednie	Ryzyko standardowe
FISH	FISH	FISH
del(17p)	t(4;14)	t(11;14)
t(14;16)	Klasyczna cytogenetyka	t(6;14)
t(14;20)	delecja 13	Pacjenci niespełniający kryteriów
Profil ekspresji genów	Kariotyp hipodiploidalny	ryzyka wysokiego i pośredniego
charakterystyczny dla	PCLI ≥ 3%	
wysokiego ryzyka		

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (fluorescence in situ hybridization)
 GEP – analiza profilu ekspresji genów (gene expression profiling)
 PCLI – indeks znakowania komórek plazmatycznych (plasma cell labeling index)

Tabela III – Stratyfikacja ryzyka według Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (International Myeloma Working Group;IMWG) [55]
Table III – Risk stratification according to International Myeloma Working Group (IMWG).[55]

Grupa niskiego ryzyka	Grupa pośredniego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
ISS I lub II brak niekorzystnych aberracji chromosomowych wiek <55. rz. 20% chorych OS 2 lata	pozostali 60% chorych OS 7 lat	ISS II lub III del(17p) lub t(4;14) 20% chorych OS > 10 lat
OS – mediana czasu przeżycia (overall survival)		

związane z międzynarodowym indeksem prognostycznym (International Staging System; ISS) wykazano, że uwzględnienie ww. dwóch aberracji znacząco poprawia stratyfikację chorych do grup różniących się rokowaniem (Tab. III) [24]. Obydwa wspomniane wyżej systemy klasyfikacji nie uwzględniają jednej – jak się wydaje bardzo istotnej – aberracji chromosomowej, a mianowicie amplifikacji 1q. Jej związek z niekorzystnym rokowaniem został dobrze udokumentowany, a ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania już w chwili rozpoznania choroby (30–40% przypadków SzP) jej poszukiwanie wydaje się co najmniej tak samo uzasadnione jak poszukiwanie translokacji t(14;16) (ok. 3% przypadków SzP). Amplifikację 1q uwzględnili autorzy brytyjscy, którzy zaproponowali nowy model prognostyczny obejmujący ISS oraz złe rokujące translokacje IGH, del(17p) i amp. 1q21 (Tab. IV). Amplifikację 1q wykorzystali także badacze francuscy, którzy zaproponowali nowy model prognostyczny uwzględniający 5 czynników ryzyka: wiek >55 rz., β_2 -mikroglobulina >5,5 mg/dl, t(4;14), del(17p) i amp. 1q [25].

Zasady wykonywania badań cytogenetycznych metodą FISH w SzP

Ocena aberracji chromosomowych metodą FISH w SzP ma szczególne znaczenie ze względu na niską aktywność proliferacyjną komórek szpiczakowych oraz trudność uzyskania kariotypu nieprawidłowego w badaniu przy użyciu CC. Kariotyp prawidłowy u chorego ze SzP świadczy jedynie

o tym, że uzyskano wyłącznie prawidłowych komórek hematopoetycznych. Natomiast uzyskanie kariotypu nieprawidłowego, niezależnie od rodzaju aberracji, pośrednio świadczy o wysokim indeksie proliferacyjnym i wiąże się z gorszym rokowaniem [24]. Metoda FISH ma jeszcze tę przewagę nad CC, że może wykryć niektóre, swoiste dla SzP aberracje niewidoczne w badaniu metodą prążkową. Do takich anomalii należy translokacja t(4;14) oraz t(14;16). Jednak uzyskanie wiarygodnego wyniku badania metodą FISH wymaga spełnienia kilku warunków, a efekt końcowy zależy nie tylko od laboratorium, ale również od doświadczenia lekarza pobierającego materiał do oceny. Z tych względów niezwykle istotna jest standaryzacja badań oraz warunkująca optymalną współpracę znajomość odpowiedniej procedury zarówno przez pracowników laboratorium cytogenetycznego, jak i przez osoby pobierające szpik kostny do badań. Poniżej podsumowano rekomendacje dotyczące badań metodą FISH w SzP opracowane przez międzynarodowy zespół ekspertów działających w ramach EMN (European Myeloma Network) i opublikowane w 2013 roku. Są one owocem dwóch spotkań roboczych poświęconych jakości i standaryzacji tej metodyki [26].

W procedurze pobierania materiału do badania FISH niezwykle istotne jest, aby była to pierwsza porcja wyaspirowana podczas punkcji szpiku. Zazwyczaj z jednej biopsji pozyskuje się komórki do różnych badań (cytomorfologicznego, immunofenotypowego, cytogenetycznego i molekularnego), a próbka przesyłana do badania cytogenetycznego zawiera często dużą domieszkę krwi obwodowej, co znacznie obniża jej wartość. Z tego powodu, jeśli nie uda się pozyskać materiału o odpowiedniej jakości z pierwszej wyaspirowanej porcji, zaleca się zmianę pozycji igły punkcyjnej. Doświadczenia najbardziej renomowanych laboratoriów europejskich pokazują, że odsetek plazmacytów w materiale przesyłanym do badania metodą FISH jest najczęściej niski i zazwyczaj waha się w granicach 1–20%, dlatego analiza przy użyciu tej metody nie może być wykonana bezpośrednio w materiale badanym. W tej sytuacji konieczne jest wyizolowanie plazmacytów z pobranego szpiku kostnego lub ich wcześniejsza identyfikacja.

