

# Nový stratifikační model pro MGUS/asymptomatický myelom

Sandocká V., Klincová M., Hájek R. a spol. pro CMG

Mikulov, Hotel Galant 13.4.2012

# Úvod

# Co je MGUS a SMM?

**MGUS** - klinicky němý bezpříznakový stav hodnocen na základě přítomnosti monoklonálního proteinu – M-proteinu v moči nebo v séru pacienta, a přitom nejsou splněna diagnostická kritéria Mnohočetného myelomu (MM), Morbus Waldenström (WM), AL-amyloidózy (AL) nebo jiného zhoubného lymfoproliferativního onemocnění

(Kyle Ra, Rajkumar V, Myeloma 2002; 415-432)

**SMM** - asymptomatický (tlející, indolentní) mnohočetný myelom - je pokročilejší stádium monoklonální gamapatie, jako fáze premalignního stádia MGUS (Rajkumar SV, Hematology 2005; 340-345.)

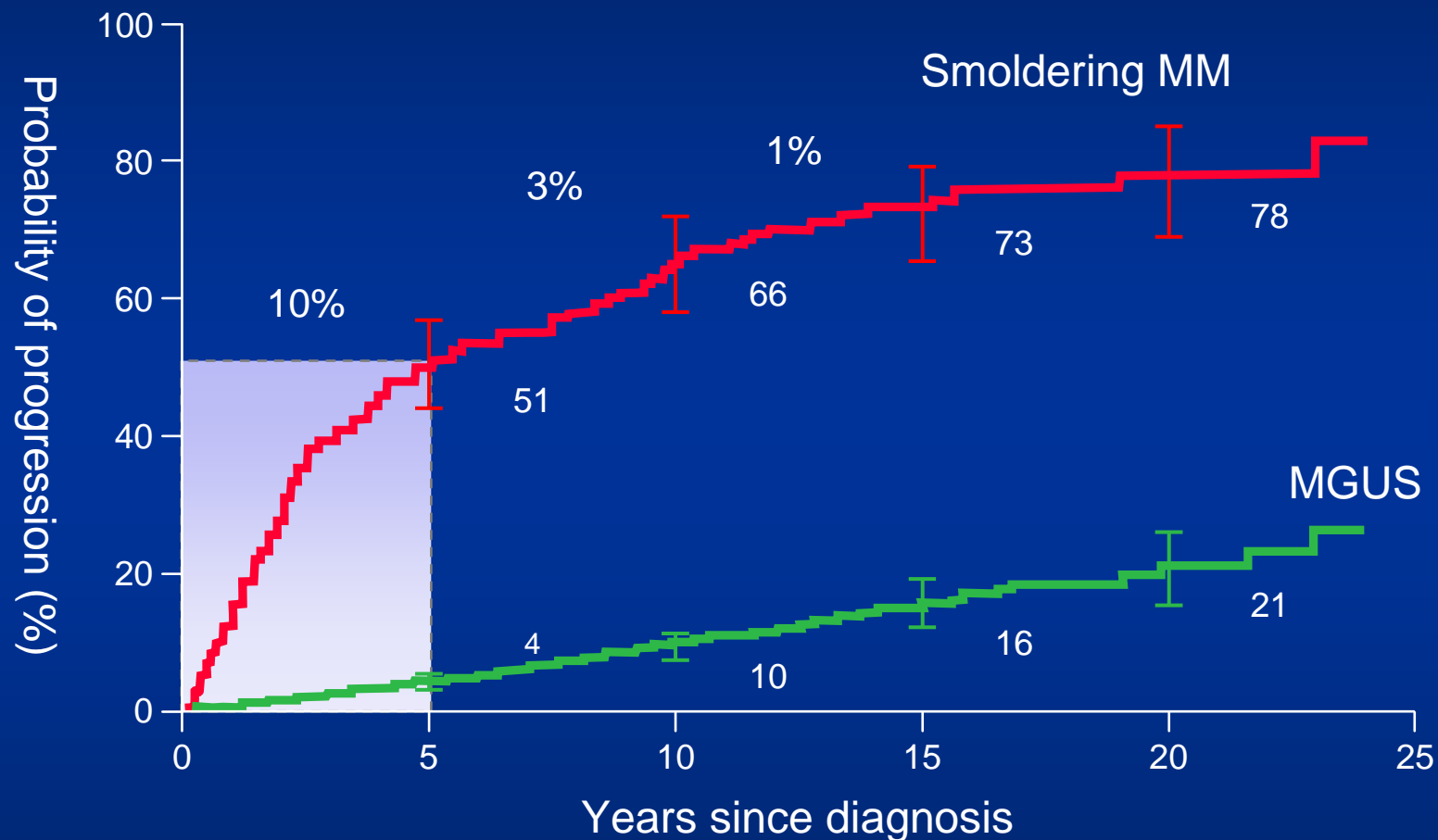
# Etiopatogenéza

- Klíčové biologické a molekulární genetické mechanismy vývoje MGUS nejsou celkem objasněné.
- Jde o proces, na kterém se spolupodílí mnoho faktorů včetně genetické predispozice, vliv životního prostředí, chronické infekce, autoimunitní nemoci a jiné...

**Zásadní je skutečnost, že MGUS - jako prekanceróza předchází každému MM, tedy neexistuje MM “de novo”.**

(Pérez-Persona, et al. Brit Jour Haematol 2010; 148(1):110-114.)

