

Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики

Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова nata_sk78@mail.ru

Введение. Прогноз при множественной миеломе (ММ) значительно отличается в зависимости от биологических характеристик опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного. Поэтому поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является актуальным для эффективного ведения пациентов с данным заболеванием.

Цель исследования – оценка прогностического значения исследования сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов к и λ и их соотношения κ/λ в сыворотке крови пациентов с впервые диагностированной ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Обследованы 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (134 мужчины и 235 женщин), госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет. Все пациенты получали индукционные курсы химиотерапии на основе бортезомиба. Группу контроля составили 56 условно здоровых лиц (34 женщины (60,7 %) и 22 (39,3 %) мужчины) с медианой возраста 62 (40–68) года. Концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания).

Результаты. Установлено, что у больных ММ концентрации сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ статистически значимо выше по сравнению с таковыми в группе контроля и различались в зависимости от типа ММ ($p < 0,001$). Диагностическая чувствительность количественного определения СЛЦ и их соотношения при ММ составила 98,64 % против 94,04 % при стандартном иммунохимическом исследовании. Значения соотношения СЛЦ κ/λ $< 0,04$ или > 65 , а также концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ $\geq 493,2$ мг/л), коррелируют с известными факторами неблагоприятного прогноза при ММ (с высокой концентрацией β2-микроглобулина ($> 3,5$ мг/л) ($r = 0,461$; $p < 0,001$), плазмочелочной инфильтрацией костного мозга > 60 % ($r = 0,420$; $p < 0,001$), почечной недостаточностью (уровень креатинина > 177 мкмоль/л) ($r = 0,380$; $p = 0,002$), а также с высокой активностью лактатдегидрогеназы (> 450 Ед/л) ($r = 0,520$; $p < 0,001$) и ассоциируются с неблагоприятным исходом. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ $< 0,04$ или > 65 составила 49 мес против 76 мес в группе больных с соотношением СЛЦ κ/λ $0,04–65$ (log-rank $p = 0,012$).

Заключение. Определение уровня свободных СЛЦ в сыворотке крови больных ММ может быть использовано для оценки прогноза их выживаемости. Значение соотношения СЛЦ κ/λ $< 0,04$ или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может применяться для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, диагностика, прогноз, общая выживаемость

Для цитирования: Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики. Онкогематология 2020;15(3):38–50.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-38-50



The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice

N. V. Skvortsova, I. B. Kovynev, K. V. Halzov, T. I. Pospelova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia

Background. The prognosis of patients with multiple myeloma (MM) is significantly different depending on the biological characteristics of the tumor substrate, the microenvironment of the bone marrow, as well as factors associated with the patient's body. Therefore, the search for new reliable and easily identifiable prognostic markers is relevant for the effective management of patients with this disease.

The objective of the study was to assess the prognostic value of the study of serum free light chains (FLC) of immunoglobulins κ and λ and their ratio κ/λ FLC in the blood serum of patients with newly diagnosed MM in real clinical practice.

Materials and methods. 369 patients with first diagnosed MM (134 men and 235 women) were examined who were hospitalized in the hematology department of the City Clinical Hospital No. 2 Novosibirsk in the period since January 2012 to December 2017. The median age of the patients was 67 (32–82) years. All patients received induction courses of chemotherapy based on bortezomib. The control group consisted of 56 conditionally healthy individuals: 34 women (60.7 %) and 22 (39.3 %) men with a median age of 62 (40–68) years. The concentration of FLC- κ and FLC- λ (mg/L) in blood serum was determined by immunoturbidimetric method on a Hitachi 911 automated biochemical analyzer using the Freelite Human Lambda and Freelite Human Kappa reagent kits (Binding Site, Great Britain).

Results. It was found that in patients with MM, the concentration of serum FLC- κ or FLC- λ was statistically significantly higher compared to the control group and varied depending on the type of MM ($p < 0.001$). The diagnostic sensitivity of the quantitative determination of FLC and their ratio for MM was 98.64 %, compared with 94.04 % in a standard immunochemical study. The values of the ratio κ/λ FLC < 0.04 or > 65 , as well as the concentration of FLC- κ and FLC- λ are higher than the median obtained in the whole group (FLC- $\kappa \geq 702$ mg/L and FLC- $\lambda \geq 493.2$ mg/L), correlate with known factors of poor prognosis for MM (with a high concentration of $\beta 2$ -microglobulin (> 3.5 mg/L) ($r = 0.461$; $p < 0.001$), plasma cell bone marrow infiltration > 60 % ($r = 0.420$; $p < 0.001$), renal failure (creatinine > 177 $\mu\text{mol/L}$) ($r = 0.380$; $p = 0.002$), and also with high lactate dehydrogenase activity (> 450 U/L) ($r = 0.520$; $p < 0.001$) and is associated with poor outcomes. The median overall survival in the group of patients with κ/λ FLC < 0.04 or > 65 was 49 months compared to 76 months in the group with κ/λ FLC 0.04–65 (log-rank $p = 0.012$).

Conclusion. The determination of free FLC in the blood serum of patients with MM can be used to assess the prognosis of their survival. The value of the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 allows us to divide patients with MM into risk groups with significantly different outcomes and can be used to identify patients at high risk who need more aggressive therapy and more detailed monitoring of the response.

Key words: multiple myeloma, free light chains of immunoglobulins, diagnosis, prognosis, overall survival

For citation: Skvortsova N. V., Kovynev I. B., Halzov K. V., Pospelova T. I. The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):38–50. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) — гетерогенное заболевание, естественное течение которого может быть как доброкачественным с медленным нарастанием симптомов заболевания в течение многих лет, что наблюдается примерно у 15 % пациентов, так и быстро прогрессирующим с продолжительностью жизни менее 2 лет — у 20 % больных [1, 2]. Прогноз при ММ значительно различается в зависимости от биологических характеристик опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного. Поэтому поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является актуальным для эффективного ведения пациентов с данным заболеванием [3, 4].

