

# Diagnostické a prognostické faktory pri mnohopočetnom myelóme

MUDr. Zdenka Štefániková

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

**Pokroky v diagnostike, ale aj v liečbe mnohopočetného myelómu si za ostatné desaťročie vynútili zmeny v kritériách definovania ochorenia, ako aj v jeho prognóze. Aktualizovaná definícia tejto choroby zahŕňa okrem uznávaných markerov poškodenia orgánov aj vysokošpecifické biomarkery. Aktualizovaný stagingový systém kombinuje stanovenie nádorovej záťaže a biológie choroby. Staršie kritériá boli akceptovateľné v období obmedzených liečebných možností so závažnými toxickými účinkami, ktoré nevykazovali zjavný klinický benefit pri včasnej intervencii. V súčasnosti sa ukazuje, že včasná intervencia u vysokorizikových asymptomatických pacientov môže predĺžiť prežívanie.**

**Kľúčové slová:** mnohopočetný myelóm, diagnostické kritériá MM, cytogenetické abnormality, revidovaný Medzinárodný prognostický systém pre myelóm – R-ISS

## Diagnostic and prognostic factors in multiple myeloma

**Advances in the diagnosis and treatment of multiple myeloma have compelled changes in the criteria of the disease definition and prognosis over the last decade. The disease definition has been updated to include highly specific biomarkers in addition to established markers of end-organ damage. The staging system has been revised to combine both the determination of tumor burden and disease biology. Older criteria were acceptable in a period of restricted treatment options with serious toxic effects, without any evident clinical benefit at an early intervention. It has been proven that early intervention in high-risk asymptomatic patients may lead to higher survival rates.**

**Key words:** multiple myeloma, diagnostic criteria of MM, cytogenetic abnormalities, revised International staging system for myeloma – R-ISS

## Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie spôsobené malígnou transformáciou a klonálnou proliferáciou B lymfocytov a akumuláciou ich konečných vývojových foriem – plazmocytov (myelómových buniek) prevažne v kostnej dreni. Väčšinou tvoria monoklonálny imunoglobulín a ďalšie cytokíny, ktoré spôsobujú rôznorodé príznaky ochorenia.

## Diagnostika

Najčastejšími sprievodnými symptómami MM sú únava, bolesť kostí, symptómy anémie a porúch funkcie obličiek a opakované infekcie. Ochorenie môže prebiehať aj asymptomaticky a diagnostikuje sa na základe náhodného laboratórneho nálezu.

Iniciálne diagnostické vyšetrenia by mali zahŕňať:

- anamnézu a fyzikálne vyšetrenie
- vyšetrenia krvi: kompletný krvný obraz s diferenciálnym rozpočtom
- vyšetrenia séra: urea, kreatinín, elektrolyty vrátane vápnika, LDH a beta-2 mikroglobulín v sére, vyšetrenie voľných ľahkých reťazcov (free light chains – FLC) v sére spolu so stanovením indexu  $\kappa/\lambda$ , kvantitatívne vyšetrenie imunoglobulínov v sére, elektroforéza bielkovín v sére, imunofixačná elektroforéza séra

- vyšetrenie 24-hodinovej vzorky moču: kvantitatívna proteinúria, elektroforéza a elektroforéza bielkovín s imunofixáciou.
- kostná dreň: nevyhnutnou súčasťou sú morfológické a ďalšie vyšetrenia kostnej drene, aspiračná biopsia, biopsia lopaty bedrovej kosti s histológiou, imunohistochemickým vyšetrením a prietokovou cytometriou, prípadne multiparametrickou prietokovou cytometriou, cytogenetické vyšetrenie a fluorescenčná in situ hybridizácia kostnej drene (FISH)
- zobrazovacie vyšetrenia: na zistenie osteolytických kostných lézií sa vyžaduje minimálne obyčajná rádiografia celého skeletu. V prípade negatívneho nálezu u pacientov s podozrením na výskyt tlejúceho MM (SMM) a v prípade pochybností v súvislosti s diagnostikou MM sa odporúča pozitronová emisná tomografia/počítačová tomografia (PET/CT) alebo magnetická rezonancia (MRI) celého tela. MRI je často potrebná aj u pacientov s osteolytickou chorobou kostí zasahujúcou chrbticu na vylúčenie kompresie miechy a na stanovenie potreby intervenčných postupov, ako je napríklad vertebroplastika alebo kyfoplastika. Pozitronová emisná tomografia/počítačová tomografia s  $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglukózou (PET/CT s FDG) nepatrí zatiaľ k štandardným vyšetreniam,

