

4. Kritéria pro stanovení diagnózy mnohočetného myelomu a jeho klinického stádia, kritéria dalších plazmocelulárních chorob

4.1. STANOVENÍ DIAGNÓZY

Základní charakteristikou MM nadále zůstává přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig; dříve paraprotein, M-protein) v séru, který však již není podmínkou pro stanovení diagnózy. Jeho přítomnost je totiž typická i pro relativně benigní jednotku tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS*) a novější, dále v textu popsanou jednotku monoklonální gamapatie s klinickým významem (*monoclonal gammopathy of cli-*

nical significance – MGCS), vyskytuje se ale i u dalších závažných maligních chorob: AL-amyloidózy, u B-buněčných ne Hodgkinských lymfomů (vč. Waldenströmovy makroglobulinemie a chronické B-lymfatické leukemie), a někdy i u nemaligních chorob, např. systémových onemocnění pojiva a chronických zánětlivých stavů. Vzhledem ke společnému původu plazmatických buněk u MGUS, která každé onemocnění MM předchází, bylo nutné vytvořit diagnostická kritéria, jejichž cílem je arbitrární odlišení MM od ostatních monoklonálních gamapatií.

V roce 2003 International Myeloma Working Group (*IMWG 2003*) poprvé definovala kritéria MM a současně i MGUS (tab. 4.1 a 4.2), solitárního kostního (medulárního) či mimokostního (extramedulárního) plazmocytomu (tab. 4.3 a 4.4). V roce 2014 přibyla ještě kategorie solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřeni (tab. 4.5). Tato kritéria již nejsou založena pouze na celkovém počtu plazmocytů, ale vyžadují pro stanovení příslušné diagnózy i průkaz klonality na základně kappa, resp. lambda restrikce. Základním diagnostickým kri-

Tab. 4.1. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) (IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Všechny uvedené podmínky musí být splněny:

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru je < 30 g/l.

Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).

Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a další symptomy.

Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.

Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.

Tab. 4.2. Diagnostická kritéria monoklonální gamapatie nejasného významu s lehkými řetězci (light chain MGUS) (Rajkumar, 2014).

Všechny uvedené podmínky musí být splněny:

Abnormální FLC poměr (norma 0,26–1,65) s odpovídajícím zvýšením koncentrace příslušného lehkého řetězce.

Nepřítomnost těžkého řetězce imunoglobulinu při imunofixaci.

Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).

Koncentrace monoklonálního proteinu v moči do 500 mg/24 h.

Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a další symptomy.

Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.

Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.

Tab. 4.3. Kritéria solitárního kostního (medulárního) plazmocyтому (modifikováno dle IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu solitárního kostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární ložisko, destrukce kosti solitárním ložiskem plazmatických buněk.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4.4. Kritéria solitárního mimokostního (extramedulárního) plazmocyтому (modifikováno dle IMWG, 2003; Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu solitárního mimokostního plazmocyтому musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních plazmatických buněk.

Normální kostní dřev při necíleném odběru, není přítomna infiltrace plazmatickými buňkami.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Monoklonální imunoglobulin obvykle není přítomen, zcela výjimečně přítomna nízká koncentrace.

Tab. 4.5. Kritéria solitárního plazmocyтому s minimálním postižením kostní dřevě (Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu musí být splněny všechny uvedené podmínky:

Biopticky prokázané solitární kostní nebo mimokostní ložisko plazmatických buněk.

RTG skeletu, low-dose CT, případně celotělové MR, PET/CT nebo PET/MR vyšetření nesmí prokazovat další ložiska.

Kostní dřev s infiltrací plazmatickými buňkami do 10 %.

Není přítomna dysfunkce orgánu či tkáně způsobená myelomem.

Tab 4.6. Monoklonální gamapatie s klinickým významem (MGCS): mechanismus vzniku a orgánové postižení (modifikovaná tabulka dle Stern, 2023).

Onemocnění	Postižený orgán	Mechanismus vzniku	Typ M-Ig
scleromyxoedém	kůže	neznámý	IgG
získaná „cutis laxa“	kůže	neznámý	IgG
IgM-asociovaná periferní neuropatie	nervy	autoprotilátky	IgM (anti-MAG)
nemoc chladových aglutininů	erytrocyty	autoprotilátky	IgM
sporadická pozdní nemaligní myopatie	svaly (i srdeční)	neznámý	IgM
smíšená kryoglobulinémie typu 2	vícečetné	imunokomplexy	IgM
POEMS syndrom	vícečetné	účinek cytokinů (VEGF)	∅ LC, IgA
systémová „capillary leak“ syndrom	vícečetné	neznámý	IgG/IgA
MGRS – MG s renálním postižením	ledviny	neznámý	LC, IgG
získaný von Willebrandův syndrom	koagulační systém	autoprotilátky	IgG
Schnitzlerův syndrom	kůže a kosti	neznámý	IgM

tériem pro stanovení diagnózy MM je tak podle aktuálně platných kritérií přítomnost více než 10 % klonálních myelomových plazmatických buněk v kostní dřevě

nebo histologické potvrzení plazmocyтому ve vzorku odebrané tkáně.