В исследованиях последних лет ведется дискуссия о диагностической и прогностической роли сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов κ и λ при ММ [5–8]. Известно, что СЛЦ продуцируются при всех типах ММ и в большинстве случаев несекретирующей ММ [9–11]. Содержание СЛЦ в сыворотке крови напрямую отражает их секрецию плазматическими клетками и не зависит от сохранности почечной функции [1, 12, 13]. По данным ряда исследователей, уровни секреции СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и измененное соотношение СЛЦ κ/λ коррелируют с параметрами, отражающими объем опухолевой массы (высокими концентрациями креатинина, $\beta 2$ -микроглобулина, М-градиента, инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками и III стадией по классификации ISS), и являются независимыми предик-

торами снижения общей выживаемости (ОВ) наряду с $\beta 2$ -микроглобулином и стадиями по ISS как у пациентов, лечившихся традиционными химиопрепаратами, так и у получавших новые лекарственные агенты, что указывает на возможность их использования для оценки прогноза выживаемости, а также для выявления больных с высоким риском прогрессирования [14–17]. Однако на сегодняшний день остаются некоторые разногласия относительно важности оценки сывороточных СЛЦ, до конца не определены пороговые значения концентрации данных показателей для распределения пациентов в группы с разным исходом заболевания.

Основные исследования по изучению прогностической роли СЛЦ при ММ выполнены в Европе и США [15, 16, 18–22]. В России прогностическая значимость СЛЦ у пациентов с ММ недостаточно изучена [13, 23–25] ввиду малой доступности определения данных показателей пациентам с ММ, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить прогностическое значение определения уровней СЛЦ иммуноглобулинов κ и λ и их соотношения κ/λ в сыворотке крови пациентов с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета по теме «Клинико-морфологические

и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1. Протокол исследования соответствовал требованиям этического комитета учреждения и разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Проанализированы данные 369 пациентов (134 мужчины и 235 женщин) с впервые диагностированной ММ, госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2014) [26]. Стадию ММ определяли согласно классификациям Durie–Salmon и ISS [27, 28]. Характеристика пациентов, включенных в исследование (возраст, пол, тип миеломы, стадия по ISS и Durie–Salmon, концентрации β 2-микроглобулина, креатинина, кальция, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглобина, степень плазмноклеточной инфильтрации костного мозга, наличие мягкотканной плазмоцитомы, проводимая терапия), приведена в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет, преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (71 %). У большинства больных диагностированы IIIA и IIIB стадии ММ согласно классификации Durie–Salmon и II и III стадии по классификации ISS. Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировали миелому IgG, а также вариант ММ Бенс-Джонса с изолированной секрецией СЛЦ иммуноглобулинов, по данным капиллярного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией у 22 пациентов моноклональной секреции не обнаружено. Преобладали пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG ≥ 2 и плохим состоянием по шкале Карновского ≤ 70 %. Среди факторов неблагоприятного прогноза у более трети больных определялись признаки почечной недостаточности, анемия, высокий уровень β 2-микроглобулина, снижение уровня альбумина, гиперкальциемия, увеличение уровня ЛДГ, плазмноклеточная инфильтрация костного мозга >60 % и наличие мягкотканной плазмоцитомы (см. табл. 1).

Медиана срока наблюдения за больными составила 38,2 (4–62) мес. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ все пациенты, включенные в исследование, получали стандартные курсы химиотерапии 1-й линии на основе бортезомиба: в составе стандартных протоколов

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование ($n = 369$)

Table 1. Characterization of patients with multiple myeloma included in the study ($n = 369$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Возраст, годы: Age, years:	
молодой, 32–44 young, 32–44	18 (4,9)
средний, 45–59 average, 45–59	89 (24,1)
пожилой, 60–74 advanced, 60–74	183 (49,6)
старческий, старше 75 senile, over 75	79 (21,4)
Пол: Gender:	
женский female	235 (63,7)
мужской male	134 (36,3)
Иммунологический вариант множественной миеломы (по данным капиллярного электрофореза и иммунофиксации): Immunological variant of multiple myeloma (according to capillary electrophoresis and immunofixation):	
IgG	239 (64,8)
IgA	51 (13,8)
Бенс-Джонса: Bence Jones:	
с секрецией СЛЦ- κ with secretion of FLC- κ	41 (11,1)
с секрецией СЛЦ- λ with secretion of FLC- λ	16 (4,3)
без секреции no secretion	22 (5,9)
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon:	
IA	7 (1,9)
IIA	107 (29,0)
IIIA	158 (42,8)
IIIB	97 (26,3)
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:	
I	125 (33,9)
II	117 (31,7)
III	127 (34,4)
Группа соматического статуса по шкале ECOG: Somatic status group on the ECOG scale:	
0–1	103 (27,9)
2	223 (60,4)
3	43 (11,7)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:	
>70	135 (36,6)
≤ 70	234 (63,4)
Уровень креатинина >177 мкмоль/л Creatinine >177 $\mu\text{mol/L}$	79 (21,4)

Окончание табл. 1
End of the table 1

Характеристика Characteristic	n (%)
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	156 (42,3)
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	95 (25,8)
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	150 (40,7)
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	112 (30,4)
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	110 (29,8)
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	124 (33,6)
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	121 (32,8)
Стандартная терапия 1-й линии на основе бортезомиба: Standard 1 st line therapy based on bortezomib:	
VCD	125 (33,9)
PAD	89 (24,1)
VD	36 (9,8)
VMP	109 (29,5)
MP	10 (2,7)

Примечание. Референтные пределы для активности лактатдегидрогеназы 195,0–450,0 Ед/л. СЛЦ – свободные легкие цепи; VCD – бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид; PAD – бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VD – бортезомиб, дексаметазон; VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP – мелфалан, преднизолон.
Note. Reference limits for lactate dehydrogenase activity 195.0–450.0 U/L. FLC – free light chains; VCD – bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide; PAD – bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; VD – bortezomib, dexamethasone; VMP – bortezomib, melphalan, prednisolone; MP – melphalan, prednisone.

