

Změny v diagnostických kritériích a kritériích léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

Maisnar V.^{1,3}, Hájek R.^{2,3}

¹Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Interní hemato-onkologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

³Česká myelomová skupina

SOUHRN

Monoklonální gamapatie jako skupinu onemocnění charakterizuje monoklonální proliferace plazmatických buněk. Mezinárodní pracovní skupina, zabývající se problematikou mnohočetného myelomu, revidovala dosavadní diagnostická kritéria, klasifikaci onemocnění i kritéria pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi s cílem jejich zjednodušení, tj. aby jejich nové charakteristiky byly definovány na základě běžně dostupných vyšetření. Používání nově navržených kritérií by mělo v budoucnu zjednodušit vzájemné srovnávání výsledků léčby dosažených v rámci klinických studií.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie, mnohočetný myelom, diagnostika, klasifikace, hodnocení léčebné odpovědi.

SUMMARY

Maisnar V., Hájek R.: Revision of criteria for the diagnosis and evaluation of response to therapy in multiple myeloma

The monoclonal gammopathies are a group of disorders associated with monoclonal proliferation of plasma cells. The International Myeloma Working Group has reviewed their criteria for diagnosis and classification and also response criteria for multiple myeloma with the aim of producing simple, easily used definitions based on routinely available investigations. The use of these criteria will facilitate comparison of therapeutic trial data in the future.

Key words: monoclonal gammopathies, multiple myeloma, diagnosis, classification, response criteria.

Úvod

Za posledních 10 let došlo k zásadním změnám jak v diagnostice monoklonálních gamapatií (MG), tak i v léčbě hlavního představitele skupiny maligních MG, kterým je mnohočetný myelom (MM) [1, 2, 3]. Právě zavedení nových léčebných postupů vedlo k nutnosti zdokonalit základní charakteristiky onemocnění a současně i definovat léčebné odpovědi s ohledem na podstatné zlepšení prognózy nemocných s MM, ke kterému v této souvislosti došlo [4]. Díky novým lékům, jejichž základními představiteli jsou dnes thalidomid a bortezomib [5, 6], a rutinně prováděné vysokodávkové léčbě s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk u nemocných do 65 let věku [2, 3], totiž nastala v posledních 10 letech zásadní změna mediánu přežití nemocných s MM z původních 2,5 roku při použití konvenční chemoterapie na současných 4,5 roku. Asi čtvrtina nemocných má v dnešní době šanci se dožít více než 10 let od stanovení diagnózy, což je výsledek těžko představitelný ještě na konci minulého století. Potřeba vzájemného srovnání léčebných výsledků, dosahovaných v různých částech světa, přiměla Mezinárodní pracovní skupinu zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (The International Myeloma Working Group – IMWG) k revizi dosud platných diagnostických kritérií, klasifikace onemocnění i kritérií pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi s cílem jejich zjednodušení, tj. aby jejich nové charakteristiky byly definovány na základě dnes běžně dostupných vyšetření.

Nová vyšetření v diagnostice monoklonálních gamapatií

Zásadním vyšetřením pro diagnózu monoklonální gamapatie je stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (tzv. paraproteinu) v séru nebo v moči. V této oblasti diagnostiky se dnes, kromě běžné elektroforézy a již rutinně prováděné imunofixace, nově prosazuje stanovení volných lehkých řetězců (FLC) v séru [7, 8]. Ať už máme názor na použití tohoto vyšetření jakýkoliv, skutečností je fakt, že se prosadilo i do nově navržených kritérií, a to zcela zásadně. Výsledek stanovení FLC v séru je dnes součástí nové klasifikace monoklonálních gamapatií nejasného významu [9], ale i nutným vyšetřením pro určení zcela nového typu dosažené léčebné odpovědi, tzv. stringent kompletní remise, a možností pro hodnocení léčebné odpovědi u nesečernujících forem onemocnění [10].

Druhým základním vyšetřením v diagnostice monoklonálních gamapatií je stanovení rozsahu postižení kostní dřeně. K běžně prováděným vyšetřením – cytologickému a eventuálně histologickému vyšetření – kostní dřeně přibyla v rámci zavedení nových kritérií nutnost provedení imunofenotypizačního, respektive imunohistochemického vyšetření získaných vzorků s cílem potvrzení přítomnosti klonální populace nádorových plazmatických buněk. Bez ověření tohoto faktu by dnes tedy neměla být diagnóza monoklonální gamapatie vůbec stanovena.

