

Sérové hladiny volných lehkých řetězců imunoglobulinu u mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu

Pika T.¹, Minařík J.¹, Zemanová M.¹, Schneiderka P.², Bačovský J.¹, Šlězár J.³, Ščudla V.¹

¹III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

²Oddělení klinické biochemie LF UP a FN Olomouc

³Hematologicko-transfuzní oddělení, Středomoravská nemocniční, a. s., odštěpný závod Prostějov

SOUHRN

Úvod: Mnohočetný myelom (MM) je – kromě plazmocelulární proliferace a souvisejícího orgánového postižení – charakterizovaný rovněž produkcí monoklonálního imunoglobulinu (MIG), detekovatelného v séru a/nebo v moči. Kromě kompletních molekul imunoglobulinu produkují plazmocyty také volné lehké řetězce, které nejsou vázány v molekule MIG.

Cíl studie: Srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců (VLŘ) a jejich poměru (index κ/λ) u jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV) a nemocných s MM, rovněž i srovnání hladin VLŘ mezi aktivní a stabilní formou MM.

Materiál a metody: Sledovaný soubor tvořilo 130 nemocných s MM vyšetřených v době diagnózy ($n = 31$) i v průběhu onemocnění ($n = 99$), z toho bylo 72 nemocných s aktivní formou nemoci a 58 nemocných ve stabilní fázi. Dále bylo vyšetřeno 52 jedinců s MGNV. Sérové hladiny VLŘ byly stanovovány systémem FreeLite™, ke statistickému vyhodnocení bylo užito U-testu podle Manna-Whitneye, sekrece kappa, respektive lambda byla hodnocena samostatně.

Výsledky: Při srovnání sérových hladin VLŘ u nemocných s MM a jedinců s MGNV byly ve skupině kappa zjištěny statisticky významně vyšší hladiny dominantního řetězce kappa ($p = 0,001$), nižší hodnoty alternativního řetězce lambda ($p = 0,033$) a vyšší hodnoty indexu κ/λ ($p = 0,0004$). Ve skupině lambda byly rovněž zjištěny významné rozdíly v hladinách dominantního řetězce lambda ($p = 0,029$), indexu κ/λ ($p = 0,003$) i v míře suprese alternativního řetězce ($p = 0,032$) u nemocných s MM. Při srovnání nemocných s MM v aktivní a stabilní fázi onemocnění byly ve skupině kappa zjištěny signifikantní rozdíly v hladinách dominantního řetězce kappa ($p = 0,0001$), indexu κ/λ ($p = 0,001$) i v míře suprese řetězce lambda ($p = 0,001$). Ve skupině lambda byly zjištěny rozdíly v hladinách řetězce lambda ($p = 0,011$) i indexu κ/λ ($p = 0,004$).

Závěr: Studie potvrdila významné rozdíly nejen v sérových hladinách VLŘ i indexu κ/λ při srovnání souboru nemocných s MM a MGNV, ale i nemocných s MM vyšetřených v rozdílných fázích aktivity onemocnění. Index κ/λ se jeví jako citlivější ukazatel než samotné hladiny VLŘ.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie nejistého významu, volné lehké řetězce imunoglobulinu.

SUMMARY

Pika T., Minařík J., Zemanová M., Schneiderka P., Bačovský J., Šlězár J., Ščudla V.: Serum free light chain immunoglobulin levels in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance

Introduction: Multiple myeloma (MM) is characterized by plasmacelular proliferation and accumulation, organ impairment and production of monoclonal immunoglobulin. Plasma cells also produce free light chains, not bound in immunoglobulin molecule.

Aims: The aim of the study is the evaluation of serum free light chain (FLC) levels and their ratio (κ/λ ratio) between individuals with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and MM patients, and also between active and stable stage of multiple myeloma.

