

OPTIMÁLNÍ DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS U NEMOCNÝCH S MM

(Guidelines pro diagnostiku a léčbu MM - CMG 2012)

V. Ščudla
3.IK-NRE Olomouc

MM - PŘEHLED VYŠETŘENÍ, KTERÉ BY MĚL PŘI PODEZŘENÍ NA MM PROVÉST PRAKTICKÝ LÉKAŘ / ODBORNÝ INTERNISTA

- SE a kompletní KO
- CP a albumin, elfo séra (*standardní gelová elektroforéza*)
- S-urea, kreatinin a elektrolyty včetně Ca
- Kvantitativní vyšetření normálních Ig v séru
- Proteinurie, ev. B-Jurie
- Konvenční radiografické vyšetření skeletu, zejména bolestivé oblasti
- V případě:
 - přítomnosti klinických příznaků
 - pozitivitu některého z klíčových laboratorních parametrů

Odeslat nemocného bezprostředně na specializované hematologické či onkologické pracoviště

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVIŠTI (1)

- ◉ **KOMPLETNÍ ALGORITMUS** vyšetření, prováděných v akreditovaných laboratořích specializovaných hematologických (*onkologických*) pracovišt', navazující na anamnézu a fyzikální vyšetření:

1) HEMATOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ

- ◉ Kompletní KO
- ◉ Základní koagulační vyšetření
 - ev. vyšetření na hyperkoagulační stav (*např. vyšší výskyt APC resistance u MM*)
 - před operačním zákrokem agregace krevních destiček

2) ZÁKLADNÍ BIOCHEMICKÁ VYŠETŘENÍ

- ◉ S-urea, kreatinin, kyselina močová, Ca (*včetně ionizované frakce*), K, Na, Cl, Ph, Bi + testy jaterního souboru včetně LDH, CRP, glykémie a cholesterol včetně jeho frakcí
- ◉ CP a albumin séra
- ◉ Kvantitativní proteinurie (*sběr moči/24 hod.*)
- ◉ Vyšetření GF (*dle vzorce MDRD, výběrově i cystatinova clearance*)

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVIŠTI (2)

3) SPECIÁLNÍ VYŠETŘENÍ BÍLKOVIN

- ◉ Standardní gelová elektroforéza, IFE séra a/nebo moče (ev. zahuštěného vzorku sběru / 24 hod.)
- ◉ **IFE** je nutná vždy při podezření na MM a negativním výsledku standardní gelové elfo
- ◉ Kvantitativní odbyt L.Ř. (BJ-B) močí (vzorek / 24 hod., nebo vztah ke koncentraci kreatininu)
- ◉ Kvantitativní hodnota polyklonálních (neizotypických) Ig v séru
- ◉ **Koncentrace VLŘ kappa a lambda v séru**, včetně indexu kappa/lambda (*Freelite TM*)
 - **povinně** u NS, oligosekretorické, B-J formy MM a podezření na BJÉ
- ◉ Viskozita plazmy
 - povinně u vysoké hladiny M-proteinu a/nebo klinicko/laboratorních projevech HVS
- ◉ Beta2-mikroglobulin séra
 - *na vysoce specializovaných pracovištích v případě nízkých hodnot Mlg doplnit HLC (HevyLite™)*

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVÍŠTI (3)

4) ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ (I)

- ⊙ Neexistence univerzálního indikačního algoritmu, který by měl charakter všeobecně platného a závazného konsenzu
 - permanentní rozšiřování vysoce sofistikovaných, ale různě dostupných ZM
 - neobyčejná různorodost projevů MKN
- a) Radiografické vyšetření axiálního skeletu (ev. + bolestivých oblastí či patologických zlomenin)
 - i v současnosti standardní screeningové vyšetření volby při podezření na MM
- b) MR páteře nebo WB-MR
 - nezbytné při negativě/nejednoznačnosti vyšetření KRS
 - zejména v případě nejasných bolestí zad
 - pouhá osteoporóza
 - iniciální fáze MM - odlišení od MGUS
 - vždy k potvrzení solitární formy plasmocytomu
 - Urgentní MR
 - podezření na kompresi míchy/míšních kořenů, zlomeninu obratle, EM propagaci (včetně epidurálního šíření)
- c) CT
 - cílené a přesné vyšetření patologických kostních lézí (citlivé odhalení změny kostní struktury)
 - navigace cílené biopsie
 - urgentní CT je alternativou při nedostupnosti/intolerance/kontraindikaci MR