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 158–162

- môže slúžiť ako doplnkové vyšetrenie pri negatívnom alebo nejasnom náleze pri rádiografickom alebo MRI vyšetrení, pri podozrení na extramedulárny plazmocytóm, na odlíšenie myelómu od monoklonovej gamapatie nejasného významu (MGUS).
- K ďalším vyšetreniam odporúčaným v špecifických situáciách patrí tkanivová biopsia na histológiu na diagnostiku solitárneho osseálneho alebo extraosseálneho plazmocytómu a amyloidu, viskozita séra a kostná denzitometria (1, 2).

## Definícia ochorenia – revidované diagnostické kritériá IMWG

### Dôvody na zmenu

V roku 2014 Medzinárodná myelómová pracovná skupina (International Myeloma Working Group) aktualizovala diagnostické kritériá pre MM a súvisiace ochorenia (tabuľka 1)(3), ktorými sa nahradili kritériá IMWG na definíciu SMM a MM z roku 2003. Dôvodom na zmeny bola skutočnosť, že definícia diagnózy bola klinicko-patologická a na jej stanovenie sa vyžadovali klinické prejavy vážneho poškodenia koncových orgánov, ako napríklad kostné lézie alebo renálne zlyhanie. Pacienti teda nemohli dostať včasnú liečbu na prevenciu poškodenia orgánov, čo bolo akceptovateľné

v období obmedzených terapeutických možností so závažnou toxicitou bez zjavného klinického benefitu včasnej intervencie. V súčasnosti sa dosiahol významný pokrok v liečebných možnostiach a sú dostupné údaje o predĺžení prežívania vysokorizikových asymptomatických pacientov vďaka skorej intervencii (4). Navyše, aj pokrok v laboratórných a zobrazovacích technikách vyžaduje aktualizáciu parametrov, ktoré by sa mali považovať za splnenie CRAB kritérií a boli potrebné aj objasnenia niektorých iných diagnostických požiadaviek.

Mnohopočetnému myelómu takmer vždy predchádza asymptomatické premalignné štádium MGUS. MGUS sa vyskytuje približne u 3 – 4 % populácie vo veku nad 50 rokov (5 – 7). Miera progresie MGUS do mnohopočetného myelómu je 0,5 – 1 % ročne. Intermediárnym klinickým štádiom medzi MGUS a MM je tlejúci mnohopočetný myelóm (Smouldering Multiple Myeloma – SMM) s vyšším rizikom progresie, približne 10 % ročne (8). SMM je biologicky heterogénny, zahŕňa pacientov s veľmi nízkou mierou progresie, rovnako však aj pacientov, u ktorých sa klinické príznaky a orgánové poškodenie objavia do dvoch rokov od stanovenia diagnózy. To vedie k potrebe stanovenia biomarkerov umožňujúcich definovať podskupinu pacientov bezprostredne ohrozených vývojom symptómov CRAB, u ktorých by sa malo zvážiť začatie terapie. V roku 2011 IMWG dosiahla konsenzus, že ak bude identifikovaný biomarker spojený s 80 % pravdepodobnosťou progresie do MM počas dvoch rokov od jeho zistenia, takíto pacienti sa majú považovať za pacientov s MM a majú sa liečiť. Aktualizované kritériá IMWG 2014 uvádzajú nasledujúce biomarkery malignity, ktoré boli konsenzom prijaté ako nové diagnostické kritériá:

