

Streszczenie artykuł: „Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision?” autorstwa Jill Corre, Nikhil C. Munshi i Hervé Avet-Louseau. Blood (2021) 137 (1): 16-19.

Na przestrzeni ostatnich lat obserwujemy poprawę przeżycia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Niemniej ta poprawa nie dotyczy wszystkich pacjentów w równym stopniu – część pacjentów ze szpiczakiem, która znajduje się w grupie tak zwanego wysokiego ryzyka ma nadal znacznie obniżone przeżycie całkowite. W związku z rozwojem technologicznym diagnostyki szpiczaka i wprowadzeniem nowych leków, które znacznie odmieniły przebieg choroby, identyfikacja czynników wysokiego ryzyka także uległa zmianie. Dlatego kluczowe wydaje się pytanie: Jakie są czynniki wysokiego ryzyka w szpiczaku plazmocytowym w 2020 roku?

Czynników ryzyka w szpiczaku opisano wiele, min. wiek pacjenta, poziom beta2-mikroglobuliny, albuminy lub dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, a także obecność guza pozaszpikowego czy białaczki plazmocytovej. Niemniej to zmiany genetyczne wykryte w nowotworowej komórce plazmatycznej wydają się mieć największe znaczenie.

Najczęstszą zmianą cytogenetyczną jest hiperdiploidia (trisomie, dotyczą ok. 55% nowo rozpoznanych pacjentów), która w zależności od tego, jakiego dotyczy chromosomu, takie niesie znaczenie prognostyczne. Np. trisomie chromosomu 3 i 5 wpływają korzystnie na przeżycie, z kolei trisomia 21 ma charakter prognostyczny niekorzystny. W dalszej kolejności najczęstsze zmiany cytogenetyczne dotyczą rejonu 14q32, który stanowi locus genu dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IgH*). W 20% przypadków jest to translokacja t(11;14), o znaczeniu neutralnym dla przeżycia, niemniej o tyle interesująca, że może stać się celem dla inhibitora BCL2, wenetoklaksu. Translokacja t(4;14) jest obserwowana u 12-15% pacjentów i ma negatywny wpływ na przeżycie, niemniej uważa się, że stosowanie bortezomibu znaczenie ten wpływ osłabia. Ponadto, gdy równocześnie z t(4;14) wykrywano delecję 1p32, przeżycie tych chorych było znacznie gorsze. Inne, rzadsze translokacje to np. t(14;16), obecna u mniej niż 3,5% chorych, także jest uznawana za czynnik wysokiego ryzyka. Znaczenie prognostyczne powielenia (gain) 1q21, które obecne jest u 1/3 nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem, jest nadal tematem debaty, i dopiero badania prospektywne będą w stanie rozstrzygnąć rolę jaką pełni ta zmiana. Z kolei delecja 1p32, obserwowana u około 8% pacjentów ma zdecydowanie niekorzystny wpływ prognostyczny.

Bezdiskusyjnie najsilniejszym predyktorem pozostaje delecja 17p. Niemniej w tym temacie istnieje także kilka kontrowersji, które dotyczą min. wielkości klonu komórek plazmocytowych które posiadają delecję 17p i jego wpływu na przeżycie, czy zmian na poziomie molekularnym, które są odpowiedzialne za negatywny wpływ. Wynika to z faktu, że tylko 1/3 pacjentów z delecją 17p posiada zmutowany gen *TP53*, z którym tak często kojarzymy delecje 17p (jak choćby w przewlekłej białaczce limfocytowej). Ostatnia kontrowersja wokół delecji 17p dotyczy tego, czy ta zmiana powinna być obecna na jednym czy dwóch allelach by wywierać równie negatywny wpływ, gdyż badania na ten temat nadal dają sprzeczne wyniki.

Inne mutacje dotyczące bezpośrednio genów są od 2012 roku intensywnie badane. Geny najczęściej zmutowane w szpiczaku to *KRAS*, *NRAS* czy *DIS2*, *BRAF* lub *FAM46C*, niemniej ich rola prognostyczna nie jest jeszcze do końca poznana.

