

## Monoklonální gamapatie nejasného významu s nízkým a vysokým stupněm rizika: výstupy z analýz RMG registru České myelomové skupiny pro praxi.

Sandeká V.<sup>1</sup>, Hájek R.<sup>2</sup>, Adam Z.<sup>1</sup>, Špička I.<sup>3</sup>, Ščudla V.<sup>4</sup>, Gregora E.<sup>5</sup>, Radocha J.<sup>6</sup>, Walterová L.<sup>7</sup>, Kessler P.<sup>8</sup>, Adamová D.<sup>9</sup>, Valentová K.<sup>10</sup>, Vonke I.<sup>11</sup>, Ulmanová L.<sup>12</sup>, Starostka D.<sup>13</sup>, Wróbel M.<sup>14</sup>, Brožová L.<sup>15</sup>, Jarkovský J.<sup>15</sup>, Mikulášová A.<sup>16</sup>, Říhová L.<sup>17</sup>, Almáši M.<sup>17</sup>, Ševčíková S.<sup>16</sup>, Krejčí M.<sup>1</sup>, Straub J.<sup>3</sup>, Minařík J.<sup>4</sup>, Pavlíček P.<sup>5</sup>, Pour L.<sup>1</sup>, Všíanská P.<sup>17</sup>, Okutabe S.<sup>16</sup>, Penka M.<sup>17</sup> a Maisnar V.<sup>6</sup> v zastoupení České myelomové skupiny

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

<sup>2</sup>Klinika hematoonkologie, FN Ostrava

<sup>3</sup>I. Interní klinika - klinika hematologie, VFN Praha

<sup>4</sup>Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc

<sup>5</sup>Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady Praha

<sup>6</sup>IV. Interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

<sup>7</sup>Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

<sup>8</sup>Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

<sup>9</sup>Hematologicko-transfúzní oddělení, Slezská nemocnice v Opavě

<sup>10</sup>Oddělení klinické hematologie, Thomayerova nemocnice Praha

<sup>11</sup>Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice

<sup>12</sup>Hematologicko-transfúzní oddělení, Klauďánova nemocnice Mladá Boleslav

<sup>13</sup>Oddělení klinické hematologie, Nemocnice s poliklinikou Havířov

<sup>14</sup>Oddělení klinické hematologie komplexního onkologického centra Nový Jičín

<sup>15</sup>Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita Brno

<sup>16</sup>Babak Myeloma Group, Katedra patologické fyziologie, Masarykova Univerzita Brno

<sup>17</sup>Oddělení klinické hematologie, FN Brno

### SOUHRN

**Cíl studie:** Primárním cílem bylo stanovení rizika progresu do nádorového onemocnění. Sekundárním cílem byla validace již známých klinických modelů transformace MGUS do MM popsáných Mayo klinikou a Španělskou studijní PETHEMA skupinou a vytvoření vlastního rizikového CMG modelu s pokud možno lepší identifikací nízké rizikové skupiny osob s MGUS.

**Typ studie:** Observační retrospektivní studie

**Pracoviště:** Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

**Výsledky:** Medián doby sledování MGUS pacientů byl 4 roky. Transformace do maligního onemocnění byla pozorována u 8,6% (162/1887) sledovaných osob s MGUS; mnohočetný myelom se vyskytl v 77,2% (125/162) případech. Při 1, 5 a 10letém sledování od stanovení diagnózy bylo riziko progresu pro osoby s MGUS bez ohledu na rizikové faktory 1,5%, 7,6% a 16,5% jednotlivě. Jako klíčové faktory predikce maligní transformace byly identifikovány: věk  $\geq 69$  let, koncentrace M-proteinu v séru  $\geq 15$  g/l, infiltrace kostní dřeně plazmocytů  $> 5\%$ , patologický FLC poměr, imunoparéza a hodnota hemoglobinu  $< 120$  g/l. Lze konstatovat, že i na našem souboru osob s MGUS byla potvrzena síla modelu Mayo kliniky, i když podtyp M-proteinu nebyl prokázán jako nezávislý prognostický faktor maligní transformace. Při 10letém sledování, skupina osob s MGUS bez rizikového faktoru (referenční skupina) měla 4,9% risk progresu v maligní onemocnění, ve srovnání s 16,3%, 24,6%, a 54,9% rizikem v skupinách s 1, 2 nebo 3 rizikovými faktory, jednotlivě ( $p < 0,001$ ). K validaci PETHEMA modelu jsme využili místo vyšetření DNA aneuploidie imunoparézu v kombinaci s vyšetřením přítomnosti aberantních plazmocytů (aPCs) pomocí flowcytometrie. Poměr progresu při 2letém sledování byl 1,6%, 8,1% a 28,0% pro skupinu se žádným, jedním nebo oběma rizikovými faktory, jednotlivě ( $p < 0,001$ ). Na základě univariátní analýzy, ve které pět faktorů prokázalo signifikantní prediktivní hodnotu maligní transformace jsme vytvořili nový rizikově-stratifikační CMG model. Riziko progresu pro MGUS skupinu se 4-5 rizikovými faktory při 10letém sledování činilo 1,6%, 16,9%, 22,9%, 39,4% a 52,3%, jednotlivě ( $p < 0,001$ ).