Odseparowanie komórek plazmatycznych może opierać się na metodzie immunomagnetycznej lub na izolacji w cytometrze przepływowym. W obu przypadkach do identyfikacji plazmacytów wykorzystuje się przeciwciała anti-CD138. Izolacja wiąże się jednak z pewnymi „stratami” komórek plazmatycznych i nie zawsze może być wykorzystana do analizy materiału ubożego w komórki szpiczakowe.

Tabela IV – Model prognostyczny obejmujący ISS oraz niekorzystne prognostycznie aberracje wykrywane metodą FISH zaproponowany przez autorów brytyjskich [33]
Table IV – Prognostic model including the ISS and unfavorable prognostic aberrations detected by FISH proposed by British authors (based on ref. [33])

Grupa niskiego ryzyka	Grupa pośredniego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka	Grupa bardzo wysokiego ryzyka
brak niekorzystnych aberracji chromosomowych	1 niekorzystna aberracja chromosoma	>1 niekorzystna aberracja chromosoma	>1 niekorzystna aberracja chromosoma oraz ISS II lub III
Niekorzystne rokowniczo aberracje chromosomowe uwzględnione w modelu: Del(17p), +1q21, t(14;16), t(14;20), t(4;14)			

W każdym przypadku natomiast można zastosować metodę polegającą na identyfikacji komórek plazmatycznych poprzez ich znakowanie za pomocą przeciwciał anty- κ , anty- λ (cIg-FISH) bezpośrednio w preparacie, który jest wykorzystany do hybrydyzacji *in situ*. Możliwa jest także identyfikacja morfologiczna badanych komórek, jednak ta procedura wymaga specjalnego systemu analizy obrazu. Wszystkie wspomniane metody izolacji czy identyfikacji są akceptowane, a ich wybór zależy od preferencji i doświadczenia laboratorium.

Szpik kostny do oceny powinien być pobrany w momencie, który umożliwi laboratorium wyjątkowo czasochłonny proces przygotowania próbki do analizy (cIg-FISH). Niezależnie od zastosowanej metody izolacji/identyfikacji komórek szpiczakowych materiał powinien być poddany analizie niezwłocznie po otrzymaniu, w możliwie najkrótszym czasie od pobrania. Transport pozyskanej próbki do badania nie powinien przekroczyć 12 godzin. Informacja o odsetku komórek plazmatycznych uzyskana z oceny cytomorfologicznej preparatu szpiku jest niezwykle cenna dla laboratorium, jednak nie może być podstawą do wykonania izolacji tych komórek. Taka decyzja powinna być podjęta na podstawie analizy odsetka plazmacytów w materiale przesłanym na badanie FISH.

Podstawowy panel diagnostyczny badania metodą FISH u chorych na SzP powinien obejmować sondy dla t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) oraz dla delecji 17p13. Wskazana jest także ocena ilości kopii 1p/1q z wykorzystaniem sond dostępnych komercyjnie. Za wynik pozytywny przyjmuje się obecność anomalii w co najmniej 10% komórek dla sond fuzyjnych i w co najmniej 20% dla sond oceniających zmiany ilościowe (delecje, trisomie). Wynik badania powinien opierać się na ocenie 100 komórek. Przy bardzo ubogim materiale odstępstwa są dopuszczalne, ale powinny być odnotowane w raporcie.

Analiza mikroskopowa preparatów FISH może być wykonana przez jednego doświadczonego analityka. Jednakże, w sytuacji badania materiału uboższego w plazmocyty, a także w przypadkach z niskim odsetkiem komórek wykazujących obecność anomalii, ocena mikroskopowa powinna być wykonana niezależnie przez dwie osoby. Wynik badania metodą FISH powinien być jasno sformułowany oraz zawierać informację na temat zastosowanej metody identyfikacji komórek plazmatycznych, zastosowanych sond, liczby analizowanych komórek i odsetka komórek pozytywnych dla każdej z sond.

Aberracje chromosomowe a definicje wysokiego ryzyka w SzP

Z uwagi na nadal niesatysfakcjonujące rokowanie, główny wysiłek badaczy oraz klinicystów powinien zostać obecnie ukierunkowany na próby udoskonalenia metod leczenia SzP wysokiego ryzyka. Od dawna podejmowane są badania mające na celu identyfikację leków, które byłyby bardziej aktywne u pacjentów charakteryzujących się określonymi niekorzystnymi aberracjami chromosomowymi [15, 27-29]. Ponadto, ostatnio coraz bardziej zauważalna jest tendencja do indywidualizacji leczenia w zależności od grupy ryzyka, co w założeniu ma pozwolić na intensyfikację terapii SzP

wysokiego ryzyka, a z drugiej strony ograniczenie narażenia na działania niepożądane dobrze rokujących pacjentów [18].

Podstawowym krokiem do obiektywnej oceny badań mających na celu poprawę rokowania w SzP wysokiego ryzyka jest ujednoczenie definicji kategorii ryzyka. Jak wspomniano powyżej, aberracje chromosomowe należą do najpoważniejszych czynników ryzyka w SzP i stanowią podstawę większości modeli prognostycznych. Jednak wyróżniono także wiele innych parametrów wiążących się z przebiegiem klinicznym SzP. Zaproponowane dotychczas systemy klasyfikacji ryzyka nawrotu i zgonu w SzP opierają się w różnym stopniu na 1) parametrach prognostycznych zależnych od chorego (np. stan sprawności według skali ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group), wiek, stopień wydolności nerek), 2) parametrach związanych z biologią SzP (np. aberracje chromosomowe, profil ekspresji genów, stężenie dehydrogenazy mleczanowej) oraz zaawansowania procesu nowotworowego w okresie rozpoznania (np. stadium kliniczne według klasyfikacji Salmona i Durie).