Methods: 130 MM patients were enrolled in the study, 31 patients were examined in time of diagnosis, 99 during the course of the disease, 72 patients were in active stage of the disease, and 58 patients had stable disease. 52 MGUS individuals were examined also. Serum FLC levels were assessed by FreeLite™ Immunotech system, U-test according to Mann-Whitney was used for statistical evaluation. Kappa or lambda secretion was evaluated separately.

Results: Comparing serum FLC levels in MM patients and individuals with MGUS, in kappa group were assessed significantly higher levels of dominant kappa chain ($p = 0.001$), lower values of alternative chain lambda ($p = 0.033$) and higher κ/λ ratio ($p = 0.0004$) in patients with MM. Also in lambda group there were detected differences in levels of dominant light chain lambda ($p = 0.029$), κ/λ ratio ($p = 0,003$) and in suppression of alternative light chain kappa ($p = 0.032$). Matching active and stable phase of MM were detected significant higher levels of dominant chain kappa ($p = 0.0001$), κ/λ ratio ($p = 0.001$) and suppressed values of alternative chain lambda ($p = 0.001$) in patients with active disease in kappa group. In lambda active MM group were assessed differences in dominant chain lambda ($p = 0.011$) and also in κ/λ ratio values ($p = 0.004$).

Conclusions: The above study confirmed differences in serum FLC levels and κ/λ ratio between MGUS individuals and MM patients, but also among active and stable stage of multiple myeloma. κ/λ ratio seems to be more sensitive indicator than serum FLC levels themselves.

Key words: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, immunoglobulin free light chain.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné hematologické onemocnění charakterizované nekontrolovanou proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných plazmocytů, produkcí monoklonálního imunoglobulinu (MIG) detekovatelného v séru a/nebo v moči a v různém stupni vyjádřením orgánovým postižením (hyperkalcémie, renální insuficience, osteolytické kostní léze, eventuálně osteoporóza, anémie, imunodeficience) [1]. Kromě kompletních molekul monoklonálního imunoglobulinu produkují plazmatické buňky rovněž samotné volné lehké řetězce (VLŘ), které nejsou vázány v molekule MIG [2, 3]. Stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců se za posledních několik let stalo pro svou přínosnost nezastupitelnou součástí algoritmu vyšetření v diagnostice, sledování a hodnocení léčebné odpovědi nejen u nemocných s mnohočetným myelomem, ale i dalšími maligními, eventuálně potencionálně maligními monoklonálními gamapatiemi [4, 5, 6]. Náplní předloženého sdělení je srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu ve skupině nemocných s mnohočetným myelomem a jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu vyšetřených na našem pracovišti v rámci iniciální analýzy v období let 2004–2005.

Materiál a metody

Studovaný soubor tvořilo 130 nemocných s mnohočetným myelomem splňující SWOG i IMWG kritéria pro diagnostiku mnohočetného myelomu vyšetřených v době stanovení diagnózy ($n = 31$) i během průběhu onemocnění ($n = 99$), a to vždy před aplikací cyklu chemoterapie [7]. Věkové rozmezí bylo 39–82, s mediánem 63 let, zastoupení mužů a žen bylo v poměru 0,9 : 1. Imunochemický typ IgG byl zastoupen v 62 % ($n = 83$), IgA ve 22 % ($n = 29$), Bence-Jonesův typ ve 12 % ($n = 14$), IgD ve 2 % ($n = 2$) a biklonální typ byl zastoupen ve 2 % ($n = 2$). Sekrece lehkého řetězce typu kappa byla nalezena u 68 % ($n = 88$) a sekrece lambda u 32 % ($n = 42$) nemocných. Při použití stážovacího systému podle Durieho-Salmona (D-S) bylo

