

## Nová diagnostická kritéria mnohočetného myelomu

Maisnar V.

IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

### SOUHRN

Již koncem roku 2014 byla publikována mezinárodní myelomovou pracovní skupinou nová diagnostická kritéria. Zejména změny u mnohočetného myelomu (MM) a jeho tzv. „smoldering“ formy jsou tak zásadní, že s jejich uveřejněním nebylo možné čekat na další vydání celkových doporučení. Proto Česká myelomová skupina zareagovala vydáním doplňku č. 2 svých guidelines. Cílem tohoto článku je seznámit čtenáře s nově doporučenými kritérii pro diagnostiku MM včetně jejich srovnání s kritérii předchozími.

*Klíčová slova:* mnohočetný myelom, diagnostická kritéria, nová doporučení.

### SUMMARY

#### Maisnar V.: New diagnostic criteria of multiple myeloma

The new diagnostic criteria was published by the International myeloma working group at the end of 2014 already. Particularly changes in multiple myeloma (MM) and its “smoldering” form are so fundamental that we could not wait with their publication to the next release of overall recommendations. Therefore Czech Myeloma Group responded by issuing Supplement no. 2 of its guidelines. The aim of this article is to introduce the newly recommended criteria for the diagnosis of MM, including a comparison with the previous criteria.

*Key words:* multiple myeloma, criteria of diagnosis, new recommendations.

### Úvod

Již koncem minulého roku vydala Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) aktualizovaná kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu [1]. Úpravu do té doby platných kritérií z roku 2003 si vyžádaly zejména další pokroky v léčbě mnohočetného myelomu, dále průkaz přínosu nových zobrazovacích technik u MM a snaha zabránit poškození organismu v rámci asymptomatické fáze onemocnění při identifikaci nových rizikových faktorů. Česká myelomová skupina na vydání nových kritérií zareagovala v minulém roce vydáním doplňku č. 2 svých guidelines, jejichž poslední vydání je z roku 2012 [2]. V následujícím textu jsou shrnuty změny, ke kterým došlo, nová kritéria jsou potom přehledně uvedena v Tabulce 1.

Ke změnám došlo již v názvosloví, když symptomatický mnohočetný myelom nahradil pojem mnohočetný myelom a asymptomatický mnohočetný myelom se vrátil k původnímu názvu doutnajícího („smoldering“) mnohočetného myelomu. Ve snaze zabránit poškození organismu bylo v rámci dosud platných CRAB kritérií doplněno k dosavadnímu posouzení renální insuficience pomocí koncentrace sérového kreatininu ještě stanovení kreatininové clearance. Tu je možné stanovit jak klasickým měřením, tak pomocí validovaného výpočtu. Ze stejného důvodu byla nově do diagnostických kritérií zařazena možnost průkazu kostního postižení pomocí moderních metod, kromě dosud standardního rtg zobrazení lze dnes využít CT, CT/PET i MRI. Velmi vhodnou a v rámci České republiky preferovanou metodou se proto do budoucna stane nejspíše tzv. „low dose-CT“, a to z důvodu vyšší citlivosti oproti klasickému rtg zobrazení, které umožňuje i detekci extramedulárního postižení, a současně z důvodu

dnešní dostupnosti CT vyšetření na většině pracovišť. V rámci sledování nemocných se „smoldering“ (asymptomatickým) MM byly nově identifikovány tři rizikové faktory, jejichž identifikace znamená pro nemocné riziko jejich časné progresy do symptomatické formy onemocnění a opravňují tak i u nich zahájení léčby, která byla dosud indikována pouze u nemocných se známkami poškození koncových orgánů vyvolanými MM. Zde se významně prosadily výsledky randomizované studie španělských autorů, které prokázaly prodloužení celkového přežití při časném zahájení léčby u nemocných se „smoldering“ MM a vedly tak k oprávnění léčby nemocných s vysoce rizikovým „smoldering“ MM [3]. Za takové nemocné jsou tedy nově považováni nemocní s více jak 60% klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni, s poměrem postižených/nepostiženým volným řetězcům v séru  $\geq 100$  a více jak jedním ložiskem skeletu větším než 5 mm při vyšetření pomocí MRI. Novým diagnostickým kritériím MM byla přizpůsobena i kritéria jeho „smoldering“, dříve asymptomatické formy (viz Tab. 1).