Pierwszy ogólnie uznany model prognostyczny, który nie był bezpośrednio zależny od masy komórek nowotworowych, to wprowadzony w 2005 r. ISS [30]. Klasyfikacja ISS, stanowiąca ukoronowanie wcześniejszych badań, zdefiniowała trzy grupy pacjentów o odmiennym prawdopodobieństwie przeżycia na podstawie odpowiednich kombinacji osoczowych stężeń albuminy i β_2 -mikroglobuliny. Model ISS pozostaje bardzo przydatny ze względu na niezwykłą prostotę oraz na fakt, że jest on niezależny od kategorii ryzyka cytogenetycznego. Natomiast do bardziej zaawansowanych obecnie klasyfikacji ryzyka w SzP należą modele bazujące na kombinacji ryzyka cytogenetycznego, stadium ISS (lub osoczowego stężenia β_2 -mikroglobuliny) oraz, czasami, dodatkowych parametrów biologicznych. Przykładowo, najbardziej złożona wydaje się omawiana powyżej klasyfikacja mSMART, którą opracowano na podstawie analizy wartości prognostycznej anomalii chromosomowych oraz wybranych negatywnie rokujących czynników biochemicznych, morfologicznych lub molekularnych [18]. Pierwotnie model przewidywał dwie kategorie rokownicze: grupę standardowego ryzyka (około 75% chorych) oraz grupę wysokiego ryzyka (25% chorych) [31, 32]. Ostatnio klasyfikacja ta została poszerzona o trzecią kategorię ryzyka pośredniego, obejmującą przede wszystkim pacjentów z t(4;14). Stało się tak na skutek poprawy rokowania u chorych z tą aberracją dzięki wprowadzeniu do terapii bortezomibu. Mediana całkowitego przeżycia w poszczególnych grupach ryzyka mSMART wynosi odpowiednio 3, 4-5 oraz 8-10 lat [18]. Oprócz anomalii cytogenetycznych model mSMART uwzględnia także wynik analizy profilu ekspresji genów (*gene expression profiling*; GEP) oraz indeks znakowania plazmacytów (*plasma labeling index*; PCLI), który obrazuje tempo proliferacji komórek nowotworowych. Chociaż GEP jest techniką, która prawdopodobnie odegra istotną rolę w przyszłości, obecnie nie ma ona jeszcze praktycznego zastosowania w standardowej diagnostyce SzP. Również PCLI, którego ocena jest czasochłonna, nie jest rutynowo wykonywany w większości ośrodków klinicznych.

Ostatnio badacze angielscy opracowali inny model prognostyczny biorący pod uwagę wyniki bardzo dużego badania klinicznego MRC Myeloma IX obejmującej 1069

Tabela V – Parametry rokownicze definiujące kategorię bardzo wysokiego ryzyka (ultra high-risk) w szpiczaku plazmacytowym według cytowania [34]
Table V – Prognostic parameters defining the category of ultra high-risk in multiple myeloma (based on ref. [34])

Parametry	
ISS	Stadium III
B ₂ -mikroglobulina	≥ 5,5 mg/l
Białaczka plazmatycznokomórkowa	obecna
Delecja 17p	obecna
Profil ekspresji genów	Niekorzystny według UAMS 70 lub IFM 15

pacjentów (Tab. IV) [33]. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono niezależny negatywny wpływ prognostyczny określonych anomalii cytogenetycznych ocenionych za pomocą FISH [+1q21, del(17p), t(4;14), t(14;16) i t(14;20)], przy czym rokowanie ulegało dalszemu pogorszeniu w zależności od liczby współistniejących aberracji u pacjenta. Ponadto wykazano, że anomalie cytogenetyczne niosą wartość rokowniczą, która jest niezależna od klasyfikacji prognostycznej ISS. Zaprezentowane przez autorów trzy grupy ryzyka różniły się istotnie rokowaniem, z medianą OS wynoszącą 67,8; 41,3 i 19,4 miesiąca [33]. Podobny model kategoryzacji ryzyka został zaproponowany przez IMWG (Tab. III).

Szczególnym problemem klinicznym jest grupa pacjentów tzw. bardzo wysokiego ryzyka (ultra-high risk), którą najczęściej definiuje oczekiwana mediana czasu życia poniżej 2 lat. Do kategorii tej zalicza się czasami również pacjentów nawrotowych i opornych na wiele linii leczenia, jednak w obecnej pracy skupiono się na ocenie ryzyka w okresie rozpoznania SzP. W opublikowanym niedawno opracowaniu do cech najwyższego ryzyka w SzP Avet-Loiseau [34] zaliczył, oprócz stężenia β₂-mikroglobuliny i występowania del17p, także postać białaczki plazmatycznokomórkowej oraz niekorzystny profil GEP (Tab. V). Natomiast w omawianym powyżej modelu brytyjskim do grupy bardzo wysokiego ryzyka należą pacjenci, u których współwystępują co najmniej dwie niekorzystne anomalie cytogenetyczne oraz stadium zaawansowania ISS III [33]. Mediana czasu przeżycia w tej grupie stanowiącej 13,8% wszystkich pacjentów wynosiła tylko 19 miesięcy.

