

## 2. ROZPOZNANIE SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO I KLASYFIKACJA DYSKRAZJI PLAZMOCYTOWYCH

### KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE SZPICZAKA OBJAWOWEGO

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocyto-owego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocy-  
tów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub  
badania immunohistochemicznego trepanobiopsji,  
bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmo-  
cyto-owego. Ocena klonalności polega na wykazaniu  
zaburzonej proporcji plazmocy-  
tów kappa dodatnich do plazmocy-  
tów lambda dodatnich na podstawie  
badania immunohistochemicznego trepanobiopsji.  
Cytometria nie jest preferowaną metodą określan-  
ia odsetka plazmocy-  
tów, a jedynie oceny ich klonalno-  
ści poprzez określenie stosunku kappa/lambda oraz  
aberrantnego fenotypu plazmocy-  
tów szpiczakowych. Biopsja aspiracyjna z oceną cytologiczną jest bada-  
niem pomocniczym i nie może stanowić podstawy  
rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji

w ocenie odsetka plazmocy-  
tów między trepanobiop-  
sją, a rozmazem szpiku za wartość wiążącą uznaje się  
wartość wyższą.

Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbęd-  
na do rozpoznania szpiczaka plazmocyto-owego, przy-  
czym zachować należy określenia: szpiczak wydziela-  
jący i niewydzielający.

Definicja uszkodzenia narządowego związanego ze szpi-  
czakiem plazmocyto-owym (SLiM CRAB), która uległa  
modyfikacji przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds  
Szpiczaka została przedstawiona w tabeli 2.1. Szpicza-  
ka plazmocyto-owego rozpoznaje się w przypadku stwier-  
dzenia obecności, co najmniej jednego z wymienionych  
objawów, który jest skutkiem klonalnego rozrostu pla-  
zmocy-  
tów i tym samym nie może być tłumaczony innym  
zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.

**Tabela 2.1.** Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocyto-owym (SLiM CRAB)

C (Calcium – wapń)	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0.25mmol/l (>1mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2.75mmol/l (>11mg/dl)
R (Renal Insufficiency – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy >177μmol/l (>2mg/dl) lub klirens kreatyniny <40ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (Anemia–niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10g/dl
B (Bones – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (Sixty – 60)	Odsetek klonalnych plazmocy- tów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (Light Chains – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. involved) wynosi co najmniej 100mg/l
M (Magnetic Resonanse – tomografia rezonansu magnetycznego)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5mm każdy

### Panel: Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma

#### Definition of multiple myeloma

Clonal bone marrow plasma cells  $\geq 10\%$  or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma\* and any one or more of the following myeloma defining events:

- Myeloma defining events:
  - Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
    - Hypercalcaemia: serum calcium  $>0.25$  mmol/L ( $>1$  mg/dL) higher than the upper limit of normal or  $>2.75$  mmol/L ( $>11$  mg/dL)
    - Renal insufficiency: creatinine clearance  $<40$  mL per min† or serum creatinine  $>177$   $\mu$ mol/L ( $>2$  mg/dL)
    - Anaemia: haemoglobin value of  $>20$  g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value  $<100$  g/L
    - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT‡
  - Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
    - Clonal bone marrow plasma cell percentage\*  $\geq 60\%$
    - Involved:uninvolved serum free light chain ratio  $\geq 100$
    - $>1$  focal lesions on MRI studies¶

#### Definition of smouldering multiple myeloma

Both criteria must be met:

- Serum monoclonal protein (IgG or IgA)  $\geq 30$  g/L or urinary monoclonal protein  $\geq 500$  mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60%
- Absence of myeloma defining events or amyloidosis

PET-CT =  $^{18}$ F-fluorodeoxyglucose PET with CT. \*Clonality should be established by showing  $\kappa/\lambda$ -light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma cell percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of a disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used. †Measured or estimated by validated equations. ‡If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement. §These values are based on the serum FreeLite assay (The Binding Site Group, Birmingham, UK). The involved free light chain must be  $\geq 100$  mg/L. ¶Each focal lesion must be 5 mm or more in size.

