

Riziko přechodu monoklonální gamapatie nejasného významu do maligní monoklonální gamapatie

Maisnar V.

IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

SOUHRN

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je definována jako klinicky němý bezpříznakový stav, při kterém nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinémie, 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 % pozorování 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 (Česká myelomová skupina) zaměřeny na tuto skupinu nemocných s cílem vytipovat nejrizikovější skupinu nemocných, a tu poté podrobit časné a pokud možno netoxické léčbě.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), diagnostika, prognóza, monitoring, léčba.

SUMMARY

Maisnar V.: The risk of transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance in malignant monoclonal gammopathy.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is defined as a clinically silent symptomless condition when not met diagnostic criteria for multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia, AL-amyloidosis or other malignant lymphoproliferative disease. Long-term monitoring has shown that it is possible to premalignant progression to malignant monoclonal gammopathy in approximately 1% of cases a year, probably all cases of MM arise transformation from MGUS. Within an easy communication, the author tries to answer the question whether it is currently possible to somehow transform MGUS in MM to prevent or at least slow down. The response in MGUS patients is not for now. Given the much higher level of risk of transformation in patients with asymptomatic multiple myeloma than in MGUS patients, further analysis CMG (Czech myeloma group) is focused on this group of patients with the aim to identify the highest risk patients and then subject them to early and, if possible, non-toxic treatment.

Keywords: monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), diagnosis, prognosis, monitoring, therapy.

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 makroglobulinémie, 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 objasněny. Jde o proces, na kterém se spolupodílí mnoho faktorů včetně genetické predispozice, vlivu životního

Table 1. Basic classification of monoclonal gammopathies [3]

MGUS (<i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
Benign monoclonal gammopathy (IgG, IgA, IgD, IgM and rarely FLC only)
Associated with tumor so the cells do not produce M-Ig
Biclonal and triclonal gammopathies (more often in MGUS than in MMG)
Idiopathic Bence Jones proteinuria

Malignant monoclonal gammopathy (MMG)
Multiple myeloma (IgG, IgA, IgD, IgE or FLC only)
Asymptomatic multiple myeloma
Symptomatic multiple myeloma
Plasmocellular leukemia
Non-secretory multiple myeloma
Plasmocytoma (solitary bone or extramedullar)
Waldenström macroglobulinemia
Heavy chain disease (γ , α nebo μ)
Other malign lymphoproliferative disorders (lymphomas or CLL)
POEMS syndroma (<i>Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal immunoglobulin and „Skin“ changes</i>)
Primary AL amyloidosis

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 % pozorování 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 [3].

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 dřene, 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 (Tabulka 2). Pokud není diagnóza po prvním komplexním vyšetření jasná, je vhodnější ponechat diagnózu otevřenou a osoby s tímto nálezem pravidelně kontrolovat ve 2- 3 měsíčních intervalech [9].

Table 2. New diagnostic criteria for MGUS prepared by IMWG, 2003 [8].

M-Immunoglobulin in serum < 30 g/l
Bone marrow clonal plasma cells \leq 10 % and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy (if done)
No myeloma related organ or tissue impairment including bone lesions, amyloidosis, neuropathy or other symptoms)
No evidence of other B-lymphoproliferative disorder or AL amyloidosis or other heavy resp. light chain disease

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 (Tabulka 3).

Table 3. New proposed risk stratification model of MGUS [11]

Low risk	M-Ig < 15 g/l, IgG subtype and normal FLC ratio
Low-intermediate risk	Any one factor abnormal
High-intermediate risk	Any two factors abnormal
High risk	All three factors abnormal

Note: in the low risk group is only a 5% risk of transformation to malignant monoclonal gammopathy within 20 years after the diagnosis of MGUS, a group of high risk is the amount of this risk as 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 (Tabulka 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 [13–16].

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 vysokodávkovaná 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 současné až 7 let [8, 17, 18]. Takových výsledků jsme schopni dosahovat 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].

