

IgD mnohočetný myelom – retrospektivní analýza léčebných výsledků 4 center České republiky za posledních 7 let

Maisnar V.¹, Hájek R.², Ščudla V.³, Gregora E.⁴, Tichý M.⁵, Minařík J.³, Radocha J.¹, Havlíková K.², Malý J.¹ za Českou myelomovu skupinu

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

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

³III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc

⁴Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady, Praha

⁵Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Úvod: IgD typ mnohočetného myelomu (MM) představuje poměrně vzácnou formu tohoto stále nevléčitelného onemocnění, postihuje přibližně 2 % všech nemocných s MM. Dosud platí, že se u nemocných s IgD formou MM předpokládá kratší přežití, než je obecně u MM udáváno.

Cíl práce: Ověřit tuto skutečnost na souboru pacientů léčených v ČR.

Typ studie: Retrospektivní analýza.

Název a sídlo pracoviště: II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové; Interní hemato-onkologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice; III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc; Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady, Praha; Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové.

Metody: Provedli jsme retrospektivní analýzu výsledků léčby 20 nemocných ze 4 center spolupracujících v rámci České myelomové skupiny. Šlo o 12 mužů (60 %) a 8 žen (40 %) s průměrným věkem 62 let, kteří prodělali léčbu MM v posledních 7 letech. 12 nemocných (60%) bylo léčeno režimy konvenční chemoterapie a 8 pacientů prodělalo autologní transplantaci periferních kmenových buněk po vysokodávkové léčbě.

Výsledky: Velmi zajímavým zjištěním byla 100% léčebná odpověď dosažená ve skupině nemocných léčených vysokodávkovou chemoterapií oproti 58 % (CR+PR) dosaženým při použití konvenční léčby. Statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma hodnocenými skupinami nemocných byl zjištěn v celkovém přežití ($p = 0,035$), kdy medián ve skupině nemocných léčených konvenční chemoterapií dosáhl 14 měsíců a u nemocných, kteří prodělali autologní transplantaci, ho zatím nebylo možné určit, protože v době hodnocení žilo 70 % takto léčených nemocných.

Závěr: Z našich výsledků jednoznačně vyplývá nutnost léčit nemocné s IgD MM do 65 let věku vysokodávkovou léčbou, která umožňuje dosažení srovnatelných výsledků s ostatními typy mnohočetnému myelomu. Další zlepšení léčebných výsledků by mohlo nastat v souvislosti se stále častějším používáním nových léků v léčbě MM.

Klíčová slova: IgD mnohočetný myelom, prognóza, léčba, autologní transplantace.

SUMMARY

Maisnar V., Hájek R., Ščudla V., Gregora E., Tichý M., Minařík J., Radocha J., Havlíková K., Malý J.: IgD multiple myeloma: Retrospective analysis of therapeutic results of four centres of the Czech Republic over the last 7 years

Introduction: IgD multiple myeloma belongs to relatively rare types of plasmacytomas and affects less than 2% of all MM-patients. Survival of patients with IgD MM is generally believed to be shorter than that of patients with other types of M-protein.

Objective: To verify shorter survival of patients with the IgG form of MM in a group of patients treated in the Czech Republic.

Design: Retrospective analysis.

Setting: 2nd Internal Clinic – Clinical Haematology Ward, Medical Faculty, Charles University and Faculty Hospital Hradec Králové; Internal Haemato-oncological Clinic, Medical Faculty, Masaryk University and Faculty Hospital Brno-Bohunice; 3rd Internal Clinic, Medical Faculty, University of Palacky and Faculty Hospital Olomouc; Clinical Haematology Ward, Faculty Hospital Královské Vinohrady, Prague; Institute of Clinical Biochemistry and Diagnostics, Medical Faculty, Charles University and Faculty Hospital, Hradec Králové.

