



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Szpiczak plazmocytowy wysokiego ryzyka

High risk multiple myeloma



Anna Dmoszyńska *

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

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- stratyfikacja ryzyka
- choroby wysokiego ryzyka

Keywords:

- Multiple myeloma
- Risk stratification
- High risk myeloma patients

A B S T R A C T

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

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

Wprowadzenie

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

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

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

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

Adres email: annadmosz@wp.pl.

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

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

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

Postać szpiczaka	Odsetek chorych	Cechy kliniczne i laboratoryjne
Z hiperplodią	45%	Zmiana bardziej korzystna, IgG-κ, starsi pacjenci
Bez hiperplodii	40%	Postać bardziej agresywna, IgA-λ, młodszy pacjenci
1. Translokacja w genie cykliny D	18%	
t(11;14)(q13;q32)	16%	Zwiększenie ekspresji genu CCND1; lepsze rokowanie; zmiany kostne. Dwa podtypy w badaniu GEP
t(6;14q)(p21;32)	2%	Cechy podobne jak w CCND1
t(12;14)(p13;q32)	<1%	Z uwagi na rzadkość występowania brak dokładnych opisów.
2. Translokacje MMSET (multiple myeloma SET domain)	15%	
t(4;14)(p16;q32)	15%	Zwiększona ekspresja MMSET i FGFR3 (fibroblast growth factor 3) w 75%, niekorzystne rokowanie przy zastosowaniu konwencjonalnej terapii: mniejsza częstość występowania zmian kostnych
3. Translokacja MAF	8%	Przebieg agresywny
t(14;16)(q32;q23)	5%	Potwierdzony przebieg agresywny w co najmniej dwóch seriach badań
t(14;20)(q32;q11)	2%	Agresywny przebieg potwierdzony w jednym badaniu
t(8;14)(q24;q32)	1%	Nieznanym wpływ na rokowanie, prawdopodobnie niekorzystny
Niesklasyfikowany (inny)	15%	Różne podtypy, niektóre z wzajemnym nakładaniem

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

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

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

Znaczenie kliniczne zmian cytogenetycznych

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

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

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

Do uznanych powszechnie czynników o niekorzystnym znaczeniu należą zaburzenia cytogenetyczne i molekularne. W opublikowanej w 2010 roku pracy Avet-Loiseau [5] z francuskiej grupy IFM przedstawił parametry definiujące chorych wysokiego ryzyka, do których zaliczył: stan zaawansowania III wg ISS, stężenie β₂mikroglobuliny ≥ 5,5 mg/L, obecność delecji 17p, niekorzystna sygnatura GEP w modelu 15 genów wg IFM, białaczka plazmatyczno-komórkowa. Dla tych chorych autorzy francuscy preferowali protokoły terapeutyczne bazujące na bortezomibie. W roku ubiegłym inni badacze z grupy IFM, Moreau i wsp. [6], zaproponowali prosty system prognostyczny oparty na klasyfikacji ISS w stadium III wzbogaconej o wysoką wartość dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i obecność t(4;14) lub/i del(17p). Zaproponowali podział na 3 grupy punktowe (0–3). W zależności od grupy odsetek czteroletnich przeżyć wyniósł odpowiednio: w grupie bez ww. czynników 84%, z obecnością 1 czynnika 73%, 2 czynników 68%, ale w grupie z 3 czynnikami tylko 5% chorych przeżywało 4 lata. W tej grupie mediana całkowitego przeżycia wynosiła 19 miesięcy.

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

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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328107>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328107>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)