

## Projekt MGUS 2010 – analýza dat 616 pacientů z registru RMG

Radocha J.<sup>1, 4</sup>, Maisnar V.<sup>1, 4</sup>, Sandecká V.<sup>2, 4</sup>, Vávrová J.<sup>3</sup>, Spáčilová J.<sup>2</sup>, Tichý M.<sup>3, 4</sup>, Hájek R.<sup>2, 4</sup>, Friedecký B.<sup>3</sup>, Malý J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Interní hematoonkologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice

<sup>3</sup> Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Česká myelomová skupina

### SOUHRN

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je benigní onemocnění, jehož dlouhodobý průběh však může vyústit v maligní zvrát. V roce 2006 byla pracovníky Mayo kliniky představena nová klasifikace MGUS, založená na 3 základních rizikových faktorech pro zvrát MGUS do malignity – typu monoklonálního gradientu, jeho kvantitě a poměru lehkých řetězců v séru. V naší práci jsou pilotně analyzována data z českého registru monoklonálních gamapatií – RMG, a to z dosud zadaných 616 pacientů s MGUS s ohledem na vyšetřené, výše uvedené rizikové faktory. Výstupem je popisná statistika existujícího souboru, která tvoří vstupní informace pro další sledování a analýzy.

*Klíčová slova:* monoklonální gamapatie nejasného významu, volné lehké řetězce, rizikové faktory, registr RMG.

### SUMMARY

**Radocha J., Maisnar V., Sandecká V., Vávrová J., Spáčilová J., Tichý M., Hájek R., Friedecký B., Malý J.:**

**The MGUS project – analysis of data of 616 patients from the RMG registry**

Monoclonal gammopathy of undetermined significance is a benign disorder, which long term outcome could be malignant transformation. Several risk factors of malignant transformation of MGUS have been identified. In this work we analyze data from 616 patients from Czech monoclonal gammopathies registry RMG. Outcome of this work is the basic descriptive analysis of existing set of the patients which creates the basis for future follow-up and analysis.

*Key words:* monoclonal gammopathy of undetermined significance, free light chains, risk factors, RMG registry.

## Úvod

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance) jsou benigní onemocnění typicky spjatá s produkcí monoklonálního proteinu. Současně musí být splněna následující kritéria podle International Myeloma Working Group – množství paraproteinu pod 30 g/l, množství klonálních plazmocytů ve dřeni pod 10% a nesmí být přítomno orgánové postižení související s paraproteinémií [1]. Ačkoli se většina těchto onemocnění chová povětšinou benigně, byly identifikovány podskupiny pacientů s MGUS, u nichž lze očekávat v průběhu let vývoj do maligního hematologického onemocnění. Nejčastější malignita vznikající z MGUS je mnohočetný myelom, dále pak Waldenströmova makroglobulinémie, maligní lymfomy a další. Dnes nejčastěji používané prognostické faktory byly definovány Kylem [2] a zahrnují jednak klasické ukazatele – tedy množství a typ paraproteinu; poté nově je zavedeno jako prognostický marker vyšetření volných lehkých řetězců v séru pacientů, respektive poměru kappa ku lambda (FLCr) volných lehkých řetězců (tab. 1). Vzhledem k faktu, že mnoho let je obvykle MGUS stabilní onemocnění, hledají se další kritéria, která by pomohla zpřesnit identifikaci rizikových pacientů z hlediska progresu do maligního onemocnění. Velice jednoduchým a prognosticky významným faktorem se jeví evoluce množství paraproteinu v průběhu opakovaného sledo-

vání [3]. V další studii Pereze bylo poukázáno na imunofenotypové odchylky buněk a jejich vztah k rychlosti progresu do mnohočetného myelomu [4]. Souhrnně lze říci, že již na základě jednoduchých základních vyšetření lze vytipovat skupinu pacientů, jejichž průběh bude agresivnější, a na druhou stranu ujistit velkou část pacientů o benigním charakteru onemocnění. V České republice vznikl v roce 2007 jako jedna z hlavních aktivit České myelomové skupiny RMG – Registr monoklonálních gamapatií, který si klade za cíl sběr dat o pacientech s monoklonálními gamapatiemi včetně MGUS [5, 6]. V současné době je do něj zapojeno 11 center v České republice a 5 na Slovensku (tab. 2).

**Table 1.** Risk factors for MGUS progression (Kyle 2008)

Risk Group	Relative risk	Absolute risk of progression at 20 years [%]
Low-risk (Serum M protein < 15 g/L, IgG subtype, normal FLC ratio (0.26–1.65))	1.0	5
Low-Intermediate-risk (any 1 factor abnormal)	5.4	21
High-Intermediate-risk (any 2 factors abnormal)	10.1	37
High-risk (all 3 factors abnormal)	20.8	58

**Table 2.** List of participating centers in RMG registry

FN Brno – Interní hematologická klinika Havířov – Hematologické oddělení FN Hradec Králové – II. interní klinika OKH KN Liberec – OKH Mladá Boleslav – HTO Nový Jičín – Onkologické centrum, HO FN Olomouc – III. interní klinika FN Ostrava – UKH Pelhřimov – OHT FN Plzeň – HOK VFN Praha – I. interní klinika FNKV Praha – OKH
FN Banská Bystrica – Hematológia FN Bratislava – Klinika hematológie FNLP Košice – Klinika hematológie FN Martin – Klinika hematológie FN Prešov – OKH