Jak wynika z powyższych danych, pacjenci bardzo wysokiego ryzyka stanowią obecnie kategorię chorych, dla której brakuje zadowalającej strategii terapeutycznej. Z tego powodu w tej populacji chorych zaleca się rozważenie kwalifikacji do allogenicznej transplantacji komórek macierzystych hematopoezy najczęściej po wstępnej redukcji masy nowotworu za pomocą terapii wysokimi dawkami melfalanu z autoSCT [35].

Skuteczność bortezomibu w SzP z ryzykiem cytogenetycznym

Opublikowane dotychczas dane wskazują, że wprowadzenie bortezomibu do schematów leczenia stosowanych w SzP wyraźnie poprawiło rokowanie pacjentów z tą chorobą [36]. Jednakże względna skuteczność tego leku u chorych

z poszczególnymi zaburzeniami cytogenetycznymi związanymi z wysokim ryzykiem jest nadal nieustalona. Dokładną ocenę efektów terapeutycznych bortezomibu ogranicza często niewielka liczba pacjentów mających określoną niekorzystną aberrację, a także współwystępowanie różnych zaburzeń kariotypu u tych samych chorych.

Należy podkreślić, że w odniesieniu do wyników nowych terapii u pacjentów wysokiego ryzyka można mówić o dwóch rodzajach poprawy rokowania, które bywają jednak często mylone nawet w poważnych opracowaniach naukowych. Pierwszy, bardziej realistyczny poziom, to poprawa rokowania w stosunku do wyników uzyskiwanych w analogicznej grupie wysokiego ryzyka w drugim ramieniu badania randomizowanego lub ewentualnie w historycznej grupie kontrolnej pacjentów wysokiego ryzyka. W tym rozumieniu, zastosowanie bortezomibu spowodowało istotny postęp w terapii chorych z translokacją t(4;14). Drugi, wyższy poziom poprawy rokowania to tzw. „przełamanie” wysokiego ryzyka. Jest to sytuacja, w której pacjenci z grupy niekorzystnej rokowniczo osiągają wyniki porównywalne do chorych z grupy standardowego ryzyka. Pomimo kilku obiecujących rezultatów, przy obecnym rozwoju terapii jest to jednak efekt trudny do osiągnięcia. Poniżej omówiono wyniki ważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem bortezomibu w odniesieniu do określonych aberracji cytogenetycznych związanych z niekorzystnym rokowaniem w SzP. Najważniejsze wyniki tych prób klinicznych podsumowano również w tabeli VI.

Pacjenci z t(4;14)

Niekorzystna prognostycznie t(4;14), obserwowana u ok. 15–20% pacjentów ze SzP [37], należy do grupy aberracji związanych z położonym na chromosomie 14 regionem kodującym ciężki łańcuch immunoglobulin (IgH). Region ten jest transkrypcyjnie aktywny w limfocytach B, dlatego uważa się, że translokacja potencjalnych onkogenów w jego locus może mieć znaczący udział w patogenezie większości nowotworów B-komórkowych, w tym SzP [38]. Zaobserwowano, że u wszystkich pacjentów z t(4;14) w komórkach plazmatycznych występuje nadekspresja onkogeny białkowej domeny MMSET, a u 70% także onkogeny FGFR3 [39, 40]. Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań wskazują na udział MMSET w regulacji naprawy DNA oraz ogólnej ekspresji genów [41]. Z kolei FGFR3, będący jednym z czterech przezłonowych receptorów dla kinazy tyrozynowej, uczestniczy w przekazywaniu wewnątrzkomórkowym, a jego aktywacja pełni kluczową rolę zarówno podczas embriogenezy, jak i w wielu procesach u dorosłych, w tym w proliferacji, różnicowaniu, migracji oraz zahamowaniu wzrostu komórek [42]. Powstałe zaburzenia na poziomie komórki mogą być przyczyną potwierdzonego w wielu próbach klinicznych gorszego rokowania pacjentów z t(4;14) objawiającego się krótszym czasem remisji oraz bardziej agresywnymi nawrotami [43, 44].

Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań klinicznych, dotyczących skuteczności bortezomibu, wskazują przede wszystkim na zdecydowaną poprawę u pacjentów z t(4;14) [12, 13, 15, 28]. W badaniu francuskim IFM-2005 [28] dokonano analizy przebiegu leczenia 507 pacjentów z nowo

Tabela VI – Porównanie efektywności chemioterapii skojarzonej zawierającej bortezomib u chorych na szpiczaka plazmocytoowego charakteryzujących się aberracjami chromosomowymi wysokiego ryzyka. Zmodyfikowane na podstawie cyt. [56]

Table VI – Comparison of the effectiveness of chemotherapy including bortezomib in MM patients with high risk chromosomal aberrations. (based on ref. [56])

Zaburzenia cytogenetyczne	N pacjentów z aberracją/bez aberracji	Główny punkt końcowy	Schemat leczenia	Wynik u chorych z aberracją	Wynik u chorych bez aberracji	Nazwa badania
t(4;14)	106/401	4-letnie OS	BzD+1xASCT	63%	85%	IFM-2005 [28]
	53/183	3-letnie PFS	BzTD+2xASCT+BzTD	65%	61%	GIMEMA [15]
	24/148	3-letnie OS	BzAD+1xASCT+Bz	66%	82%	HOVON/GMMG [12]
Del(17p)	54/453	4-letnie OS	BzD+1xASCT	50%	79%	IFM-2005 [28]
	16/156	3-letnie OS	BzAD+1xASCT+Bz	69%	82%	HOVON/GMMG [12]
Niekorzystne aberracje w badaniu FISH	18/112	3-letnie OS	BzTD+1xASCT	60%	88%	GEM2005 <65. rż. [16]
	44/188	3-letnie OS	BzMP/BzTD→BzP/BzT	55%	73%	GEM2005 >65. rż. [17]
	28/140	3-letnie OS	BzMP	56%	71%	VISTA [51]