Methods: We carried out a retrospective analysis of 20 myeloma patients treated by 4 Czech hemato-oncological centers in last seven years. There were 12 (60%) males and 8 (40%) females, the median age was 62 years. 12 (60%) patients were treated by conventional chemotherapy regimes and 8 (40%) patients were treated by high-dose therapy with following autologous peripheral stem cells transplantation.

Results: It is very interesting that we observed 100% therapy response in the group of patients treated by high-dose therapy contrary to 58% (CR+PR) in patients treated by conventional chemotherapy regimes. A statistically significant difference was found between the two groups of patients in overall survival ($p=0.035$), the median overall survival (OS) of group treated by conventional chemotherapy was 14 months only, whereas the median OS in group of patients after APBSCT has not yet been reached (it is still alive 70% patients).

Conclusion: It is necessary to consider high-dose therapy with following APBSCT when treating patients with IgD MM under 65 years because it is possible to reach similar results compared to patients with other MM types. Further improvement of their outcome might be reached either using new drugs.

Key words: IgD multiple myeloma, prognosis, therapy, autologous transplantation.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je druhou nejčastější hematologickou malignitou. Jde o lymfoproliferativní onemocnění způsobené nádorovou proliferací klonu plazmatických buněk, obvykle produkujícího patologický monoklonální imunoglobulin (paraprotein). Nejčastěji se setkáváme s IgG typem paraproteinu, následuje typ IgA a samotné lehké řetězce. Za standardní léčebný postup u nemocných s mnohočetným myelomem mladších 65 let je dnes považována vysokodávková léčba následovaná autologní transplantací kmenových buněk [1, 2, 3]. Mnohočetný myelom s produkcí IgD typu paraproteinu je velmi vzácný, postihuje méně než 2 % nemocných [6, 14, 21]. Poprvé ho literárně popsali Rowe a Fahey v roce 1965 [9], Rowe současně jako první popsal IgD jako novou třídu imunoglobulinů [17, 18]. Při srovnání s nemocnými s obvyklým typem mnohočetného myelomu postihuje myelom IgD častěji muže. Dále je pro něj typický výskyt v mladším věku, často ho provází selhání ledvin z důvodu masivní proteinurie, dále i hyperkalcémie a amyloidóza, poměrně časté je extramedulární postižení a organomegalie, nejčastěji lymfadenopatie [6, 14]. Diagnóza může být obtížná z důvodu skutečnosti, že imunofixace s antisérem proti IgD není rutinně prováděna, a řada případů IgD MM tak může být chybně diagnostikována jako onemocnění z lehkých řetězců. Obecně se dosud předpokládá, že IgD typ paraproteinu znamená pro nemocného horší prognózu [13, 16, 19]. Nicméně v literatuře lze nalézt i kazuistiky nemocných s IgD mnohočetným myelomem dlouhodobě přežívajících po léčbě alkylačními cytostatiky [4, 5, 15], interferonem alfa [12] nebo autologní transplantací kmenových buněk [25].

Různorodost popsaných léčebných výsledků, vzácnost výskytu IgD MM a současná dostupnost nových léků byly hlavními důvody rozhodnutí České myelomové skupiny zjistit dosavadní léčebné výsledky dosažované při léčbě tohoto onemocnění v rámci České republiky. Výsledky provedené retrospektivní analýzy jsou obsahem tohoto sdělení.

Soubor nemocných a metodiky

Provedli jsme retrospektivní analýzu výsledků léčby 20 nemocných s IgD MM, kteří byli léčeni ve 4 centrech spolupracujících v rámci České myelomové skupiny v předchozích 7 letech. Šlo o 12 mužů (60 %) a 8 žen (40 %), s průměrným věkem 62 let. Základní charakteristiky souboru nemocných jsou shrnuty v tabulce 1. 12 nemocných (60 %) bylo léčeno režimy konvenční chemoterapie a 8 pacientů prodělalo autologní transplantaci periferních kmenových buněk po vysokodávkové chemoterapii. Vzájemné srovnání vybraných laboratorních parametrů u obou skupin nemocných podává tabulka 2.

