

Rizikové monoklonální gamapatie nejasného významu – léčit nebo neléčit?

Maisnar V¹ a Hájek R² za Českou myelomovou skupinu

¹IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové, ²Ústav klinické hematologie, FN Ostrava a LF Ostravské univerzity

Transfuzní Hematol. dnes, 19, 2013, No. 1, p. 22–26

SOUHRN

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je definována jako klinicky němý bezpříznakový stav, při kterém nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie, AL-amyloidózy nebo jiného zhoubného lymfoproliferativního onemocnění. Dlouhodobým sledováním bylo prokázáno, že jde o možnou prekancerózu s přechodem v maligní monoklonální gamapatii v přibližně 1 % případů za rok, pravděpodobně všechny případy MM vznikají transformací z MGUS. V rámci přehledného sdělení se autor snaží odpovědět na otázku, zda je v současnosti možné nějakým způsobem transformaci MGUS v MM zabránit nebo ji alespoň zpomalit. Odpovědí u MGUS pacientů je zatím jednoznačné NE. Vzhledem k mnohem vyšší míře rizika transformace u nemocných s asymptomatickým mnohočetným myelomem, než je tomu u pacientů s MGUS, budou další analýzy CMG zaměřeny na tuto skupinu nemocných s cílem vytipovat nejrizikovější skupinu nemocných a tu poté podrobit časně a pokud možno netoxické léčbě.

KLÍČOVÁ SLOVA

monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), diagnostika, prognóza, monitoring, léčba

SUMMARY

Maisnar V, Hájek R

High-risk monoclonal gammopathy of undetermined significance – to treat or not to treat?

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is defined as a clinically silent, symptom-free state that does not meet the diagnostic criteria of multiple myeloma (MM), Waldenström macroglobulinemia, AL-amyloidosis or any other malignant lymphoproliferative disease. Long-term follow-up has demonstrated that this may be a pre-cancerous state with transformation into a malignant monoclonal gammopathy in approximately 1% of cases annually. Probably all cases of MM arise as a transformation of MGUS. In this overview, the author attempts to answer the key question, namely whether it is currently possible in some way to prevent the transformation of MGUS into MM or to at least to slow this down. The answer in MGUS patients is currently unequivocally NO. In view of the significantly higher risk of transformation in patients with asymptomatic multiple myeloma than in patients with MGUS, further analysis by the CMG will focus on this group of patients with the goal of selecting the group at highest risk and to subject this group to early and if possible non toxic treatment.

KEY WORDS

acute leukaemia, minimal residual disease, cytogenetics, molecular cytogenetics, chromosome microdissection, next-generation sequencing, personalized medicine

ÚVOD

Monoklonální gamapatie jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění, která je charakterizována proliferací diferencovaných B-lymfocytů, jejichž klon produkuje elektroforeticky a imunologicky homogenní protein, tzv. monoklonální imunoglobulin (M-Ig; synonyma – paraprotein, M-komponenta, M-gradient), který můžeme prokázat v séru a/nebo v moči (1). V případě monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) jde o klinicky němý bezpříznakový stav, při kterém nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie, AL-amyloidózy nebo jiného zhoubného lymfoproliferativního onemocnění (2, 3). Základní klasifikace monoklonálních gamapatií je uvedena v tabulce 1.

Monoklonální gamapatie jsou v mladších věkových skupinách (pod 50 let) poměrně vzácné (méně než 1 %), ve vyšších věkových skupinách jejich výskyt roste a po 85. roce života a výše se jejich incidence pohybuje mezi 8–15 % (3). Zajímavý je rozdílný výskyt MGUS u různých etnických skupin – 8,6 % u Afroameričanů, 3–6 % u bělochů a 2,7 % u Japonců (4). U bělochů přitom prevalence s věkem narůstá (1,83 % v 50–54 letech a 5,12 % v 70–74 letech), u Afroameričanů se naopak prevalence překvapivě s narůstajícím věkem nemění (5,33 % v 50–54 letech a 5,38 % v 70–74 letech) (3). Většinu monoklonálních gamapatií tvoří právě MGUS, které byly dříve považovány za benigní (2, 5). Klíčové biologické a molekulární genetické mechanismy vývoje MGUS nejsou dosud zcela objasněné. Jde o proces, na kterém se spolupodílí