PAD (бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) в 1, 4, 8, 11-й дни, доксорубин 9 мг/м² в/в в 1–4-й дни и дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й и в 8–11-й дни 1-го цикла, со 2-го цикла только в 1–4-й дни), VD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла) или VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла) у молодых пациентов (<65 лет) и в составе комбинации VMP (1–4-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28 и 32-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни; 5–9-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² в/в 1, 8, 22 и 29-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни) и VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни

цикла) у пожилых пациентов (>65 лет) [29]. Оценку ответа выполняли после проведения 6 курсов индукционной химиотерапии. В дальнейшем пациентам с оптимальным ответом на индукционную терапию (полная ремиссия, строгая полная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, частичная ремиссия), проводили поддерживающую терапию бортезомибом с дексаметазоном в течение 2–3 лет. Пациентов с ММ, получивших в качестве этапа терапии 1-й линии высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, в данное исследование не включали в связи с малочисленным составом группы (менее 10 % всех больных с ММ).

Всем пациентам на момент первичной диагностики ММ выполняли обязательный комплекс обследований, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Также исследовали концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (мг/л) в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Сыворотку крови для исследования уровня СЛЦ забирали до начала специфической противоопухолевой терапии. Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-κ составил 3,3–19,4 мг/л, для СЛЦ-λ – 5,71–26,3 мг/л. После определения концентрации оценивали клональность по отношению концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (нормальный диапазон 0,26–1,65). Результаты, выходящие за технические пределы метода, получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами для каждого типа цепей. Концентрацию и тип парапротеина в сыворотке крови и моче исследовали согласно стандартизованным протоколам с помощью аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза с иммунофиксацией на аппарате Minicap (Sebia, Франция), разрешенной для клинического использования.

Группа контроля (56 условно здоровых лиц) была сопоставима по полу, возрасту с группой пациентов с ММ.

Для дальнейшего анализа выживаемости пациенты были распределены на 2 группы в соответствии с пороговыми значениями соотношения СЛЦ κ/λ, за которые были приняты верхний и нижний квартили соотношения СЛЦ κ/λ в группе больных ММ.

Статистический анализ. Сбор данных был окончен 31 декабря 2017 г. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n (%)). Распределение значений концентрации СЛЦ обоих типов было отличным от нормального. Результаты определения концентрации СЛЦ даны в виде медиан с квартилями (в скобках) с указанием минимальных и максимальных значений. Различия показателей в исследуемых группах

оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Для анализа корреляции между уровнями сывороточных СЛЦ и клиническими параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. В качестве пороговых значений при анализе прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ были приняты верхний и нижний квартили соотношения СЛЦ κ/λ в группе больных ММ. Под квартилями понимали значения признака в ранжированном ряду распределения, выбранные таким образом, что 25 % единиц совокупности будут меньше по величине Q_1 ; 25 % будут заключены между Q_1 и Q_2 ; 25 % – между Q_2 и Q_3 ; остальные 25 % превосходят Q_3 .

Для вычисления пороговых значений концентраций СЛЦ- κ и СЛЦ- λ , с помощью которых определяли группу благоприятного и неблагоприятного прогноза, использовали метод построения ROC-кривых. За классифицирующий вариант приняли медиану ОВ во всей группе пациентов с ММ. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: Cut-off = max (Se + Sp). Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность–специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равна 1. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера. ОВ определяли как промежуток времени от даты включения в протокол пациентов до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение). Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали

с помощью *log-rank*-теста, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки ассоциации между изучаемыми факторами и риском развития события рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимые факторы были дополнительно проверены в многомерной логистической регрессии. Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применяли модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с определением 95 % ДИ. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica (версия 13.0) и SPSS (версия 23.0).

Результаты

При определении содержания СЛЦ выявлено, что концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в сыворотке крови практически здоровых лиц (группа контроля) были сопоставимы с референтными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов: уровень СЛЦ- κ 12,6 (3,3–19,4) мг/л; уровень СЛЦ- λ 11,5 (5,71–26,3) мг/л; соотношение СЛЦ κ/λ 1,33 (0,26–1,65) (табл. 2).

При анализе уровней СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и их соотношения в сыворотке крови больных ММ патологическое соотношение СЛЦ κ/λ (при нормальном уровне 0,26–1,65) наблюдалось у 98,64 % (364/369) пациентов, в то время как продукция моноклонального белка Бенс-Джонса или полноразмерного иммуноглобулина (IgG и IgA), выявляемая при стандартном иммунохимическом исследовании, определялась у 94,04 % (347/369) больных. Следует также отметить, что при

Таблица 2. Секретция вовлеченных СЛЦ- κ и СЛЦ- λ при различных типах множественной миеломы

Table 2. Secretion of involved FLC- κ and FLC- λ in various types of multiple myeloma

Маркер Marker	Группа контроля (n = 56) Control group (n = 56)	Все больные множественной миеломой (n = 364) All patients with multiple myeloma (n = 364)	Больные миеломой IgG (n = 239) IgG multiple myeloma (n = 239)	Больные миеломой IgA (n = 51) IgA multiple myeloma (n = 51)	Больные миеломой Бенс-Джонса (n = 74) Multiple myeloma Bens-Jones (n = 74)	p
СЛЦ- κ , мг/л (n = 257; 70,6 %) FLC- κ , mg/L (n = 257; 70,6 %)	12,6 (6,8–19,2) 3,3–19,4	702 (59,6–5480) 5,9–19380	356,2 (38,5–1570) 5,9–8442	396,3 (76,5–2580) 29,16–13420	3171,3 (1320–8450) 47,01–19380	<0,001
СЛЦ- λ , мг/л (n = 107; 29,4 %) FLC- λ , mg/L (n = 107; 29,4 %)	11,5 (6,6–18,3) 5,71–26,3	493,2 (45,2–775,4) 6,89–12180	216,5 (45,2–882,1) 6,89–2040	477,1 (58,2–1748) 22,4–11370	2861,2 (986,4–4450) 27,01–12180	<0,001
Соотношение СЛЦ κ/λ (n = 364) The ratio FLC κ/λ (n = 364)	1,33 (0,85–1,62) 0,26–1,65	45,7 (0,04–65,0) 0,02–346,5	25,71 (0,15–76,19) 0,05–183,2	38,42 (0,12–81,5) 0,02–105,2	58,6 (0,02–94,5) 0,02–346,5	<0,007