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVIŠTI (4)

4) ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ (II)

d) MIBI (Tc- sestamibi)

- méně citlivá alternativa FDG-PET/CT (*lze použít při její nedostupnosti*)
- celotělová ZM, detekce větších kostních ev. i EM ložisek, hodnocení aktivity
- nutná dostatečná interpretační zkušenost

e) Standardní scintigrafie skeletu (Tc-difosfonát) je v diagnostice MKN nevhodná !

f) FDG-PET/CT

- **Vysoce senzitivní celotělová ZM**
 - informace o anatomické distribuci včetně EM a aktivitě ložiskového procesu
 - nevýhodou zkreslení předchozí/současnou chemo-imunoterapií a KS
- **Speciální situace-doplněk všech ZM**
 - negativní/nejednoznačný výsledek KRS, WB-MR, MIBI
 - podezření na EM propagaci
 - odlišení MM od MGUS - pouze negativní nález
 - hodnocení výsledku chemo-imunoterapie a radioterapie a průběhu MM
 - při nemožnosti použití jiné ZM
 - při podezření na přítomnost jiného ložiskového zánětlivého procesu či asociace s jiným nádorovým procesem
- **FDG-PET/CT není u MM prozatím zcela standardní vyšetření**
- individuální indikační přístup

g) DEXA

- **Rutinní použití DEXA u MM se pro běžnou klinickou praxi většinou nedoporučuje**
 - obtížná interpretace osteodenzitometrických nálezů
 - extenzivní zavedení BFN do léčby symptomatických forem MM

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVÍŠTI (5)

5) MORFOLOGICKÉ/HISTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ KD

- **Hodnocení roztěrového preparátu z aspirátu KD**
 - procentuální zastoupení a morfológické charakteristiky plazmocytů
 - **nevýhody:** nemožnost hodnocení typu infiltrace, zkreslující příměs periferní krve (*obvykle nižší PC% než histologie*)
- **Histologie bioptického vzorku („trepanobiopsie“)**
 - **předností:** typ infiltrace, klonalita P_b (*kappa/lambda*), přesnější kvantitativní hodnocení přítomných plazmocytů, ev. fibróza, proliferační charakteristiky, zastoupení normálních hemopoetických linií, MDS, dostatečné množství materiálu na speciální vyšetření (*FISH, M-FC aj.*)
 - **indikována vždy při podezření na MM, v hraničních situacích a nesplnění dg. kritérií MM při aspirační biopsii**

6) MULTIPARAMETRICKÁ PRŮTOKOVÁ CYTOMETRIE (M-FC)

- **Vyšetření celkového poolu plazmocytů a jejich imunofenotypizace**
 - **vyhodnocení stupně klonality a podílu normální vs. aberantní populace**
 - při diagnóze, v průběhu MM a při hodnocení výsledků léčby
 - **stále vzrůstající význam M-FC**

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVIŠTI (6)

7) CYTOGENETICKÁ A FISH ANALÝZA PLAZMOCYTŮ

- **Detekce** specifických cytogenetických a molekulárně-genetických odchylek Pb se zásadním vztahem k individuální prognóze nemoci a k individuálnímu výběru léčby
- **Základní, neopominutelné vyšetření**
 - integrální součást dg. a prognostického algoritmu všech nemocných při diagnóze MM
 - výběrově v období relapsu/progrese
- **Konvenční cytogenetická analýza - del 13**
- **FISH analýza:**
 - -t(4;14)(p16;q32); t(14;16)(q32;q23); t(14;20)(q32;q11); t(8;14)(q24;q32); del 17p13(p53); amplifikace 1q21(CKS1B); del 12p; hypodiploidie
 - -t(11;14)(q13;q32); hyperdiploidie

8) PROGNOSTICKÉ FAKTORY

- Zavedení VDT/ATKB a biologické léčby- ztráta/oslabení významu většiny standardních PF pro stratifikaci MM, výběr i intenzitu léčby:
 - (Hb, Thr, S-Ca, kreatinin, LDH a CRP, non-IgG typ, věk, PS, plazmoblastický typ, výskyt PC v cirkulaci, PC-PI(%), stádia dle D-S), i když cenná informace o pravděpodobném individuální průběhu MM u jednotlivých nemocných.
 - **V současnosti je nejvýznamnějším PF v algoritmu pro běžnou klinickou praxi výsledek cytogenetického/FISH vyšetření.**