**Závěr:** Lze konstatovat, že na jednom z dosud největších sledovaných souborů osob s MGUS jsme potvrdili platnost již známých klinických modelů určujících riziko maligní transformace, které byly popsány Mayo klinikou a Španělskou studijní skupinou. Nový CMG model přinesl jasnou identifikaci nízké rizikové MGUS skupiny (87% osob s rizikem progresu 10% při 5letém sledování) a rovněž i vysoce-rizikové skupiny s omezeným počtem pacientů.

**Klíčová slova:** mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie nejasného významu, rizikové faktory.

## SUMMARY

**Sandecká V., Hájek R., Adam Z., Špička I., Ščudla V., Gregora E., Radocha J., Walterová L., Kessler P., Adamová D., Valentová K., Vonke I., Uľmanová L., Starostka D., Wróbel M., Brožová L., Jarkovský J., Mikulášová A., Říhová L., Almáši M., Ševčíková S., Krejčí M., Straub J., Minařík J., Pavlíček P., Pour L., Všianská P., Okutabe S., Penka M., Maisnar V.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance with low and high risk degree: outputs from analyses RMG of register of Czech myeloma group for practice**

*Aim:* The primary end point was to estimate the cumulative risk of hematologic disorders occurring during the follow-up of our cohort. The secondary end points were: to validate known clinical models suggested by the Mayo Clinic group and the Spanish PETHEMA group for the risk of progression from MGUS to MM or related malignancies and to establish a new risk model by the Czech Myeloma Group (CMG model) with better prediction of low-risk MGUS group.

*Results:* 1887 MGUS persons were followed with median 4 years. Malignancies developed in 8.6% (162/1887) cases; MM occurred in 77.2% (125/162) of persons. The risk of progression was 1.5% at 1 year, 7.6% at 5 years and 16.5% at 10 years after diagnosis. The key predictors factors of progression were as follows: age  $\geq$  69 years, serum M- protein concentration  $\geq$  15 g/L, bone marrow plasma cells  $>$  5%, pathological sFLC ratio ( $<$  0.26 or  $>$  1.65), immunoparesis of polyclonal immunoglobulins and levels of serum hemoglobin at baseline  $<$  120 g/L. Distribution of MGUS persons according to risk groups based on the Mayo Clinic model confirmed predictive power of Mayo Clinic model based on our data although isotype of M- protein was not found as independent predictor. At 10 years, no-risk group had 4.9% risk of progression compared to 16.3%, 24.6%, and 54.9% in groups with 1, 2 or 3 risk factors, respectively ( $p <$  0.001). Immunoparesis instead of DNA aneuploidy was used together with the presence of abnormal plasma cells (aPCs) to validate the modified PETHEMA model. The rates of progression at 2 years were 1.6%, 8.1% and 28.0% for groups with neither, one or both risk factors, respectively ( $p <$  0.001). Based on the 5 parameters with independent predictive value in the univariate analysis we proposed a new CMG model. At 10 years, risk group with 4-5 risk factors had 1.6%, 16.9%, 22.9%, 39.4% and 52.3%, retrospectively ( $p <$  0.001).

*Conclusion:* In the large cohort of MGUS persons, we confirmed validity of previously considered clinical models for the risk of progression from MGUS to MM by the Mayo Clinic group and the Spanish PETHEMA group (model used for SMM). New CMG model for the risk of progression from MGUS to MM or related malignancies was established with an advantage for better identification of MGUS persons at low risk (87% of persons with risk of progression below 10% in 5 years) as well as few persons at the highest risk of progression.

*Keywords:* multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, risk factors.

## Úvod

Termín monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je definován na základě přítomnosti monoklonálního proteinu (M-proteinu), který lze detekovat v séru nebo v moči pacienta a současně nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinémie (WM), primární AL-amyloidózy (AL) či jiného maligního lymfoproliferativního onemocnění [1]. Diagnóza MGUS je stanovena „per exclusionem“, to znamená, na základě splnění všech laboratorních kritérií a po vyloučení jiné monoklonální gamapatie, případně jiného zhoubného B-lymfoproliferativního onemocnění. Pro stanovení diagnózy MGUS platí kritéria dle International Myeloma Working Group z roku 2003. Hodnota sérového M-proteinu pod 30 g/l, infiltrace kostní dřeně klonálními plazmocytů pod 10% a nepřítomnost orgánového postižení - CRAB [2]. Riziko progresse MGUS do MM nebo jiného lymfoproliferativního onemocnění je asi 1% za rok (0,9 - 2,4%). Riziko nádorové transformace se zvyšuje s délkou sledování [3]. V současné době existují dva klinické modely predikující progresi MGUS do MM. Jde o Mayo model využívající hodnotu a typ sérového M-proteinu a poměr volných lehkých řetězců v séru (sFLC poměr). Kumulativní risk maligní transformace při přítomnosti 0, 1, 2, 3 rizikových faktorů při 20letém sledování osob s MGUS byl 5%, 21%, 37% a 58%, jednotlivě [3]. Na druhé straně je model španělské studijní skupiny PETHEMA založený na množství aberantních plazmocytů v kostní dřeni (aPCs/BMPC)  $\geq$  95% a DNA aneuploidii. Kumulativní

risk maligní transformace při přítomnosti 0, 1 a 2, rizikových faktorů byl při 5letém sledování osob s MGUS 2%, 10% a 46%, jednotlivě [4].

