

Трудности в оценке гематологического ответа у больных множественной миеломой с диализзависимой почечной недостаточностью

И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева, Н.П. Соболева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: определить содержание свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке у больных множественной миеломой (ММ) с диализзависимой почечной недостаточностью (ПН), у которых количество белка Бенс-Джонса (ВJ) в моче соответствовало критериям гематологического ответа.

Материалы и методы. В исследование включено 13 больных ММ с диализзависимой ПН (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин), у которых после проведенной противомиеломной терапии содержание белка ВJ в моче составило <200 мг/сут (в том числе у 11 пациентов <100 мг/сут).

Результаты. Медиана концентрации моноклональных СЛЦ в сыворотке составила 608,7 (298–8380) мг/л. Таким образом, при следовом количестве белка ВJ в моче количество СЛЦ сыворотки различалось в 28 раз при одинаковой степени тяжести ПН. У больных с олигурией содержание моноклональных СЛЦ сыворотки было существенно выше, чем при нормальной водовыделительной функции почек (1109 и 307 мг/л соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Низкое количество белка ВJ в моче у больных ММ с диализзависимой ПН может сочетаться с высокой концентрацией моноклональных СЛЦ в сыворотке. Поэтому исследование СЛЦ необходимо для мониторинга ММ у этой группы пациентов. Представляется важным разработка уточняющих критериев гематологического ответа у больных ММ с диализзависимой ПН.

Ключевые слова: множественная миелома, диализзависимая почечная недостаточность, свободные легкие цепи, гематологический ответ.

Для цитирования: Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. Трудности в оценке гематологического ответа у больных множественной миеломой с диализзависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 70–74. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000215

Difficulties evaluating hematological response in patients with multiple myeloma and dialysis-dependent renal impairment

I.G. Rekhtina, L.P. Mendeleeva, N.P. Soboleva

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Aim: to determine serum free light chains (FLC) level by patients with multiple myeloma (MM) and dialysis-dependent renal impairment in which the amount Bence Jones (BJ) protein in the urine met the criteria of hematological response.

Patients and methods: This study included 13 MM with dialysis-dependent renal impairment patients (estimated glomerular filtration rate < 10 ml/min), whose urine BJ protein content was less than 200 mg/day after antimyeloma therapy (including 11 patients whose urine BJ protein content was less than 100 mg/day).

Results. The median serum concentration of monoclonal FLC was 608.7 (298–8380) mg/l. Thus, with trace amounts BJ protein in the urine serum content monoclonal FLC varied 28 times with the same degree of severity of renal failure. In patients with oliguria serum SLC content was significantly higher than in normal diuresis (1109 and 307 mg/L; $p < 0.05$).

Conclusion. Low amount of BJ protein in urine of patients with MM and dialysis-dependent renal impairment can be combined with high concentration of monoclonal FLC in serum. Therefore, the study of FLC in serum is necessary for monitoring MM in this group of patients. It is important to develop clarifying criteria of hematological response in patients with MM and dialysis-dependent renal impairment.

Keywords: multiple myeloma, serum free light chain level, dialysis-dependent renal impairment, hematological response.

For citation: Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Soboleva N.P. Difficulties evaluating hematological response in patients with multiple myeloma and dialysis-dependent renal impairment. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 70–74. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000215

ВJ – белок Бенс-Джонса
ММ – множественная миелома
ПН – почечная недостаточность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ – свободные легкие цепи

Моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ) — независимый опухолевый маркер множественной миеломы (ММ) и основной фактор, вызывающий повреждение почек. Согласно существующим рекомендациям, определение СЛЦ в сыворотке в период диагностики ММ и при последующем мониторинге показано, если содержание белка Бенс-Джонса (ВJ) в моче составляет менее 200 мг/сут. В остальных случаях динамику оценивают по количеству белка ВJ в моче, определяемого методом электрофореза и иммунофиксации [1].