MM - ROZSAH VYŠETŘENÍ, PROVÁDĚNÝCH NA SPECIALIZOVANÉM PRACOVIŠTI (7)

○ Iniciální algoritmus vyšetření u mnohočetného myelomu

Skríningové testy při podezření na myelom - provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem (ROTI)	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirační biopsie a histobiopsie kostní dřeně včetně imunohistochemie a průtokové cytometrie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně a zejména FISH	Krevní obraz,	Imunohistologie a multiparametrická průtoková cytometrie kostní dřeně
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina,	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace monoklonálního imunoglobulinu v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, vyšetření glomerulární filtrace, Ca, albumin	Vit.B12 a kyselina listová (v případě makrocytózy) viskozita séra, FLC
Elektroforéza séra a moče/ 24 hod.	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, B-2 mikroglobulin	LDH, CRP,	DEXA
Kvantifikace polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	Histologické vyšetření na AL amyloidózu i extramedulární masu
Rentgenový snímek bolestivé, a/nebo suspektní oblasti skeletu	Radiografické, případně i MR vyšetření skeletu	Radiografické a MR vyšetření skeletu		Celotělová MR, CT, FDG-PET/CT, ev. MIBI skeletu

- **Včasná diagnostika MM - výsledek úzké spolupráce PL / internisty ev. dalších odborností s hematologem / onkologem (viz. edukační program CMG-CRAB).**

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (1)

1) STANOVENÍ DIAGNÓZY MM

- ◉ **Nutné odlišení od ostatních MG:** AL-amyloidózy, NHL včetně MW a CLL, asociace MG se systémovými chorobami pojiva, neplazmocelulárními zhoubnými stavy, zejména ale od MGUS - „kontinuální“ přechod do MM
- ◉ **Diagnostická kritéria MM (Durie-Salmon resp. SWOG, 1975)**

Velká kritéria	Malá kritéria
1) plasmocytom (histologie tkáně)	a) v kostní dřeni 10 - 30 % plasmocytů
2) počet plasmocytů v kostní dřeni > 30 %	b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3
3) sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig): M-IgG > 35 g/l, M-IgA > 20 g/l, Nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 4g	c) přítomna osteolytická ložiska d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů IgM < 0,5 g/l IgA < 1,0 g/l IgG < 6,0 g/l

Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (2)

2) Stanovení asymptomatického a symptomatického stadia onemocnění (IMWG, 2003)

- ◉ SWOG (1975) diagnostická kritéria MM byla nahrazena v roce 2003 kritérii IMWG, zahrnující navíc vedle dg. kritérii A-MM a S-MM i kritéria MGUS, solitární formy kostního i extramedulárního plazmocyтому (SP) a PCL
- ◉ tato kritéria vyžadují vedle stanovení celkového počtu plazmocytů i *vyšetření jejich klonality (poměr kappa/lambda)*
- ◉ v případě neuspokojivého naplnění IMWG (2003) kritérií při iniciálním vyšetření („diagnóza není spolehlivě uzavřena“), je nutné obezřetné sledování ve 2-3 měsíčních intervalech

3) Odlišení MGUS a A-MM od S-MM je klíčové k rozhodnutí terapeutického postupu, tj. „neléčit“ vs. „léčit“

- ◉ A-MM nahrazuje dřívější pojmy: „indolentní“, „doutnající“, „dřímající“ MM, resp. KS I-A (dle D-S)
- ◉ IMWG (2003) dg. kritéria používají k popisu přítomnosti orgánového poškození eponymum „CRAB“

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (3)

4) Srovnání kritérií MGUS, asymptomatické a symptomatické formy MM (IMWG, 2003)

MGUS	ASYMPTOMATICKÝ MYELOM	SYMPTOMATICKÝ MYELOM
M-Ig < 30 g/l	M-Ig v séru ≥ 30 g/l a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni ≥ 10 %	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).		V kostní dřeni je přítomno ≥ 10 % klonálních plazmocytů anebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně.
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy).	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy, tj. CRAB	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak jak je definováno v tabulce „CRAB“.
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba.		Symptomatický nesekreční myelom Infiltrace dřene plazmocyty ≥ 10 % bez průkazu M-Ig, ale se známkami poškození orgánů, tj. CRAB.
Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu M-Ig.		