Na základě výsledků analýz zabývajících se přítomností cirkulujících my-

elomových buněk, které prokázaly shodnou prognózu plazmocelulární leukémie a MM s přítomností více než 2 % cirkulujících myelomových buněk, se

Tab. 4.7. Revidovaná diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (Rajkumar, 2014).

Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 10\%$ nebo biopticky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom¹ a přítomnost jedné nebo více následujících skutečností s myelomem souvisejících (*myeloma defining events – MDE*):

známky poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk, zejména:

- hyperkalcémie: koncentrace sérového Ca o $> 0,25$ mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)
- renální insuficience: snížení clearance kreatininu < 40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu > 177 μ mol/l (2 mg/dl)
- anémie: koncentrace hemoglobinu o > 20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo < 100 g/l
- kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG skeletu, CT nebo CT/PET²

jedna nebo více z následujících známek maligního procesu:

- zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 60\%$ ¹
- poměr postižených/nepostiženým volným řetězcům v séru ≥ 100 ³
- > 1 ložisko při vyšetření pomocí MR⁴

¹ klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu κ/λ restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopie kostní dřene; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a bioptickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota

² pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $< 10\%$, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřene

³ při použití stanovení pomocí metody Freelite© (The Binding Site, Birmingham, UK)

⁴ velikost ložiska musí být minimálně 5 mm

předsednictvo České myelomové skupiny rozhodlo pojem plazmocelulární leukemie již dále nepoužívat. Nemocní s více než 2 % cirkulujících myelomových buněk patří vždy prognosticky do kategorie *high risk*, respektive do kategorie s nejhorším prognostickým rizikem tzv. *ultra-high risk* (Jelínek, 2023). Původní definice plazmocelulární leukémie byla stanovena arbitrárně před téměř 50 lety (Kyle, 1974). Ani nejnovější definice z roku 2021, která posunula hranici na 5 %, neřeší situaci uspokojivě s respektem k biologii nemoci, a jde jen o úpravu arbitrární hranice mezi myelomem a plazmocelulární leukemií z 20 % na 5 % (Fernández de Larrea, 2021). Nejnovější analýzy, na kterých se v rámci validací podílela i CMG, poskytují dostatečnou vědeckou obhajobu pro zrušení arbitrárně stanovené diagnózy plazmocelulární leukemie. Upřednostněno je stanovení cirkulujících nádorových buněk, resp. nádorových plazmocytů pomocí průtokové cytometrie, jako silného prognostického parametru u MM (Bertamini, 2022; Garcés, 2020; Garcés, 2022; Jelínek 2023).

Jako nová kategorie v rámci monoklonálních gamapatií byla v roce 2018 po-

psána výše zmíněná MGCS, tj. monoklonální gamapatie s klinickým významem. Jak vyplývá z přehledné tab. 4.6, existují různé typy MGCS s rozdílnými mechanismy vzniku a s tím souvisejícím poškozením různých orgánů. V tomto případě se tak již nejedná o benigní onemocnění. Po stanovení diagnózy, což není často vzhledem k nespecifické symptomatologii vůbec snadné, je dle typu MGCS nutné zahájení často specifické léčby. Tato problematika ale již nepatří do guidelineů MM a věnují se jí publikace zaměřené konkrétně na diagnostiku a léčbu této nově popsané jednotky (Femand, 2018; Dispenzieri, 2020; Stern 2023).

4.2. STANOVENÍ DIAGNÓZY DOUTNAJÍCÍHO SMOLDERING MYELOMU (DŘÍVE ASYMPTOMATICKÉHO) A MM (DŘÍVE SYMPTOMATICKÉ FORMY ONEMOCNĚNÍ)

V roce 2014 vydala Mezinárodní myelomová pracovní skupina (IMWG) aktualizovaná kritéria pro stanovení diagnózy MM (Rajkumar, 2014). Úpravu do té doby platných kritérií z roku 2003 si vyžádaly zejména další pokroky v léčbě MM, dále

průkaz přínosu nových zobrazovacích technik u MM a snaha zabránit poškození organismu v rámci asymptomatické fáze onemocnění po identifikaci nových rizikových faktorů. V následujícím textu shrnujeme změny, ke kterým došlo, nová kritéria jsou potom přehledně uvedena v tab. 4.7.

