

MGUS 2010 – výzkumný projekt zaměřený na identifikaci vysoce rizikové prekancerózy

Sandacká V.^{1,3,4}, Radocha J.^{2,3}, Maisnar V.^{2,3}, Hájek R.^{1,3,4}

¹Univerzitní výzkumné centrum – Česká myelomová skupina

²II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

³Česká myelomová skupina a myelomá sekce České hematologické společnosti

⁴Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice

SOUHRN

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je prekancerózou, která se nejčastěji vyvíjí do mnohočetného myelomu (MM), druhého nejčastějšího krevního nádorového onemocnění. Projekt MGUS 2010 je prvním projektem České myelomové skupiny, respektive myelomové sekce České hematologické společnosti, čerpající z Registru monoklonálních gamapatií vzniklého v roce 2007. Hlavní cíle projektu jsou následující: najít biologické (genomické, proteomické a cytometrické) faktory progresse z MGUS do MM; zastavit progresi do MM u nemocných s vysoce rizikovou MGUS pomocí experimentální léčby; informovat správně osoby s MGUS o riziku progresse do nádorového onemocnění podle typu individuálního rizika. Vytvoření nového a užitečného modelu, než jsou stávající modely umožňující identifikaci nemocných s vysoce rizikovým MGUS, je hlavním cílem tohoto mezinárodního projektu.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie, prekanceróza, klasifikace, registr.

SUMMARY

Hájek R., Sandacká V., Radocha J., Maisnar, V.: MGUS 2010 – research project focused on identification of high-risk precancerosis

Monoclonal gammopathy of undertermined significance (MGUS) is precancerosis mainly of multiple myeloma (MM). Project MGUS 2010 is the first project generated from Register of Monoclonal Gammopathy (RMG; activated in 2007) of Czech Myeloma Group, myeloma section of Czech Hematology Society respectively. Main aims of this project are: to find biological (genomic/proteomic/cytomic) markers of progression from MGUS to MM); to stop progression from high risk MGUS to MM using experimental therapy; to inform precisely people with MGUS about risk of progression. Creation of a new model superior to currently used systems for the identification of high-risk MGUS patients is the target outcome of this international project.

Key words: monoclonal gammopathies, precancerosis, register, classification.

Úvod

MGUS je prekanceróza vyznačující se pozvolnou klonální proliferací plazmatických buněk produkujících zpravidla homogenní M-protein [1]. Termín monoklonální gamatie nejasného významu (MGUS) je definovaný na základě přítomnosti monoklonálního proteinu (M-protein), který je možné zjistit v séru nebo v moči člověka a nejsou přitom splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Morbus Waldenström, AL-amyloidózy nebo jinéhoho lymfoproliferativního zhoubného onemocnění [2, 3]. Název MGUS byl zaveden v roce 1976 Kylem [4]. Jde o nejčastěji se vyskytující monoklonální gamapatii. V patogenezi hrají důležitou roli genetické změny, různé cytokiny a angiogeneze kostní dřeně [5]. Přesto není známý spouštěcí mechanismus vedoucí k vývoji do nádorového onemocnění, kterým je nejčastěji MM.

Současná kritéria a stanovení rizika progresse MGUS do MM

Kritéria monoklonální gamapatie nejasného (nejistého) významu podle IMWG (2003) předpokládají splnění všech následujících podmínek:

1. Koncentrace monoklonálního IgG je < 35 g/l, IgA < 20 g/l a (nebo) je přítomný monoklonální imunoglobulin v moči do 1g/l.
2. Počet klonálních plazmatických buněk do 10 %.
3. Je normální plazmatická hladina kalcia, hemoglobinu a kreatininu.
4. Nejsou patrná lytická ložiska při rentgenovém zobrazení celého skeletu a (nebo) jiných zobrazovacích vyšetření, pokud jsou použita.
5. Nejsou známky amyloidózy nebo light chain deposition disease.

Podle stávajících definic se nesmí u MGUS vyskytovat jakékoliv orgánové poškození. Výskyt orgánového poškození znamená automaticky přechod do MM nebo jiné lymfoproliferace a nutnost léčby [6]. Skupina MGUS je svým biologickým chováním nepochybně heterogenní skupinou. U některých jedinců k vývoji nádorového onemocnění nedojde, u jiných se tomu tak stane během několika let. Zjednodušeně hovoříme o maligní a benigní formě MGUS [7, 8].

Predikce rizika maligní formy MGUS je zajímavým výzkumným tématem a postupně dochází k upřesňování. V roce 2006 byl navržen rizikově-stratifikační model predikce vývoje MGUS do MM nebo jiných příbuzných nemocí [9]. Model využívá tři parametry

(typ M-proteinu, vstupní hodnotu M-proteinu a poměr κ/λ v séru). Rozděluje osoby do čtyř skupin s různým rizikem progresu, a to od 5% rizika progresu po 20 letech ve skupině s nízkým rizikem až po 58% riziko ve skupině s vysokým rizikem. Limitací modelu je délka sledování, a tedy jeho praktické využití. Přestože jsou genomika, cytogenetika a proteomika intenzivně rozvíjené výzkumné oblasti i u monoklonálních gamapatií, doposud tento výzkum nepřinesl žádné praktické výstupy. Dilem je tomu proto, že studium MGUS je oproti nádorovým onemocněním metodicky velmi náročné.