mnoho faktorů včetně genetické predispozice, vlivu životního prostředí, možné chronické infekce nebo autoimunitního onemocnění a další. Současné zkušenosti získané jejich dlouhodobým sledováním však hodnotí tyto gamapatie jako možnou prekancerózu s přechodem v maligní monoklonální gamapatii v přibližně 1 % případů za rok (3). Poznatkem z poslední doby je i skutečnost, že transformací z MGUS pravděpodobně vznikají všechny případy MM (dříve se předpokládalo, že pouze jejich menší část), tedy, že neexistuje MM vzniklý „de novo“ bez předchozí fáze MGUS (6, 7).

Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií

MGUS tedy představuje nejčastější monoklonální gamapatii, se kterou se v praxi můžeme setkat, jejíž incidence je oproti nejčastější maligní monoklonální gamapatii, kterou je mnohočetný myelom, přibližně 100x vyšší.

Základním vyšetřením pro diagnózu jakékoli monoklonální gamapatie zůstává i nadále stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči. Druhým zásadním vyšetřením v diagnostice monoklonálních gamapatií je stanovení rozsahu postižení kostní dřevě, nově s nutností potvrzení resp. vyloučení přítomnosti klonální populace nádorových plazmatických buněk (8). Bez ověření tohoto faktu dnes prakticky nemůže být diagnóza monoklonální gamapatie stanovena. Přes všechna diagnostická kritéria a pomocná vyšetření nelze někdy rozhodnout, zda se jedná o mnohočetný myelom, nebo o nemaligní monoklonální gamapatii nejasného významu (viz tabulka 2). Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu otevřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 2–3měsíčních intervalech (9).

V poslední době je stále více v diagnostice monoklonálních gamapatií využíváno stanovení volných lehkých řetězců (FLC; *Free Light Chains*) v séru (10). Výsledek stanovení FLC v séru je dnes součástí i nové prognostické klasifikace monoklonálních gamapatií nejasného významu (viz tab. 3).

Tab. 1. Základní klasifikace monoklonálních gamapatií (3).

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MGUS (Monoklonální gamapatie nejasného resp. neurčitěho významu) |
| Benigní monoklonální gamapatie (IgG, IgA, IgD, IgM a vzácně i volné lehké řetězce) |
| Asociované s nádory z buněk neprodukcujících M-Ig |
| Biklonální a triklonální gamapatie |
| Idiopatická Bence Jonesova proteinurie |
| Maligní monoklonální gamapatie |
| Mnohočetný myelom (IgG, IgA, IgD, IgE nebo jen volné lehké řetězce) |
| Asymptomatický mnohočetný myelom |
| Symptomatický mnohočetný myelom |
| Plazmocelulární leukemie |
| Nesecernující mnohočetný myelom |
| Plazmocytom (solitární kostní nebo extramedulární) |
| Waldenströmová makroglobulinemie |
| Onemocnění z těžkých řetězců (γ , α nebo μ) |
| Jiné maligní lymfoproliferativní onemocnění (lymfomy nebo CLL) |
| Syndrom POEMS (Polyneuropatie, Organomegalie, Endokrinopatie, Monoklonální imunoglobulin, kožní = „Skin“ změny) |
| Primární AL amyloidóza |

Tab. 2. Nová diagnostická kritéria MGUS dle IMWG, 2003 (8).

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koncentrace M-Ig v séru < 30 g/l |
| Počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřevě \leq 10 % a nízký stupeň infiltrace při histologickém vyšetření |
| Nejsou známky jiného B-lymfoproliferativního onemocnění |
| Bez známek dysfunkce či konečného poškození orgánů nebo tkání (včetně kostního postižení, amyloidózy či neuropatie) |

Tab. 3. Nová klasifikace monoklonálních gamapatií neurčeného významu (11).

| | |
|-----------------------|--------------------------------------|
| Nízké riziko | M-Ig < 15 g/l, typ IgG a FLC v normě |
| Nízké-střední riziko | 1 podmínka nesplněna |
| Vysoké-střední riziko | 2 podmínky nesplněny |
| Vysoké riziko | Nesplněna žádná podmínka |

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

Rozsáhlá studie Mayo kliniky provedená na registru nemocných s MGUS dále prokázala statisticky významnou závislost progresu v průběhu 20letého sledování na zjištěné koncentraci monoklonálního imunoglobulinu (viz tab. 4) (12).