Další podstatné změny v diagnostice monoklonálních gamapatií nastaly v oblasti zobrazovacích vyšetření používaných k určení rozsahu průvodního kostního postižení [11]. Pokud běžný rentgenový snímek neobjasní bolest a příznaky trvající déle než měsíc, mělo

by dnes být provedeno cílené CT nebo MR vyšetření skeletu [12, 13]. Průkaz kostního postižení má totiž za následek přeřazení nemocného z kategorie asymptomatického onemocnění do jeho symptomatické formy, a tím i nutnost zahájení léčby. CT vyšetření přitom nepřesněji znázorňuje kostní strukturu, MR zase případnou měkkotkáňovou infiltraci v kosti, případně její mimokostní propagaci. V detekci kostních i mimokostních ložisek u MM může být přínosné i radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi (MIBI), na rozdíl od klasického radionuklidového vyšetření skeletu technecium difosfátem, které není pro diagnózu MM přínosné, neboť na rozdíl od karcinomů se tato látka v myelomových osteolytických ložiscích pravidelně nepochytává [14]. Při negativním radiografickém vyšetření lze u MM nově použít i radionuklidové vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) [15]. Vyšetření pomocí PET zatím není u MM standardním vyšetřením, lze ho ale využít kromě diagnostiky případně i k monitorování léčebné odpovědi v případech, kdy to není možné jinou metodou (např. nesekreční myelom s magnetickým vjemem v těle ztěžujícím MR vyšetření aj.).

A co nás čeká v této oblasti do budoucna? Dá se předpokládat zcela zásadní prosazení podrobných cytogenetických vyšetření [16, 17]. Ta jsou už i dnes většinou součástí rutinně prováděné praxe v rámci primodiagnostiky MG, ale k jejich prosazení do nově navržených kritérií zatím nedošlo, přestože je již známa celá řada faktů i z této oblasti diagnostiky monoklonálních gamapatií. Nejnovější poznatky definují na základě cytogenetické analýzy velkého počtu pacientů dva typy MM. První typ je charakterizován hyperdiploidii, nízkým výskytem abnormalit 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32. Pacienti s tímto typem mnohočetného myelomu mají větší šanci na dlouhodobé přežití. Pro 2. typ MM jsou typické mnohočetné chromozomální zlomy, pseudo- nebo hypodiploidie, velmi častý výskyt ztrát 13. chromozomu a rekurentních translokací chromozomu 14q32, častěji s t(4;14)(p16;q32). Prognosticky nejhorším cytogenetickým nálezem pro nemocného jsou kombinace změn t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) a delece v oblasti 17p13 (medián přežití – 24,7 měsíce přes použití moderních léčebných přístupů). Možná již v nedaleké budoucnosti nás čeká zavedení souprav tzv. genových čipů, umožňujících současné stanovení velkého počtu genetických změn najednou u jednoho nemocného s následným určením jeho profilu, a tím i prognózy, které umožní výběr toho nejvhodnějšího léčebného postupu.

Změny v diagnostických kritériích monoklonálních gamapatií

Diagnózu mnohočetného myelomu, na rozdíl od velké většiny ostatních maligních chorob, nelze stanovit pouze z jednoho histologického vyšetření. Vzhledem ke kontinuálnímu přechodu mezi monoklonální gamapatií nejasného významu a mnohočetným myelomem bylo nutné vytvořit klinická kritéria, jejichž cílem je arbitrárně odlišit mnohočetný myelom od monoklonální gamapatie nejasného významu a dalších stavů. Ve světě