Projekt MGUS 2010

Projekt navazuje na dlouhodobé koordinované úsilí expertů zabývajících se MM v České republice. V roce 2006 vzniklo centrum specializované na monoklonální gamapatie s názvem Univerzitní výzkumné centrum – Česká myelomová. Díky jeho výzkumnému potenciálu máme dnes k dispozici technologie, pomocí kterých jsme schopni hlouběji zkoumat odlišnosti mezi klonální a polyklonální (fyziologickou) plazmatickou buňkou již v nízkých koncentracích. To doposud zásadně limitovalo výzkum patofyziologie MGUS. Česká myelomová skupina je rovněž koordinátorem mezinárodního registru monoklonálních gamapatií – RMG (www.myeloma.cz), do kterého se sbírají informace o osobách s MGUS. Snahou je najít a následně ověřit platnost nových parametrů rizika maligní transformace MGUS, pomocí kterých by se podařilo dříve než za 20 let identifikovat rizikovou skupinu, která by do 3 let od stanovení diagnózy měla 90% jistotu progresu MGUS do mnohočetného myelomu. Projekt má tři základní etapy, které na sebe navzájem navazují. V první etapě je cílem vytvořit soubor 2010 nemocných s retrospektivně vloženými daty v RMG registru tak, abychom mohli potvrdit přínos už známých rizikových faktorů maligní transformace MGUS v MM. Ve druhé výzkumné etapě by měly být analyzovány nové faktory z genomiky, proteomiky a cytogenetiky a následně ověřen jejich význam v prospektivním sledování. Třetí částí je část edukační a informační s cílem předání adekvátní individuální informace osobám s MGUS tak, aby ti, co mají benigní formu MGUS, mohli být uklidněni (včetně výstupů pro omezení stávající četnosti kontrol u lékaře a vyšetření). Naopak věříme, že vývoj přinese možnost zatížit vysoce rizikové osoby s prekancerózou experimentální léčbou, která bude schopna zastavit vývoj do nádorového onemocnění.

Závěr

Prekanceróza MGUS je zajímavým modelem pro výzkumníky. Stávající rozdělení na nízkou rizikovou a vysoce rizikovou MGUS je možné, ale v klinické praxi nepoužitelné, neboť doba sledování je značná. Nové

metodické pokroky dnes umožňují analyzovat odlišnosti mezi klonálním a normálním plazmocytomem. Přínosem moderních výzkumných metod by mělo být upřesnění rizika transformace prekancerózy do nádorového onemocnění obecně a v případě projektu MGUS 2010 na model MGUS a MM. Předpokládáme, že potvrzení přínosu již známých rizikových parametrů a analýza klíčových faktorů ze stran genomiky a flowcytometrie přispěje k včasné identifikaci vysoce rizikové skupiny, která by do 3 let od stanovení diagnózy progredovala. Jde o mezinárodní projekt, jehož koordinátorem je Česká myelomová skupina.

Literatura

1. Křižalkovičová, V., Maisnar, V., Pour, L., Radocha, J., Hájek, R. Monoklonálne gamapatie nejasného významu. *Klin. onkol.*, 4/2008, 21, p. 160–164.
2. Kyle, R. A., Rajkumar, V. *Monoclonal gammopathies of undetermined significance*. Myeloma. London: Martin Dunitz Ltd. 2002, p. 415–432.
3. Kyle, R. A., Blade, J., Rajkumar, S.V. et al. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma Biology and Management*. Philadelphia: Saunders 2004, p. 315–352.
4. Kyle, R. A. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. a review. *Immunol. Rev.*, 2003, 194, p. 112–139.
5. Avet-Loiseau, H., Facon T., Brigaudeau, C. et al. High incidence of translocations t(11;14) (q13; q32) and t(4;14) (p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Research*, 1998, 58, p. 5640–5645.
6. Kyle, R. A. International myeloma working group. Criteria for classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 121, p. 749–757.
7. Rosiňol, L., Bladé, J., Esteve, J. et al. Smouldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Brit. J. Haematol.*, 2003, 123, p. 631–636.
8. Cesana, C., Klersy, C., Barbarano, L. et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma. *Journal Clin. Oncol.*, 2002, 6, p. 1625–1634.
9. Kyle, R. A., Rajkumar, V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. A review. *Brit. J. Haematol.*, 2006, 134, p. 573–589.

Práce je podpořena projekty LC 06027 MŠMT a VZ MSM 0021622434.

Do redakce došlo 27. 2. 2009.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

CMG-URC, II. interní hematologická klinika FN Brno

a LF MU v Brně

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: r.hajek@fnbrno.cz