Bz – bortezomib; D – deksametazon; T – talidomid; A – adriamycyna; P – prednizon; M – melfalan; ASCT – autologiczny przeszczep szpiku
Bz – bortezomib; D – dexamethasone; T – thalidomide; A – adriamycin; P – prednisone; M – melphalan; ASCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation

rozpoznanym SzP w celu porównania skuteczności dwóch schematów indukujących remisję – VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon) i VD (bortezomib, deksametazon). Avet-Loiseau i wsp. [28] wykazali, że indukcja oparta na bortezomibie (VD) przed autoSCT wyraźnie poprawia rokowanie u pacjentów z t(4;14) względem chorych otrzymujących klasyczny schemat VAD. Uzyskano wyraźną poprawę prawdopodobieństwa przeżycia 4 lat w stosunku do chorych z t(4;14) leczonych schematem VAD (63% względem 32%). Jednakże takie leczenie nie wystarczyło, by całkowicie zniwelować niekorzystny wpływ prognostyczny tej aberracji, ponieważ u chorych bez tego zaburzenia cytogenetycznego 4-letnie prawdopodobieństwo przeżycia było istotnie wyższe i wyniosło 79% [28]

Niemiecka grupa szpiczakowa GMMG (German Multicenter Myeloma Group) oraz holendersko-belgijska grupa HOVON (Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group) przeprowadziły równoległe duże randomizowane badanie porównujące efektywność leczenia schematem PAD (bortezomib, dokso-rubicyna, deksametazon) z terapią VAD [12, 13]. Każdy chory po leczeniu indukcyjnym został poddany autoSCT oraz terapii podtrzymującej. W badaniu grupy HOVON wykonywano pojedynczy autoSCT, natomiast GMMG zastosowała przeszczepienie tandemowe. Po przeszczepie u każdego uczestnika badania zastosowano leczenie podtrzymujące w postaci bortezomibu po schemacie PAD lub talidomidu po leczeniu VAD. Wyniki w postaci 3-letniego OS (*overall survival*; mediana czasu przeżycia) dotyczące pacjentów z t(4;14) w badaniu HOVON wskazują na wyraźną przewagę terapii opartej na bortezomibie względem leczenia standardowego (odpowiednio 66% i 44%). Jednakże zastosowanie bortezomibu nie spowodowało w tej próbie klinicznej przełamania niekorzystnego wpływu t(4;14), ponieważ 3-letnie OS u pacjentów bez tego zaburzenia cytogenetycznego wyniosło 82% [12]. Z kolei w badaniu GMMG, w którym jedyną różnicą w leczeniu było zastosowanie dwóch autoSCT zamiast jednego, 3-letnie OS u pacjentów z t(4;14) było podobne do uzyskanego u chorych bez tego zaburzenia (odpowiednio 78% i 87%).

Na podstawie tych danych zasugerowano, że strategia terapeutyczna obejmująca leczenie indukujące oparte na bortezomibie, podwójny autoSCT oraz terapia podtrzymująca bortezomibem mogą przełamać niekorzystny prognostycznie efekt t(4;14) [12]. Potwierdzeniem takiego efektu mogą być wyniki dużego włoskiego badania randomizowanego [15]. Cavo i wsp. [15] porównali skuteczność leczenia indukującego schematem VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) względem terapii TD (talidomid, deksametazon), przy czym chorzy otrzymali również leczenie konsolidujące po tandemowym autoSCT tymi samymi schematami leczenia. Co interesujące, uzyskano podobne prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia bez progresji w obu ramionach badania, odpowiednio 65% w grupie pacjentów z t(4;14) i 61% u chorych bez tego zaburzenia.

Warto zwrócić także uwagę na dane pochodzące z analizy wyników amerykańskich badań klinicznych Total Therapy 2 (TT2) i TT3 [27, 45–48], w których oceniano efektywność leczenia w zależności od poziomu ryzyka kwalifikowanego na podstawie profilu ekspresji wybranych 70 genów (GEP-70) [49]. Wprowadzenie bortezomibu do leczenia indukcyjnego, konsolidacyjnego oraz podtrzymującego w TT3 do schematu leczenia stosowanego w TT2 (terapia oparta na talidomidzie z podwójnym autoSCT) zdecydowanie poprawiło rokowanie u pacjentów z t(4;14). Prawdopodobieństwo przeżycia dwóch lat u pacjentów z tą aberracją cytogenetyczną, otrzymujących leczenie zgodne z programem TT2, wyniosło 46%, a u chorych poddanych terapii zgodnie z TT3 – 70%. [47] Jednakże trzeba pamiętać, że jest to porównanie dwóch niezależnych badań przeprowadzonych w różnym czasie.