## Pacienti a metody

V době od 5/2007 do 6/2013 bylo v České republice do Registru monoklonálních gamapatií (RMG) retrospektivně i prospektivně zařazeno 2028 osob s MGUS. Z nich bylo celkem analyzováno 93% (1887/2028). Z analýzy bylo vyřazeno 4,7% (95/2028) osob, u kterých neproběhla validace dat a 2,2% (46/2028) osob s chybějícími klíčovými daty.

## Výsledky

Základní charakteristiky 1887 osob s MGUS shrnuje Tabulka 1. Medián doby sledování od stanovení diagnózy byl 4 roky (rozpětí 0,0 – 34,8). Průměrný věk sledovaných osob byl 63 let (rozpětí 22 - 93). Hodnota M-proteinu v séru kolísala od neměřitelných hodnot po 35,9 g/l (medián 5,8 g/l). V čase diagnózy byla pouze u 12,4% (230/1856) osob hodnota M-proteinu  $\geq$  15 g/l. Nejčastějším podtypem M-proteinu byl IgG, který se vyskytl v 69,6% (1307/1879) případů. FLC poměr byl stanoven u 80,2% (1513/1887) osob, abnormální hodnota ( $\kappa/\lambda$  poměr  $<$  0,26 nebo  $>$  1,65) byl detegován u 43,4% (657/1513) sledovaných osob. Hodnoty polyklonálních imunoglobulinů byly vyšetřeny u 87,3% (1648/1887) osob, přičemž imunoparéza (snížení

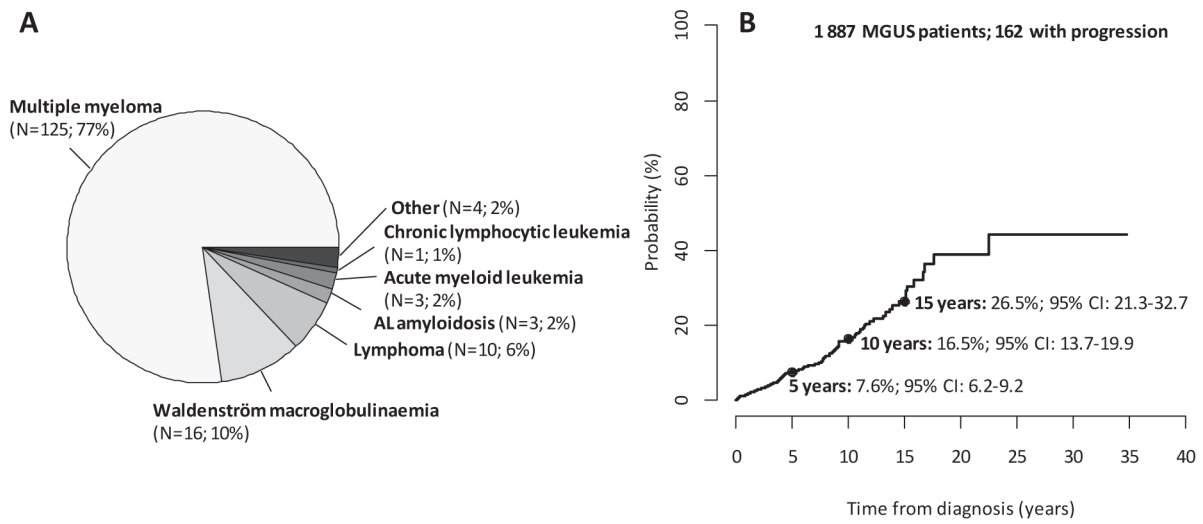
**Table 1:** Clinical characteristics of MGUS patients at diagnosis

