

Výsledky prvních analýz z registru RMG – význam volných lehkých řetězců v prognóze MGUS a hodnocení kompletní remise MM

Radocha J.¹, Maisnar V.¹, Klincová M.², Vávrová J.³, Kaiserová P.², Hájek R.², Tichý M.³, Malý J.¹

¹II. Interní klinika – oddělení klinické hematologie LF UK a FNHK

²Interní hematologická klinika LF MU Brno

³Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FNHK

SOUHRN

Monoklonální volné lehké řetězce jsou produkovány u naprosté většiny benigních i maligních monoklonálních gamapatií. Monoklonální gamapatie nejasného významu je benigní onemocnění, jehož dlouhodobý průběh však může vyústit v maligní zvrát. Byly identifikovány rizikové faktory pro zvrát MGUS do malignity. V této práci byla pilotně analyzována data z českého registru RMG z dosud zadaných 1125 pacientů s MGUS s ohledem na vyšetřené jednotlivé popsání rizikové faktory. Současně byla provedena analýza volných lehkých řetězců jako prognostického faktoru u pacientů s mnohočetným myelomem a dosaženou kompletní remisí.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejasného významu, volné lehké řetězce, rizikové faktory, registr RMG, stringent kompletní remise.

SUMMARY

Radocha J., Maisnar V., Klincová M., Vávrová J., Kaiserová P., Hájek R., Tichý M., Malý J.: Results of primary analysis from the RMG registry – importance of free short chains in the MGUS prognosis and evaluation of complete remission of MM

Monoclonal free light chains are produced in the vast majority of monoclonal gammopathies. Monoclonal gammopathy of undetermined significance is benign disorder, which long term outcome could be malignant transformation. Several risk factors of malignant transformation of MGUS have been identified. In this work we analyze data from 1125 patients from Czech monoclonal gammopathies registry RMG. Analysis of free light chain ratio as a marker of stringent complete remission was done on the same basis.

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

Úvod

Monoklonální volné lehké řetězce jsou produkovány u naprosté většiny benigních i maligních monoklonálních gamapatií. Jejich krátký biologický poločas 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 spjaté s produkcí monoklonálního proteinu. Současně musí být splněna následující kritéria podle 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 Waldenströmova makroglobulinémie, maligní lymfomy a další. V České republice v roce 2007 vznikl registr monoklonálních gamapatií nejasného významu, který shromažďuje data od pacien-

tů s MGUS a mnohočetným myelomem. Základní funkcí tohoto registru je dlouhodobé sledování pacientů a díky jeho robustnosti možnost analýzy velkého množství dat. Nejčastěji používané prognostické faktory byly definovány Kylem [2] a zahrnují jednak klasické ukazatele – tedy množství a typ paraproteinu a poté nově je zavedeno jako prognostický marker vyšetření volných lehkých řetězců v séru pacientů, respektive poměru kappa/lambda (FLCr) volných lehkých řetězců (tab. 1). V současnosti jde o jeden z intenzivně zkoumaných ukazatelů u MGUS.

Recentně zavedená nová kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu [3] vyčlenila tzv. stringent kompletní remisí, která je definovaná jako kompletní remise s negativní imunofixací a normálním poměrem volných lehkých řetězců. 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 [4] byla vyšetřena skupina pacientů v kompletní remisí a bylo zjištěno, že pacienti s abnormálním poměrem FLC mají vyšší riziko relapsu

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)	40638,0	21%
High-Intermediate-risk (Any 2 factors abnormal)	40553,0	37%
High-risk (All 3 factors abnormal)	40775,0	58%

onemocnění. V jiné studii Owena [5] bylo prokázáno, že normální poměr FLC před vysokodávkovanou chemoterapií predikoval dosažení imunofixačně negativní kompletní remise. Tyto a další poznatky nyní vedou k intenzivnímu zkoumání poměru volných lehkých řetězců jako známky kompletní remise onemocnění. Naše analýza se zaměřila na identifikaci a prognózu pacientů s MGUS a abnormálním FLCr a poté na vyhodnocení pacientů s kompletní remisí a jejich další vývoj s ohledem na dosažení stringent CR či nikoliv.