9 % ($n = 12$) nemocných ve stadiu I, 50 % ($n = 65$) ve stadiu II a 41 % ($n = 53$) ve stadiu III. Podstadium B (hodnota kreatininu nad 177 $\mu\text{mol/l}$) bylo zastoupeno u 16 % ($n = 21$) nemocných [8]. Při použití stážovacího systému podle International Prognostic Index (IPI) bylo 35 % ($n = 46$) nemocných ve stadiu I, 37 % ($n = 48$) ve stadiu II a 28 % ($n = 36$) ve stadiu III [9]. Aktivní progresivní fáze onemocnění byla sledována u 55 % ($n = 72$) nemocných (1 nebo více kritérií aktivity onemocnění):

1. nárůst v hodnotě sérové M-komponenty o 25 % nebo absolutní nárůst o 5 g/l;
2. nárůst v hodnotě M-komponenty v moči o 25 % nebo absolutní nárůst o 200 mg za 24 hodin;
3. u nemocných s neměřitelnou M-komponentou v séru a moči nárůst sérových hladin VLŘ o 100 mg/l;
4. absolutní procento plazmocytů v kostní dřeni > 10 %;
5. vzestup korigovaného kalcia v séru nad 2,65 mmol/l;
6. progresse stávajících či vnik nových kostních lézí či ložisek extramedulárního postižení [10].

Soubor nemocných s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV) sestával z 52 nemocných, kteří nespĺňovali žádné kritérium možné maligní monoklonální gamapatie. Věkový medián byl 63 let, s rozmezím 33 až 82 let, poměr mužů a žen byl 0,6 : 1. Imunochemický typ IgG byl zastoupen v 86,5 % ($n = 45$), IgA v 8 % ($n = 4$), IgM ve 2 % ($n = 1$) a typ s přítomností lehkých řetězců v moči bez detekovatelné M-komponenty v séru v 3,5 % ($n = 2$). Sérové hladiny volných lehkých řetězců byly stanovovány systémem FreeLite™ Binding Site (Immunotech; hodnoty normálního rozmezí v séru: kappa 3,3 až 19,4 mg/l, lambda 5,7–26,3 mg/l, poměr kappa/lambda (κ/λ index) 0,26–1,65) [3, 11]. Ke statistickému vyhodnocení bylo použito U-testu podle Manna-Whitneyho, sekrece kappa a lambda, respektive skupina kappa a lambda byly hodnoceny zvlášť vzhledem k recipročnímu vztahu sérových hladin i indexu κ/λ volných řetězců.

Výsledky

Abnormální hladiny sérových hladin volných lehkých řetězců v celém souboru MM byly zaznamenány u 71 % nemocných, patologie indexu κ/λ byla nalezena

Table 1. Medians (x) and standard deviation (SD) of serum free light chain levels (FLC) and κ/λ ratio in kappa and lambda group

Kappa group	FLC Kappa: x (\pm SD)	FLC Lambda: x (\pm SD)	κ/λ ratio: x (\pm SD)
MGUS ($n = 32$)	20 (\pm 23.18)	9.5 (\pm 8.74)	1.85 (\pm 2.16)
MM summary ($n = 88$)	46.3 (\pm 169.2)	8.3 (\pm 25.26)	5.28 (\pm 27.40)
MM active ($n = 48$)	159.45 (\pm 179.48)	7.05 (\pm 26.4)	16.95 (\pm 31.71)
MM stable ($n = 40$)	25.05 (\pm 126.6)	9.5 (\pm 24.10)	2.4 (\pm 13.92)

Lambda group	FLC Kappa: x (\pm SD)	FLC Lambda: x (\pm SD)	κ/λ ratio: x (\pm SD)
MGUS ($n = 20$)	15.20 (\pm 18.98)	26.10 (\pm 127.35)	0.59 (\pm 0.81)
MM summary ($n = 42$)	9.80 (\pm 52.88)	95 (\pm 168.82)	0.11 (\pm 4.08)
MM active ($n = 24$)	8.75 (\pm 67.78)	163.6 (\pm 152.59)	0.10 (\pm 5.36)
MM stable ($n = 18$)	10.95 (\pm 22.03)	22.95 (\pm 184.89)	0.40 (\pm 1.20)

(MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance, MM – multiple myeloma)

v 76 % případů. U nemocných s aktivním onemocněním byly abnormální hladiny VLŘ a indexu κ/λ zaznamenány v 90 a 93 %, v případě stabilního onemocnění v 53 a 58 %. V případě jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu byly zaznamenány abnormální sérové hladiny VLŘ a indexu κ/λ v 56 a 46 % vyšetření (tab. 1). Při srovnání sérových hladin volných lehkých řetězců u nemocných s MM a jedinců s MGNV (n = 88 vs 32) byly ve skupině kappa zjištěny signifikantně rozdílné hladiny dominantního řetězce kappa ($p = 0,001$), u nemocných s MM významně suprimované hladiny alternativního řetězce lambda ($p = 0,033$) a byla rovněž zaznamenána významně vyšší patologie indexu κ/λ ($p = 0,0004$) – obrázek 1. Při analýze skupiny lambda (n = 42 vs 20) byly také zjištěny významné rozdíly v hladinách dominantního řetězce lambda ($p = 0,029$), indexu κ/λ ($p = 0,003$) i v míře suprese alternativního řetězce ($p = 0,032$). Při srovnání nemocných s MM v aktivní a stabilní fázi onemocnění (n = 48 vs 40) byly zjištěny signifikantní rozdíly v hladinách dominantního řetězce kappa ($p = 0,0001$), indexu κ/λ ($p = 0,001$) i v míře suprese alternativního řetězce ($p = 0,001$) ve skupině kappa (obr. 2). Ve skupině lambda byly zjištěny významné rozdíly v hladinách dominantního řetězce lambda ($p = 0,011$) i indexu κ/λ ($p = 0,004$), avšak nikoliv v hladinách řetězce alternativního, zřejmě v důsledku nedostatečného souboru nemocných (n = 24 vs 18).

Diskuse

Procento abnormality sérových hladin volných lehkých řetězců a indexu κ/λ zachycených v našem analyzovaném souboru nemocných s aktivním onemocněním odpovídá dříve zveřejněným studiím, včetně častější patologie indexu κ/λ , bývá vyšší než samotné hladiny VLŘ v séru [4, 12]. Údaje o výskytu abnormálních hodnot sérových hladin VLŘ a indexu κ/λ u jedinců s MGNV jsou v literatuře rozdílné. Procento patologie hladin VLŘ zachycených v našem souboru odpovídá údajům Rajkumara, procento abnormality indexu κ/λ spíše závěrům Augustsona [13, 14]. Statisticky výrazné rozdíly v hladinách dominantních řetězců a indexu κ/λ patrné při srovnání souboru jedinců s MGNV a MM (ač v našem souboru již byla část nemocných vyšetřena v průběhu onemocnění) jsou obrazem nejen sekrečního potenciálu monoklonálních plazmatických buněk, ale i útlaku polyklonální produkce nádorovou populací, vyjádřenou mírou suprese alternativního řetězce u nemocných s MM. Výsledná dysbalance mezi hladinou dominantního a alternativního řetězce se projevuje ve vzrůstající patologii indexu κ/λ , který se ve výsledné analýze jevil jako nejcitlivější parametr. Recentní studie uvádějí, že právě míra patologie indexu κ/λ je jedním z rizikových faktorů možné maligní evoluce monoklonální gamapatie nejistého významu, nezávislá na hodnotě a typu M-proteinu v séru [13, 15]. Hodnota indexu κ/λ je obrazem klonality plazmocelulární populace. Samotné sérové hladiny VLŘ nedovolují v individuálních situacích odlišení MM od MGNV, vzhle-