v minulosti získala zatím nejširší přijetí kritéria podle Durieho a Salmona, která pocházejí již z roku 1975 [18], jimiž je možné se řídit i nadále při nedostupnosti podrobnějších vyšetření kostní dřeně (tab. 1). V roce 2003 byla poprvé zveřejněna nová kritéria mnohočetného myelomu [19] připravená IMWG (tab. 2). Jejich splnění vyžaduje, jak bylo již uvedeno výše, na rozdíl od dříve používaných kritérií průkaz klonality plazmocytů při vyšetření kostní dřeně pomocí průkazu kappa-, respektive lambda-restrikce. Podle nových kritérií se MM dělí do dvou základních klinických kategorií, asymptomatické a symptomatické formy onemocnění. Termín asymptomatického myelomu tak odpovídá dříve používaným termínům indolentního, respektive doutnajícího mnohočetného myelomu, které odpovídaly klinickému stadiu IA podle předchozí klasifikace Durieho a Salmona (tab. 3). Léčba by podle nových IMWG kritérií měla být zahájena až v případě splnění kritérií symptomatické fáze onemocnění, tedy v případě přítomnosti CRAB, tj. známek dysfunkce jednoho nebo více orgánů souvisejících s mnohočetným myelomem. Ale i přes všechna diagnostická kritéria a pomocná vyšetření nelze někdy rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamapatii nejasného významu (tab. 4). Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu otevřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 2–3měsíčních intervalech [20].

Table 1. Criteria for diagnosis of multiple myeloma from Durie and Salmon, 1975

Major criteria	Minor criteria
1. a biopsy-proven plasmacytoma	a. 10 – 30% plasma cells in bone marrow
2. > 30% plasma cells in bone marrow	b. minor monoclonal-Ig levels in blood or urine than 3.
3. elevated monoclonal immunoglobulin levels in the blood: M-protein of IgG type > 35 g/l, M-protein of IgA type > 20 g/l, or free light-chains in urine: > 1 g per day	c. imaging studies revealing osteolytic bone lesions
	d. antibody levels in the blood are abnormally low: IgM < 0.5 g/l IgA < 1.0 g/l IgG < 6.0 g/l
Standards for diagnosis MM require as minimum confirmation of 1 major and 1 minor criteria or 3 minor criteria in a patient displaying symptoms of myeloma (a+b+c or a+b+d).	

Zavedení nového stážovacího systému mnohočetného myelomu

Podobně jako ostatní maligní onemocnění se také MM dělí do klinických stadií, od nichž se odvíjí doporučení dalšího postupu. Dosud nejčastěji užívaným takovým systémem byla klasifikace MM podle Durieho a Salmona, která byla zavedena již v roce 1975 (viz tab. 3).

Je stále použitelná a užitečná, zejména při identifikaci nemocných v IA stadiu onemocnění. Pro pacienty v klinickém stadiu IA totiž nepřináší okamžité zahájení klasické protinádorové léčby užitek, doporučují se pouze pravidelné kontroly a případně zahájení léčby bisfosfonáty, jejichž

Table 2. Criteria for diagnosis of multiple myeloma from IMWG, 2003

<p>Diagnosis of asymptomatic multiple myeloma = only 1. and/or 2. criteria are fulfilled, symptomatic MM = + 3. criterion:</p> <p>1. M-protein in serum ≥ 30 g/l <i>and/or</i></p> <p>2. Bone marrow clonal plasma cells $\geq 10\%$ or plasmacytoma in trephine biopsy</p> <p>3. Multiple myeloma related organ <i>or</i> tissue impairment (end organ damage, including bone lesions):</p> <ul style="list-style-type: none"> • (C – calcium) calcium level increased: > 0.25 mmol/l above upper limit of normal <i>or</i> > 2.75 mmol/l • (R – renal) renal insufficiency: creatinin > 173 μmol/l • (A – anaemia) anaemia: haemoglobin level 20 g/l below the lower limit of normal <i>or</i> < 100 g/l • (B – bone) bone lesions: lytic lesions <i>or</i> osteoporosis with compression fractures <p><i>Comment:</i> Additional evidence of end organ damage consists of symptomatic hyperviscosity, primary systemic amyloidosis or recurrent bacterial infections (> 2 episodes in 12 months).</p>
--

Table 3. The Durie and Salmon staging system of multiple myeloma, 1975

Stage I	All of the following conditions are fulfilled: hemoglobin value > 100 g/l, serum calcium value < 3.0 mmol/l, normal bone structure or solitary bone plasmacytoma only on bone X-ray, relative low M-protein production: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) excretion of free light-chains in urine < 4 g/24 hours.
Stage II	Neither stage I nor III.
Stage III	One or more of the following conditions are fulfilled: hemoglobin value < 85 g/l, serum calcium value > 3 mmol/l, more than 3 osteolytic bone lesions, high M-protein production rate: a) M-IgG > 70 g/l; b) M-IgA > 50 g/l; c) excretion of free light-chains in urine > 12 g/24 hours.
Subclassification: A - relatively normal renal function (serum creatinin < 176.8 μ mol/l) B - abnormal renal function (serum creatinin ≥ 176.8 μ mol/l)	