Ke změnám došlo již v názvosloví, když symptomatický MM nahradil pojem mnohočetný myelom a asymptomatický MM se vrátil k původnímu názvu doutnající (*smoldering*) mnohočetný myelom. V rámci dosud platných CRAB kritérií bylo 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, PET/CT i MRI. V rámci sledování nemocných se *smoldering* (asymptomatickým) MM byly nově identifikovány 3 rizikové faktory, tzv. biomarkery malignity, jejichž identifikace znamená

Tab. 4.8. Revidovaná diagnostická kritéria smoldering (doutnajícího, asymptomatického) mnohočetného myelomu (Rajkumar, 2014).

Pro diagnózu je nutné splnění obou následujících kritérií:

Koncentrace monoklonálního proteinu v séru (IgG nebo IgA) ≥ 30 g/l nebo ≥ 500 mg/24 h v moči a/nebo počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni 10–60 %.

Nepřítomnost výše uvedených skutečností souvisejících s myelomem nebo amyloidóza.

Tab. 4.9. Mezinárodní prognostický index (ISS) pro mnohočetný myelom (Greipp, 2005).

Klinické stádium	Beta2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5 a současně	≥ 35
II	< 3,5 a současně nebo 3,5–5,5	< 35
III	> 5,5	

Tab. 4.10. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu (Palumbo, 2015).

R-ISS stádium	Kritéria
I	ISS stádium I a standardně riziková cytogenetika při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stádium III a současně vysoce rizikové cytogenetické změny při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

Vysoce rizikové cytogenetické změny – přítomnost del(17p) a/nebo translokace t(4;14) a/nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

Tab. 4.11. Druhá revize mezinárodního prognostického indexu (R2-ISS) MM (D'Agostino, 2022).

R2-ISS stádium	Celkové skóre
I – nízké riziko	0
II – nízké-střední riziko	0,5–1
III – vysoké-střední riziko	1,5–2,5
IV – vysoké riziko	3–5

Skórování rizikových změn:

ISS III – 1,5 bodu

ISS II, del(17p), vysoké LDH, t(4;14) – 1 bod za každou

zisk/amplifikace 1q – 0,5 bodu

pro nemocné riziko časné progresy do symptomatické formy onemocnění a jejich přítomnost tak dnes opravňuje lékaře k zahájení léčby. 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 opravě léčby nemocných s vysoce rizikovým *smoldering* MM (Mateos, 2013). Za nemocné s MM indikované k léčbě jsou proto nově považováni jedinci s infiltrační ≥ 60 % klonálními plazmatickými

buňkami v kostní dřeni, s poměrem postižených/nepostižených volných řetězců v séru ≥ 100 a více než jedním ložiskem skeletu větším než 5 mm při vyšetření pomocí MR i přes absenci kritérií CRAB. Novým diagnostickým kritériím MM byla přizpůsobena i kritéria jeho *smoldering* formy (tab. 4.8). Původní kritéria CRAB a nové biomarkery malignity jsou označovány společným pojmem myeloma defining events (MDE).

4.3. MEZINÁRODNÍ PROGNOSTICKÉ STÁŽOVACÍ SYSTÉMY MGUS, SMM A MM

V roce 2003 vešel v platnost jednoduchý prognostický systém mnohočetného myelomu ISS (*International Staging System*), využívající pouze dvou laboratorních ukazatelů, sérových koncentrací albuminu a beta₂-mikroglobulinu, stanovených v době diagnózy (Greipp, 2005). Tento systém má přes svou jednoduchost lepší prognostický význam u nemocných léčených jak konvenční léčbou, tak i novými léky či autologní transplantací krevetvorných buněk než původní složitý klasifikační systém Durieho a Salmona zavedený již v roce 1975, který se proto rozhodlo předsednictvo CMG již dále nepoužívat.