Примечание. Результаты даны в виде медианы с квартилями (в скобках); курсивом – минимальное и максимальное значения маркера. Различия достоверны между всеми группами. Здесь и в табл. 3–6: СЛЦ – свободные легкие цепи.

Note. The results are given in the form of a median with quartiles (in brackets); in italics – the minimum and maximum values of the marker. Differences are significant between all groups. Here and in the tables 3–6: FLC – free light chains.

Таблица 3. Анализ прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ больных множественной миеломой методом регрессии Кокса (n = 364)
Table 3. Cox regression analysis of FLC κ/λ prognostic value for patients with multiple myeloma (n = 364)

СЛЦ κ/λ FLC κ/λ	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
0,04–65	1,97	1,46–3,19	0,006	1,08	0,76–3,42	0,004
<0,26 или >1,65 <0.26 or >1.65	1,43	1,16–2,33	0,036	1,66	1,46–4,33	0,019
<0,15 или >45 <0.15 or >45	2,15	1,35–3,25	0,045	1,87	1,61–8,02	0,001
<0,04 или >65 <0.04 or >65	4,22	2,55–7,64	0,001	3,85	3,12–6,48	0,001
<0,03 или >115 <0.03 or >115	3,95	2,81–4,69	0,003	3,36	2,98–3,78	0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.
Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

проведении иммунотурбидиметрического исследования у большинства пациентов с отсутствием детектируемой парапротеинемии по данным капиллярного электрофореза с иммунофиксацией (у 17 из 22 больных) выявлена изолированная секреция сывороточных СЛЦ иммуноглобулинов (СЛЦ-κ – у 11 больных, СЛЦ-λ – у 6 пациентов), что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ.

В дальнейший анализ прогностической значимости СЛЦ были включены только больные с детектируемой секрецией СЛЦ иммуноглобулинов (n = 364). Среди обследованных преобладали больные ММ с вовлеченными СЛЦ-κ – 257 (70,6 %) пациентов, в то время как вовлеченные СЛЦ-λ зарегистрированы только у 107 (29,4 %) пациентов. Таким образом, СЛЦ-κ секретируется в 2,4 раза чаще, что согласуется с данными литературы о ее преимущественной секреции плазматическими клетками в норме и при развитии парапротеинемических состояний и связано с особенностями перестроек генов иммуноглобулинов в лимфоидных клетках [9, 11].

Медиана концентрации сывороточной СЛЦ-κ у пациентов с ММ составила 702 (59,6–5480) мг/л, СЛЦ-λ – 493,2 (45,2–775,4) мг/л. Медиана соотношения СЛЦ κ/λ – 45,7 (0,04–65,0) (см. табл. 2).

Следует отметить, что концентрация вовлеченных СЛЦ различалась в зависимости от типа ММ и была статистически значимо выше, чем в группе контроля (p < 0,001). Наиболее высокое значение медианы вовлеченных СЛЦ-κ зарегистрировано в группе больных миеломой Бенс-Джонса – 3171,3 (1320–8450) мг/л, в 8 раз меньше она была в группе больных миеломой IgA – 396,3 (76,5–2580) мг/л, при миеломе IgG секреция СЛЦ-κ была наименьшей и составила 356,2 (38,5–1570) мг/л (см. табл. 2).

У пациентов с секрецией вовлеченных СЛЦ-λ наблюдалась схожая тенденция. Максимальная медиана уровня СЛЦ-λ отмечена у пациентов с миеломой Бенс-Джонса – 2861,2 (986,4–4450) мг/л, при миеломе IgA она составила 477,1 (58,2–1748) мг/л, при миеломе IgG – 216,5 (45,2–882,1) мг/л (см. табл. 2).

Для анализа прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ в качестве пороговых значений были приняты верхний и нижний квартили в связи с тем, что этот предел соотношения СЛЦ κ/λ показал в регрессионном анализе Кокса наибольший риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с другими анализируемыми пределами, включенными в регрессионный анализ (табл. 3). При этом прогностически неблагоприятными считали значения соотношения СЛЦ κ/λ <0,04 или >65.

В соответствии с выделенными пороговыми значениями больные были разделены на 2 прогностические группы: с соотношением СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 (n = 101) – группа неблагоприятного прогноза, с соотношением СЛЦ κ/λ 0,04–65 (n = 263) – группа благоприятного прогноза.

Для подтверждения прогностического значения соотношения СЛЦ κ/λ изучали взаимосвязь данного показателя с известными при ММ факторами неблагоприятного прогноза. Результаты оценки представлены в табл. 4.