Ke stážování nemocných jsme kromě klasického systému Durieho a Salmona [7], který ovšem primárně nezahrnuje nemocné s IgD typem mnohočetného myelomu, a nového mezinárodního stážovacího systému

Table 1. Main characteristics of IgD multiple myeloma patients

Transplanted patients (n = 8)	Parameter	Not-transplanted patients (n = 12)
6/2	Sex (male/female)	6/6
57 (37-64 years)	Age (median)	70 (51-79 years)
3x IIB, 1x IIIA, 4x IIIB	Durie-Salmon classification	1x IB, 3x IIA, 2x IIIA, 6x IIIB
8x high	Shimamoto classification	2x low, 1x moderate, 10x high
30% (5-80)	Bone marrow infiltration	45% (9-80)
10.5 (3.4-27)	Serum paraprotein (g/l)	8.1 (1-17.5)
2.7 (0-6.4)	Urine paraprotein (g/l)	3.8 (0-16.7)

Table 2. Selected diagnostic parameters of the compared group of patients

Transplanted patients (n = 8)	Parameter	Not-transplanted patients (n = 12)
8x lambda	Type of light-chains	8x lambda and 4x kappa
5/8 (63%)	Leucocytes > 7.0 x 10 ⁹ /l	5/12 (42%)
6/8 (75%)	Creatinine > 170 µmol/l	8/12 (67%)
6/8 (75%)	> 5.5 mg/l	9/12 (75%)
2/8 (25%)	Albumin < 35.0 g/l	4/12 (33%)
4/8 (50%)	Haemoglobin < 100 g/l	6/12 (50%)
3/8 (38%)	Calcium > 2.75 mmol/l	2/12 (17%)
0	Trombocytopenia <100 x 10 ⁹ /l	1/12 (8%)

použili prognostický systém japonských autorů pro IgD MM [19], který využívá pouze 2 základní charakteristiky, a to celkový počet leukocytů a typ lehkého řetězce (nízké riziko – leukocyty < 7,0 a kappa typ lehkého řetězce, mírné riziko – leukocyty > 7,0 a kappa typ lehkého řetězce, vysoké riziko – lambda typ lehkého řetězce).

Do hodnocení dosažené léčebné odpovědi byli zařazeni jen ti nemocní, u kterých bylo možné stanovit léčebnou odpověď, tzn. doba jejich sledování nebyla kratší než 6 týdnů. Při hodnocení typu léčebné odpovědi, progresu a relapsu onemocnění jsme postupovali podle standardních kritérií EBMT (European Bone Marrow Transplantation), přičemž za celkovou léčebnou odpověď bylo považováno nejméně dosažení parciální remise onemocnění [8]. Ke statistickému vyhodnocení rozdílu léčebných výsledků dosažených v obou navzájem porovnávaných skupinách nemocných jsme použili Fischerův p-test.

Výsledky

Celkově tedy byly vyhodnoceny léčebné výsledky 20 nemocných s IgD MM, což představuje 1,7 % ve vztahu k celkovému počtu léčených nemocných s mnohočetným myelomem v centrech, která se retro-

spektivní analýzy zúčastnila. Nejčastějším vstupním klinickým příznakem byly kostní bolesti (u 16 nemocných, 80 %), z laboratorních nálezů dominovaly známky renální insuficience (u 15 nemocných, 75 %) a anémie s hemoglobinem pod 100 g/l (u 10 nemocných, 50 %). Renální insuficience byla důvodem vysoké koncentrace beta₂-mikroglobulinu u většiny nemocných (15/20, 75 %). Oproti tomu vstupní koncentrace albuminu byla nižší než 35 g/l pouze u 4 nemocných (20 %). Cytogenetické vyšetření bylo provedeno pouze u 5 nemocných sledovaného souboru (25 %), u 2 z nich (10 %) byl výsledek vyšetření abnormální – 1krát zachycena t(14q32) a 1krát monozomie 13. chromozomu.