Nová diagnostická kritéria tak dále přiblížila mnohočetný myelom běžnému stavu u ostatních nádorových onemocnění, kdy k zahájení léčby již není nutný průkaz poškození koncových orgánů. Tato strategie zřejmě dojde svého dalšího rozšíření v následujících letech, kdy bude pravděpodobně při identifikaci pacientů s rizikem časné manifestace onemocnění využito i dalších prognostických faktorů, např. víceparametrové imunofenotypizace kostní dřene resp. periferní krve nebo specifických cytogenetických abnormalit. Jistě zajímavou skutečností z pohledu předchozích diagnostických kritérií mnohočetného myelomu je snížení významu přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu, a to bez ohledu na jeho kvantitu. V rámci současných diagnos-

**Table 1.** Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma [1]

<p><b>Definition of multiple myeloma</b></p> <p>Clonal bone marrow plasma cells <math>\geq 10\%</math> or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma<sup>1,2</sup> and any one or more of the following myeloma defining events:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:</li><li>• Hypercalcemia: serum Ca <math>&gt;0.25</math> mmol/L (<math>&gt;10</math> mg/L) higher than the upper limit of normal or <math>&gt;2.75</math> mmol/L (<math>&gt;110</math> mg/L)</li><li>• Renal insufficiency: creatinine clearance <math>&lt;40</math> ml/min (<math>= 0.67</math> ml/s) or serum creatinine <math>&gt;177</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt;20</math> mg/L)</li><li>• Anaemia: haemoglobin value of <math>&gt;20</math> g/L below the lower limit of normal, or haemoglobin value <math>&lt;100</math> g/L</li><li>• Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT or PET/CT<sup>2</sup></li><li>• Any one or more of the following biomarkers of malignancy:</li><li>• Clonal bone marrow plasma cell percentage<sup>1</sup> <math>\geq 60\%</math></li><li>• Involved/uninvolved serum free light chain ratio<sup>3</sup> <math>\geq 1003</math></li><li>• <math>&gt;1</math> focal lesions on MRI studies<sup>4</sup></li></ul>
<p><b>Definition of smouldering multiple myeloma</b></p> <p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Serum monoclonal protein (IgG or IgA) <math>\geq 30</math> g/L or urinary monoclonal protein <math>\geq 500</math> mg/24hod and/or clonal bone marrow plasma cells 10-60%</li><li>• Absence of myeloma defining events or amyloidosis</li></ul>

<sup>1</sup> Clonality could be established by showing  $\kappa/\lambda$ -light-chain restriction on flow cytometry, immuno-histochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used.

<sup>2</sup> If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement.

<sup>3</sup> These values are based on the serum Freelite<sup>®</sup> assay (The Binding Site, Birmingham, UK).

<sup>4</sup> Each focal lesion must be 5 mm or more in size.

tických kritérií je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu využívána pouze v rámci dělení onemocnění na jeho secernující a nesecernující typ, není však již nutná z pohledu vlastní diagnózy onemocnění.

3. **Mateos, M. V., Hernández, M. T., Giraldo, P. et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smouldering multiple myeloma. *N Engl. J. Med.*, 2013, 369: 438-47.

Do redakce došlo 20. 3. 2016

## Literatura:

1. **Hájek, R., Adam, Z., Ščudla, V. et al.** Souhrn doporučení 2012. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol dnes* 2012, 18 (Suppl 1): p. 1-89.
2. **Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A. et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014, 15: e538-48.

Adresa pro korespondenci:  
Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D., MBA  
IV. interní hematologická klinika FN a LF UK  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: maisnar@fnhk.cz