Characteristic	Cut off	n (%)	Median (5 <sup>th</sup> -95 <sup>th</sup> perc.)
<b>Sex‡ (N=1887):</b>			
women		999 (52.9%)	
men		888 (47.1%)	
<b>Age (at diagnosis)‡ (N=1887)</b>			
younger than 50		290 (15.4%)	
50-59		465 (24.6%)	
60-69		561 (29.7%)	
older than 69		571 (30.3%)	
<b>M-protein type‡ (N=1879)</b>			
IgG		1307 (69.6%)	
IgM		260 (13.8%)	
IgA		230 (12.2%)	
biclonal		61 (3.2%)	
other		21 (1.1%)	
<b>Light chain type‡ (N=1855)</b>			
kappa		1070 (57.7%)	
lambda		713 (38.4%)	
biclonal		72 (3.9%)	
<b>Immunoparesis‡ (N=1648)</b>			
one		319 (19.4%)	
both		97 (5.9%)	
Any		416 (25.2%)	
<b>Evolving‡ (N=277)</b>			
≥5%		114 (41.2%)	
≥10%		95 (34.3%)	
≥20%		68 (24.5%)	
≥50%		22 (7.9%)	
≥100%		5 (1.8%)	
<b>MIG in serum (g/L)† (N=1 856)</b>	≥15	230 (12.4%)	6 (0-20)
<b>Kappa/lambda ratio† (N=1 514)</b>	<0.26 or >1.65	657 (43.4%)	1.1 (0.1-11.3)
<b>BM infiltration - cytology (%)† (N=1 298)</b>	>5	164 (12.6%)	2.0 (0.2-7.2)
<b>BM infiltration - histology (%)† (N=450)</b>	>5	245 (13.0%)	7.0 (0.1-10.0)
<b>Albumin (g/L)† (N=1 765)</b>	<35	81 (4.6%)	44 (35-49)
<b>Beta2 microglobulin (mg/l)† (N=1 654)</b>	>3	322 (19.5%)	2.0 (1.2-5.2)
<b>Hemoglobin (g/L)† (N=1 874)</b>	<120	301 (16.1%)	136 (106-160)
<b>LDH (μkat/l)† (N=1 721)</b>	>3.75	641 (37.2%)	3.3 (2.2-7.5)
<b>Thrombocyte (10E9/l)† (N=1 872)</b>	<150	143 (7.6%)	235.0 (138.0-381.0)
<b>Creatinine (μmol/l)† (N=1 840)</b>	>115	231 (12.6%)	81.0 (55.0-162.0)
<b>Calcium total level (mmol/l)† (N=1 767)</b>	>2.2	1 539 (87.1%)	2.4 (2.1-2.6)
<b>Normal PC - CD19+ (%)† (N=346)</b>	≤5	90 (26.0%)	19.5 (0.7-89.0)
<b>Abnormal PC - CD56+ (%)† (N=351)</b>	≥95	17 (4.8%)	12.5 (0.0-94.9)