Vyhodnocení výsledků léčby bylo možné u všech 20 nemocných sledovaného souboru, to znamená 12 nemocných (60 %) léčených režimem konvenční chemoterapie a 8 nemocných (40 %) po autologní transplantaci periferních kmenových buněk v souvislosti s vysokodávkovou chemoterapií. Velmi zajímavým zjištěním byla 100% léčebná odpověď dosažená ve skupině nemocných léčených vysokodávkovou chemoterapií (6/8, 75% kompletní remise = CR + 2/8, 25% parciální remise = PR). Celková léčebná odpověď ve skupině nemocných léčených konvenční chemoterapií byla rovněž celkem dobrá, CR dosáhlo 25 % nemocných (3/12) a PR 4 z 12 pacientů (33 %). Přestože je rozdíl v dosažených celkových léčebných odpovědích (CR + PR) mezi oběma skupinami nemocných zřejmý (100 % vs 58 %), nebyl při takto nízkých počtech nemocných shledán statisticky významným. Statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma hodnocenými skupinami nemocných byl zjištěn v celkovém přežití ($p = 0,035$), kdy medián ve skupině nemocných léčených konvenční chemoterapií dosáhl 14 měsíců a u nemocných, kteří prodělali autologní transplantaci, zatím nemůže být hodnocen (v době hodnocení žilo 75 % takto léčených nemocných). Přehled léčebných výsledků dosažených v obou porovnávaných skupinách nemocných s IgD MM podává tabulka 3.

Table 3. Overview of therapeutical results in IgD multiple myeloma patients

	Number	Overall response (CR + PR)	Alive to 3/2006	Overall survival (median)
Transplanted patients	8	8 (100%)	6 (75%)	not reached Ø 36 months
Not-transplanted patients	12	7 (58%)	3 (25%)	14 months
Totally	20	15 (75%)	9 (45%)	32 months

Při léčbě relapsu, respektive progresi onemocnění bylo – kromě standardní chemoterapie, eventuálně 2. autologní transplantace – využito 5krát thalidomidového režimu (nejčastěji v kombinaci s dexametazonem, 1krát i s cyklofosfamidem) a 1krát monoterapie Velcadem. Thalidomid byl využit v rámci 2. léčebné linie u 3 nemocných; 2krát se jednalo o nemocné s relapsem po autologní transplantaci a 1krát s progresí po konvenční chemoterapii, 1krát bylo dosaženo PR (33 %). Kromě toho byl thalidomid podán i v rámci 3. linie léčby u dal-

ších 2 nemocných s progresí onemocnění po konvenční chemoterapii; u 1 pacienta bylo dosaženo velmi dobré PR (50 %). Velcadem v monoterapii podaným v rámci 3. léčebné linie u 1 transplantovaného nemocného bylo dosaženo pouze přechodné stabilizace onemocnění.

Dosud zemřelo 55 % nemocných (11/20) z hodnoceného souboru. Ve skupině transplantovaných nemocných jsme nezaznamenali žádné peritransplantační úmrtí. Nejčastěji uváděnými příčinami smrti bylo selhání srdce (2/9, 22 %) a ledvin (2/9, 22 %).

Diskuse

Diagnostika vzácných monoklonálních gamapatií není ani dnes snadná. U IgD typu mnohočetného myelomu je problémem obdobný elektroforetický nálezn jako u onemocnění z lehkých řetězců [21, 22]. V takovém případě tedy není možné stanovit definitivní diagnózu před provedením imunofixace se specifickými antiséry anti-IgD a anti-IgE [23]. Výsledek českého kontrolního systému biochemických laboratoří SEKK z roku 2002, kdy byl rozeslán právě vzorek s paraproteinem IgD lambda, však dokumentuje, že se tak zatím v mnoha případech neděje (pouze 38% úspěšnost stanovení správné diagnózy) [24].