## Pacienti a metody

Provedli jsme první analýzu dat registru RMG na základě dat pacientů zadaných do registru od jeho spuštění v květnu 2007 do září 2009. Analyzována byla pouze data z České republiky. Před vstupem do registru všichni pacienti podepisují informovaný souhlas se zadáváním dat. Data pacientů s MGUS jsou do registru zadávána jak prospektivně, tak retrospektivně, přičemž u retrospektivního zadání jsou chybějící vyšetření provedena při první další návštěvě pacienta v ambulanci příslušného centra. Vzorky sér pacientů jsou odesílány a uchovávány v Centru pro výzkum mnohočetného myelomu (nově Babákově institutu) Masarykovy univerzity v Brně. Analýza volných lehkých řetězců je prováděna v laboratoři v Ústavu klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN v Hradci Králové. Prozatím byla provedena základní deskriptivní statistika souboru na základě dostupných údajů pomocí Microsoft Excel 2007 (Microsoft Inc., USA).

## Výsledky

Celkem bylo vyhodnoceno 616 pacientů s MGUS, což jsou všichni pacienti zadaní do registru v centrech v České republice do září 2009. Demografická data jsou uvedena souhrnně v tabulce 3. Základní charakteristiky nemoci a jednotlivé prognostické faktory uvádí tabulka 4. Vzhledem k faktu, že jde o data registru, jsou některé části tabulek nekompletní, to je způsobeno nedostupností, respektive nevyšetřením vzorků v době analýzy.

**Table 4.** Basic MGUS risk factors

M-protein type		M-protein quantity		Plasma cells in marrow		FLCr	
N	604	N	588	N	428	N	228
IgG	407 (67.4%)	≤ 15 g/l	476 (81.0%)	≤ 5 %	357 (83.4%)	Normal	105 (46.1%)
IgA	84 (13.9%)	> 15 g/l	112 (19.0%)	> 5 %	71 (16.6%)	Abnormal	123 (53.9%)
IgD	1 (0.1%)						
IgM	85 (14.1%)						
Biclonal	24 (4.0%)						
LC	3 (0.5%)						

**Table 3.** Description of patients with MGUS

Sex	Age		
N	616	N	616
Male	268 (43.5%)	Average (SD)	61.3 (12.2)
Female	348 (56.5%)	Median	61.0
		Min-max	25-90

## Diskuse a závěr

Tato práce je vůbec první předběžnou analýzou stavu dat registru RMG za celou ČR. Za dva a půl roku fungování se podařilo shromáždit základní data u více než 600 pacientů, což představuje jeden z největších existujících konzistentních souborů pacientů s MGUS. Tato první analýza je pouze deskriptivní, nelze vzhledem k relativně krátkému času sledování u většiny pacientů získat data o době do progresu v jednotlivých podskupinách, přesto však již zde lze vyčíst některá velice důležitá zjištění. Například při vyšetření FLCr bylo v naší skupině za celou ČR odhaleno více než polovina pacientů, kteří splňují minimálně jedno z výše uvedených rizikových kritérií. Vyšetřování FLCr probíhá postupně, proto je tato subanalýza limitována počtem vyšetření (228 z celkového počtu 616 pacientů), nicméně napovídá, že množství pacientů splňující riziková kritéria rozhodně není zanedbatelné. Stejně tak každý další rizikový faktor má zhruba pětinu až čtvrtinu pacientů spadající do jeho rizikové části. Naše snahy se nyní budou upírat k dosažení několika cílů. První hlavní cíl je získat vyšetření FLCr u všech pacientů, a doplnit tak data o základních prognostických faktorech u všech pacientů v registru. Dále pak po delším sledování souboru identifikovat tzv. evolving typy MGUS – tedy ty, u kterých progresivně narůstá hladina paraproteinu, a samozřejmě nejdůležitější analýza bude spočívat ve stanovení doby do progresu MGUS do malignity. Tato analýza vzhledem k přirozenému vývoji MGUS zabere pochopitelně nejdélejší čas, avšak jak doufáme, budeme na jejím základě schopni lépe identifikovat rizikové pacienty a zabezpečit jejich pečlivější sledování. V budoucnu bude možné využít nashromážděné vzorky k dalším subanalýzám. Například je nyní zkoumán vliv tzv. imunoparézy (snížení hladin sérových imunoglobulinů) jako další jednoduchý prognostický faktor progresu MGUS [7]. Registr nám tak umožní rychlé vyšetření a další zpřesnění diagnostiky velkého množství pacientů.

## Literatura

1. **The International Myeloma Working Group** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.*, 2003, 121, p. 749–757.
2. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 134, p. 573–589.
3. **Rosiñol, L. Cibeira, T., Montoto, S. et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin. Proc.*, 2007, 82, 4, p. 428–434.
4. **Pérez-Persona, E. Mateo, G. García-Sanz, R.** Risk of progression in smouldering 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, p. 110–114.
5. **Sandacká, V., Radocha, J., Maisnar, V., Hájek, R.** MGUS 2010 – výzkumný projekt zaměřený na identifikaci vysoce rizikové prekancerózy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, 17, 2, p. 75–76.
6. **Maisnar, V., Klimeš, D., Hájek, R.** RMG – Registr monoklonálních gamapatií. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, 17, 2, p. 72–74.
7. **Pérez-Persona, E. Vidriales, M. B., Mateo, G. et al.** New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*, 2007, 110, 7, p. 2586–2592.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NS/10387-3, NS/10406-3 a výzkumným záměrem MZO 00179906.

Do redakce došlo 10. 3. 2010.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jakub Radocha

II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

LF UK a FN HK

Sokolská 581

50005 Hradec Králové

e-mail: radocha@fnhk.cz