**Plazmatické bunky v kostnej dreni (BMPC) 60 % a viac.** Takáto hodnota bez súčasne prítomných symptómov CRAB je mimoriadne zriedkavá. Štúdia na Mayo Clinic ukázala, že iba šesť (2 %) z 276 pacientov so SMM malo BMPC  $\geq 60\%$ . Medián prežívania bez progresie (PFS) bol 7,7 mesiaca a päť z týchto šiestich pacientov (83 %) do 14 mesiacov progredovalo alebo zomrelo (9). Na validáciu týchto údajov sa uskutočnila analýza novej skupiny 651 pacientov so SMM diagnostikovaných na Mayo Clinic medzi januárom 1996 a júnom 2010. Iba 21 (3 %) pacientov malo BMPC  $\geq 60\%$  a 95 % z nich progredovalo do MM počas dvoch rokov od diagnózy. Medián času do progresie (TTP) bol 7,0 mesiacov (95 % CI 1,0 – 12,9) (9). Podobné zistenia vyplynuli aj zo štúdie 96 pacientov so SMM, uskutočnenej Gréckou myelómovou skupinou, v ktorej nález BMPC  $\geq 60\%$  bol spojený s vysokým rizikom progresie –

**Tabuľka 1.** Diagnostické kritériá Medzinárodnej myelómovej pracovnej skupiny (International Myeloma Working Group) pre mnohopočetný myelóm a súvisiace poruchy plazmatických buniek (3)

Porucha	Definícia ochorenia
Non-IgM monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS)	Musia byť splnené všetky tri kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monoklonálny proteín v sére (typu non-IgM) <math>&lt; 30</math> g/l</li> <li>■ Klonálne plazmatické bunky v kostnej dreni <math>&lt; 10\%</math><sup>a</sup></li> <li>■ Absencia poškodenia koncových orgánov, ako hyperkalciémia, obličková nedostatočnosť, anémia a kostné lézie (CRAB), ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche plazmatických buniek</li> </ul>
Tlejúci mnohopočetný myelóm (SMM)	Musia byť splnené obidve kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Monoklonálny proteín v sére (IgG alebo IgA) <math>\geq 30</math> g/l, alebo monoklonálny proteín v moči <math>\geq 500</math> mg/24 h, a/alebo klonálne plazmatické bunky v kostnej dreni 10 % – 60 %</li> <li>■ Absencia príhod definujúcich myelóm alebo amyloidózu</li> </ul>
Mnohopočetný myelóm	Musia byť splnené obidve kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Klonálne plazmatické bunky v kostnej dreni <math>\geq 10\%</math> alebo kostný alebo extramedulárny plazmocytóm potvrdený biopsiou</li> <li>■ Ktorákoľvek z týchto príhod definujúcich myelóm, prípadne ich kombinácie: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dôkaz o poškodení koncových orgánov, ktoré možno osobitne pripísať východiskovej proliferatívnej poruche plazmatických buniek <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hyperkalciémia: sérový vápnik <math>&gt; 0,25</math> mmol/l vyšší ako horná hranica normálnej (referenčnej) hodnoty alebo <math>&gt; 2,75</math> mmol/l</li> <li>○ Zlyhávanie obličiek: pokles veľkosti glomerulovej filtrácie (GF) (CKD-EPI) <math>&lt; 0,67</math> mL/s, alebo sérový kreatinín <math>&gt; 177</math> mmol/l</li> <li>○ Anémia: hladina hemoglobínu <math>&gt; 20</math> g/l pod dolnou hranicou normálnej hodnoty alebo hladina hemoglobínu <math>&lt; 100</math> g/l</li> <li>○ Kostné lézie: jedna alebo viac osteolytických lézií dokázaných prostredníctvom rádiografie, počítačovej tomografie (CT) alebo pozitronovej emisnej tomografie CT (PET-CT) skeletu</li> </ul> </li> <li>● Percento klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni <math>\geq 60\%</math></li> <li>● Pomer patologických a normálnych voľných ľahkých reťazcov v sére (FLC) <math>\geq 100</math> (hladina patologických FLC musí byť <math>\geq 100</math> mg/l)</li> <li>● <math>&gt; 1</math> fokálna lézia zistená magnetickou rezonanciou (MRI) (veľkosť minimálne 5 mm)</li> </ul> </li> </ul>
IgM monoklonálna gamapatia nejasného významu (IgM MGUS)	Musia byť splnené všetky tri kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ IgM monoklonálny proteín v sére <math>&lt; 30</math> g/l</li> <li>■ Lymfoplazmatická infiltrácia kostnej drene <math>&lt; 10\%</math></li> <li>■ Žiadny dôkaz anémie, konštitučných symptómov, hyperviskozity, lymfadenopatie alebo hepatosplenomegálie, ktorý možno pripísať východiskovej lymfoproliferatívnej poruche</li> </ul>
MGUS ľahkých reťazcov	Musia byť splnené všetky kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Abnormálny pomer FLC (<math>&lt; 0,26</math> alebo <math>&gt; 1,65</math>)</li> <li>■ Zvýšená hladina príslušného patologického ľahkého reťazca (zvýšená hladina <math>\kappa</math> FLC u pacientov s pomerom <math>&gt; 1,65</math> a zvýšená hladina <math>\lambda</math> FLC u pacientov s pomerom <math>&lt; 0,26</math>)</li> <li>■ Žiadna expresia imunoglobulínového ťažkého reťazca prostredníctvom imunofixácie</li> <li>■ Absencia poškodenia koncových orgánov, ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche plazmatických buniek</li> <li>■ Klonálne plazmatické bunky v kostnej dreni <math>&lt; 10\%</math></li> <li>■ Monoklonálny proteín v moči <math>&lt; 0,5</math> g/24 h</li> </ul>
Solitárny plazmocytóm	Musia byť splnené všetky štyri kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Solitárna lézia kostného alebo mäkkého tkaniva potvrdená biopsiou s dôkazom klonálnych plazmatických buniek</li> <li>■ Normálna kostná dreň bez dôkazu klonálnych plazmatických buniek</li> <li>■ Normálne vyšetrenie skeletu a MRI (alebo CT) chrbtice a panvy (okrem primárnej solitárnej lézie)</li> <li>■ Absencia poškodenia koncových orgánov, ako hyperkalciémia, obličková nedostatočnosť, anémia alebo kostné lézie (CRAB), ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche lymfoplazmatických buniek</li> </ul>
Solitárny plazmocytóm s minimálnym postihnutím kostnej drene <sup>b</sup>	Musia byť splnené všetky štyri kritériá: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Solitárna lézia kostného alebo mäkkého tkaniva potvrdená biopsiou s dôkazom klonálnych plazmatických buniek</li> <li>■ Klonálne plazmatické bunky v kostnej dreni <math>&lt; 10\%</math></li> <li>■ Normálne vyšetrenie skeletu a MRI (alebo CT) chrbtice a panvy (okrem primárnej solitárnej lézie)</li> <li>■ Absencia poškodenia koncových orgánov, ako hyperkalciémia, obličková nedostatočnosť, anémia alebo kostné lézie (CRAB), ktoré možno pripísať proliferatívnej poruche lymfoplazmatických buniek</li> </ul>