Stejně problematické jako stanovení správné diagnózy je u IgD MM i určení příslušné prognózy u konkrétního nemocného. Klasický stážovací systém Durieho a Salmona [7] primárně nezahrnuje nemocné s IgD typem mnohočetného myelomu, stejně tak problematické je u IgD použití i nového mezinárodního stážovacího systému vzhledem k přítomnosti vstupní renální insuficience u většiny nemocných [10]. Japonští autoři proto navrhli specifický systém přímo pro IgD typ mnohočetného myelomu [19]. Podle našeho názoru je problémem japonské klasifikace již sama skutečnost, že jediným kritériem pro stanovení špatné prognózy je lambda typ lehkých řetězců, který se však vyskytuje u 60–90 % nemocných s IgD typem mnohočetného myelomu. Dalším nedostatkem je jeho použitelnost pouze u nemocných léčených standardní léčbou. V původní sestavě nemocných, na základě jejichž výsledků byla tato klasifikace ustanovena, nebylo totiž využito postupů vysokodávkové léčby. Tato klasifikace proto prakticky ztratila v dnešní době význam, což je zřejmé i z výsledků naší studie, v níž nemocní léčení autologní transplantací dosáhli statisticky významně lepších výsledků než skupina nemocných léčených standardní chemoterapií, přestože ve 100 % případů šlo o nemocné s lambda typem lehkých řetězců. Překvapivé pro nás bylo zjištění, že výsledky dosažené při použití vysokodávkové léčby se prakticky neliší od léčebných výsledků, které jsou obvyklé u běžných Ig typů mnohočetného myelomu. Naše poznatky jsou tak ve shodě se závěry dalších studií, které prokázaly, že transplantačními postupy je možné potlačit dříve uváděnou negativní prognózu spojenou s IgD typem mnohočetného myelomu.

Přestože naše zkušenosti s použitím nových léků jsou u tohoto onemocnění velmi omezené, zdá se, že jejich efekt bude srovnatelný s výsledky léčby dosaho-

vanými u běžných Ig typů mnohočetného myelomu [11, 20]. Vzhledem k poměrně časté průvodní amyloidóze (až u 1/2 nemocných v době diagnózy) je podle našeho názoru na místě pomýšlet u nemocných s IgD mnohočetným myelomem na indikaci nových léků časněji než obvykle, když důvodem je zejména jejich nižší kardio- a nefrotoxicita. Se závažnou kardiologickou problematikou jsme se setkali i při hodnocení našeho souboru nemocných, kde u jednoho nemocného došlo k časnému úmrtí z důvodu srdečního selhání již během indukční léčby klasickým antracyklinovým režimem VAD (sekce prokázala pokročilou amyloidózu srdečního svalu), současně bylo srdeční selhání společně se selháním ledvin nejčastěji uváděnými příčinami úmrtí (celkem 54 %).

Závěr

Nejdůležitějším faktorem při léčbě IgD mnohočetného myelomu zůstává tedy správná diagnóza, protože i dnes je stále u řady nemocných s tímto vzácným typem MM mylně diagnostikováno onemocnění lehkých řetězců. Při adekvátní léčbě, za kterou je nutno i zde u nemocných mladších 65 let považovat vysokodávkovou léčbu následovanou autologní transplantací kmenových buněk, lze dosáhnout výsledků srovnatelných s ostatními typy MM. O něco častěji se u této skupiny nemocných setkáváme s komplikacemi souvisejícími s poměrně častou průvodní amyloidózou. Částečným řešením tohoto problému by podle nás mohlo být časnější použití nových léků.