Ciekawe badanie przeprowadzili także badacze z Australii. Dawson i wsp. [50] uwzględnili w swoich badaniach nie tyle obecność samej t(4;14), ile występującą u większości chorych z tą aberracją nadekspresję FGFR3. Analizie poddano skuteczność bortezomibu u pacjentów z potwierdzonym immunohistochemicznie zaburzeniem względem chorych o prawidłowej ekspresji FGFR3. Zarówno PFS, jak i OS były porównywalne w obu badanych grupach. Powyższe wyniki sugerują, że strategia terapeutyczna polegająca na długotrwałym leczeniu

bortezomibem skojarzonym z tandemowym autoSCT może nawet prowadzić do przełamania niekorzystnego wpływu rokowniczego t(4;14). Wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Pacjenci z del(17p)

We wspomnianym badaniu HOVON/GMMG-HD4, w którym oceniano skuteczność schematów PAD i VAD przed pojedynczym lub tandemowym autoSCT, zaobserwowano wyraźną przewagę terapii opartej na bortezomibie u pacjentów z del(17p) (3-letnie OS odpowiednio 69% i 17%) [12, 13]. Jednakże zastosowanie inhibitora proteasomu nie doprowadziło do ujednolicenia rokowania z grupą bez niekorzystnych aberracji cytogenetycznych. Badanie VISTA, w którym oceniano celowość dołączenia bortezomibu do melfalanu i prednizonu (schemat VMP) w leczeniu starszych pacjentów z nowo rozpoznany SzP wykazało, że ten schemat leczenia daje możliwość zniesienia niekorzystnego wpływu aberracji cytogenetycznych, w tym del(17p) [51]. Wnioski te oparto na zestawieniu 3-letniego OS u pacjentów z grupy wysokiego i standardowego ryzyka, które nie różniły się statystycznie istotnie (odpowiednio 56% i 71%). Warto jednak zauważyć, że liczba analizowanych pacjentów z niekorzystnymi aberracjami chromosomowymi (26 chorych) była zdecydowanie mniejsza w porównaniu z innymi badaniami. Ponadto analizowano te anomalie łącznie, w tym translokację t(4;14), dla której znane są korzyści leczenia bortezomibem.

Z kolei badacze z francuskiej grupy IFM (*Intergroupe Francophone du Myelome*), porównujący efekty terapii indukcyjnych VD i VAD, nie uzyskali satysfakcjonujących wyników leczenia bortezomibem u pacjentów z del(17p) [28]. Do analizy włączono 54 pacjentów, którzy mieli tę niekorzystną aberrację w ponad 60% komórek nowotworowych. Taka kwalifikacja wynikała z badania Avet-Loiseau i wsp. [11], w którym wykazano, że pacjenci mający del(17p) w ilości mniejszej niż 60% badanych komórek plazmatycznych szpiku kostnego, wykazują podobny przebieg jak w przypadku chorych bez tego zaburzenia cytogenetycznego. W badaniu IFM-2005, niezależnie od zastosowanego leczenia, nie stwierdzono poprawy rokowania u pacjentów z del(17p). W terapii opartej na bortezomibie 4-letnie OS chorych z tą niekorzystną aberracją było wyraźnie gorsze względem pacjentów bez tego zaburzenia (odpowiednio 50% i 79%).

Shaughnessy i wsp. analizowali wpływ del(17p) (del TP53) na efekty leczenia programem TT2 i TT3 [27, 45–48]. Analiza w kontekście ryzyka definiowanego według GEP-70 wykazała, że w grupie niskiego ryzyka zastosowanie terapii opartej na bortezomibie (w przeciwieństwie do programu TT2) niweluje niekorzystny wpływ del TP53 [49]. Jednakże, w grupie wysokiego ryzyka, to zaburzenie cytogenetyczne, niezależnie od wdrożonej terapii nadal przyczyniało się do gorszych efektów leczniczych [48].

W podsumowaniu powyższych badań należy stwierdzić, że terapia bortezomibem przyczynia się prawdopodobnie do pewnej poprawy rokowania u chorych z del(17p), jednak efekt ten jest mniejszy niż w przypadku t(4;14). Niewątpliwie podkreśla to fakt, że obecnie nie dysponujemy skutecznymi metodami leczenia chorych z tym zaburzeniem cytogenetycznym.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego

W przeważającej części opublikowanych badań randomizowanych poszczególne aberracje cytogenetyczne wysokiego ryzyka były analizowane łącznie. Wynikało to ze zbyt małych grup z poszczególnymi anomaliami. Jednak taka analiza jest pewnym uproszczeniem i może prowadzić do fałszywych wniosków, ponieważ podłoże wrażliwości/oporności na leczenie jest prawdopodobnie różne u poszczególnych pacjentów z tak sformowanej grupy. Niemniej jednak postępowanie takie ma znaczenie kliniczne, ponieważ pozwala stosunkowo łatwo przewidzieć efekt leczenia w konkretnych kategoriach pacjentów, a także, jak zalecają niektórzy eksperci, indywidualizować leczenie na tej podstawie.