K dalším významným faktorům využitelným v rámci predikce individuálního rizika transformace MGUS patří kromě již uvedených ještě imunoparéza (snížení) neklonálních imunoglobulinů v séru, poměr fenotypově normálních a abnormálních populací plazmatických buněk v kostní dřeni a stanovení přítomnosti některých genetických abnormalit nejlépe pomocí celogenomové analýzy (13, 14, 15, 16).

Proč uvažovat o léčbě asymptomatického onemocnění?

Za posledních 10 let došlo k zásadním změnám nejen v diagnostice mnohočetného myelomu, ale zejména v jeho léčbě. Použití nových léků, jejichž základními představiteli jsou dnes běžně dostupné přípravky – thalidomid, bortezomib a lenalidomid, a rutinně prováděná vysoko dávkovaná léčba s podporou autologního štěpu periferních kmenových buněk u nemocných do 65 let věku, provází v posledních 10 letech zásadní změna mediánu přežití nemocných s MM z původních 2,5 roku při použití konvenční chemoterapie na současných až 7 let (8, 17, 18). Takových výsledků jsme schopni dosáhnout i v našich podmínkách, což jsme sami potvrdili na našem souboru 186 transplantovaných nemocných, z nichž v současné době již více než 40 % přežívá dokonce déle než 10 let (19).

Obecná myšlenka zabránit vzniku nádoru ještě na úrovni prekancerózy je přitom velmi silná. Dnes současně již existují technologie umožňující provedení potřebných analýz pro stanovení prognózy i u stavů s nízkým počtem získaných buněk. Konečně jeden z výše uvedených léků, a to konkrétně lenalidomid, má

tolerovatelné množství nežádoucích účinků a může tak být zkoušen v rámci klinických studií i u prekanceróz typu MGUS. Zatím jsou však známy výsledky pouze jedné podobné studie, a to u pacientů s již asymptomatickou formou MM, která statisticky signifikantně prodloužila dobu do transformace do symptomatické fáze onemocnění a pravděpodobně i celkové přežití v případě podávání kombinace lenalidomidu s dexametazonem (20). Bohužel tato ani žádná další studie dosud nestratifikovala nemocné podle rizika a neuplatnila tak léčbu pouze u vysoce rizikových nemocných.

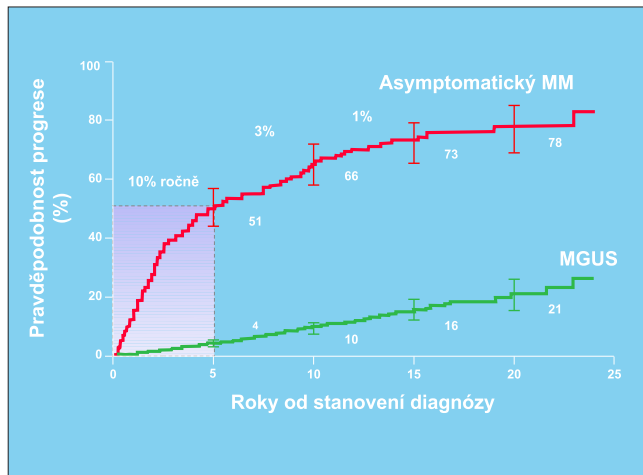
Analýza dat MGUS nemocných zadaných do Registru monoklonálních gamapatií

Podle našeho názoru je zahájení léčby zdůvodnitelné pouze u nemocných, u nichž máme jistotu, že s 90% pravděpodobností u nich dojde k transformaci do obrazu MM do 2 let od stanovení diagnózy MGUS. Pouze u takovéto skupiny nemocných s “ultra vysokým rizikem” je dnes v rámci klinických studií podle nás možné podání pokud možno netoxické protinádorové léčby s cílem oddálení resp. zabránění transformace do obrazu symptomatické fáze onemocnění. Proto byla v minulém roce provedena rozsáhlá analýza dat nemocných s MGUS zadaných do Registru monoklonálních gamapatií (RMG) s cílem zjistit, jak velký podíl představuje vysoce riziková skupina dle stratifikace Mayo kliniky (viz tab. 3; 3) v našem souboru nemocných.