Literatura

1. Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Inter Groupe Français du Myeloma (IFM). *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, p. 91–97.
2. Barlogie, B., Jagannath, S., Desikan, K. R. et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 1999, 93, p. 55–65.
3. Barlogie, B. High-dose therapy and innovative approaches to treatment of multiple myeloma. *Semin. Hematol.*, 2001, 38, p. 21–27.
4. Bemelmans, R. H., van Toorn, D. W., van Leeuwen, L., Schaar, C. G. Long-term complete remission in IgD-myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 2006, 76, p. 339–341.
5. Bladé, J., Kyle, R. A. IgD monoclonal gammopathy with long-term follow-up. *Br. J. Haematol.*, 1994, 88, p. 395–396.
6. Bladé, J., Lust, J. A., Kyle, R. A. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy and survival in a series of 53 cases. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, p. 2398–2404.
7. 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.
8. 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.

9. Fahey, J. L., Carbone, P. P., Rowe, D. S., Bachmann, R. Plasma cell myeloma with D-myeloma protein (IgD myeloma). *Amer. J. Med.*, 1968, 45, p. 373–380.
10. Greipp, P. R., San Miguel, J. S., Durie, B. G. M. et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, p. 3412–3420.
11. Hayashi, T., Yamaguchi, I., Saitoh, H. et al. Thalidomide treatment for immunoglobulin D multiple myeloma in a patient on chronic hemodialysis. *Intern. Med. J.*, 2003, 42, p. 605–608.
12. Hiyoshi, M., Hashimoto, S., Ota, T. et al. Long-term survival in a case of high-risk type IgD myeloma; a possibility of effectiveness of interferon-alpha and erythropoietin. *Haematologia (Budapest)*, 1997, 28, p. 177–180.
13. Jancelewicz, Z., Takatsuki, K., Sugai, S., Pruzanski, W. IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. *Arch. Internal. Med.*, 1975, 135, p. 87–93.
14. Kuliszewicz-Janus, M., Zimny, A., Sokolska, V. et al. Immunoglobulin D myeloma – problems with diagnosing and staging (own experience and literature review). *Leuk. Lymphoma*, 2005, 46, p. 1029–1037.
15. Kyle, R. A. IgD multiple myeloma: A cure at 21 years. *Am. J. Hematol.*, 1988, 29, p. 41–43.
16. Matěja, F., Tichý, M., Zvárová, M., Buček, J. IgD plasmacytoma – observation in 5 patients. *Vnitř. Lék.*, 1997, 43, p. 312–316.
17. Rowe, D. S., Fahey, J. L. A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma protein. *J. Exp. Med.*, 1965, 121, p. 171–184.
18. Rowe, D. S., Fahey, J. L. A new class of human immunoglobulins. II. Normal serum IgD. *J. Exp. Med.*, 1965, 121, p. 185–199.
19. Shimamoto, Y., Anami, Y., Yamaguchi, M. A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. *Eur. J. Haematol.*, 1991, 47, p. 262–267.
20. Schmielau, J., Teschendorf, C., König, M. et al. Combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in the treatment of relapsed, refractory IgD multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*, 2005, 46, p. 567–569.
21. Sinclair, D. IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. *Clin. Lab.*, 2002, 48, p. 617–622.
22. Spertini, F., Tissot, J. D., Dufour, N., Francillon, C., Frei, P. C. Role of two-dimensional electrophoretic analysis in the diagnosis and characterization of IgD monoclonal gammopathy. *Allergy*, 1995, 50, p. 664–670.
23. Tichý, M., Matěja, F., Urban, P., Matuška, M. IgD paraproteinemias. *Neoplasma*, 1993, 40, p. 59–61.
24. Tichý, M., Budina, M., Andrýs, C. et al. Evaluation of the Czech External Quality Assessment System of monoclonal immunoglobulin in the period of 1996–2005. *Klin. Biochem. Metab.*, 2006, 14, p. 157–160.
25. Wechalekar, A., Amato, D., Chen, C., Keith, S. A., Reece, D. IgD multiple myeloma – A clinical profile and outcome with chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Ann. Hematol.*, 2005, 84, p. 115–117.

Do redakce došlo 8. 3. 2007.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.
II. interní klinika – OKH
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: maisnar@fnhk.cz