Table 4. Association between the level of M-Ig and risk of progression at 20 years [12]

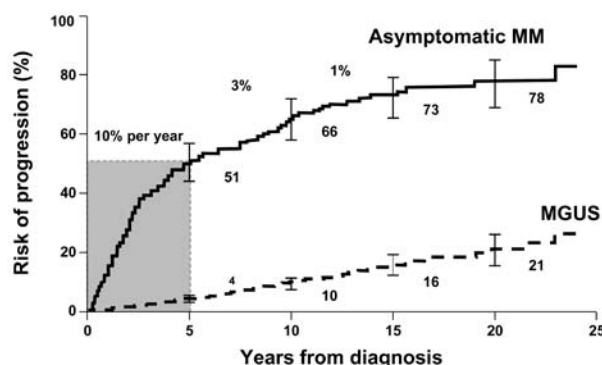
M-Ig level	< 5 g/l	< 10 g/l	< 15 g/l	< 20 g/l	< 25 g/l	< 30 g/l
Risk of progression	14 %	16 %	25 %	41 %	49 %	64 %

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 dexamethasonem [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 (Tabulka 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 (obr. 1) a no-

**Fig. 1.** Comparison of the risk of progression to symptomatic MM in patients with MGUS and asymptomatic multiple myeloma.

vě zaváděných prognostických systémů i u této skupiny nemocných [21–23] plánuje v současnosti Česká myelomová skupina statistickou analýzu zaměřenou na určení rizika transformace do symptomatické formy u osob s asymptomatickým mnohočetným myelomem sledovaných v rámci RMG.

Závěrečné shrnutí

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 progresse do 2 let od stanovení diagnózy by pak bylo indikováno zahájení časně léčby s cílem zamezení progresse do symptomatické formy onemocnění.

V současnosti nám tedy nadále nezbyvá 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 MIG („non-evolving type“) dále v intervalu 12 měsíců [9, 23]. Za signifikantní nárůst koncentrace MIG 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 progresse je nutné zkrácení doporučených intervalů resp. bezprostřední provedení kontrolního vyšetření s ohledem na naléhavost stavu a jeho klinickou symptomatologii.

Literatura

1. **Attalmanan, M., Levinson, S. S.** Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.*, 2000, 46, p. 1230-8.
2. **Kyle, R. A.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. *Hematol Oncol. Clin. N. Am.*, 1997, 11, p. 71-87.
3. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 2006, 134, p. 573-89.
4. **Kristinsson, S. Y., Björkholm, M., Anderson, T. M. 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, p. 1714-20.
5. **Kyle, R. A., Lust, J. A.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Semin. Hematol.*, 1989, 26, p. 176-200.
6. **Landgren, O., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention. *Clin. Cancer Res.*, 2011, 17, p. 1243-52.
7. **Landgren, O., Waxman, A. J.** Multiple myeloma precursor disease. *JAMA*, 2010, 304, p. 2397-404.
8. **Durie, B. G. M., Kyle, R. A., Belch, A. et al.** Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol. J.*, 2003, 4, p. 379-98.
9. **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 gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br. J. Haematol.*, 2009, 147, p. 22-42.
10. **Dispenzieri, A., Kyle, R., Mateos, M. V. et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma. *Leukemia*, 2009, 23, p. 215-24.
11. **Kyle, R. A., Rajkumar, S. V.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.*, 2006, 134, p. 573-89.
12. **Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V. et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, p. 564-9.
13. **Kyle, R. A., Durie, B. G. M., Rajkumar, S. V. 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, p. 1121-7.
14. **Paiva, B., Vidriales, M. B., Perez, J. J. 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, p. 1599-602.
15. **Perez-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 multiparametric flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*, 2007, 110, p. 2586-92.
16. **Lopez-Corral, L., Gutierrez, N. C., Vidriales, M. B. 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, p. 1692-700.
17. **Bird, J. M., Owen, R. G., D'Sa, S. et al.** Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br. J. Haematol.*, 2011, 154, p. 32-75.
18. **Kumar, S. K., Dingli, D., Lacy, M. Q. et al.** Outcome after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in patients with preceding plasma cell disorders. *Br. J. Haematol.*, 2008, 141, p. 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, M. V., San Miguel, J. S., 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, p. 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, p. 110-4.
23. **Kyle, R. A., Durie, B. G. M., Rajkumar, S. V. 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, p. 1121-7.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/12215-4.

Do redakce došlo 27. 2. 2013

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika
FN a LF UK v Hradci Králové
e-mail: vladimir.maisnar@fnhk.cz