<sup>a</sup>Biopsia kostnej drene sa môže odložiť u pacientov s nízkorizikovou MGUS (typ IgG, M proteín  $< 15$  g/l, normálny pomer FLC), u ktorých sa nevyskytujú žiadne klinické znaky svedčiace o myelóme

<sup>b</sup>Solitárny plazmocytóm s 10 % alebo väčším percentom klonálnych plazmatických buniek sa považuje za mnohopočetný myelóm

**Tabuľka 2.** Primárna molekulárna cytogenetická klasifikácia MM (18)

Podtyp	Postihnuté gény/chromozómy	% pacientov s MM
Trizomický MM	Trizómie nepárnych chromozómov okrem 1, 13 a 21	42
MM s IgH translokáciou		30
t(11;14) (q13;q32)	CCND1 (cyklín D1)	15
t(4;14) (p16;q32)	FGFR-3 a MMSET	6
t(14;16) (q32;q23)	C-MAF	4
t(4;20) (q32;q11)	MAFB	< 1
Iné IgH translokácie	CCND3 (cyklín D3) pri t(6;14) MM	5
Kombinované IgH translokácie/trizómie	Prítomnosť trizómie a akejkoľvek IgH translokácie	15
Izolovaná monozómia 14		4,5
Iné cytogenetické abnormality		5,5
Normálny		3

