

Význam stanovení FLC u nemocných MGUS a v kompletní remisi u mnohočetného myelomu

Radocha J.¹, Klincová M.², Maisnar V.¹, Sandecká V.², Vávrová J.³, Špička I.⁴, Ščudla V.⁵, Gregora E.⁶, Machálková K.¹, Tichý M.³, Malý J.¹, Hájek R.²

¹II. Interní klinika – oddělení klinické hematologie LFUK a FNHK

²Interní hematologická klinika LFMU Brno

³Ústav klinické biochemie a diagnostiky LFUK a FNHK

⁴I. interní klinika 1.LF UK a VFN Praha

⁵III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

⁶Oddělení klinické hematologie 3.LF UK a FNKV Praha

SOUHRN

Náš projekt byl zaměřen na analýzu možného využití stanovení volných lehkých řetězců (FLC) v séru jako nového markeru k posouzení aktivity monoklonálních gamapatií. Cíle byly formulovány na základě potenciálně nejvhodnějších indikací pro jeho použití v klinické praxi. Spolupracovali jsme s registrem monoklonálních gamapatií a analyzovali celkem 1439 pacientů s monoklonálními gamapatiemi. Potvrdili jsme platnost stratifikačního modelu MGUS Mayo Clinic. Současně s tím jsme identifikovali další potenciálně vhodné znaky, které plánujeme ověřit v rámci dalších analýz a případně je využít při přípravě podrobnějšího stratifikačního modelu. Normalizace poměru FLC v kompletní remisi nebyla spjata se signifikantně delší dobou dogrese, ačkoli byl pozorován trend k jejímu zlepšení.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejasného významu, volné lehké řetězce, rizikové faktory, registr RMG

SUMMARY

Radocha J., Klincová M., Maisnar V., Sandecká V., Vávrová J., Špička I., Ščudla V., Gregora E., Machálková K., Tichý M., Malý J., Hájek R.: Importance of FLC determination in patients with MGUS and in complete remission of multiple myeloma

Our project was focused on verifying the usefulness of free light chain (FLC) analysis as the new marker for evaluation of the activity of monoclonal gammopathies. Formulated goals of this project represented the most likely beneficial indications for FLC use in clinical practice. We collaborated with Registry of Monoclonal Gammopathies database of Czech Republic and analyzed 1439 patients with monoclonal gammopathies. We were able to confirm validity of the prognostic model of MGUS stratification originally developed by Mayo Clinic. Moreover several other independent prognostic factors not included in the mentioned model have been identified, which we plan to include in the further analysis and development of more detailed prognostic model. Normalization of FLC ratio was not connected to statistically significant prolongation of complete remission duration, however trend towards it was observed.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, free light chains, risk factors, RMG registry

Úvod

Zvýšení monoklonálních volných lehkých řetězců (FLC) v séru je typickým nálezem u naprosté většiny nemocných s benigní i maligní monoklonální gamapatií. Krátký biologický poločas FLC umožňuje jejich široké klinické využití ve všech fázích diagnostiky i léčby těchto onemocnění. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance) jsou benigní onemocnění typicky spjatá s produkcí monoklonálního proteinu. Současně musí být splněna následující kritéria dle International Myeloma Working group – množství paraproteinu pod 30 g/l, množství klonálních plazmocytů ve dřeni pod 10 % a nesmí být přítomno orgánové postižení související s paraproteinémií [1]. Ačkoli se většina těchto onemocnění chová povětšinou benigně, byly identifikovány podskupiny pacientů s MGUS, u nichž lze očekávat v průběhu let vývoj do maligního hematologického onemocnění. Nejčastější malignita

vznikající z MGUS je mnohočetný myelom, dále pak Waldenströмова makroglobulinemie, maligní lymfomy a další. V České republice vznikl v roce 2007 registr monoklonálních gamapatií nejasného významu – RMG, který shromažďuje data od pacientů s MGUS a mnohočetným myelomem. Základní funkcí tohoto registru je dlouhodobé sledování pacientů a díky jeho robustnosti následná možnost analýz velkého množství dat. Nejčastěji používané prognostické faktory MGUS byly definovány Kylem a zahrnují jednak klasické ukazatele – tedy množství a typ paraproteinu a poté bylo nově zavedeno jako prognostický marker právě stanovení volných lehkých řetězců v séru pacientů, respektive poměru kappa/lambda (FLCr) volných lehkých řetězců [2]. V současnosti jde o jeden z intenzivně zkoumaných ukazatelů u MGUS [3]. Stratifikační model viz. Tabulka 1. Recentně zavedená nová kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu vyčlenila kategorii tzv. „stringent“ kompletní remise (sCR), která je biochemicky definována jako kompletní remise s ne-