Mateos i wsp. [3] przeprowadzili randomizowane badanie, w którym jednym z celów było porównanie skuteczności bortezomibu w grupie obejmującej niekorzystne rokowniczo aberracje cytogenetyczne z grupą standardowego ryzyka. Próba obejmowała pacjentów powyżej 65. rż. z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem. Zastosowany schemat leczenia (inhibitor proteasomu co tydzień przez 6 miesięcy z następczą terapią podtrzymującą bortezomibem podawanym co 3 miesiące) nie przyniósł efektu w postaci zwiększenia niekorzystnego wpływu aberracji cytogenetycznych wysokiego ryzyka. Chociaż wskaźniki odpowiedzi były podobne, 3-letnie OS zostało osiągnięte przez wyraźnie mniejszy odsetek pacjentów w grupie z zaburzeniami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka względem chorych bez tych aberracji (odpowiednio 52% i 72%). Co ciekawe, zupełnie inne wyniki uzyskała włoska grupa badawcza GIMEMA (*Italian Group for Haematological Diseases in Adults*), która również oceniała działanie terapii z cotygodniowym podaniem bortezomibu. Palumbo i wsp. [52] nie dostrzegli różnic we wskaźnikach przeżycia u pacjentów z grupy wysokiego i standardowego ryzyka. Warto jednak zauważyć, że w tym badaniu leczenie indukcyjne trwało 12 miesięcy, a część pacjentów otrzymywała leczenie podtrzymujące, w którym bortezomib podawano co 2 tygodnie do czasu wystąpienia progresji. Wyniki obu przedstawionych badań mogą sugerować konieczność zintensyfikowania oraz wydłużenia czasu leczenia bortezomibem w celu przezwyciężenia niekorzystnych rokowniczo aberracji cytogenetycznych.

W randomizowanym badaniu hiszpańskim grupy PETHEMA/GEM (*Grupo Espanol de Mieloma*) [16] obejmującym pacjentów do 65. rż., porównywano skuteczność trzech schematów terapeutycznych w indukcji autoSCT (VTD, TD oraz VMBCP) u pacjentów z grupy wysokiego oraz standardowego ryzyka. Chorzy mający t(4;14), t(14;16) lub del17p niezależnie od rodzaju leczenia wykazywali gorsze wyniki względem pacjentów bez tych zaburzeń cytogenetycznych. Chociaż terapia VTD okazała się najbardziej skuteczna w grupie wysokiego ryzyka, jednak 3-letnie OS nadal było zdecydowanie gorsze niż u chorych z grupy standardowego ryzyka (odpowiednio 60% i 88%).

Z kolei Richardson i wsp. [53] przedstawili wyniki swoich badań, w których oceniali efekt działania schematu złożonego z bortezomibu, lenalidomidu i dexametazonu (RVD) u 66 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim. U 6 chorych wykryto aberracje cytogenetyczne wysokiego ryzyka. Niezależnie od zaburzeń chromosomowych

u pacjentów z obu obserwowanych grup nie dostrzeżono znaczącej różnicy zarówno we wskaźniku odpowiedzi, jak i w 2-letnim PFS i OS. Uzyskane wyniki wyraźnie sugerują, że schemat leczniczy RVD może być najlepszą strategią terapeutyczną dla pacjentów z niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi. Jednakże warto pamiętać, że próba obejmowała niewielką grupę chorych, dlatego też niezbędne jest potwierdzenie tych wyników w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym.

Kategorie ryzyka a możliwość indywidualizacji terapii

Pomimo globalnej poprawy rokowania SzP wysokiego ryzyka pozostaje nierozwiązanym problemem klinicznym, dla którego brak jest obecnie optymalnej strategii leczenia. Jedną z proponowanych strategii poprawy rokowania w grupie wysokiego ryzyka są próby indywidualizacji leczenia w zależności od kategorii ryzyka. Taka indywidualizacja może dotyczyć zarówno intensywności terapii (np. dawkowania, czasu trwania terapii), jak i odrębnego doboru leków. Można sądzić, że intensywność leczenia powinna zależeć przede wszystkim od czynników rokowniczych świadczących o zaawansowaniu nowotworu (czyli sumarycznej ilości komórek nowotworowych w organizmie pacjenta) oraz parametrów charakteryzujących stan biologiczny pacjenta, a więc również potencjalną tolerancję leczenia. Natomiast indywidualny dobór leków powinien bardziej zależeć od biologii nowotworu, w tym od rodzaju zaburzeń cytogenetycznych, które mogą warunkować wrażliwość na poszczególne terapie. Dlatego różnice w efektywności poszczególnych leków zależne od występowania określonych zaburzeń cytogenetycznych mogłyby prawdopodobnie przyczynić się do indywidualizacji terapii chorych na SzP.

Przykładem znaczenia określonych aberracji cytogenetycznych w SzP są dobre efekty terapii bortezomibem pacjentów z t(4;14). Obecnie wydaje się, że długotrwała chemioterapia z bortezomibem (terapia indukująca remisję i prawdopodobnie leczenie podtrzymujące) z konsolidacją w postaci tandemowego autoSCT u chorych młodszych jest najlepszym podejściem terapeutycznym u pacjentów z anomaliami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka, a szczególnie translokacją t(4;14). Dalej idącą strategię indywidualizacji terapii na podstawie grupy ryzyka zaproponowali autorzy z Mayo Clinic w ostatnich zaleceniach mSMART [18]