**Tabuľka 3.** Stanovenie klinického štádia MM podľa Durie-Salmona (1975) (20)

<b>I. štádium</b>	Sú splnené všetky uvedené podmienky: koncentrácia Hb > 100 g/l koncentrácia Ca < 3 mmol/l normálna kostná štruktúra alebo solitárne kostné ložisko plazmocytómu relatívne nízka koncentrácia M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrécia ľahkých reťazcov v moči < 4 g/24 hodín	Masa TU buniek: < 0,6 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>II. štádium</b>	Nie sú splnené podmienky prvého ani tretieho štádia	0,6 – 1,2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>III. štádium</b>	Je splnená aspoň jedna z nasledujúcich podmienok: koncentrácia hemoglobínu < 85 g/l zvýšená koncentrácia Ca > 3 mmol/l pokročilé postihnutie skeletu s mnohopočetnými osteolytickými ložiskami a/alebo zlomeninami (3 a viac) vysoké koncentrácie M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vylúčenie 12 g ľahkých reťazcov v moči za 24 hodín	> 1,2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>Subklasifikácia</b>	A – kreatinín < 177 µmol/l B – renálna insuficiencia s retenciou dusíkatých látok, kreatinín > 177 µmol/l	

medián TTP 15,0 mesiacov, hazard ratio (HR) 13,7 (95 % CI 4,44 – 42,50; p < 0,001) (10). V tretej štúdii, uskutočnenej na Univerzite v Pensylvánii, šesť (5 %) zo 121 pacientov so SMM malo BMPC ≥ 60 % a všetci progredovali do MM v priebehu 2 rokov (11). Stanovenie plazmatických buniek v kostnej dreni sa uskutočňuje z konvenčného aspirátu alebo biopsie. V prípade diskrepancie výsledkov sa má brať do úvahy vyššia hodnota.

**Zvýšený pomer patologických/normálnych FLC v sére.** Normálny pomer FLC κ/λ je 0,26 – 1,65. Pri klonálnej poruche plazmatických buniek nadmerná produkcia jedného typu FLC (klonálny komponent sa označuje ako „involved“ LC – patologický ľahký reťazec) často vedie k abnormálnemu pomeru FLC. Abnormálny pomer FLC je pri SMM spojený so zvýšeným rizikom progresie. Larsen et al. (12) skúmali skupinu 586 pacientov so SMM a zistili, že u pacientov s pomerom patologických a normálnych FLC aspoň 100 bolo riziko progresie počas dvoch rokov do MM 72 %, riziko progresie počas dvoch rokov do MM alebo AL amyloidózy bolo 79 %. Riziko progresie počas dvoch rokov do MM alebo AL amyloidózy u pa-

cientov s pomerom patologických a normálnych FLC aspoň 100 a s hodnotou patologických FLC aspoň 100 mg/l bolo 82 % a do troch rokov 93 %. K podobným výsledkom dospeli aj Kastritis et al. (10), v ich pozorovaní spomedzi 96 pacientov so SMM sedem (7 %) malo pomer patologických a normálnych FLC aspoň 100 a takmer všetci progredovali počas 18 mesiacov. V ďalšej štúdii (11) u pacientov s pomerom patologických a normálnych FLC aspoň 100 bolo riziko progresie do 2 rokov 64 %. Hoci v týchto štúdiách sa nevyžadovala minimálna hodnota patologických FLC, z dôvodu redukcie možnosti chyby nové IMWG kritériá vyžadujú ich minimálnu hodnotu 100 mg/l (3).

**MRI s viac ako jednou fokálnou léziou.** MRI sa odporúča ako iníciaľne vyšetrenie pri SMM. Abnormálny MRI obraz pri SMM zahŕňa fokálne lézie i difúzne abnormality, ktoré sú spojené so zvýšeným rizikom progresie. Hillengas et al. (13) uverejnili svoje pozorovania 149 pacientov so SMM, spomedzi nich bola u 23 (15 %) detegovaná viac ako jedna fokálna lézia, čo predstavovalo zvýšené riziko progresie. Medián TTP bol 13 mesiacov a 70 %

pacientov progredovalo do dvoch rokov. Pri počte ložísk > 1 a veľkosti < 5 mm alebo neurčítom náleze na MRI je potrebné uvážiť CT, respektíve PET/CT pred stanovením diagnózy MM. Kastritis et al. (14) zistili viac ako jednu fokálnu léziu v súbore 65 pacientov so SMM u deviatich (14 %) pacientov. Medián TTP bol 15 mesiacov, progresiu do dvoch rokov zaznamenali u 69 % a do troch rokov u 85 % z nich. Na zvýšenie prediktívnej hodnoty IMWG pridala požiadavku na minimálny rozmer fokálnych lézií, musia mať veľkosť ≥ 5 mm (3).