Различий в распределении по возрасту у больных анализируемых групп не отмечено. В группе неблагоприятного прогноза оказалось достоверно больше пациентов мужского пола (p = 0,047), больных с высокой концентрацией β2-микроглобулина (>3,5 мг/л) (p < 0,001), плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга >60 % (p < 0,001), стадией заболевания ППВ по классификации Durie–Salmon (p < 0,005), III стадией по классификации ISS (p = 0,02), типом парапротеина IgA (p < 0,001),

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика обследуемой группы больных множественной миеломой в зависимости от значения соотношения СЛЦ κ/λ

Table 4. Clinical and demographic characteristics of the examined group of patients with multiple myeloma, depending on FLC κ/λ value

Характеристика Characteristic	Вся группа (n = 364), n (%) All group (n = 364), n (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ 0,04–65 (n = 263), n (%) FLC κ/λ 0.04–65 (n = 263), n (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 (n = 101), n (%) FLC κ/λ <0.04 or >65 (n = 101), n (%)	p
Возраст, годы: Age, years:				
молодой, 32–44 young, 32–44	16 (4,4)	14 (5,32)	2 (1,98)	0,084
средний, 45–59 average, 45–59	86 (23,63)	56 (21,3)	30 (29,7)	0,076
пожилой, 60–74 advanced, 60–74	183 (50,27)	128 (48,67)	55 (54,46)	0,07
старческий, старше 75 senile, over 75	79 (21,70)	65 (24,71)	14 (13,86)	<0,05
медиана median	67 (32–82)	66 (36–76)	64 (32–82)	
Пол: Gender:				
женский female	232 (63,73)	182 (69,2)	50 (49,5)	0,05
мужской male	132 (36,27)	81 (30,8)	51 (50,5)	0,047
Иммунологический вариант множественной миеломы: Immunological variant of multiple myeloma:				
IgG	239 (65,66)	201 (76,43)	38 (37,62)	<0,001
IgA	51 (14)	22 (8,37)	29 (28,71)	<0,001
Бенс-Джонса: Bence Jones:				
с секрецией СЛЦ-κ with secretion of FLC-κ	52 (14,29)	28 (10,65)	24 (23,77)	<0,001
с секрецией СЛЦ-λ with secretion of FLC-λ	22 (6,05)	12 (4,55)	10 (9,9)	0,046
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon:				
IA	7 (1,92)	7 (2,66)	0	0,057
IIA	106 (29,12)	78 (29,66)	28 (27,72)	0,68
IIIA	154 (42,3)	116 (44,1)	38 (37,62)	0,09
IIIB	97 (26,66)	62 (23,58)	35 (34,66)	<0,005
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:				
I	120 (32,69)	76 (28,9)	44 (43,56)	0,02
II	117 (31,59)	104 (39,54)	13 (12,88)	<0,01
III	127 (35,72)	83 (31,56)	44 (43,56)	0,02
Уровень креатинина >177 мкмоль/л Creatinine >177 μmol/L	79 (21,7)	45 (17,11)	34 (33,94)	<0,001
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	156 (42,86)	108 (41,06)	48 (47,52)	0,06
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	95 (26,1)	63 (23,95)	32 (31,68)	<0,06
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	150 (41,21)	96 (36,51)	54 (53,47)	<0,001
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	112 (30,77)	79 (30,04)	33 (32,67)	0,76
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	110 (30,22)	72 (27,38)	38 (37,62)	0,006

Окончание табл. 4

End of the table 4

Характеристика Characteristic	Вся группа (n = 364), n (%) All group (n = 364), n (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ 0,04–65 (n = 263), n (%) FLC κ/λ 0.04–65 (n = 263), n (%)	Соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 (n = 101), n (%) FLC κ/λ <0.04 or >65 (n = 101), n (%)	p
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	124 (34,06)	94 (35,74)	30 (29,7)	0,086
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	121 (33,24)	76 (28,9)	45 (44,55)	<0,001

Примечание. p – уровень статистической значимости при сравнении групп с κ/λ СЛЦ 0,04–65 и СЛЦ κ/λ <0,04 или >65. Референтные пределы для активности лактатдегидрогеназы 195,0–450,0 Ед/л.

Note. p is the level of statistical significance when comparing groups with FLC κ/λ 0.04–65 and κ/λ FLC <0.04 or >65. Reference limits for lactate dehydrogenase activity 195.0–450.0 U/L.

Таблица 5. Корреляционный анализ связи клинических параметров множественной миеломы с уровнями соотношения СЛЦ κ/λ, вовлеченными СЛЦ-κ и СЛЦ-λ

Table 5. Correlation analysis between clinical parameters of multiple myeloma and levels of κ/λ FLC, involved FLC-κ and FLC-λ

Показатель Characteristic	Соотношение СЛЦ κ/λ (вся группа, n = 364) FLC κ/λ (all group, n = 364)		Концентрация вовлеченных СЛЦ-κ (n = 257) Level of FLC-κ involved (n = 257)		Концентрация вовлеченных СЛЦ-λ (n = 107) Level of FLC-λ involved (n = 107)	
	r	p	r	p	r	p
Уровень креатинина Creatinine	0,380	0,002	0,332	<0,001	0,310	<0,001
Уровень гемоглобина Hemoglobin	–0,410	<0,001	–0,314	0,002	–0,116	0,292
Уровень кальция Calcium	0,120	0,540	0,042	0,688	–0,036	0,744
Уровень β2-микроглобулина β2 microglobulin	0,461	<0,001	0,420	<0,001	0,40	<0,001
Уровень альбумина Albumin	–0,223	0,082	–0,082	0,430	–0,073	0,508
Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase	0,520	<0,001	0,481	0,0054	0,440	0,007
Плазмноклеточная инфильтрация костного мозга Bone marrow plasma cell infiltration	0,420	<0,001	0,410	<0,001	0,370	0,012

миеломой Бенс-Джонса (p < 0,001), почечной недостаточностью (уровень креатинина >177 мкмоль/л) (p < 0,001) и высокой активностью ЛДГ (>450 Ед/л) (p = 0,006) (см. табл. 4).

Корреляционный анализ связи соотношения СЛЦ κ/λ в целом по группе с известными неблагоприятными факторами прогноза при ММ показал умеренную положительную корреляционную связь соотношения СЛЦ κ/λ с уровнем β2-микроглобулина (r = 0,461, p < 0,001), концентрацией креатинина (r = 0,380, p = 0,002), процентом плазматических клеток в костном мозге (r = 0,420, p < 0,001), активностью ЛДГ (r = 0,520, p < 0,001) и отрицательную связь с концентрацией гемоглобина (r = –0,410, p < 0,001) (табл. 5).