V období posledních 5 let byla do RMG zadána data již více než 1500 nemocných s MGUS. Z toho přibližně polovina měla v době diagnózy stanovenou koncentraci volných lehkých řetězců v séru, jejíž znalost je potřebná pro výše uvedenou stratifikaci dle rizika transformace. Z celkem 823 hodnotitelných subjektů splnilo podmínky rizikové skupiny pouze 14 nemocných s MGUS. Celkem u 7,1 % sledovaných osob s MGUS došlo v mediánu 3 let k maligní transformaci. Přestože tedy náš RMG představuje v současnosti jeden z největších analyzovaných souborů nemocných s MGUS na světě a naše analýza potvrdila platnost současného stratifikačního systému, nízké počty nemocných v nejrizikovější skupině nám nedovolují uvažovat o zahájení randomizované klinické studie. V současnosti jsme naopak schopni téměř s jistotou definovat skupinu nemocných s MGUS s rizikem transformace nižším než 1 %. Vzhledem k znalosti mnohem vyššího rizika transformace asymptomatické formy MM (viz graf 1) a nově zaváděných prognostických systémů i u této skupiny nemocných (21, 22, 23) plánuje v současnosti Česká myelomová skupina statistickou analýzu zaměřenou na určení

Tab. 4. Nárůst rizika progresu MGUS v průběhu 20 let s koncentrací M-Ig (12).

| Koncentrace M-Ig | < 5 g/l | < 10 g/l | < 15 g/l | < 20 g/l | < 25 g/l | < 30 g/l |
|------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Riziko progresu | 14 % | 16 % | 25 % | 41 % | 49 % | 64 % |



Graf 1. Srovnání rizika progresu do symptomatické formy MM u nemocných s MGUS a asymptomatickým mnohočetným myelomem.

rizika transformace do symptomatické formy u osob s asymptomatickým mnohočetným myelomem sledovaných v rámci RMG.

ZÁVĚREČNÉ SHRNUÍ

Z výše uvedeného vyplývá, že léčba asymptomatických forem MG mimo klinické studie zatím není indikována. Přestože je léčba lenalidomidem relativně netoxická, je nutné vyčkat výsledků dlouhodobé bezpečnosti jeho podávání a dalšího osudu takto léčených nemocných po jejich progresi do symptomatické formy onemocnění. Vzhledem k mnohem vyšší míře rizika transformace u nemocných s asymptomatickým mnohočetným myelomem, než je tomu u pacientů s MGUS, budou další analýzy CMG zaměřeny na tuto skupinu nemocných s cílem vytipovat nejrizikovější skupinu nemocných. Při dosažení 90% jistoty progresu do 2 let od stanovení diagnózy by pak bylo indikováno zahájení časně léčby s cílem zamezení progresu do symptomatické formy onemocnění.

V současnosti nám tedy nadále nezbývá nic jiného, než pacienty s MGUS dispenzarizovat a pečlivě monitorovat v časových intervalech stanovených dle individuálního rizika transformace. Zatím totiž neexistuje vyšetření, na základě kterého by bylo možné poznat již v době stanovení diagnózy, jak se onemocnění bude dále vyvíjet. Jsou-li všechna provedená kontrolní vyšetření stabilní, pak se doporučuje provedení kontrolního vyšetření v odstupu 3–6 měsíců, v případě jasné stability koncentrace MIC („non-evolving type“) dále v intervalu 12 měsíců (9, 23). Za signifikantní nárůst koncentrace MIC se všeobecně považuje jeho

25% zvýšení v intervalu 3 měsíců (minimálně o 5 g/l), v takovém případě by měly být přešetřeny základní charakteristiky onemocnění. Při prokázané osteoporóze je vhodné časné zahájení její komplexní léčby včetně podání bisfosfonátů za účelem snížení rizika pozdějších kostních komplikací (9, 13).