Почечная недостаточность (ПН) влияет на метаболизм СЛЦ. Конкордантные изменения концентрации СЛЦ в сыворотке и в моче прослеживаются до развития ПН. По мере снижения функции почек отмечается дискордантность, т.е. количество белка ВJ в моче уменьшается при значительном накоплении его в сыворотке [2]. Соответственно, оценка гематологического ответа по содержанию белка ВJ в моче у больных ММ с тяжелой ПН может привести к ошибочному заключению о достижении глубокого гематологического ответа.

Таблица 1. Количество белка ВJ в сыворотке и моче до и после противомиеломной терапии

№ п/п	До лечения			После лечения				
	Белок ВJ в сыворотке методом электрофореза/иммунофиксации, г/л	Белок ВJ в сыворотке методом Freelite, мг/л	Белок ВJ в моче методом электрофореза/иммунофиксации	Белок ВJ в сыворотке методом электрофореза/иммунофиксации	Белок ВJ в сыворотке методом Freelite, мг/л	к/λ соотношение	Белок ВJ в моче методом электрофореза/иммунофиксации	Суточный диурез
1	4,7	33 000	2,5 г/л	0	608	3,45	Следы	<1 л
2	4	69 500	4,13 г/л	0	7 400	78,6	Следы	<1 л
3	Следы	43 200	0,26 г/л	0	818	83,6	Следы	<1 л
4	5,7	32 250	1,21 г/л	0	8 350	1292	0,12 г/л	<1 л
5	3,1	43 200	0,26 г/л	0	1 400	9,6	Следы	<1 л
6	2	10 900	1,13 г/л	0	520	6,94	Следы	<1 л
7	0	Не определяли	0,71 г/л	0	307	8,2	0,02 г/л; 0,11 г/сут	Норма
8	0	Не определяли	1,5 г/л; 2,3 г/сут	0	298	14,6	Следы	Норма
9	6,4	Не определяли	1,47 г/л; 2,3 г/сут	0	603	17	Следы	Норма
10	4,1	Не определяли	1,27 г/л	0	1 543	0,03	Следы	<1 л
11	0	Не определяли	2,1 г/л; 5,4 г/сут	0	588	0,12	0,07 г/л	<1 л
12	0	2 975	0,44 г/л; 0,8 г/сут	0	131	0,38	Следы	Норма
13	Следы	7 550	0,48 г/л; 0,7 г/сут	0	508	0,03	0,07 г/л; 0,07 г/сут	Норма

Примечание. У больных с олигурией указана только концентрация белка ВJ в моче.

Цель исследования: определить содержание СЛЦ в сыворотке у больных ММ с диализзависимой ПН при достижении гематологического ответа, определяемого на основании утвержденных критериев.

Материалы и методы

В исследование включено 13 больных ММ с диализзависимой ПН при соответствии следующим критериям: до начала терапии ММ количество белка ВJ, измеряемое методом электрофореза и иммунофиксации в сыворотке и в моче, более 200 г/сут; снижение в процессе терапии количества белка ВJ в моче до неизмеряемого уровня (менее 200 мг/сут) при отсутствии белка ВJ в сыворотке, измеряемого методом электрофореза и иммунофиксации.

Все пациенты находились на программном гемодиализе [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <10 мл/мин по MDRD формуле]. У 9 пациентов отмечалась секреция моноклональных легких цепей κ-типа, у 4 – λ-типа. При уста-

новлении диагноза и в процессе терапии выполнялось стандартное иммунохимическое исследование, включавшее электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки и мочи. При достижении гематологического ответа, т.е. при количестве белка ВJ в моче <200 мг/сут, выполнялось дополнительное определение содержания СЛЦ сыворотки методом нефелометрии (Freelite® The Binding Site Ltd., Birmingham, UK).

Для оценки значений СЛЦ после противомиеломной терапии выполняли расчеты, позволяющие разделить повышенные СЛЦ за счет ПН и за счет опухолевой секреции. При этом исходили из положения, что при ПН нарушается экскреция обоих типов легких цепей (вовлеченных и невовлеченных) и нормальный диапазон соотношения к/λ СЛЦ для ПН составляет 0,37–3,1. Для расчета количества СЛЦ, обусловленных только опухолевой секрецией, применяли следующий алгоритм.