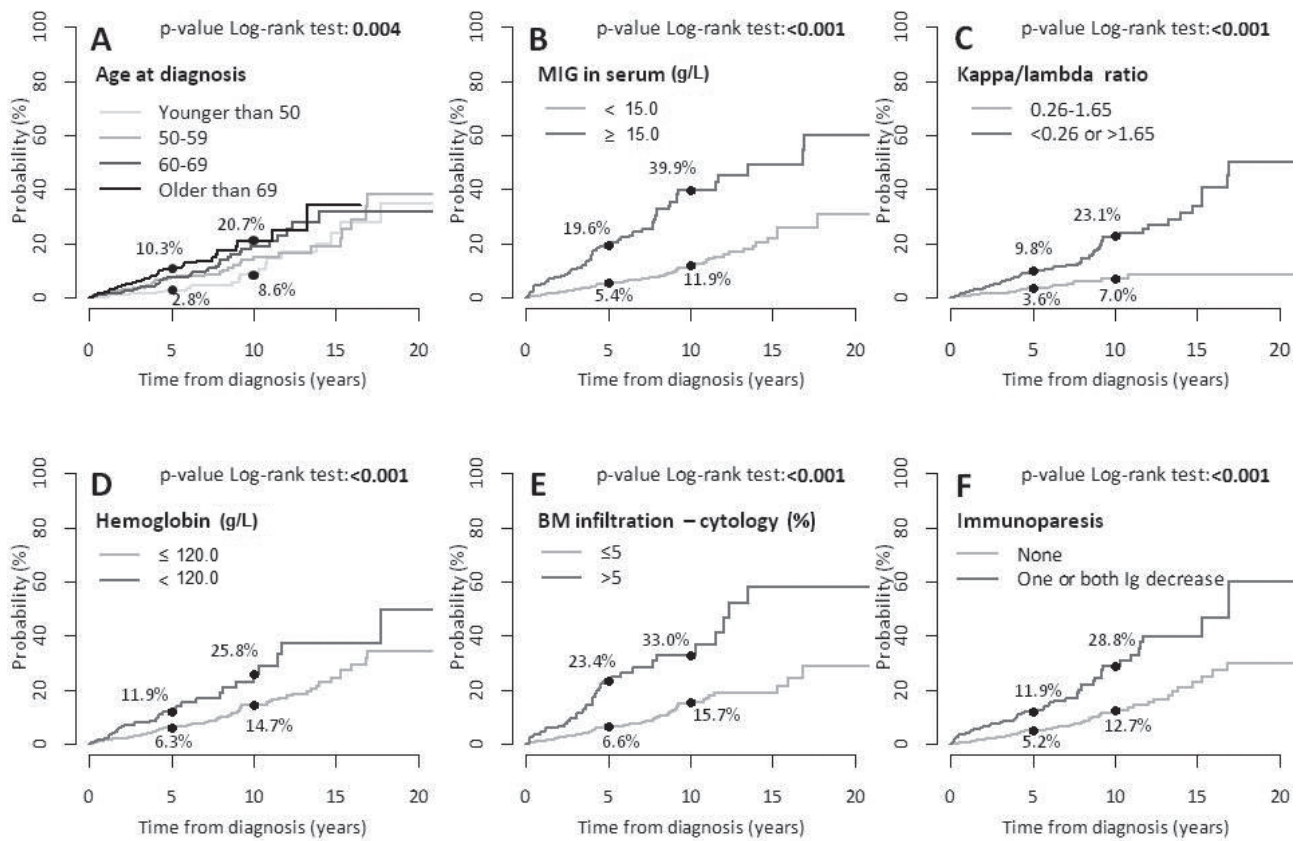
‡ described by n (%) from valid N

† described by n (%) for abnormal category from valid N and median (5<sup>th</sup>-95<sup>th</sup> percentile)

Immunoparesis: IgA &lt; 0.61 g/l, IgG &lt; 7.67 g/l, IgM &lt; 0.5 g/l; Evolving: % increase of M-protein at 3 years in comparison with diagnosis (only patients with MIG in serum &gt; 5 g/L included)



**Figure 1:** (A) Type of progression (B) Time to progression



**Figure 2.** Time to progression according to risk factors: age at diagnosis (A), MIG in serum (g/L) (B), sFLC (C), hemoglobin (g/L) (D), bone marrow infiltration - cytology (%) (E), immunoparesis (F)

polyklonálních imunoglobulinů v séru: IgA < 0,61 g/l, IgG < 7,67 g/l, IgM < 0,5 g/l) bylo detegováno u 25,2 % (416/1648) sledovaných osob s MGUS.

K transformaci do maligního onemocnění došlo u 8,6 % (162/1887) sledovaných osob s MGUS. Nejčastějším typem nádorového onemocnění byl MM, který se vyskytl v 77,2 % (125/162) případech. Podrobný přehled malignit zaznamenaných v námi sledovaném souboru zobrazuje Obr. 1. Celkové riziko progresse bylo 1,6 % za rok. Při 1, 2, 3 a 5letém sledování od stanovení diagnózy činilo riziko progresse pro osoby s MGUS bez ohledu na rizikové faktory 1,5 %, 2,8 %, 7,6 %

a 16,5 %, jednotlivě. Klíčové faktory predikce maligní transformace s příslušným „hazard ratio“ (HR) byly: věk ≥ 69 let (HR 2,55 [95 % CI: 1,49 – 4,97]; p < 0,001), koncentrace M-proteinu v séru ≥ 15 g/l (HR 3,58 [95 % CI: 2,58 – 4,97]; p < 0,001), infiltrace kostní dřene plazmocyty > 5 % (BMPC) (HR 3,24 [95 % CI: 2,19 – 4,80]; p < 0,001), patologický FLC poměr (HR 3,26 [95 % CI: 2,09 – 5,08]; p < 0,001), imunoparéza (HR 2,78 [95 % CI: 1,99 – 3,90]; p < 0,001) a hodnota hemoglobinu < 120 g/l (HR 2,00 [95 % CI: 1,38 – 2,91]; p < 0,001), viz Tabulka 2. Dobu do progresse pro jednotlivé rizikové faktory zobrazuje Obr. 2.