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (4)

5) Kritéria solitárního kostního plazmocyтому (SKP) (IMWG, 2003)

Diagnóza SKP: splnění všech podmínek
Biopticky prokázané ložisko solitární kostní destrukce ložiskem klonálních Pb
Nepřítomnost další osteolytické léze při KRS, WB-MRI a/nebo FDG-PET/CT
Normální vyšetření KD při necíleném odběru
Nepřítomnost event. orgánové dysfunkce podmíněné myelomem
Nepřítomnost, případně jen nízká koncentrace Mlg

6) Kritéria solitárního mimokostního plazmocyтому (SEMP) (IMWG, 2003)

Diagnóza SEP: splnění všech podmínek
Biopticky prokázané solitární extramedulární ložisko klonálních Pb
Normální vyšetření KD při necíleném odběru
Nepřítomnost osteolytické léze při KRS, WB-MRI nebo FDG-PET/CT
Nepřítomnost event. orgánové dysfunkce podmíněné myelomem
Nepřítomnost, případně jen nízká koncentrace Mlg

7) Kritéria PCL (IMWG, 2003)

Absolutní počet plazmocytů v obvodové krvi je $\geq 2,0 \times 10^9/l$
Přítomnost > 20% zastoupení plazmatických buněk v diferenciálním rozpočtu leukocytů v obvodové krvi
Mlg může, ale nemusí být přítomen

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (6)

9) Stanovení klinického stádia MM dle Durieho-Salmona (D-S), 1975

I. stádium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace hemoglobinu > 100 g/l koncentrace Ca < 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocyтому relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči ≤ 4 g/24 hodin.	Masa TU buněk: < 0,6 x 10 ¹² /m ²
II. stádium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stádia.	0,6 - 1,2 x 10 ¹² /m ²
III. stádium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca ≥ 3 mmol/l >3 osteolytická ložiska (?) vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b) M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení lehkých řetězců moče > 4g za 24 hodiny.	> 1,2 x 10 ¹² /m ²
Subklasifikace: A - kreatinin < 2 mg/ml (≤177 μmol/l) B - renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin ≥ 2 mg/ml (≥177 μmol/l)		

- ◉ stále dobře použitelný stratifikační systém vyjadřující rozsah nádorové masy/pokročilost nemoci, zatímco subklasifikace A-B vypovídá pouze o poškození renální funkce
- ◉ **umožňuje dodržení stratifikační „kontinuity“ a tím i srovnání s předchozími soubory**
- ◉ v období VDT/ATKB a chemo-imunoterapie jen omezený prognostický význam

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (7)

10) Mezinárodní stážovací (prognostický) index (ISI/IPI, P. Greipp, 2005)

Klinické stadium	Beta ₂ -mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
1	< 3,5	≥ 35
2	< 3,5	< 35
	nebo 3,5 - 5,5	a albumin ≥ 35
3	> 5,5	-

- ⊙ **ISS/IPI** - systém sestavený v období chemoterapie a VDT/ATKB, v současnosti dominantní i když v období chemo-imunoterapie zřejmě „neoptimální“

MM - KRITÉRIA DIAGNÓZY A JEHO KLINICKÉHO STÁDIA (8)

© Návrh příkladů správného zápisu iniciální diagnózy MGUS a MM:

- a) MGUS IgG-kappa, „low“; „low-intermediate“;
„high-intermediate“; „high-risk“
- b) Asymptomatický MM IgA-kappa; st. I-A (D-S), st. 1 (ISS)
- c) Symptomatický MM B-J kappa; st. III-B (D-S), st. 2 (ISS) s
výrazným polyostotickým postižením skeletu, kompresivní
frakturou Th 12 s extramedulární propagací a kompresí
míšni, s hyperkalcemií, renální insuficiencí, HVS a s
iniciální leukemizací procesu, z cytogenetického hlediska
„high risk“, del(13), t(4;14), del(17p13).

ZÁVĚR

**PŘEDLOŽENÝ DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS
VYPADÁ PRO LÉKAŘE VELMI JEDNODUŠE,
PRO NEMOCNÉ JE ALE DOSTI ZATĚŽUJÍCÍ**

- výsledek dlouhodobé „osvětové aktivity“ CMG
- zcela srovnatelný s GUIDELINES:
 - *BCSH and UKMF, 2011*
 - *ESMO, 2008*
 - *mSMART, 2009*
 - *NCCN, 2011*
 - *IMWG, 2009*

DĚKUJI ZA POZORNOST