Pacienti a metody

Provedli jsme první analýzu dat registru RMG [6] na základě dat pacientů zadaných do registru od jeho spuštění v květnu 2007 do září 2010. Pro analýzu pacientů s MGUS byla použita souhrnná data registru za celou ČR a pro analýzu sCR byla použita pouze data z FN Hradec Králové. Před vstupem do registru všichni pacienti podepisují informovaný souhlas se zadáváním dat. Data pacientů s MGUS jsou do registru zadávána jak prospektivně, tak retrospektivně, přičemž u retrospektivního zadání jsou chybějící vyšetření provedena při první další návštěvě pacienta v ambulanci příslušného centra. Vzorky sér pacientů jsou odesílány a uchovávány v Babákově institutu pro výzkum mnohočetného myelomu Masarykovy Univerzity v Brně. Analýza volných lehkých řetězců je prováděna v laboratoři v Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LFUK a FN v Hradci Králové. Volné lehké řetězce jsou vyšetřovány metodou FreeLite (Binding Site, UK). V první analýze rizikových pacientů s MGUS byla provedena základní deskriptivní statistika souboru na základě dostupných údajů z registru a pacienti byli stratifikováni do jednotlivých rizikových skupin na základě vyšetření FLCr. Ve druhé analýze sCR byli sledovaní pacienti, kteří dosáhli kompletní remise, zařazeni do skupin podle toho, zda dosáhli sCR či nikoliv. sCR byla definována jako normalizace poměru volných lehkých řetězců v séru a současně negativní imunofixace. Další sledování těchto pacientů bylo vyhodnoceno na základě klinických dat.

Výsledky

Výsledky analýzy rizikových faktorů MGUS

Celkem bylo vyhodnoceno 1125 pacientů s MGUS, což jsou všichni pacienti zadaní do registru v centrech v České republice. Demografická data jsou uvedena souhrnně v tabulce 2. Základní charakteristiky nemoci

a jednotlivé prognostické faktory jsou uvedeny v tabulce 3. Za dobu sledování došlo celkem k progresi 6 pacientů s MGUS. U pěti pacientů progredovalo onemocnění do mnohočetného myelomu, u jednoho pacienta se vyvinul folikulární lymfom. Všichni tito pacienti jsou v době sledování naživu. Doba do progresu a jednotlivé sledované faktory jsou uvedeny v tabulce 4.

Table 2. Data from patients with MGUS

Males	493
Females	631
Age structure	
< 40	58
40–49	106
50–59	317
60–69	234
> 69	317
Paraproteins	
IgG	773
IgM	158
IgA	133
Biclonal	41
LC only	6
Nonsecretory	1
Triclonal	1
IgD	1

Table 3. Prognostic factors distribution

Low	191	34.05 %
Low-int	236	42.07 %
High-int	121	21.57 %
High	13	2.32 %

Table 4. Patients with progression characteristics

M-protein type	Quantity	Time to progression	Risk factors (FLCr unknown)
IgG lambda	20.8 g/l	4 years	1,00
IgG kappa	20.7 g/l	4 years	1,00
IgG kappa	13.3 g/l	11 years	0,00
IgG kappa	10.4 g/l	17 years	0,00
IgG lambda	23.7 g/l	3 years	1,00
IgA kappa	1.8 g/l	3 months	1,00

Výsledky analýzy stringent kompletních remisí

V našem souboru jsme analyzovali celkem 19 pacientů s mnohočetným myelomem, u kterých bylo dosaženo kompletní remise. Průměrná doba sledování těchto pacientů s CR byla 727 dní (medián 642 dní). Celkem 7 pacientů splnilo kritérium stringent kompletní remise, 12 pacientů nesplnilo. Za dobu sledování se objevily celkem 3 relapsy onemocnění, z toho 2 pacienti ze skupiny sCR a 1 pacient ze skupiny non-sCR.