Należy podkreślić, że korzystne efekty rokownicze terapii pierwszej linii zawierającej bortezomib dotyczą wszystkich chorych, a efekt ten jest najbardziej wyrażony u chorych standardowego ryzyka. Niemniej, ze względu na bardzo wysokie koszty nowych leków, przyczyny indywidualizacji leczenia mogą być również ekonomiczne. Przykład skuteczności takiej strategii przynosi interesująca analiza dokonana ostatnio przez badaczy z Singapuru [54]. W pracy tej porównano wyniki terapii u 262 chorych leczonych standardowo w latach 2000–2005, gdy bortezomib mógł być stosowany tylko w chorobie nawrotowej, oraz u 221 pacjentów leczonych w latach 2006–2009, gdy pierwszoliniowa terapia bortezomibem była dostępna dla chorych w stadium ISS 3, z niewydolnością nerek lub z niekorzystnymi anomaliami

cytogenetycznymi. Co niezwykle interesujące, wykazano istotną statystycznie poprawę rokowania w latach 2006–2009 pomimo faktu, że tylko 26% chorych otrzymało w tym czasie bortezomib jako terapię pierwszej linii. Pierwszoliniowe leczenie bortezomibem przyczynia się zatem do poprawy rokowania u pacjentów wysokiego ryzyka również w populacji leczonej poza badaniami klinicznymi, co dowodzi przydatności takiego postępowania w praktyce klinicznej. Należy podkreślić, że wyniki te powinny być również bardzo interesujące dla hematologów w naszym kraju ze względu na bardzo podobne do opisanej sytuacji regulacje dostępności bortezomibu w Polsce.

Wkład autorów/Authors' contributions

KJ – koncepcja i przygotowanie pracy, EW, EI – przygotowanie pracy.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122–1128.
- [2] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, 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.
- [3] Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259–2266.
- [4] Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375–4382.
- [5] Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life

- assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood* 2013;121:1517-1523.
- [6] Miguel JS, Weisel K, Moreau P, 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.
- [7] Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T, et al. Treatment outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma and high-risk cytogenetics receiving single-agent carfilzomib in the PX-171-003-A1 study. *Leukemia* 2013;27:2351-2356.
- [8] Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal SA, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012;120:552-559.
- [9] Wang TF, Ahluwalia R, Fiala MA, et al. The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide. *Leuk Lymphoma* 2014;55:337-341.
- [10] Rajkumar SV, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1295-1314.
- [11] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-3495.
- [12] Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem-cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012;119:940-948.
- [13] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955.
- [14] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118:1231-1238.
- [15] Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, 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.
- [16] Rosiñol L, Oriol A, Teruel A-I, 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.
- [17] Mateos MV, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood* 2011;118:4547-4553.
- [18] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360-376.
- [19] Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, 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.
- [20] Drach J, Schuster J, Nowotny H, et al. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 1995;55:3854-3859.
- [21] Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003;102:2562-2567.
- [22] Sáez B, Martín-Subero JJ, Lahortiga I, et al. Simultaneous translocations of FGFR3/MMSET and CCND1 into two different IGH alleles in multiple myeloma: lack of concurrent activation of both proto-oncogenes. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;175:65-68.
- [23] Rasmussen T, Haaber J, Dahl IM, et al. Identification of translocation products but not K-RAS mutations in memory B cells from patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2010;95:1730-1737.
- [24] Tan D, Teoh G, Lau LC, et al. An abnormal nonhyperdiploid karyotype is a significant adverse prognostic factor for multiple myeloma in the bortezomib era. *Am J Hematol* 2010;85:752-756.
- [25] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1949-1952.
- [26] Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012;97:1272-1277.
- [27] Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008;112:3115-3121.
- [28] Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010;28:4630-4634.
- [29] Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686.
- [30] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-3420.
- [31] Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, 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.
- [32] Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz M, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:323-341.
- [33] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia* 2012;26:349-355.
- [34] Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:489-493.
- [35] Shimoni A, Hardan I, Ayuk F, et al. Allogenic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with refractory and recurrent multiple myeloma: long-term follow-up. *Cancer* 2010;116:3621-3630.
- [36] Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2013;92:935-943.

- [37] Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100:1579-1583.
- [38] Nahi H, Sutlu T, Jansson M, Alici E, Gahrton G. Clinical impact of chromosomal aberrations in multiple myeloma. *J Intern Med* 2011;269:137-147.
- [39] Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy Jr J. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood* 2003;101:2374-2376.
- [40] Keats JJ, Maxwell CA, Taylor BJ, et al. Overexpression of transcripts originating from the MMSET locus characterizes all t(4;14)(p16;q32)-positive multiple myeloma patients. *Blood* 2005;105:4060-4069.
- [41] Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ, et al. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood* 2011;117:211-220.
- [42] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:116-129.
- [43] Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007;21:529-534.
- [44] Karlin L, Soulier J, Chandesris O, et al. Clinical and biological features of t(4;14) multiple myeloma: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2011;52:238-246.
- [45] Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD, et al. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance. *Blood* 2010;115:4168-4173.
- [46] Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030.
- [47] Pineda-Roman M, Zangari M, Haessler J, et al. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in Total Therapy 3: comparison with Total Therapy 2. *Br J Haematol* 2008;140:625-634.
- [48] Shaughnessy JD, Zhou Y, Haessler J, et al. TP53 deletion is not an adverse feature in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Brit J Haematol* 2009;147:347-351.
- [49] Shaughnessy JD, Zhan F, Burington B, 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.
- [50] Dawson MA, Opat SS, Taouk Y, et al. Clinical and immunohistochemical features associated with a response to bortezomib in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2009;15:714-722.
- [51] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
- [52] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101-5109.
- [53] Richardson PG, Jagannath S, Jakubowiak AJ, et al. Phase II trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in Patients (pts) with relapsed and relapsed/refractory Multiple Myeloma (MM): updated efficacy and safety data after >2 years of follow-up. *Blood* 2010;116:3049.
- [54] Tan D, Ong KH, Koh LP, et al. The impact of frontline risk-adapted strategy on the overall survival of patients with newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of the Singapore multiple myeloma study group. *Eur J Haematol* 2012;89:136-144.
- [55] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269-277.
- [56] Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, et al. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood* 2013;121:884-892.