1. Определение количества СЛЦ, которое должно быть в норме (или при строгой полной ремиссии ММ) при данной степени ПН: количество невовлеченных СЛЦ умножить на 3,1 (коэффициент соотношения СЛЦ, максимально допустимый для ПН).

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна – д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе и инновациям, зав. отд. высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» ГИЦ Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4966-8146

Соболева Наталья Павловна – врач клинической лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-1903-2446

Контактная информация:

Рехтина Ирина Германовна – д.м.н., зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, тел.: +7(916)813-97-59, +7(495)612-49-66; e-mail: rekhina.i@blood.ru; ORCID: 0000-0001-5440-4340

Таблица 2. Расчетное количество опухолевых СЛЦ сыворотки у больных ММ с диализзависимой ПН

Номер пациента	После лечения				
	Содержание невовлеченных СЛЦ сыворотки, мг/л	Содержание вовлеченных СЛЦ сыворотки, мг/л	Отношение вовлеченных СЛЦ к невовлеченным	Расчетное содержание вовлеченных СЛЦ, мг/л	Расчетное содержание опухолевых СЛЦ, мг/л
1	λ 176	κ 608	3,45	546	62
2	λ 94	κ 7400	78,6	292	7108
3	λ 10	κ 818	83,6	31	787
4	λ 6,5	κ 8350	1292	20	8330
5	λ 145	κ 1400	9,6	450	950
6	λ 75	κ 520	6,94	233	287
7	λ 37	κ 307	8,2	116	191
8	λ 20	κ 298	14,6	62	236
9	λ 36	κ 603	17	111	491
10	κ 46	λ 1543	34	143	1400
11	κ 71	λ 588	8,2	220	368
12	κ 50	λ 131	2,62	155	0
13	κ 15	λ 508	34	47	461

2. Определение количества СЛЦ, которое обусловлено остаточным опухолевым клоном: из количества моноклональных (т.е. вовлеченных) СЛЦ вычитают вычисленное в п.1 значение.

Результаты

Показатели содержания белка ВJ в сыворотке и моче на основании электрофореза/иммунофиксации и метода FreeLite до и после противомиеломной терапии представлены в табл. 1.

У 9 пациентов до лечения в сыворотке определялся М-градиент, образованный белком ВJ, от следового количества до 6,4 г/л. Содержание моноклональных СЛЦ в сыворотке у этих пациентов было намного выше (от 7,55 до 69,5 г/л) и не соответствовало значениям М-градиента. Медиана содержания белка ВJ в моче до начала терапии составила 1,41 (0,26 – 4,13) г/л.

После противомиеломной терапии у всех включенных в анализ пациентов содержание белка ВJ в моче соответствовало критериям гематологического ответа, т.е. было <200 мг/сут. У 11 больных количество белка ВJ в моче <100 мг/сут могло быть расценено как достижение очень хорошей частичной ремиссии. При этом соотношение к/λ СЛЦ соответствовало норме только у одного пациента (пациент №12). У остальных больных при резком нарушении соотношения κ/λ медиана концентрации СЛЦ в сыворотке составила 605,5 (298–8350) мг/л. У больных с олигурией содержание СЛЦ сыворотки было существенно выше, чем при нормальной водовыделительной функции почек (1109 и 307 мг/л соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, при следовом количестве белка ВJ в моче количество СЛЦ сыворотки различалось в 28 раз при одинаковой степени тяжести ПН (СКФ <10 мл/мин). Эти данные отчетливо свидетельствуют, что содержание белка ВJ в моче не отражает его содержание в сыворотке и сомнительно в оценке гематологического ответа при диализзависимой ПН.