myeloma diagnosed at the Mayo Clinic between January, 1996, and June, 2010.<sup>45</sup> Only 21 (3%) patients had a BMPC of 60% or greater, and 95% of these patients progressed to multiple myeloma within 2 years of diagnosis (median time to progression 7.0 months [95% CI 1.0–12.9]). These studies showed that extreme plasmacytosis was uncommon in smouldering multiple myeloma, because at that level of plasmacytosis, CRAB features—especially anaemia—almost always occur, which results in a diagnosis of multiple myeloma. The investigators recommended that in view of the clinical course noted, patients with 60% or greater plasma cell involvement on marrow examination should be regarded as having multiple myeloma requiring therapy irrespective of the presence or absence of CRAB features. This finding was subsequently validated in an investigation of 96 patients with smouldering multiple myeloma by Kastritis and colleagues from the Greek Myeloma Group, who showed that BMPC of 60% or greater was associated with a high risk of progression

(5%) of 121 patients with smouldering multiple myeloma in a third study were reported 60% or greater, and all progressed to multiple myeloma within 2 years.<sup>58</sup>

BMPC estimation for diagnosis is by conventional bone marrow aspirate examination. BMPC estimation should not be the proportion of plasma cells reported by flow cytometry, as these studies are ongoing to determine whether enumeration is feasible.<sup>59</sup> If a discrepancy exists between BMPC estimation in the biopsy sample and the aspirate, the higher of the two values should be used.<sup>60</sup>

**Serum free light chain ratio of 100 or greater**  
The free light chain (FLC) assay is a nephelometric assay that identifies and measures the levels of light immunoglobulin chains that circulate in the serum.<sup>61–63</sup> The normal  $\kappa/\lambda$  is 0.26–1.65. In clonal plasma cell disease, the production of one FLC type (the clonal FLC) is referred to as the involved light chain) often results in an abnormal FLC ratio.<sup>64</sup> About a third of patients with MGUS, 70% of patients with smouldering multiple myeloma, and more than 90% of patients with multiple myeloma have altered FLC ratios that reflect the production of a clonal FLC by the proliferating plasma cell population.<sup>27,44,65,66</sup> The presence of an abnormal FLC ratio, and the extent to which the FLC ratio is abnormal, predict risk of progression to multiple myeloma, amyloid light-chain (AL) amyloidosis, and solitary plasmacytoma.<sup>27,44,67</sup>

Dispenzieri and colleagues<sup>44</sup> reported that patients with smouldering multiple myeloma, an uninvolved FLC ratio of 8 or more is associated with about a 40% risk of progression within 2 years from diagnosis. Subsequently, Larsen and colleagues<sup>45</sup> studied 586 patients with smouldering multiple myeloma to determine the threshold at which the risk of progression to multiple myeloma or related malignant disease was associated with an 80% probability of progression within 2 years. A serum involved to uninvolved FLC ratio of at least 100 was noted in 90 (15%) patients in the cohort; the involved FLC level was high in the normal range in all. The risk of progression to multiple myeloma within the first 2 years in patients with an FLC ratio of at least 100 was 72%; the risk of progression to multiple myeloma or AL amyloidosis in 2 years was 27%. The risk of progression to multiple myeloma or AL amyloidosis for patients with an FLC ratio of at least 100 and an involved FLC level at least 1000 mg/L was 27% at 2 years, and 93% at 3 years. Taking an abnormal FLC ratio into account improved positive predictive value of the FLC assay, but lowered sensitivity. The risk of progression to multiple myeloma or AL amyloidosis was 27% of patients with a FLC ratio of at least 100 and a serum involved FLC level at least 1000 mg/L, compared with 27% of patients with a FLC ratio of at least 100 and a serum involved FLC level at least 1000 mg/L.