Table 4. Criteria of monoclonal gammopathy of undetermined significance from IMWG, 2003

<p>All of the following conditions are fulfilled:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M-protein level in serum < 30 g/l, 2. bone marrow clonal plasma cells $< 10\%$ and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy (if done), 3. no evidence of other B-cell proliferative disorders, 4. no related organ or tissue impairment (no end organ damage, including bone lesions)

podávání signifikantně snižuje počet pozdějších kostních komplikací. O zahájení léčby již ve stadiu IA lze uvažovat snad pouze u nemocných, kteří splňují několik rizikových kritérií časné progresse (tab. 5). V roce 2005 zveřejnil IMWG nový prognostický systém pro MM (tab. 6), který je mnohem jednodušší než původní Durieho a Salmonův vzhledem ke skutečnosti, že využívá pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta₂-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy [21].

Table 5. Risk factors of early progression in asymptomatic multiple myeloma

Production rate of M-IgG > 30 g/l or M-IgA > 25 g/l
More than 20% clonal plasma cells in bone marrow sample
Hemoglobin value < 110 g/l
Detection of circulating plasma cells in blood
Positive bone MRI finding over negative X-ray examination

Table 6. International staging system for multiple myeloma from IMWG, 2003

Clinical stage (ISS)	Serum beta2-microglobulin value (mg/l)	Serum albumin
I	< 3.5	≥ 35
II	< 3.5 <i>or</i> 3.5–5.5	< 35
III.	> 5.5	all

Změny kritérií pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

V roce 2006 doporučila IMWG provedení určitých změn i v hodnocení dosažené léčebné odpovědi [10]. V tabulce 7 je uveden současný přehled doporučených definicí léčebných odpovědí, tabulka 8 pak podává přehled a definice léčebných intervalů doporučených pro hodnocení dosaženého léčebného efektu. Důležitou sku-

Table 7. The international Myeloma Working Group uniform response criteria, 2006

Molecular CR	PCR negativity by investigation of bone marrow sample
Complete remission (CR)	Negative immunofixation on the serum and urine and $\geq 5\%$ plasma cells in bone marrow and disappearance of any soft tissue plasmacytomas
«Stringent» CR (sCR)	CR + normal FLC ratio and absence of clonal plasma cells in bone marrow by immunohistochemistry or fluorescence
«Very good» PR (VGPR)	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein < 100 mg per 24 hours
Partial remission (PR)	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-hours urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to < 200 mg per 24 hours
Stable disease (SD)	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or PD
Progressive disease (PD)	$\geq 25\%$ increase of M-protein from baseline level, development of new bone lesions, hypercalcaemia and some other symptoms

Table 8. Current definitions of therapeutic response intervals from IMWG, 2006

PFS – «progression free survival»	The time from start of the treatment to disease progression or death (not only to MM)
EFS – «event free survival»	depends on how "event" is defined, it is similar to PFS in some studies, not recommended, PFS is preferred
TTP – «time to progression»	The time from start of the treatment to disease progression or death only to MM (no other causes)
DFS – «disease free survival»	only for patients in CR = from the CR start to relapse
DOR – «duration of response»	applies to patients achieving at least PR, from start of achieving PR to the time of disease progression or death only to MM (no other causes)

tečností je fakt, že u nemocných s přítomností měřitelného množství monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru nebo v moči v době stanovení diagnózy se definice kompletní (CR) a parciální remise (PR) i progresse onemocnění (PD) neliší od předchozích EBMT (Bladé) kritérií, což umožňuje zachování potřebné kontinuity hodnocení. Novými kategoriemi jsou tak pouze tzv. stringent CR (sCR), k jehož stanovení je nutné provést u nemocného v CR vyšetření FLC v séru, a „velmi dobré“ parciální remise (VGPR). Zavedení sCR si vyžádalo zejména neustálé zlepšování léčebných výsledků u MM díky využívání nových léků. Vyšetření FLC má kromě určení sCR význam i u nemocných s neměřitelným M-Ig, u nichž bylo nutné zavedení metodiky umožňující vzájemné srovnání dosažovaných výsledků léčby (např. nemocní s nesečernující formou MM nebo AL-amyloidózou). VGPR byla zavedena z důvodu poznání, že nemocní s touto léčebnou odpovědí mají prakticky stejný osud jako nemocní, u nichž bylo léčbou dosaženo kompletní remise onemocnění [2, 22].