#### Stanovenie kostnej choroby pri myelóme.

Staré kritériá IMWG na diagnostiku MM sa primárne spoliehali pri detekcii kostnej choroby na konvenčnú rádiografiu (15). V zobrazovacích technikách sa dosiahol významný pokrok a v súčasnosti zahŕňajú nízкодávkové celotelové CT, MRI, PET s FDG a PET/CT s FDG. Regelink (16) uverejnil výsledky systematického porovnania MRI, PET s FDG, PET-CT a celotelového CT s konvenčnou celotelovou rádiografiou. Novšie zobrazovacie techniky majú vyššiu senzitivitu, pomocou nich sa detegovalo o 80 % viac kostných lézií. Na základe toho sa podľa kritérií IMWG umožňuje použitie CT, nízкодávkového celotelového CT, PET-CT a nález > 1 ložiska kostnej deštrukcie s minimálnym rozmerom 5 mm sa považuje za naplnenie CRAB kritérií aj v prípade negatívneho nálezu pri rádiografii skeletu. Iba zvýšené vychytávanie pri PET-CT nie je adekvátne, musí byť dôkaz osteolytickej deštrukcie kosti v CT časti vyšetrenia. V prípade nejasného nálezu sa má zväziť biopsia kostnej lézie. Podľa ďalšieho upresnenia IMWG prítomnosť samotnej osteoporózy, vertebrálnej kompresie alebo zmien pri denzitometrickom vyšetrení bez osteolytických lézií nestačia na splnenie diagnostických kritérií. Keďže stanovenie správnej diagnózy má kritický význam, má sa použiť aspoň jedna z moderných dokonalejších zobrazovacích techník (nízкодávkové celotelové CT, celotelové MRI alebo aspoň MRI panvy a chrbtice, PET/CT) na rozlíšenie, či má pacient MM alebo SMM (3).

#### Definícia renálneho zlyhania

Podľa IMWG kritérií 2003 bola renálna insuficiencia definovaná na základe koncentrácie kreatinínu v sére. Avšak fixná koncentrácia kreatinínu znamená rôznu stupeň obličkovej dysfunkcie v závislosti od veku, pohlavia, hmotnosti. IMWG preto odporúča ako CRAB kritérium preferovať klírens kreatinínu < 40 ml/min. Za myelóm definujúci nález sa považuje iba renálne zlyhanie na podklade dokázanej nefropatie voľných ľahkých reťazcov. Na objasnenie renálneho zlyhania pri podorení na nefropatiu, najmä pri FLC < 500 mg/l, sa odporúča biopsia obličky (3).

**Tabuľka 4.** Revidovaný Medzinárodný prognostický systém (R-ISS) (22)

Štádium	Frekvencia (% pacientov)	5-ročná miera prežitia (%)
Štádium I ■ Štádium I ISS (sérový albumín > 35 g/l, sérový β2-mikroglobulín < 3,5 mg/l) ■ Žiadna vysokoriziková cytogenetika ■ Normálna hodnota laktát-dehydrogenázy	28	82
Štádium II ■ Ani štádium I, ani štádium III	62	62
Štádium III ■ Štádium III ISS (sérový β2-mikroglobulín > 5,5 mg/l) ■ Vysokoriziková cytogenetika [t(4;14), t(14;16) alebo del(17p)] alebo zvýšená laktát-dehydrogenáza	10	40

**Tabuľka 5.** Stratifikácia rizika kliniky Mayo pre mnohopočetný myelóm (23)

Riziková skupina	Percento nedávno diagnostikovaných pacientov s abnormalitou
Štandardné riziko Trizómie t(11;14) t(6;14)	75
Stredné riziko t(4;14) gain(lq)	10
Vysoké riziko t(14;16) t(14;20) del(17p)	15

### Dalšie spresnenia

**Monoklonálny proteín.** Približne v 3 % sa pri MM nedetegujú abnormality pri imunofixácii séra alebo moču a okolo 30 % z týchto pacientov má aj normálne výsledky vyšetrenia FLC. Prítomnosť monoklonálneho proteínu nie je nevyhnutnou podmienkou na stanovenie diagnózy MM, slúži na rozlíšenie sekrečného a nesekrečného typu (3).