Diskuse a závěr

Analýza volných lehkých řetězců vnesla do diagnostiky a léčby další cenné údaje. Jak je patrné z první analýzy rizikových MGUS, je podíl pacientů v naší kohortě s rizikovou chorobou nezanedbatelný. Na druhou stranu, množství progresí je díky ještě relativně krátké době sledování zatím velice nízké. Navíc, jak je patrné z tabulky 4, žádný z pacientů, u kterých onemocnění progredovalo, nespádl do nejrizikovější skupiny pacientů, jak by bylo možné očekávat. Na druhou stranu je nutné podotknout, že prozatím v našem souboru chybí značné množství dat, která jsou však průběžně doplňována. Je zcela evidentní, že je nutné dlouhodobé sledování těchto pacientů, abychom mohli definitivně určit, zda přínos vyšetření FLCr u MGUS je skutečně aplikovatelný v běžné praxi a zda klinické implikace zařazení tohoto vyšetření do rutinní praxe dovolí zpřesnit odhad rizikovitosti jednotlivých nemocných. Stejně tak je nutné pohlížet na druhou analyzovanou skupinu pacientů s mnohočetným myelomem a kompletní remisí onemocnění. Zde vstoupilo do hry vyšetření FLCr a bylo přijato jako marker hlubší kompletní remise, možná až s předčasným nadšením. V poslední době se objevují práce [7, 8], které význam tohoto vyšetření poněkud zpochybňují. Jak je patrné z našeho nevelkého souboru, pouze 3 pacienti zatím relabovali z kompletní remise, avšak 2 relapsy se odehrály u pacientů s normálním poměrem volných lehkých řetězců. Je jasné, že definitivní odpověď na otázku, zda smysl hodnocení stringent CR pomocí FLCr je opodstatněný či nikoli přinese až delší doba sledování, ale z předběžných dat je jasné, že je třeba přistupovat k tomuto hodnocení kriticky. Do hry také vstupuje fakt, že metodika hodnocení FLC není jednotná, a že do hodnocení tohoto vyšetření se mohou promítat metodické problémy ve vyšetřování FLC [9]. Mnoho otázek zatím zůstává nad významem hodnocení volných lehkých řetězců a jejich poměru. Je třeba vyčkat výsledků studií a především na dlouhodobé sledování pacientů.

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, 121, p. 749–757.
2. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 134, p. 573–589.
3. **Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S. et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, 20, 9, p. 1467–1473.
4. **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, 102, 11, p. A5195.
5. **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 multiparametr flow cytometry. *Blood*, 2007, 110, 11, p. 443s A1479.
6. **Maisnar, V., Klimeš, D., Hájek, R.** RMG – Registr monoklonálních gamapatií. *Klin. Biochem. Metab.*, 17, 38, 2009, No. 2, s. 72–74.
7. **Giarin, M. M., Giaccone, L., Sorasio, R. et al.** Serum free light chain ratio, total kappa/lambda ratio, and immunofixation results are not prognostic factors after stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. *Clin. Chem.*, 2009, 55, 8, p. 1510–1516.
8. **de Larrea, C. F., Cibeira, M. T., Elena, M. et al.** Abnormal serum free light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission has strong association with the presence of oligoclonal bands: implications for stringent complete remission definition. *Blood*, 2009, 114, 24, p. 4954–4956.
9. **Vávrová, J., Maisnar, V., Tichý, M. et al.** Interlaboratory study of free monoclonal immunoglobulin light chain quantification. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2011, 49, 1, p. 89–92.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906 a granty IGA MZ ČR: NS 10387-3, NS 10406-3.

Do redakce došlo dne 15. 2. 2011.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jakub Radocha

II. interní klinika – oddělení klinické hematologie LFUK

a FNHK

Sokolská 581

50005 Hradec Králové

e-mail: radocha@fnhk.cz