Závěr

Naše sdělení rekapituluje změny diagnostických kritérií MG, klinické klasifikace MM a kritérií pro hodnocení dosažené léčebné odpovědi u MM, ke kterým došlo v posledních 5 letech. Hlavním důvodem pro jejich zavedení byla především snaha o zjednodušení kritérií

stávajících a současně i o jejich zdokonalení prostřednictvím nových vyšetřovacích postupů. Podmínkou pro jejich zavedení byl na druhou stranu požadavek, aby byly definovány na základě běžně dostupných vyšetření. Používání nově navržených kritérií by tak mělo v budoucnu přinést možnost snadnějšího vzájemného srovnání výsledků léčby dosažených v rámci klinických studií. Do budoucna lze očekávat snahy o jejich další zdokonalení, a to zejména zahrnutím výsledků cytogenetických analýz [23].

Literatura

1. Adam, Z., Gregora, E., Hájek, R. et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: Doporučení České myelomové skupiny a Myelomové sekce České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfúze a Hematologie dnes*, 2005, 11 (Suppl. 1), p. 3–51.
2. Attal, M., Harousseau, J.-L., Facon, T. et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 26, p. 2495–2502.
3. Barlogie, B., Kyle, R. A., Anderson, K. C. et al. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup trial S9321. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, p. 929–936.
4. Durie, B. G. M. New approaches to treatment for multiple myeloma: durable remission and quality of life as primary goals. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2005, 6, p. 181–190.

5. **Cavo, M., Zamagni, E., Cangini D. et al.** Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 2005, 106, p. 35–39.
6. **Oakervee, H. E., Popat, R., Curry, N. et al.** PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2005, 129, p. 755–762.
7. **Bradwell, A. R., Carr-Smith, H. D., Mead, G. P. et al.** Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin. Chem.*, 2001, 47, p. 673–680.
8. **Mead, G. P., Carr-Smith, H. D., Drayson, M. T. et al.** Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2004, 126, p. 348–354.
9. **Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Therneau, T. M. et al.** Serum free light chains ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2005, 106, p. 812–817.
10. **Durie, B. G. M., Harousseau, J.-L., Miguel, J. S. et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, 20, p. 1467–1473.
11. **D'Sa, S., Abildgaard, N., Tighe, J. et al.** Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2007, 137, p. 49–63.
12. **Durie, B. G. M.** The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur. J. Cancer*, 2006, 42, p. 1539–1543.
13. **Baur, A., Stabler, A., Nagel, D. et al.** Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer*, 2002, 95, p. 1334–1345.
14. **Mysliveček, M., Bačovský, J., Kamínek, M. et al.** Scintigrafie pomocí 99mTc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin. Onkol.*, 2004, 17, p. 13–17.
15. **Durie, B. G. M., Waxman, A. D., D'Angeloa, A., William, C. M.** Whole body F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J. Nucl. Med.*, 2002, 43, p. 1457–1463.
16. **Avet-Loiseau, H.** Genetics of multiple myeloma. *Hematology*, 2005, 1, p. 206–210.
17. **Desikan, R., Barlogie, B., Sawyer, J. et al.** Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood*, 2000, 95, p. 4008–4010.
18. **Durie, B. G. M., Salmon, S. E.** A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer*, 1975, 36, p. 842–854.
19. **The International Myeloma Working Group** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.*, 2003, 121, p. 749–757.
20. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. A review. *Br. J. Haematol.*, 2006, 134, p. 573–589.
21. **Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G. M. et al.** International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, p. 3412–3420.
22. **Durie, B. G. M., Kyle, R. A., Belch, A. et al.** Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol. J.*, 2003, 4, p. 379–398.
23. **Stewart, A. K., Bergsagel, P. L., Greipp, P. R. et al.** A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia*, 2007, 21, p. 529–534.

Do redakce došlo 15. 2. 2008.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie
LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: maisnar@fnhk.cz