**Plazmatické bunky v kostnej dreňi.** IMWG kritériá 2003 neurčovali minimálne percento BMPC potrebné na stanovenie diagnózy. Podľa súčasných kritérií sa vyžaduje ≥ 10 % klonálnych BMPC, pri nižšom počte je potrebné biopsiou dokázať prítomnosť plazmocytómu (3).

**Solitárny plazmocytóm.** Solitárny plazmocytóm je definovaný prítomnosťou jedného biopticky dokázaného plazmocytómu (kostného alebo extramedulárneho) a normálnym nálezom v kostnej dreňi. Dokázaný solitárny plazmocytóm s klonálnymi BMPC < 10 % sa definuje ako solitárny plazmocytóm s minimálnym postihnutím kostnej drene. V oboch prípadoch liečba spočíva v rádioterapii ložiska. Riziko recidívy alebo progresie do MM počas troch rokov je približne 10 % u pacientov so solitárnym plazmocytómom a 20 – 60 % u pacientov so solitárnym plazmocytómom s minimálnym postihnutím kostnej drene (17).

**Tabuľka 6.** Potenciálne budúce biomarkery pre diagnózu MM (3)

Pravdepodobnosť progresie do dvoch rokov	
Vysoká hladina cirkulujúcich PB	80 %
≥ 95 % PB s abnormálnym imunofenotypom + imunoparéza	50 %
Vývoj SMM*	65 %
Cytogenetické podtypy: t(4;14), 1q amp alebo del 17p	50 %
Vysoká miera proliferácie BMPC	80 %

\*Vzostup S-Mlg ≥ 10 % v dvoch nasledujúcich vyšetreniach počas 6 mesiacov

**Objasnenie pojmu symptómy.** Príznaky CRAB sa typicky spájajú so symptómami. Keďže aktualizované kritériá zahŕňajú aj podskupiny pacientov bez nich, odporúča sa používať pojem mnohopočetný myelóm namiesto termínu symptomatický myelóm (3).

**Iné poškodenia tkanív alebo orgánov.** Hoci kritériá IMWG 2003 zahŕňali poškodenia koncových orgánov iné ako CRAB, najmä hyperviskozitu, AL amyloidózu a rekurentné bakteriálne infekcie ako kritériá pre MM, v súčasnosti sa nepovažujú za udalosti definujúce myelóm (3).

### Cytogenetické abnormality a molekulárna klasifikácia MM

Hoci MM sa stále považuje za samostatnú chorobu, v skutočnosti ide o súbor rôznych cytogeneticky odlišných malígnych neoplaziem plazmatických buniek. Pri postupoch fluorescenčnej in situ hybridizácie kostnej drene charakterizuje približne 40 % prípadov výskytu MM prítomnosť trizómií v neoplastických plazmatických bunkách (trizomický MM), kým pri zvyšku sa prejavuje translokácia zasahujúca lokus pre imunoglobulínový ťažký reťazec (IgH) na chromozóme 14q32 (18). Pri malom počte pacientov sa vyskytujú trizómie aj translokácie IgH. Trizómie a translokácie IgH sa považujú za primárne cytogenetické abnormality a vyskytujú sa v čase preukázania MGUS. Primárna

molekulárna cytogenetická klasifikácia MM je uvedená v tabuľke 2. Okrem toho sa v priebehu MM vyskytujú iné cytogenetické zmeny nazývané sekundárne cytogenetické abnormality vrátane mutácií gain(1q), del(1p), del(17p), del(13). Primárne aj sekundárne cytogenetické abnormality môžu mať vplyv na priebeh choroby, odpoveď na liečbu a prognózu (19).