Клиническое наблюдение

У пациента в дебюте ММ развилось тяжелое острое почечное повреждение (креатинин сыворотки 1200 мкмоль/л), в связи с чем начат программный гемодиализ. Суточный ди-

урез составил 400 мл. При иммунохимическом исследовании методами электрофореза и иммунофиксации в сыворотке выявлен парапротеин Gκ 9 г/л, белок ВJκ 10 г/л, в моче белок ВJκ 4,13 г/л (1,65 г/сут). После 6 курсов терапии, включающей бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон, парапротеин Gκ снизился до следовых значений, белок ВJκ в сыворотке не определялся, в моче белок ВJκ выявлен в следовом количестве (метод электрофореза и иммунофиксации). Почечного ответа не достигнуто (сохранялась олигурия, креатинин сыворотки 900 мкмоль/л), поэтому продолжили программный гемодиализ. Таким образом, на основании единых критериев гематологического ответа у больного констатирована очень хорошая частичная ремиссия (парапротеин Gκ в сыворотке и белок ВJκ в моче в следовых количествах, определяемых только методом иммунофиксации) [3]. Однако оказалось, что количество моноклональных СЛЦ сыворотки составило 7400 мг/л, соотношение κ/λ СЛЦ – 79.

Исключить влияние ПН и определить количество СЛЦ, обусловленное только опухолевой секрецией, можно с помощью несложных расчетов. При этом исходили из положения, что при ПН нарушается экскреция обоих типов легких цепей (вовлеченных и невовлеченных) и нормальный диапазон соотношения κ/λ СЛЦ для ПН составляет 0,37–3,1.

Пример расчета количества СЛЦ, обусловленных только опухолевым клоном

У пациента №1 после лечения методом FreeLite в сыворотке определены СЛЦλ 176 мг/л, СЛЦκ 608 мг/л, т.е. СЛЦλ – это невовлеченные СЛЦ, и их повышение обусловлено только ПН. СЛЦκ – это вовлеченные СЛЦ, и их повышение обусловлено как ПН, так и ММ.

1. Рассчитываем СЛЦκ, которые соответствуют данной степени ПН и должны были бы быть у пациента при достижении строгой полной ремиссии ММ.

Для этого количество невовлеченных легких цепей следует умножить на максимальный для ПН коэффициент, т.е. 3,1. Следовательно, в приведенном выше примере СЛЦκ у данного пациента при отсутствии ММ должны составлять не более $176 \times 3,1 = 546$ мг/л.

2. Рассчитываем количество СЛЦκ, обусловленное остаточным опухолевым клоном. Из общего количества СЛЦκ

вычитают вычисленное значение, обусловленное ПН. В приведенном выше примере содержание СЛЦк за счет опухолевого клона составляет 608–546=63 мг/л.

Скорректированные с учетом ПН значения СЛЦ представлены в **табл. 2**. Как видно из данных **табл. 2**, при сходных значениях СЛЦ (у пациентов №1 и №6: 608 и 520 мг/л) количество опухолевых СЛЦ оказалось совершенно разным: 62 и 287 мг/л соответственно. Следовательно, у пациента №1 противоопухолевый ответ был глубже.

Обсуждение

Метод Freelite имеет технические ограничения в определении большого количества СЛЦ, которые выявляются при электрофорезе и иммунофиксации как М-градиент за счет белка ВJ. В этих случаях результаты теста Freelite являются некорректными, и, соответственно, эти значения нельзя использовать в качестве исходной точки для последующей оценки гематологического ответа. Таким образом, для определения содержания белка ВJ в сыворотке целесообразно сначала применять электрофорез и лишь при отсутствии М-градиента выполнять тест Freelite.

При диализзависимой ПН определение содержания белка ВJ в моче оказалось малоинформативным для оценки гематологического ответа. При минимальном количестве белка ВJ в моче (менее 200 мг/сут) содержание СЛЦ сыворотки различалось в 28 раз, максимально составляя 8350 мг/л.

Приведенный выше клинический пример наглядно демонстрирует ошибочность оценки гематологического ответа по количеству белка ВJ в моче. Однако согласно существующим рекомендациям, показаний к определению СЛЦ сыворотки у данного пациента не было, так как исходное количество белка ВJ в моче (4,13 г/л) было измеряемо стандартными методами (электрофорезом и иммунофиксацией). При этом оказалось, что количество моноклональных СЛЦ составляет 7400 мг/л и является вероятной причиной отсутствия почечного ответа у данного пациента и показанием к интенсификации терапии.