Table 1. Risk factors for MGUS progression (Kyle 2008)

Risk Group	Relative risk	Absolute risk of progression at 20 years
Low-risk (Serum M protein <15 mg/L, IgG subtype, normal FLC ratio (0.26-1.65))	1.0	5%
Low-Intermediate-risk (Any 1 factor abnormal)	5.4	21%
High-Intermediate-risk (Any 2 factors abnormal)	10.1	37%
High-risk (All 3 factors abnormal)	20.8	58%

gativní imunofixací a normálním poměrem volných lehkých řetězců [4]. Absence paraproteinu byla již mnohokrát prokázána jako ukazatel dobré prognózy po léčbě pacientů s mnohočetným myelomem. Na druhou stranu pomalá clearance paraproteinu a nízká senzitivita elektroforézy může v některých případech hodnocení kompletní remise limitovat. Ve studii Sirohiho byla vyšetřena skupina pacientů v kompletní remisi a bylo zjištěno, že pacienti s abnormálním poměrem FLC mají vyšší riziko relapsu onemocnění [5]. V jiné studii Owena [6] bylo prokázáno, že normální poměr FLC před vysokodávkovanou chemoterapií predikoval dosažení imunofixačně negativní kompletní remise. Tyto a další poznatky nyní vedou k intenzivnímu zkoumání významu stanovení poměru volných lehkých řetězců jako známky kompletní remise onemocnění. Naše analýza se zaměřila na identifikaci a prognózu pacientů s MGUS a abnormálním poměrem kappa/lambda a dále potom na vyhodnocení pacientů s kompletní remisí a jejich další vývoj s ohledem na dosažení sCR či nikoliv.

Pacienti a metody

Analýza dat pacientů s pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS) proběhla na základě zpracování údajů zadaných do registru monoklonálních gamapatií (RMG) [7]. Na základě dostupných údajů byly vyhodnoceny postupně jednotlivé ukazatele dle stratifikačního systému Mayo Clinic. Analýza FLC byla provedena etablovanými metodami FreeLite [8]. Nejprve byly izolovaně vyhodnoceny samostatně základní prognostické faktory a jejich vliv na progresi pacientů s MGUS do malignity - tedy IgG versus non-IgG, množství paraproteinu (nad 15 g/l), abnormální poměr volných lehkých řetězců v séru. Dále byly analyzovány další dostupné ukazatele, které bylo možné z registru získat, tedy infiltrace plazmatickými buňkami kostní dřevě, hladina LDH, základní parametry krevního obrazu, albumin a beta-2 mikroglobulin jako další potenciální markery špatné prognózy MGUS. Následně byla ověřena platnost modelu Mayo Clinic na našem souboru pacientů s vyhodnocením jejich stávajícího stratifikačního modelu. Statistické vyhodnocení bylo provedeno Log-rank testem.

Pro analýzu kompletních remisí byla zpracována data celkem 61 pacientů vhodných pro analýzu (tedy takových, u kterých byl dosažen dostatečný follow-up k vyhodnocení kompletní remise) s mnohočetným myelomem, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění dle standardních kritérií, tedy u nich byla 2x negativní imunofixace a současně nebyly známky postižení mno-

hočetným myelomem v kostní dřevě, remise ve dřevě byla ověřena na základě cytologického vyšetření, neboť osmibarevná průtoková cytometrie doporučovaná k ověření dřevě remise není dosud rutinně k dispozici. Data pochází od pacientů z II. interní kliniky - oddělení klinické hematologie LF UK a FN HK a Interní hematooonkologické kliniky LF MU a FN Brno - Bohunice. Údaje byly získány analýzou klinických dat z dokumentace pacientů a analýza FLC byla provedena jednotně u všech pacientů na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN HK. Podle výsledku poměru FLC (tedy normální versus abnormální poměr) byli pacienti rozděleni do dvou skupin a byla sledována doba do relapsu v obou skupinách. Na základě toho pak byla porovnána tato doba a také četnost relapsů v obou skupinách. Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu MedCalc v. 9.5.2.0 pomocí Chi-kvadrát testu a Log-rank testu na hladině významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