**Table 2:** Univariate Cox proportional hazards model of progression into MM or related disorders for all risk factors

Characteristics	n/N (%)#	HR (95% CI)	p
<b>Sex:</b> men vs. women	80/888 (8.3%)	1.30 (0.95-1.77)	0.097
<b>Age (at diagnosis):</b>			
50-59 vs. younger than 50	44/465 (8.6%)	1.56 (0.91-2.67)	0.106
60-69 vs. younger than 50	47/561 (7.7%)	1.78 (1.04-3.05)	0.036
older than 69 vs. younger than 50	52/571 (8.3%)	2.55 (1.49-4.36)	0.001
<b>M-protein type:</b>			
IgM vs. IgG	19/260 (6.8%)	0.87 (0.53-1.41)	0.566
IgA vs. IgG	26/230 (10.2%)	1.27 (0.82-1.94)	0.282
biclonal vs. IgG	4/61 (6.2%)	0.70 (0.26-1.89)	0.478
<b>Light chain type:</b>			
lambda vs. kappa	59/713 (7.6%)	0.93 (0.67-1.28)	0.657
biclonal vs. kappa	1/72 (1.4%)	0.17 (0.02-1.24)	0.080
<b>Immunoparesis:</b>			
One Ig lower vs. other	41/319 (11.4%)	2.06 (1.43-2.99)	<0.001
Both Ig lower vs. other	22/97 (18.5%)	3.06 (1.94-4.85)	<0.001
Any Ig lower vs. other	63/416 (13.2%)	2.78 (1.99-3.90)	<0.001
<b>Evolving:</b>			
≥5% vs. <5%	25/114 (21.9%)	2.53 (1.31-4.88)	0.006
≥10% vs. <10%	21/95 (22.1%)	2.35 (1.24-4.43)	0.009
≥20% vs. <20%	14/68 (20.6%)	1.83 (0.95-3.52)	0.073
≥50% vs. <50%	6/22 (27.3%)	1.97 (0.82-4.72)	0.130
≥100% vs. <100%	2/5 (40.0%)	6.11 (1.44-25.87)	0.014
<b>MIG in serum (g/L): ≥15 vs. &lt;15</b>	58/230 (20.1%)	3.58 (2.58-4.97)	<0.001
<b>Kappa/lambda ratio: &lt;0.26 or &gt;1.65 vs. 0.26-1.65</b>	81/657 (11.0%)	3.26 (2.09-5.08)	<0.001
<b>BM infiltration - cytology (%): &gt;5 vs. ≤5</b>	36/164 (18.0%)	3.24 (2.19-4.80)	<0.001
<b>BM infiltration - histology (%): &gt;5 vs. ≤5</b>	29/245 (11.8%)	2.77 (1.38-5.59)	0.004
<b>Albumin (g/L): &lt;35 vs. ≥35</b>	8/81 (9.0%)	1.66 (0.81-3.39)	0.167
<b>Beta2 microglobulin (mg/l): &gt;3 vs. ≤3</b>	27/322 (7.7%)	1.25 (0.82-1.90)	0.299
<b>Hemoglobin (g/L): &lt;120 vs. ≥120</b>	36/301 (10.7%)	2.00 (1.38-2.91)	<0.001
<b>LDH (μkat/l): &gt;3.75 vs. ≤3.75</b>	77/641 (10.7%)	0.88 (0.61-1.29)	0.519
<b>Thrombocyte (10E9/l): &lt;150 vs. ≥150</b>	12/143 (7.7%)	1.36 (0.76-2.46)	0.304
<b>Creatinine (μmol/l): &gt;115 vs. ≤115</b>	17/231 (6.9%)	1.21 (0.73-2.01)	0.469
<b>Calcium total level (mmol/l): &gt;2.2 vs. ≤2.2</b>	124/1539 (7.5%)	0.95 (0.57-1.58)	0.831
<b>Normal PC - CD19+ (%): ≤5 vs. &gt;5</b>	13/90 (12.6%)	3.38 (1.47-7.73)	0.004
<b>Abnormal PC - CD56+ (%): ≥95 vs. &lt;95</b>	4/17 (19.0%)	6.68 (2.21-20.22)	0.001

# n/N (%) of progression for the non-reference category

Immunoparesis: IgA < 0.61 g/l, IgG < 7.67 g/l, IgM < 0.5 g/l; Evolving: % increase of M-protein at 3 years in comparison with diagnosis (only patients with MIG in serum > 5 g/L included)

Dalším klíčovým bodem naší analýzy bylo ověření platnosti již známých klinických modelů predikce maligní transformace dle Mayo a PETHEMA modelu. Distribuci MGUS osob do rizikových skupin podle Mayo klinického modelu zobrazuje tabulka 3. Lze konstatovat, že i na našem souboru osob s MGUS byla potvrzena síla modelu Mayo kliniky, i když podtyp M-proteinu nebyl prokázán jako nezávislý prognostický faktor maligní transformace. Při 10letém sledování měla skupina osob s MGUS bez rizikového faktoru (referenční skupina) 4,9% riziko maligní transformace při srovnání s 16,3%, 24,6%, a 54,9% rizikem ve skupinách s 1, 2 nebo 3 rizikovými faktory, jednotlivě ( $p < 0,001$ ). MGUS skupiny osob s 1, 2 a 3 rizikovými faktory měly při srovnání s referenční skupinou bez žádného rizikového faktoru hazard ratio (HR) 2,59 ([95% CI: 1,39- 4,84];  $p = 0,003$ ), 4,79 ([95% CI: 2,56-8,93];  $p < 0,001$ ) a 12,97 ([95% CI: 5,52-30,48];  $p < 0,001$ ), jednotlivě. K validaci PETHEMA modelu jsme využili místo vyšetření DNA aneuploidie imunoparézu v kombinaci s vyšetřením přítomnosti aberantních PCs pomocí průtokové cytometrie. Poměr maligní progresse při 2letém sledování byl 1,6%, 8,1% a 28,0% pro skupiny se žádným, jedním nebo oběma rizikovými faktory, jednotlivě ( $p < 0,001$ ). MGUS skupiny s jedním a dvěma rizikovými faktory ve srovnání s referenční skupinou bez žádných rizikových faktorů měly HR 3,98 ([95% CI: 1,60-9,91];  $p = 0,003$ ) a 14,23 ([95% CI: 2,86-70,76];  $p < 0,001$ ), jednotlivě (viz Tabulka 3).