Повышенное содержание СЛЦ в сыворотке у больных ММ с диализзависимой ПН обусловлено двумя причинами: тяжелым нарушением функции почек и секрецией опухолевыми клетками. Мы представили вариант расчета, позволяющий определить количество только моноклональных СЛЦ, нивелировав влияние ПН. Оказалось, что при сходных значениях СЛЦ величина остаточного опухолевого клона может существенно различаться.

Другим параметром, отражающим величину опухолевого клона, является соотношение СЛЦ. Нормальное отношение вовлеченных к невовлеченным СЛЦ было в норме лишь у одного пациента. В остальных случаях оно варьировало от 3,45 до 83,5. При этом остается неясным, какие значения опухолевых СЛЦ сыворотки или какие показатели отношения вовлеченных СЛЦ к невовлеченным следует считать гематологическим ответом.

Согласно современным представлениям, количество моноклональных СЛЦ более 500–1500 мг/л у больных ММ

с ПН – критерий миеломной нефропатии и фактор высокого риска формирования тубулоинтерстициальной патологии [4]. Соответственно, для улучшения функции почек следует стремиться снизить содержание СЛЦ сыворотки до значений <500 мг/л. В нашем исследовании у 5 пациентов количество опухолевых СЛЦ превышало 500 мг/л. Столь высокая концентрация опухолевых СЛЦ может поддерживать повреждение почек, что никак нельзя признать гематологическим ответом и, вероятно, необходима интенсификация терапии.

В современных международных рекомендациях по мониторингу ММ нет указаний по обязательному определению СЛЦ для оценки гематологического ответа у больных с тяжелым нарушением функции почек [4, 5]. Поэтому можно ошибочно диагностировать глубокий гематологический ответ, не обнаружив при этом высокого содержания СЛЦ в сыворотке. Не разработаны также критерии оценки гематологического ответа по содержанию СЛЦ или их соотношению. Предлагаемые критерии, основанные на процентном снижении СЛЦ в процессе терапии, не могут быть использованы ввиду отсутствия исходных значений (из-за технической ограниченности метода Freelite по измерению большого количества СЛЦ). Согласно установленным критериям, можно лишь с уверенностью диагностировать строгую полную ремиссию, при которой предполагается нормальное соотношение СЛЦ в пределах установленного для ПН диапазона (0,37–3,1). Вероятно, разработанные впоследствии критерии должны быть основаны на соотношении СЛЦ или количестве опухолевых СЛЦ.

Заключение

Таким образом, количество белка ВJ в сыворотке и в моче следует измерять с помощью электрофореза, и лишь при отсутствии М-градиента или его следовом значении применять метод Freelite для определения содержания СЛЦ в сыворотке. У больных ММ с диализзависимой ПН оценка гематологического ответа по количеству белка ВJ в моче может быть ошибочна. У этих больных для оценки эффективности терапии и дальнейшего мониторинга заболевания необходимо исследование сыворотки на содержание СЛЦ методом Freelite. Критерии гематологического ответа у больных ММ с диализзависимой ПН требуют уточнения и должны включать показатели соотношения СЛЦ или абсолютное содержание опухолевых СЛЦ.

Примечание. Проблема обсуждалась с экспертами-членами международной рабочей группы по ММ. Подтверждена необходимость внесения в международные рекомендации дополнения в виде определения СЛЦ сыворотки у больных с тяжелым нарушением функции почек с целью корректного мониторинга ММ. Также обсуждался вопрос о трудностях оценки степени гематологического ответа у этих пациентов и необходимости разработки специальных критериев.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BGM. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2008;1-10. doi: 10.1038/leu.2008.307
2. Bradwell AR. Serum free light chain analysis plus hevyLite. 7th ed. UK (Birmingham): The Binding Site Group, 2015.

3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccardo M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-46. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
4. Dimopoulos M, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, Goldschmidt H, Joshua D, Orłowski R, Powles R, Verderet L, Einsele H, Palumbo A, Cavo M, Richardson P, Moreau P, San Miguel J, Rajkumar S, Durie B, Terpos E. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34:1544-57. doi: 10.1200/JCO.2015.65
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096

Поступила 23.01.2019