Отдельный анализ корреляционной связи концентрации сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ с оцениваемыми клиническими показателями независимо от изотипа легкой цепи также показал положительную корреляционную связь с концентрациями β2-микроглобулина (r = 0,420, p < 0,001 для СЛЦ-κ и r = 0,40, p < 0,001 для СЛЦ-λ), креатинина (r = 0,332, p < 0,001 для СЛЦ-κ и r = 0,310, p < 0,001 для СЛЦ-λ), процентом плазматических клеток в костном мозге (r = 0,410, p < 0,001 для СЛЦ-κ и r = 0,370, p = 0,012 для СЛЦ-λ) и активностью ЛДГ (r = 0,481, p = 0,0054 для СЛЦ-κ и r = 0,440, p = 0,007 для СЛЦ-λ) (см. табл. 5).

Таким образом, взаимосвязь концентраций СЛЦ-κ, СЛЦ-λ и соотношения СЛЦ κ/λ с известными маркерами,

отражающими пролиферативную активность, объем опухолевой массы и агрессивность течения заболевания, указывает на прогностическое значение данных показателей при ММ, что подтверждается результатами других исследований [14, 18]. Так, по данным J.L. Garcia de Veas Silva и соавт., значение соотношения СЛЦ κ/λ >47 и концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ у пациентов с впервые диагностированной ММ коррелировало с наличием почечной недостаточности (уровень креатинина >2 мг/дл; $p = 0,023$), высокой концентрацией β2-микроглобулина (>3,5 мг/л; $p < 0,001$) и М-градиента (>3 г/дл; $p = 0,007$), плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга >20 % ($p < 0,001$) и наличием литических поражений костей ($p = 0,006$), а также с III стадией по классификации ISS ($p < 0,001$) [15].

В целях подтверждения прогностической значимости изучаемых маркеров (соотношения СЛЦ κ/λ, концентраций сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ), а также других показателей, коррелирующих с объемом опухолевой массы и агрессивным характером течения заболевания, проводили оценку их влияния на ОВ больных ММ методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0,05$ в однофакторном анализе в последующем были включены в многофакторный анализ. Характеристика оцениваемых прогностических факторов представлена в табл. 6.

Пороговыми концентрациями СЛЦ-κ и СЛЦ-λ для оценки их прогностической роли были выбраны значения выше медианы, рассчитанной в целом по группе

Таблица 6. Анализ предикторов общей выживаемости больных множественной миеломой методом регрессии Кокса ($n = 364$)

Table 6. Cox regression analysis of overall survival predictors in patients with multiple myeloma ($n = 364$)

Предиктор Predictor	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:						
II	2,03	1,86–4,31	0,001	1,89	1,64–3,78	0,003
III	3,97	2,21–5,19	<0,001	3,21	2,66–3,77	<0,001
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	1,48	1,29–2,02	0,024	–	–	–
СЛЦ-κ ≥702,0 мг/л FLC-κ ≥702 mg/L	2,42	1,79–3,42	0,030	–	–	–
СЛЦ-λ ≥493,2 мг/л FLC-λ ≥493.2 mg/L	2,35	1,25–3,14	0,032	–	–	–
СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 FLC κ/λ <0.04 or >65	4,22	2,55–7,64	<0,001	3,85	3,12–6,48	<0,001
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	1,95	1,45–2,69	0,002	–	–	–
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	1,87	1,48–3,22	0,004	–	–	–
Уровень креатинина >177 мкмоль/л (>2 мг/дл) Creatinine >177 μmol/L (>2 mg/dl)	1,92	1,53–3,21	0,003	–	–	–
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	2,02	1,67–2,88	0,003	1,92	1,55–2,76	0,004
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	1,55	1,21–3,05	0,07	–	–	–
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	3,44	2,24–5,35	<0,001	3,01	1,92–4,85	<0,001
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	0,806	0,47–1,25	0,549	–	–	–
Возраст старше 65 лет Age over 65	0,934	0,72–1,35	0,453	–	–	–
Мужской пол Male gender	0,92	0,61–1,93	0,520	–	–	–

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval.

больных ММ (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ ≥ 493,2 мг/л). Их объективность в последующем подтверждена с помощью ROC-анализа, по результатам которого оптимальная точка отсечения для концентрации СЛЦ-λ с наивысшей чувствительностью (95 %) и специфичностью (77 %) составила 492,8 мг/л (AUC 0,815; $p = 0,000$), для концентрации СЛЦ-κ – 698,7 мг/л (чувствительность 85 %, специфичность 79 %, AUC 0,860; $p = 0,009$). Эти значения были сопоставимы с медианами концентраций СЛЦ-κ и СЛЦ-λ.

Результаты регрессионного анализа Кокса показали, что в однофакторном анализе значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ оказались значения концентраций СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ ≥ 493,2 мг/л), и соотношение СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65, наряду с такими известными маркерами неблагоприятного прогноза ММ, как уровни креатинина > 177 мкмоль/л, альбумина < 35 г/л, гемоглобина < 100 г/л, β2-микроглобулина > 3,5 мг/л, активность ЛДГ > 450 Ед/л и II и III стадии по классификации ISS (см. табл. 6).