Na základě univariantské analýzy, ve které pět faktorů prokázalo signifikantní prediktivní hodnotu maligní transformace (imunoparéza, kvantita M-proteinu v séru  $\geq 15$  g/l, BMPC  $> 5\%$ , patologický FLC poměr a hodnota hemoglobinu  $< 120$  g/l) jsme vytvořili nový rizikově-stratifikační CMG model. Z celkového počtu 956 osob

s MGUS, které byly zahrnuty do této analýzy, 32,5% (311/956) tvořily osoby s nejnižším rizikem (referenční skupina), 32,1% (307/956) s jedním rizikovým faktorem, 22,0% (210/956) se dvěma rizikovými faktory, 9,7% (93/956) se třemi rizikovými faktory a 3,7% (35/956) osoby se 4-5 rizikovými faktory. Progrese do maligního onemocnění byla pozorována v 0,6%, 6,8%, 11,9%, 14% a 31,4% u osob s 1, 2, 3 resp. 4-5 rizikovými faktory, jednotlivě ( $p < 0,001$ ). Skupina osob se 4-5 rizikovými faktory měla HR 63krát vyšší [95% CI:(13,99 – 285,36);  $p < 0,001$ ] při srovnání s referenční MGUS skupinou. Riziko progresse pro MGUS skupinu se 4-5 rizikovými faktory bylo při 10letém sledování 1,6%, 16,9%, 22,9%, 39,4% a 52,3%, jednotlivě ( $p < 0,001$ ) (Tabulka 3).

## Diskuse

Monoklonální gamapatie nejasného významu je klinicky němý, bezpříznakový stav, vyznačující se pozvolnou, klonální a nezhoubnou proliferací plazmatických buněk, produkující homogenní M- protein. Tento stav je však potenciálně maligní [5]. Současná analýza, která proběhla v České republice je postavena na sledování jednoho z největších souborů osob s MGUS na světě. Do naší analýzy bylo zahrnuto celkem 1887 osob s MGUS, přičemž transformace v maligní onemocnění byla pozorována v 16,5% (162/1887) případů. Limitujícím číslem naší analýzy je délka sledování (medián 4 roky; rozpětí 0,0 – 34,8), přičemž jenom 12,1% (229/1887) osob bylo sledováno více než 10 let. Podobně jako ve studii s 1384 osobami s MGUS z jihovýchodní Minnesoty, jsme i my potvrdili, že vstup-

**Table 3.** Current clinical risk models and their comparison

No. of risk factors	Overall rate of progression N (%)	HR (95% CI)	p	Kaplan-Meier's estimate of risk of progression % (95% CI) at:	
				2 years	10 years
<b>Modified Pethema model<sup>1</sup></b>					
0 (N=245)	8 (3.3%)	reference		1.6 (0.5-4.9)	11.7 (4.8-26.9)
1 (N=80)	11 (13.8%)	3.98 (1.60-9.91)	<b>0.003</b>	8.1 (3.7-17.3)	78.3 (40.1-98.9)
2 (N=11)	2 (18.2%)	14.23 (2.86-70.76)	<b>0.001</b>	28.0 (7.2-76.2)	-
<b>Mayo model<sup>2</sup></b>					
0 (N=571)	13 (2.3%)	reference		1.2 (0.5-2.6)	4.9 (2.5-9.5)
1 (N=593)	41 (6.9%)	2.59 (1.39-4.84)	<b>0.003</b>	1.7 (0.9-3.2)	16.3 (11.1-23.7)
2 (N=296)	42 (14.2%)	4.79 (2.56-8.93)	<b>&lt;0.001</b>	4.8 (2.8-8.1)	24.6 (17.6-33.8)
3 (N=26)	9 (34.6%)	12.97 (5.52-30.48)	<b>&lt;0.001</b>	15.8 (6.2-36.8)	54.9 (27.8-85.7)
<b>CMG model<sup>3</sup></b>					
0 (N=311)	2 (0.6%)	reference		0.0 (-)	1.6 (0.2-11.1)
1 (N=307)	21 (6.8%)	9.59 (2.25-40.90)	<b>0.002</b>	1.6 (0.6-4.1)	16.9 (10.6-26.3)
2 (N=210)	25 (11.9%)	15.80 (3.74-66.80)	<b>&lt;0.001</b>	4.3 (2.1-8.3)	22.9 (13.9-36.5)
3 (N=93)	13 (14.0%)	22.76 (5.13-101.02)	<b>&lt;0.001</b>	4.5 (1.7-11.5)	39.4 (22.2-63.0)
4-5 (N=35)	11 (31.4%)	63.17 (13.99-285.36)	<b>&lt;0.001</b>	18.2 (8.6-36.3)	52.3 (28.3-80.8)

<sup>1</sup> Immunoparesis: Any, CD56+ aPC:  $\geq 95\%$

<sup>2</sup> MIG in serum  $\geq 15$  g/L, Kappa/lambda ratio  $< 0.26$  or  $> 1.65$ , M-protein type: non-IgG