Celkem jsme byli schopni k 10/2011 vyhodnotit data od 1439 pacientů s MGUS, která k době analýzy byla k dispozici k analýze. Všechna zúčastněná centra souhlasila se zpracováním jejich údajů a data byla validována monitorem, který všechna centra zkontroloval. Z analyzovaných 1439 pacientů bylo 659 mužů (45,8%) a 780 žen (54,2%). Více než polovina pacientů byla starších 60 let, což v praxi potvrzuje vyšší výskyt MGUS ve vyšším věku udávaný ve většině dostupných literárních zdrojů (celkem 838 pacientů nad 60 let věku, 58,5%). Z paraproteinů jednoznačně převládal paraprotein IgG, který tvořil 70,3% všech analyzovaných jedinců. Tato hodnota prakticky přesně kopíruje dříve publikovaná data největší světové sestavy MGUS z Mayo Clinic a i zastoupení ostatních typů paraproteinu bylo obdobné. Podařilo se analyzovat volné lehké řetězce a jejich poměr celkem u 842 pacientů (celkem 58,5%) a získat tak kompletní stratifikační model celkem u 823 pacientů. Za dobu sledování zprogredovalo do určitého typu maligního onemocnění celkem 96 pacientů, z čehož bylo 48 žen a 48 mužů. Medián doby do progresu u všech transformovaných pacientů byl 3 roky (0-15 let). Z 96 maligních onemocnění bylo 72 mnohočetných myelomů (75%), 10 Waldenströmových makroglobulinémií (10,4%), 5 onemocnění maligním lymfomem (5,2%), 2 AL amyloidózy (2,1%) a 7 jiných malignit (7,3%). Věk ($p=0,531$), pohlaví ($p=0,359$) a překvapivě ani typ paraproteinu ($p=0,358$) se nelišily v rámci obou skupin pacientů, kteří zprogredovali a kteří nikoliv. Při analýze jednotlivých prognostických faktorů

progrese MGUS do maligního onemocnění jsme získali následující výsledky. Množství paraproteinu (na diskriminační hladině 15 g/l) bylo jednoznačně spjato s vyšším rizikem do progrese oproti pacientům s nižším paraproteinem ($p < 0,001$). Na druhou stranu v univariantsní analýze se nepodařilo prokázat význam typu paraproteinu (IgG versus non-IgG) na riziko progrese do malignity ($p = 0,523$). Zde je zatím nejasné, proč tomu tak je, neboť předchozí práce poukazují na rizikovost non-IgG MGUS. V našem souboru se pak přitom nachází prakticky stejné zastoupení IgG typu paraproteinu jako u ostatních autorů a korelace s progresí u našeho souboru je velice nízká. Abnormální poměr volných lehkých řetězců se v našem souboru jeví jako silný nezávislý prediktor progrese onemocnění MGUS do malignity ($p < 0,001$), ze všech zprogreďovaných mělo abnormální poměr FLC celkem 75,6 % pacientů, zatímco zastoupení abnormálních FLC u MGUS bez progrese je pouze 42,7 %. Největším předpokládaným přínosem našeho zkoumání je validace prognostického skóre Mayo Clinic na našem souboru nemocných. Jak již bylo zmíněno výše, všechny parametry se podařilo analyzovat u celkem 823 pacientů, z toho 311 pacientů (37,8 %) patří do kategorie s nízkým rizikem (0 abnormálních rizikových faktorů), 326 pacientů (39,6 %) do kategorie s nízkým-středním rizikem, 172 pacientů (20,9 %) do kategorie s vyšším-středním rizikem a 14 pacientů (1,7 %) do kategorie s vysokým rizikem (všechny 3 abnormální faktory přítomny). Při sledování rizika progrese u jednotlivých kategorií pacientů byl prokázán statisticky významný rozdíl v době do progrese u jednotlivých kategorií ($p < 0,001$). Zejména nejvíce riziková skupina je jednoznačně ohrožena rychlou progresí do malignity, kde ve srovnání s níže rizikovou skupinou je rozdíl zcela markantní.