Tato opatření by nám měla umožnit včasné odhalení případné maligní transformace ještě před vznikem možné orgánové komplikace. Je samozřejmé, že v případě jakýchkoliv známek klinické a/nebo laboratorní progresu je nutné zkrácení doporučených intervalů resp. bezprostřední provedení kontrolního vyšetření s ohledem na naléhavost stavu a jeho klinickou symptomatologii.

Poděkování

Tato publikace vznikla za podpory grantu IGA MZ NT 12215-4/2011.

Podíl na přípravě rukopisu

V. M. – příprava první verze, kontrola a schválení finální verze;
R. H. – kritická revize, kontrola a schválení finální verze.

LITERATURA

- Attaelmannan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. Clin Chem 2000; 46:1230-8.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Hematol Oncol Clin N Am 1997; 11: 71-87.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006; 134: 573-89.
- Kristinsson SY, Björkholm M, Anderson TM, et al. Patterns of survival and cause of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. Haematologica 2009; 94: 1714-20.
- Kyle RA, Lust JA. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Semin Hematol 1989; 26: 176-200.
- Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV. From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention. Clin Cancer Res 2011; 17: 1243-52.
- Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. JAMA 2010; 304: 2397-404.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 2003; 4: 379-98.
- Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal

Maisnar V. et al.

- gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol 2009; 147: 22-42.
10. Dispenzieri A, Kyle R, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma. Leukemia 2009; 23: 215-24.
 11. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006; 134: 573-89.
 12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002; 346: 564-9.
 13. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24: 1121-7.
 14. Paiva B, Vidriales MB, Perez JJ, et al. Multiparametric flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. Haematologica 2009; 94: 1599-602.
 15. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparametric flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood 2007; 110: 2586-92.
 16. Lopez-Corral L, Gutierrez NC, Vidriales MB, et al. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells. Clin Cancer Res 2011; 17: 1692-700.
 17. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154: 32-75.
 18. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, et al. Outcome after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in patients with preceding plasma cell disorders. Br J Haematol 2008; 141: 205-11.
 19. Maisnar V, Radocha J, Žák P, et al. 15-years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma. Haematologica/Hematol J 2011; 96 (Suppl. 1): 89/P-201.
 20. Mateos MV, San Miguel JS, Garcia-Sanz R, et al. Results of QuiRedex study. Blood 2010; 116: A-1935.
 21. Bladé J, Dimopoulos M, Rosinol L, et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: Current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. J Clin Oncol 2010; 28: 690-7.
 22. Pérez-Persona E, Mateo G, Garcia-Sanz R, et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. Br J Haematol 2010; 148: 110-4.
 23. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. A monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24: 1121-27.

Doručeno do redakce: 1. 1. 2013

Přijato po recenzi: 21. 1. 2013

Doc. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika

FN a LF UK v Hradci Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: vladimir.maisnar@fnhk.cz

Nové knihy z nakladatelství Zdeněk Susa

**CO MI JE? LEUKÉMIE!****M. Kopecký, E. Kopecká, S. Kopecká**

Publikace je dokumentem Marka Kopeckého o pětiletém boji s akutní leukémií, doplněným svědectvím jeho sestry Ester, která mu věnovala kostní dřeň, a básněmi jeho ženy Simony. Navzdory hořkému konci je knížka oslavou lidské statečnosti a naděje... Marek psal od počátku hospitalizace „zpravodaje z hemačky“ a posílal je e-mailem početným přátelům. Později vznikly „zpravodaje z transplantačky“. Tyto „zpravodaje“ v autentické, redakčně neupravované podobě tvoří jádro knihy.

Nakladatelství: Zdeněk Susa, rozsah: 180 stran, cena: 160 Kč, ISBN: 978-80-86057-82-8

Knihu můžete objednat u nakladatele na www.susa.cz.