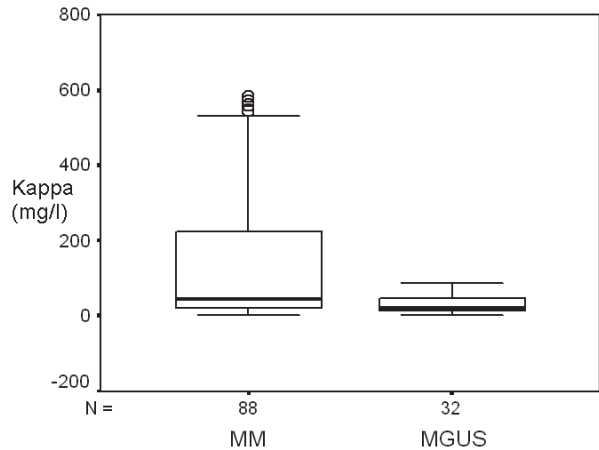


Fig. 1. Comparison of serum levels of light chain kappa between MM patients and MGUS individuals in kappa group ($p = 0.001$)

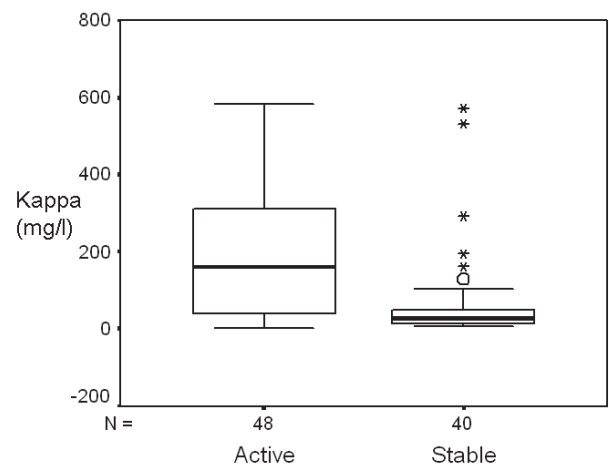


Fig. 2. Comparison of serum levels of light chain kappa between active and stable stage in multiple myeloma patients in kappa group ($p = 0.0001$).

dem k těsnému překrývání hodnot. Stanovení VLŘ má však nezastupitelnou roli jako součást vyšetřovacího algoritmu v diagnostice a diferenciální diagnostice monoklonálních gamapatií, zejména však méně obvyklých forem – nesekrečního, Bence-Jonesova a IgD myelomu i primární systémové AL-amyloidózy [16, 17, 18]. V době stability onemocnění byly zaznamenány abnormální hladiny VLŘ pouze u poloviny nemocných s MM, ale u pacientů s aktivním onemocněním byla patologie hladin i indexu κ/λ výrazná. Při srovnání nemocných v aktivní a stabilní fázi onemocnění byly rovněž zjištěny statisticky významné rozdíly v hladinách dominantních řetězců a indexu κ/λ v obou skupinách s významně nižšími hladinami VLŘ v době stability onemocnění a menší patologii indexu κ/λ . Je tedy zřejmý efekt terapie spějící ke stabilizaci onemocnění s redukcí nádorové populace, a tím i nižší sekrece volných lehkých řetězců. V této situaci se jeví opět index κ/λ jako citlivější ukazatel než samotné hladiny VLŘ. Nemocní, u kterých se podle konvenčních kritérií jedná o stabilní onemocnění, avšak vykazují pozitivitu VLŘ či indexu κ/λ , budou nadále sledováni k podchycení případného časného záchytu relapsu/progrese onemoc-

nění. Monitorování sérových hladin VLŘ je užitečnou metodou ke sledování průběhu MM, zejména jeho méně častých forem [16, 17], ale i k hodnocení aktivity a hloubky dosažené remise nemoci [10].

Závěr

Studie potvrdila významné rozdíly v sérových hladinách VLŘ i indexu κ/λ při srovnání souboru nemocných s MM a MGNV, ale i nemocných s MM s různou aktivitou onemocnění. Index κ/λ se jeví jako citlivější ukazatel než samotné hladiny VLŘ.

Hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců je přínosnou metodou rozšiřující spektrum konvenčního algoritmu vyšetření používaného v diagnostice, hodnocení aktivity a výsledků léčby nemocných s mnohočetným myelomem. Z dosažených výsledků ale vyplývá, že praktická interpretace hodnocení musí být v kontextu s ostatními parametry.

Literatura

1. Adam, Z., Ščudla, V., Neubauer, J. *Mnohočetný myelom*. In Adam, Z., Vorlíček, J. et al. *Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada publishing 2001, s. 461–502.
2. Bradwell, A. R. Serum free light chain analysis. 4th edition, Birmingham: The Binding site 2006, p. 12–21.
3. Engliš, M. Stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů v séru v diagnostice a monitorování monoklonálních gamapatií. Dostupné na WWW: http://www.cskb.cz/vzdelavani/light_chain.htm.
4. Ščudla, V., Minařík, M., Schneiderka, P., Kouřil, M., Kapustová, M., Vytřasová, M. et al. Význam stanovení sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu v diagnostice a hodnocení aktivity mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií. *Vnitř. Léč.*, 2005, 51, 11, p. 249–259.
5. Bradwell, A. R. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin. Chem.*, 2005, 51, 5, p. 805–807.
6. Mayo, M. M., Johns, G. S. Serum free light chains in the diagnosis and monitoring of patients with plasma cell dyscrasias. *Contrib. Nephrol.*, 2007, 153, p. 44–65.
7. International myeloma working group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit. J. Hemat.*, 2003, 121, p. 749–757.
8. Durie, B. G. M., Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975, 36, p. 824–854.

9. Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G. M., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J. et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, p. 3412–3420.
10. Durie, B. G. M., Harousseau, J.-L., Miguel, J. S., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, 20, p. 1–7.
11. Katzmann, J. A., Clark, R. J., Abraham, R. S., Bryant, S., Lymp, J. F., Bradwell, A. R. et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem.*, 2002, 48, 9, p. 1437–1444.
12. Mead, G. P., Carr-Smith, H. D., Drayson, M. T., Bradwell, A. R. Serum free light chain levels in patients with intact immunoglobulin myeloma. *Clin. Chem.*, 2003, 49, A107, p. D-61.
13. Rajkumar, S. V., Kyle, R. A., Therneau, T. M., Melton, J. L., Bradwell, A. R., Clark, R. J. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2005, 106, 3, p. 812–817.
14. Augustson, B. M., Katsavara, H., Reid, S. D., Mead, G. P., Shirfield, M., Bradwell, A. R. et al. Monoclonal gammopathy screening: improved sensitivity using the serum free light chain assay. *Hematol. J.*, 2005, 90, s1, p. 195.
15. Chapis-Cellier, C., Foray, V., Chazaud, A., Troncy, R. Contribution of the quantitation of free light chains in 273 patients presenting with a newly discovered monoclonal gammopathy. *Hematol. J.*, 2005, 90, s1, p. 109.
16. Bradwell, A. R., Carr-Smith, H. D., Mead, G. P., Harvey, T. C., Drayson, M. T. Serum test for assesment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*, 2003, 361, p. 489–491.
17. Drayson, M., Tang, L. X., Drew, R., Mead, G. P., Carr-Smith, H., Bradwell, A. R. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001, 97, 9, p. 2900–2902.
18. Matsuda, M., Yamada, T., Gono, T., Shimojima, Y., Ishii, W., Fushimi, T. et al. Serum levels of free light chain before and after chemotherapy in primary systemic AL amyloidosis. *Int. Med.*, 2005, 44, 5, p. 428–443.

Práce byla zpracována s podporou IGA MZ ČR NR/9500-3.

Do redakce došlo 12. 2. 2008.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Tomáš Píka
III. interní klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
email: tomas.pika@fnol.cz