Prognostický systém ISS byl v roce 2015 rozšířen o koncentraci LDH a přítomnost rizikových cytogenetických změn na nový prognostický model R-ISS, jehož používání je nově doporučeno namísto původního modelu. Nicméně i ten pro svou jednoduchost zůstává v platnosti. Aktuálně existuje již i druhá revize (R2-ISS), která je však složitější pro klinické použití, přitom přináší jen další rizikovou genetickou změnu, kterou je delece 1q. Přehled aktuálně doporučených

prognostických kritérií u MM vč. původního modelu a jeho první i druhé revidované verze přehledně shrnují tab. 4.9, 4.10 a 4.11 (Palumbo, 2015; D'Agostino, 2022).

Prognostický systém je využíván i u pacientů s MGUS. Jeho stanovení na základě 3 použitých kritérií je velmi jednoduché, s nepochybným přínosem pro sledování jedinců s MGUS. Dovoluje nám na základě jednoduchých parametrů zvolit vhodný režim sledování dle stanoveného rizika progresu do MM, viz tab. 4.12 (Kyle, 2010).

Nejnoveji byly zavedeny dva stážovací systémy i do diagnostiky smoldering MM. Zde uvádíme jen ten jednodušší z nich, který je podle nás vhodnější pro klinické využití. Jedná se o prognostický systém založený na 3 parametrech, jejichž výše se odráží i v jeho názvu 20–20–20. Byl připraven španělskými autory a jeho výpovědní hodnota je velmi dobrá, viz tab. 4.13 (Mateos, 2020).

4.4. SPRÁVNÝ A ÚPLNÝ ZÁPIS VSTUPNÍ DIAGNÓZY MM

Správným diagnostickým výstupem je dnes např. následný vzorový zápis:

Smoldering MM IgA-kappa; ISS I, R-ISS I (event. R2-ISS I) datum dg.
= léčba není indikovaná;

nebo:

Mnohočetný myelom IgG-lambda (poškození ledvin, mnohočetná osteolytická ložiska); ISS III, R-ISS II (event. R2-ISS II) (poz. del 13, translokace neg., del 17 neg., amplifikace 1q21 neg.); 0,52 % CTC (cirkulujících plazmocytů v periferní krvi) datum dg.
= indikováno zahájení léčby.

Literatura

- Bertamini L, Oliva S, Rota-Scalabrini D, et al. High levels of circulating tumor plasma cells as a key hallmark of aggressive disease in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40:3120–3131.
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN)

Tab. 4.12. Klasifikace monoklonálních gamapatií neurčeného významu (Kyle, 2010).

nízké riziko	M-Ig < 15 g/l, typ IgG a poměr FLC v normě
nízké až střední riziko	1 podmínka nesplněna
vysoké–střední riziko	2 podmínky nesplněny
vysoké riziko	nesplněna žádná podmínka

Poznámka: ve skupině nízkého rizika je pouze 5 % riziko přechodu do obrazu maligní monoklonální gamapatie do 20 let od stanovení diagnózy MGUS, ve skupině vysokého rizika je pak výše tohoto rizika již 58 %!
FLC – volné lehké řetězce

Tab. 4.13. Riziková stratifikace smoldering MM – 20/20/20 IMWG model (Mateos, 2020).

Identifikovány 3 rizikové faktory se vztahem k progresi do 2 let od diagnózy = kvantita MIG (typu IgG nebo IgA) > 20 g/l, počet klonálních plazmytických buněk v kostní dřeni > 20 % a poměr lehkých řetězců (rFLC) > 20.

Riziko progresu	Počet faktorů	Progrese do 2 let od diagnózy
nízké	0	6,2 %
střední	1	17,9 %
vysoké	2–3	44,2 %

report within the HARMONY project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406–3418.

3. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathy of clinical significance. *Hematology* 2020. ASH Education Program:380–388.

4. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192.

5. Femand J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with clinical significance. *Blood.* 2018;132(14):1478–1485.

6. Garcés J-J, Simicek M, Vicari M, et al. Transcriptional profiling of circulating tumor cells in multiple myeloma: A new model to understand disease dissemination. *Leukemia.* 2020;34:589–603.

7. Garcés J-J, Cedena M-T, Puig N, et al. Circulating tumor cells for the staging of patients with newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40:3151–3161.

8. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–3420.

9. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, et al. More than 2% of circulating tumor plasma cells defines plasma cell leukemia-like multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1383–1392.

10. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med.* 1974;133:813–818.

11. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined signifi-

cance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24:1121–1127.

12. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369:438–447.

13. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J.* 2020;10(10):102.

14. NCCN guidelines Multiple Myeloma, version 1. 2012.

15. 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;33:2863–2869.

16. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538–e548.

17. Stern S, Chaudhuri S, Drayson M, et al. Investigation and management of the monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2023;202(4):734–744.

18. 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;121:749–757.