Międzynarodowa grupa badawcza International Myeloma Working Group (IMWG) ustanowiła konsensus, w którym za czynniki wysokiego ryzyka uważa się t(4;14), t(14;16) i delecję 17p. Te trzy zmiany wchodzą też w system klasyfikacji ryzyka: Revised International Staging

System (R-ISS), obok niskiego poziomu albumin, wysokiej beta2-mikroglobuliny i dehydrogenazy mleczanowej. Niemniej autorzy tej pracy przeglądowej sugerują, że definicja jest nieco zbyt uproszczona i restrykcyjna, nie bierze pod uwagę wielu innych zmian cytogenetycznych, a także ich wzajemnego na siebie wpływu. Dlatego też grupa francuska Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) stworzyła nowy model prognostyczny oparty o 6 zmian cytogenetycznych (jedna z tych zmian ma wpływ pozytywny), który bierze pod uwagę także wagę ich wpływu na przeżycie (Tabela 1). Ostateczny wynik przydziela pacjenta do jednej z trzech grup o odmiennym przeżyciu całkowitym (Rysunek 1).

Niemniej nie wolno zapominać, że „ryzyko to koncepcja dynamiczna”. Odpowiedź na leczenie jest głównym czynnikiem prognostycznym. Pomimo wprowadzenia kilku nowych leków do pierwszej linii leczenia, wczesna wznowa wciąż pozostaje silnym negatywnym predyktorem. Co ciekawe, nawet 2/3 pacjentów ze wczesną wznową w czasie diagnostyki nie było uznawanych za pacjentów wysokiego ryzyka. Dlatego tak ważna jest ponowna ocena ryzyka w dalszych etapach trwania choroby.

Tym bardziej obiecująca wydaje się ocena obecności minimalnej choroby resztkowej. Brak minimalnej choroby resztkowej (brak wykrywalnych komórek szpiczakowych na poziomie $<10^{-6}$) wydłuża przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite, zarówno po pierwszej linii leczenia jak i po nawrocie choroby, pomimo występowania innych czynników wysokiego ryzyka. Dlatego też status choroby resztkowej jest tak istotny dla oceny prognostycznej pacjenta. Z tego względu autorzy apelują o ponowne przyjrzenie się skalom i systemom klasyfikacji ryzyka, by także te nowe czynniki, oraz cała aktualna wiedza, zostały w nich prawidłowo odzwierciedlone, czego próbą jest właśnie nowy model prognostyczny zaproponowany przez IFM.

Autorzy konkludują pracę stwierdzeniem, że pacjenci wysokiego ryzyka dalej stanowią najbardziej potrzebującą grupę pacjentów ze szpiczakiem, dla których w 2020 roku nie zaproponowano satysfakcjonującego leczenia. Nadal nie wiadomo, jaka jest najlepsza strategia terapeutyczna dla tych pacjentów, niemniej pewną nadzieję niosą nowe metody lecznicze: chimeryczny receptor antygenowy komórek T (CAR-T) czy leki z grupy tzw. T cell engagers. Miejmy nadzieję, że kolejne 2 dekady przyniosą przełom w leczeniu tej wymagającej grupy chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.

Tabela 1. Model prognostyczny dedykowany pacjentom ze szpiczakiem plazmocytowym zaproponowany przez Intergroupe Francophone du Myélome.

Czynnik cytogenetyczny	Współczynnik
Trisomia 5	-0.3
Trisomia 21	0.3
t(4;14)	0.4
Powielenie 1q	0.5
del(1p32)	0.8
del(17p)	1.2
Ryzyko (wynik= suma współczynników)	
Niskie	≤ 0
Średnie	>0 i ≤ 1
Wysokie	>1

Rysunek 1. Przeżycie całkowite (w latach) w zależności od ryzyka wg nowego modelu Intergroupe Francophone du Myélome. Linia niebieska- ryzyko niskie, linia czerwona- ryzyko średnie, linia zielona- ryzyko wysokie.