<sup>3</sup> MIG in serum  $\geq 15$  g/L, Kappa/lambda ratio  $< 0.26$  or  $> 1.65$ , BM infiltration - cytology  $> 5\%$ , Hemoglobin  $< 120$  g/L, Immunoparesis: Any

ní kvantita M-proteinu v séru sehrává důležitou roli v predikci transformace do nádorového onemocnění. Osoby, u kterých byla při stanovení diagnózy kvantita M- proteinu vyšší než 15 g/l, měli HR 3,58krát vyšší při srovnání s osobami, u kterých M-protein v séru nepřesáhl tuto hodnotu [1]. Procentuální zastoupení plazmocytů v kostní dřeni byl další rizikový faktor predikce rizika maligní transformace, stejně jako ve studii, která byla popsána Baldinim et al [6] a Cesanem et al. [7]. MGUS osoby s BMPC infiltrací 5 až 10% měli HR 3,24krát vyšší než osoby s infiltrací BMPC pod 5%. Nicméně, je třeba říci, že procentuální zastoupení plazmocytů v kostní dřeni je hodnota, která není zcela objektivní, protože závisí jak na kvalitě odběru, tak na odečítajícím lékařem.

V současnosti je FLC poměr jedním z nejslibnějších prognostických faktorů, které jsou využívány v rámci predikce maligní transformace MGUS [3]. V naší studii měly osoby s abnormálním poměrem HR 3,26krát vyšší než osoby s normálním FLC poměrem, což odpovídá dalším, již publikovaným studiím [1, 3, 8]. Španělská studijní skupina potvrdila, že imunoparéza sehrávala klíčovou roli při predikci rizika u asymptomatického mnohočetného myelomu (SMM), ale význam v predikci rizika u diagnózy MGUS byl hraniční [4]. V našem souboru sledovaných osob se imunoparéza vyskytla v 25,2% (416/1648) případech, přičemž byl potvrzen její význam v predikci rizika jak u coby separovaného, tak inkorporovaného faktoru do rizikových modelů. Osoby se snížením jednoho imunoglobulinu měly HR dvakrát vyšší a osoby se snížením dvou imunoglobulinů dokonce třikrát vyšší než osoby bez imunoparézy. Na rozdíl od již zmíněné klinické studie z jihovýchodní Minnessoty, byla jak v univariantsní, tak multivariantsní analýze v rámci naší studie hodnota hemoglobinu pod 120 g/l potvrzena jako nezávislý faktor predikce maligní transformace. Na místě je ale opatrnost při tomto tvrzení, protože souvislost hodnoty hemoglobinu s jinými nemocemi je více než jasná. Klíčovým bodem této analýzy byla také validace již známých rizikových modelů, popsaných Mayo klinikou a španělskou studijní skupinou. Kromě podtypu M-proteinu, u kterého jak u coby separovaného, tak inkorporovaného faktoru maligní transformace jsme v naší analýze jeho prediktivní sílu neprokázali, jsme jinak platnost rizikových modelů uznávaných světem potvrdili. K tomu je však nutné dodat, že pro validaci PETHEMA modelu jsme použili model pro SMM, a to z důvodu chybějících dat o DNA aneuploidii v České republice. Nový CMG model, který jsme vytvořili na základě naší provedené analýzy, na rozdíl od jiných rizikových modelů ve světě zcela jasně identifikuje osoby s MGUS s nízkým a vysokým rizikem progresse. Z celkového počtu osob sledovaných v našem souboru, již 86,6% (828/956) bylo označeno za osoby s nízkým rizikem, přičemž riziko progresse bylo 5,6% při 5letém sledování. Dle očekávání jen 3,7% (35/956) osob bylo označeno za osoby s nejvyšším rizikem, u nichž riziko progresse při 5letém sledování přesáhlo 31%. MGUS skupina, která měla 4-5 rizikových faktorů, měla 63krát vyšší riziko progresse při porovnání s referenční skupinou.

## Závěr

Lze konstatovat, že na jednom z dosud největších sledovaných souborů osob s MGUS jsme potvrdili platnost již známých klinických modelů využívaných pro určení rizika maligní transformace, které byly popsány Mayo klinikou a španělskou studijní skupinou. Nový CMG model přináší jasnou identifikaci nízké rizikové MGUS skupiny, která by měla být sledována nejprve v intervalu 6 měsíců, a pokud jde o stabilní stav bez známek progresse, pak stačí již pouze 1x ročně.

## Literatura

1. **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(8), p. 564-569.
2. 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(5), p. 749-757.
3. **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), p. 812-817.
4. **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 multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007, 110(7), p. 2586-2592.
5. **Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V. et al.** Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin. Proc.* 2004, 79(7), p. 859-66.
6. **Baldini, L., Guffanti, A., Cesana, B. M. et al.** Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996, 87, p. 912-918.
7. **Cesana, C., Klersy, C., Barbarano, L. et al.** Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, p. 1625-1634.
8. **Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Therneau, T. M. et al.** Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008, 111(2), p. 785-789.

Vytvořeno s podporou grantů NT13492-4, NT14575-3 a EU FP7/2007-2013; grant 278570.

Do redakce došlo 22. 3. 2015

Adresa pro korespondenci:  
Mgr. Viera Sandecká  
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: vierkabj@yahoo.com