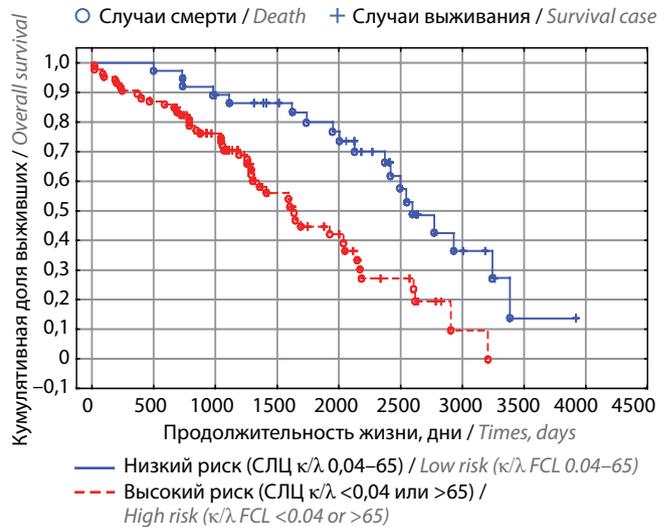
При проведении многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса неблагоприятное статистически значимое влияние в отношении ОВ сохранилось только для соотношения СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 (ОШ 3,85; 95 % ДИ 3,12–6,48; $p < 0,001$), II и III стадий по классификации ISS (ОШ 1,89; 95 % ДИ 1,64–3,78; $p = 0,003$ и ОШ 3,21; 95 % ДИ 2,66–3,77; $p < 0,001$), уровня β2-микроглобулина > 3,5 мг/л (ОШ 3,01; 95 % ДИ 1,92–4,85; $p < 0,001$), активности ЛДГ > 450 Ед/л (ОШ 1,92; 95 % ДИ 1,55–2,76; $p = 0,004$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ (см. табл. 6).

При анализе показателей выживаемости в зависимости от соотношения СЛЦ κ/λ выявлено, что значение соотношения СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 ассоциируется с более высоким риском смертности. Так, медиана ОВ в группе пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ 0,04–65 составила 76 мес, с соотношением СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 – 49 мес ($\log\text{-rank } p = 0,012$), 5-летняя ОВ – 72 ± 2,5 и 40 ± 3,4 % соответственно ($p = 0,0085$) (см. рисунок).

Обсуждение

В исследовании проведена оценка прогностического значения сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и их соотношения κ/λ в предсказании исхода у достаточно большой группы пациентов с впервые диагностированной ММ ($n = 369$) в условиях реальной клинической практики.

Показано, что патологическое соотношение СЛЦ κ/λ наблюдалось у 98,64 % пациентов, что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ по сравнению со стандартным иммунохимическим исследованием (чувствительность стандартного электрофореза белков сыворотки с иммунофиксацией составляет 94,04 %). Анализ взаимосвязи между концентрацией СЛЦ на момент первичной



Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от значения соотношения СЛЦ κ/λ ($\log\text{-rank } p = 0,012$)
 The overall survival of patients with multiple myeloma depending on the value of the κ/λ FLC ($\log\text{-rank } p = 0,012$)

диагностики заболевания и исходом ММ подтвердил прогностическое значение сывороточных СЛЦ. Согласно полученным результатам концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, рассчитанной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л и СЛЦ-λ ≥ 493,2 мг/л), и значение соотношения СЛЦ κ/λ < 0,04 или > 65 коррелировало с параметрами, отражающими объем опухолевой массы, а также агрессивностью течения заболевания (высокие уровни креатинина, β2-микроглобулина, М-градиента, инфильтрация костного мозга плазматическими клетками и III стадия по классификации ISS) и оказали достоверное отрицательное влияние на показатель ОВ при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса. Это подтверждает их самостоятельное прогностическое значение при ММ и указывает на возможность их использования для оценки исхода, а также для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. М.С. Kurtsonis и соавт. впервые установили, что измененное соотношение легких цепей в дебюте ММ ассоциируется с плохим прогнозом, меньшей ОВ и более коротким временем до начала терапии. В данном исследовании 5-летняя ОВ независимо от стадии по ISS составила 82 и 30 % для пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ меньше и больше медианы соответственно [18].

Аналогичные результаты были получены в исследовании клиники Мейо, где аномальное соотношение СЛЦ κ/λ на этапе первичной диагностики ММ также оказалось независимым фактором прогноза. В данном исследовании у пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ < 0,03 или > 32 наблюдались худший прогноз и меньшая ОВ по сравнению с больными, у которых соотношение СЛЦ κ/λ соответствовало нормативным значениям (медиана ОВ составила 30 и 48 мес соответственно) [19].

J.L. Garcia de Veas Silva и соавт. показали, что 98 % пациентов с ММ на момент постановки диагноза имеют аномальное соотношение сывороточных СЛЦ, что свидетельствует о высокой диагностической чувствительности их исследования. При проведении многофакторного анализа измененное соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda >47$ имело независимое прогностическое значение для ОВ наряду с β_2 -микроглобулином и стадией по ISS, что подтверждает прогностическую ценность исследования уровней СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и соотношения κ/λ при ММ [15]. Схожие результаты были получены ранее в исследованиях F. van Rhee и соавт., P. Sthaneshwar и соавт. [20, 21].

В исследовании Y. Xu и соавт. высокое соотношение СЛЦ κ/λ было связано с меньшей медианой ОВ независимо от лечения, включающего новые или традиционные препараты [14].

K.I. Iwama и соавт. в исследовании, проведенном на популяции из 126 пациентов с ММ, показали влияние нормализации соотношения СЛЦ κ/λ на увеличение ОВ и беспрогрессивной выживаемости, причем положительный эффект нормализации на ОВ наблюдался среди групп с разным терапевтическим ответом согласно классификации IMWG (частичная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, полная ремиссия) [6]. Аналогичные данные были получены в исследовании M. Moustafa и соавт., согласно которым нормализация соотношения СЛЦ κ/λ у пациентов, не достигших полной ремиссии, обеспечивала более благоприятный прогноз независимо от степени ответа [22].