### Prognóza a stratifikácia rizika

MM je heterogénne ochorenie a v závislosti od charakteristík ochorenia a pacienta sa interval prežívania pohybuje v rozmedzí od niekoľkých mesiacov až po viac ako 10 rokov. Štádium sa pri MM od roku 1975 posudzovalo podľa klasifikácie Durie-Salmona (D-S) (20), ktorá vyjadruje rozsah postihnutia, avšak nereflektuje veľkú variabilitu prejavov ochorenia ani súčasne možnosti diagnostiky a liečby (tabuľka 3). V roku 2005 Greipp prezentoval medzinárodný prognostický systém International Staging System (ISS) založený na dvoch parametroch. Vysoká hladina beta-2 mikroglobulínu v sére reflektuje veľkosť tumoróznej masy a redukcii renálnych funkcií, nízka hladina albumínu v sére je spôsobená pravdepodobne zápalovými cytokínmi, ako napríklad interleukín-6 produkovaný mikroprostredím myelómu. ISS skóre delí pacientov do troch skupín s rôznou prognózou. Medián celkového prežívania (OS) bol 62 mesiacov pre štádium ISS I, 44 mesiacov pre ISS II a 29 mesiacov pre štádium ISS III (p < 0,001) (21). Palumbo (22) v roku 2015 uverejnil nový, revidovaný skórovací systém ISS (R-ISS), ktorý kombinuje ISS s prítomnosťou vysokorizikových cytogenetických abnormalít a zvýšenou hladinou laktát-dehydrogenázy (LDH). Analýza sa uskutočnila na veľkom súbore 3 060 pacientov s novodiagnostikovaným MM z 11 medzinárodných klinických štúdií, ktoré mali dostupné všetky tri údaje. Iničiálne sa vyhodnotil prognostický význam každého faktora zvlášť, potvrdil sa ich vplyv na OS aj PFS. Následne sa vytvoril R-ISS algoritmus kombinujúci všetky tri faktory a definovali sa tri skupiny R-ISS s homogénnym prežívaním. Pri mediáne sledovania 46 mesiacov bola miera 5-ročného prežívania 82 % v skupine R-ISS I, 62 % v R-ISS II a 40 % v R-ISS III; miera 5-ročného PFS bola 55 %, 36 % a 24 % v tomto poradí. R-ISS predstavuje jednotný prognostický index, ktorý je užitočný pri klinickej starostlivosti, ako aj pri porovnávaní údajov z klinických štúdií (tabuľka 4).

Na zaručenie jednotnej dostupnosti sa v revidovanom systéme ISS používajú len tri široko dostupné cytogenetické markery t(4;14), t(14;16) a del(17p). Stratifikácia myelómu kliniky Mayo

(Mayo Stratification of Myeloma) poskytuje ďalšie cenné detaily na stanovenie stratégie liečby (23) (tabuľka 5).

## Záver

V poslednom období sa významne prehĺbilo poznanie biologickej podstaty mnohopočetného myelómu a identifikovali sa nové faktory umožňujúce vhodnejšiu definíciu ochorenia a stratifikáciu rizika z hľadiska súčasných terapeutických možností. Naďalej sa skúmajú ďalšie potenciálne biomarkery (niektoré sú uvedené v tabuľke 6). V prípade ich spojenia s aspoň 80 % rizikom progresie do MM počas dvoch rokov budú pridané k diagnostickým kritériám.

## Literatúra

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Multiple Myeloma* [online]. Available from: <<https://www.nccn.org/professionals/physician>>.
2. Souhrn doporučení 2012. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol. dnes*. 2012;18:Suppl. 1.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–e548.
4. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369:438–47.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362–69.
6. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28:1537–42.
7. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375:1721–28.
8. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:2582–90.
9. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;365:474–75.
10. Kastritis E, Terpos E, Mouloupoulos L, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia*. 2013;27:947–53.
11. Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, et al. Modelling the risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2014;32:A8607 (abstr).
12. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27:941–46.
13. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging inpatients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1606–10.
14. Kastritis E, Mouloupoulos LA, Terpos E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; published online July 31. DOI:10.1038/leu.2014.230.
15. 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;121:749–757.
16. Regeling JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*. 2013;162: 50–61.
17. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *ASCO EDUCATIONAL BOOK*. 2016.
18. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101–119.
19. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015;5:e365.
20. Durie BG, Salmon SE. 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(3):842–854.
21. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–3420.
22. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–2869.
23. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):360–376.

---

**MUDr. Zdenka Štefániková**  
 Klinika hematológie a transfuziológie  
 LF UK, SZU a UNB  
 Nemocnica sv. Cyrila a Metoda  
 Antolská 11, 851 07 Bratislava  
 stefanikova@pe.unb.sk

---