Z 61 analyzovaných pacientů bylo 35 žen a 26 mužů s mnohočetným myelomem ve věku od 35 do 83 let. Majorita pacientů měla mnohočetný myelom IgG-kappa a nacházela se ve stadiu II či IIIA dle Durieho - Salmona. 22 pacientů (36 %) dosáhlo normalizace poměru volných lehkých řetězců. Follow-up pacientů byl v rozmezí od 3,6 do 391 měsíců. Z celkem 61 analyzovaných nemocných v kompletní remisi MM za dobu observace zrelabovalo 21 pacientů (34 %), a to 16 pacientů ve skupině s abnormálním poměrem FLC a 5 pacientů ve skupině s normalizovaným poměrem FLC ($p = 0,24$). Pokud jsou data analyzována metodou analýzy přežití, pak křivky kumulativní incidence ukazují i na tomto zatím malém vzorku nemocných poměrně jednoznačný trend ve prospěch delší doby do progrese u pacientů s normalizací rFLC. Ačkoliv rozdíl zatím nedosahuje statistické významnosti, medián doby do progrese u pacientů s normalizací rFLC nebyl v našem souboru dosažen a medián doby do progrese pacientů s abnormálním rFLC v kompletní remisi činil 51 měsíců ($p = 0,12$). Ačkoliv naše data

prozatím nedosahují statistické významnosti, tak zde lze vystopovat trend v lepším přežití u pacientů, kteří normalizují poměr volných lehkých řetězců. I přes relativně omezenou dobu sledování některých pacientů lze vysledovat i vyšší incidenci relapsu v jednotlivých skupinách.

Diskuse a závěr

Vyšetřeno a zařazeno do sledování bylo více než 1400 pacientů s MGUS, což je jeden z největších souborů na světě. Byli jsme schopni vyhodnotit a ověřit platnost celé škály prognostických faktorů s důrazem na volné lehké řetězce v séru. Naše práce pomohla ověřit platnost dosud známých modelů na našem souboru nemocných. Při sledování rizika progrese u jednotlivých kategorií pacientů vytvořených na základě nového stratifikačního systému Mayo kliniky byl prokázán statisticky významný rozdíl v době do progrese ($p < 0,001$). Do budoucna bychom chtěli podrobněji stratifikovat pacienty s MGUS na základě dalších zde identifikovaných parametrů. Nové terapeutické možnosti vedou ke snahám o určení hloubky kompletní remise a její nové definice. Stanovení FLC je podle současných „guidelines“ IMWG možné za tímto účelem využít jako součást podmínek tzv. „stringent“ kompletní remise. Ačkoliv jsme v našem souboru zatím neprokázali statistický význam normalizace poměru volných lehkých řetězců pro prodloužení délky trvání kompletní remise, je zde patrný trend. Delší follow-up a postupné rutinní vyšetřování všech pacientů v kompletní remisi umožní dále rozvíjet metodiku sledování pacientů v remisi choroby a určení definitivního významu stanovení FLC u těchto nemocných.

Literatura

1. **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, roč. 121, s. 749–757.
2. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 2008, roč. 134, s. 573–589
3. **Katzmann, J. A., Abraham, R. S., Dispenzieri, A., Lust, J. A., Kyle, R. A.** Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin. Chem.*, 2005; 51: 878-81
4. **Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S. et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, roč. 20, č. 9, s. 1467-1473
5. **Sirohi, B., Powles, R., Kulkarni, S.** Serum free light chain assesment in myeloma patients who are in complete remission (CR) by immunofixation predicts early relapse. *Blood*, 2003, roč. 102, č. 11, s. A5195

6. **Owen, R. G., Child, J. A., Rawstron, A. C. et al.** Defining complete response in multiple myeloma: role of serum free light chain assay and multiparameter flow cytometry. *Blood*, 2007, roč. 110, č. 11, s. 443s A1479.
7. **Maisnar, V., Klimeš, D., Hájek, R.** RMG – Registr monoklonálních gamapatií *Klin. Biochem. Metab.*, 17 (38), 2009, No. 2, s. 72–74.
8. **Vávrová, J., Maisnar, V., Tichý, M., et al.** Interlaboratory study of free monoclonal immunoglobulin light chain quantification. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2011, roč. 49, č.1, s. 89-92

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906 a grantů IGA MZ NS 10387-3/2009, 10406-3/2009 a NT 12215-4/2011.

Do redakce došlo 14. 3. 2012

Adresa pro korespondenci
MUDr. Jakub Radocha
II. interní klinika – oddělení klinické hematologie LFUK
a FNHK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: radocha@fnhk.cz