В исследовании Н.В. Любимовой с соавт. диагностическая чувствительность исследования сывороточных СЛЦ у пациентов с впервые диагностированной ММ составила 87,3 % в целом по группе, 89,9 % при миеломе IgG, 63,2 % при миеломе IgA и 100 % при миеломе Бенс-Джонса. Диагностическая чувствительность соотношения СЛЦ κ/λ составила 89,8 %. В группе

больных ММ с соотношением СЛЦ $\kappa/\lambda >140$ или $<0,04$ показатели 1- и 2-летней ОВ были статистически значимо меньше (84,2 и 64,8 %) по сравнению с таковыми в группе пациентов с соотношением СЛЦ κ/λ в пределах интервала 0,04–140 (95,7 и 90,1 %) ($p = 0,03$) [13].

Согласно результатам нашего исследования выделенные для стратификации пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза пороговые значения соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda <0,04$ или >65 оказались выше, чем в работах С.Л.Н. Snozek и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda <0,03$ или >32) [19], Y. Xu и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda <0,04$ или >25) [14] и J.L. Garcia de Veas Silva и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda <47$ или ≥ 47) [15], но были близки к значениям, полученным P. Sthaneshwar и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda >50,5$ или $<0,04$) [20] и Н.В. Любимовой и соавт. (соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda >140$ или $<0,04$) [13]. При этом все анализируемые пороговые значения показали достоверные результаты с точки зрения прогноза ОВ, что является подтверждением не только диагностической, но и прогностической значимости определения уровня СЛЦ у больных ММ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что оценка уровня СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использована для оценки прогноза выживаемости. Полученные результаты дополняют предыдущие исследования и подтверждают, что определение концентрации СЛЦ и соотношения СЛЦ κ/λ играет важную роль в выживании пациентов с ММ. Значение соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda <0,04$ или >65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может быть использовано для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91(7):719–34. DOI: 10.1002/ajh.24402.
- Kleber M., Ihorst G., Udi J. et al. Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(1):38–48. DOI: 10.1016/j.clml.2011.09.216.
- Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. Macmillan Publishers Limited 2014;28(4):980. DOI: 10.1038/leu.2008.291.
- Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer* 2019;9(3):26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y.
- Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidrales M.B. et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1627–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1967.
- Iwama K.I., Chihara D., Tsuda K. et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2013;90(2):134–41. DOI: 10.1111/ejh.12050.
- Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4529–35. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.0086.
- Radocha J., Pour L., Pika T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol* 2015;96(2):119–27. DOI: 10.1111/ejh.12556.
- Willich M.A., Katzmann J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907–19. DOI: 10.1515/cclm-2015-0580.

10. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–24. DOI: 10.1038/leu.2008.307.
11. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111(2):785–9. DOI: 10.1182/blood-2007-08-108357.
12. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106(3):812–7. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1038.
13. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Вотякова О.М. и др. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. *Альманах клинической медицины* 2017;45(2):102–8. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108. [Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Votyakova O.M. et al. Free immunoglobulin light chains in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2017;45(2):102–8. (In Russ.)].
14. Xu Y., Sui W., Deng S. et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free light chains. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):123–32. DOI: 10.3109/10428194.2012.704033.
15. Garcia de Veas Silva J.L., Bermudo Guitarte C., Menendez Valladares P. et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS One* 2016;11(11):e0166841. DOI: 10.1371/journal.pone.0166841.
16. Kumar S., Zhang L., Dispenzieri A. et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24(8):1498–505. DOI: 10.1038/leu.2010.128
17. Jekarl D.W., Min C.K., Kwon A. et al. Impact of genetic abnormalities on the prognoses and clinical parameters of patients with multiple myeloma. *Ann Lab Med* 2013;33(4):248–54. DOI: 10.3343/alm.2013.33.4.248.
18. Kyrtonis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137(3):240–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x.
19. Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008;22(10):1933–7. DOI: 10.1038/leu.2008.171.
20. Van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K. et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 2007;110(3):827–32. DOI: 10.1182/blood-2007-01-067728.
21. Sthaneshwar P., Nadarajan V., Maniam J.A.S. et al. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(9):1101–7. DOI: 10.1515/CCLM.2009.260.
22. Alhaj Moustafa M., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia* 2015;29(10):2033–8. DOI: 10.1038/leu.2015.118.
23. Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В. и др. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным измеряемым парапротеином. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(1):7–15. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15. [Golenkov A.K., Trifonova E.V., Kataeva E.V. et al. Analysis of free light chains of serum immunoglobulins in evaluating the effectiveness of chemotherapy for multiple myeloma with an intact measurable paraprotein. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2019;64(1):7–15. (In Russ.)].
24. Вотякова О.М., Любимова Н.В., Турко Т.А. и др. Клиническое значение исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010;21(4):16–21. [Votyakova O.M., Lyubimova N.V., Turko T.A. et al. Clinical significance of the study of free light chains of immunoglobulins in multiple myeloma. *Vestnik RONTs im. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Oncology Center Russian Academy of Medical Sciences* 2010;21(4):16–21. (In Russ.)].
25. Голенков А.К., Митина Т.А., Луцкая Т.Д. и др. Клиническое значение анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки при множественной миеломе с различным ответом на химиотерапию. *Клиническая онкология* 2007;6(3):71–5. [Golenkov A.K., Mitina T.A., Lutskaya T.D. et al. Clinical significance of serum immunoglobulin free light chain analysis in multiple myeloma with a different response to chemotherapy. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology* 2007;6(3):71–5. (In Russ.)].
26. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
27. Greipp P.R., Miguel J.S., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/jco.2005.04.242.
28. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u.
29. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1, Прил. 2):1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(1, Suppl.2):1–24. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.В. Скворцова: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;
И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов: окончательное одобрение рукописи;
Т.И. Поспелова: разработка дизайна и концепции исследования, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.V. Skvortsova: concept and design development, data collection and processing, article writing, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, final approval of the article;
I.B. Kovynev, K.V. Halzov: final approval of the article;
T.I. Pospelova: concept and design development, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Скворцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58 от 26.11.2013.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58 dated 26.11.2013.

All patients gave written informed consent to participate in the study.