# Risk of progression to active disease u MGUS a SMM

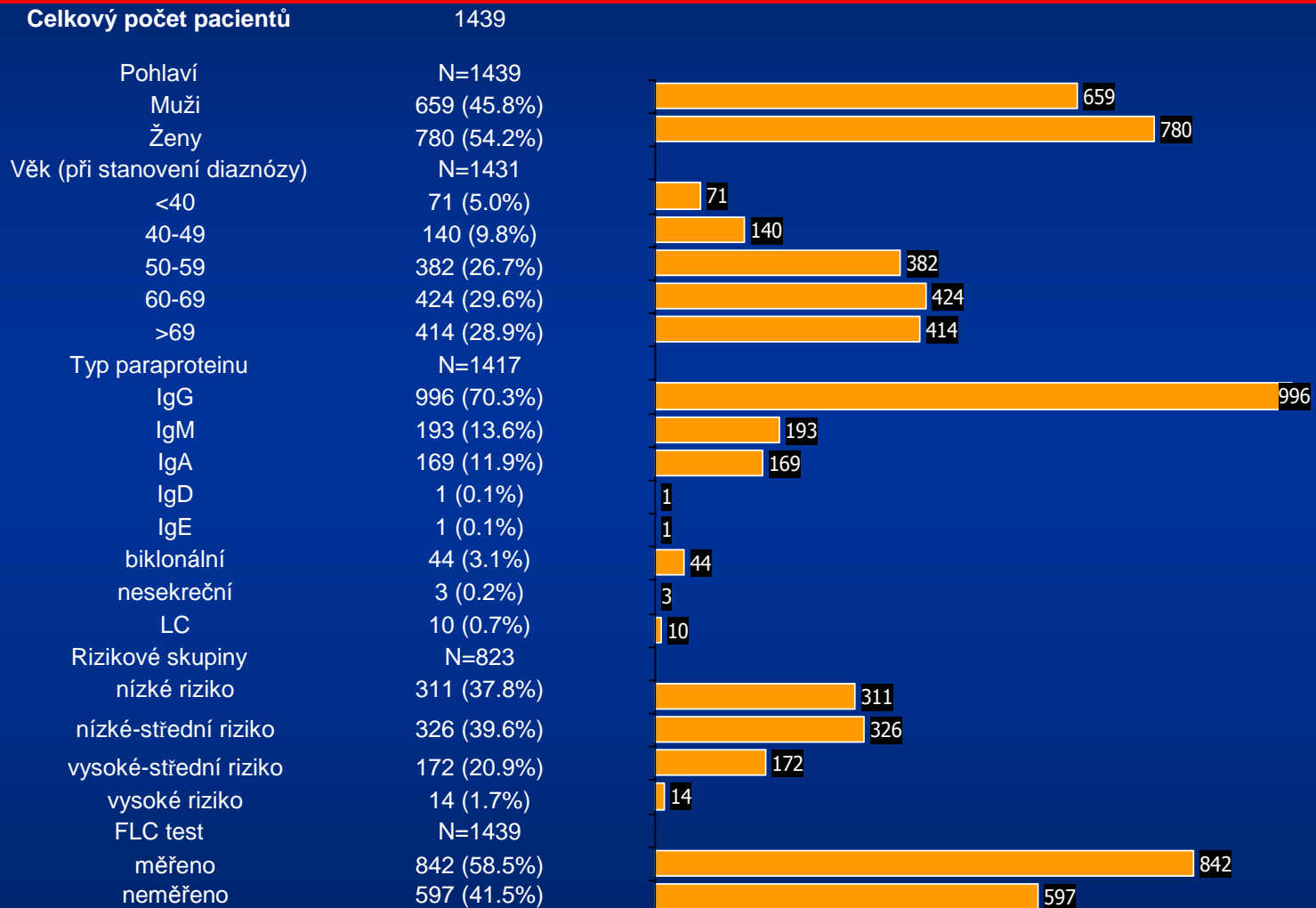


Kyle RA, et al. N Engl J Med. 2007; 356:2582-90.

# Statistická analýza MGUS - ČR

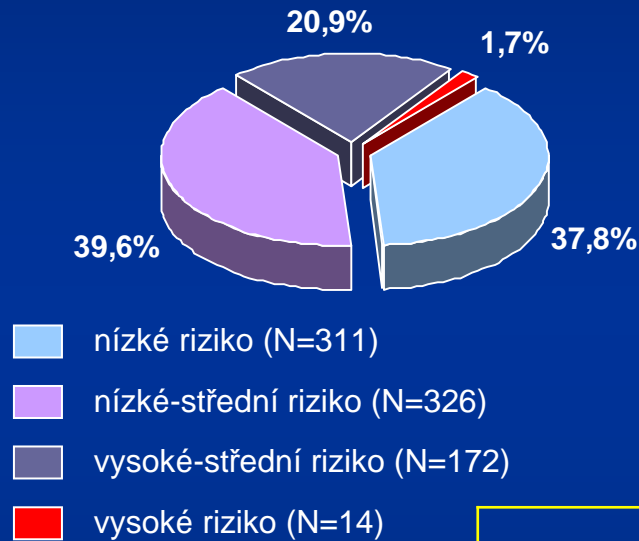
- V době od 5/2007 do 11/2011 bylo v ČR do RMG zařazeno 1448 osob, analyzováno bylo 99,3% (1439/1448) osob.
- Medián follow-up byl 5 let (rozmezí 1,0 - 18,0).

# Základní charakteristika souboru

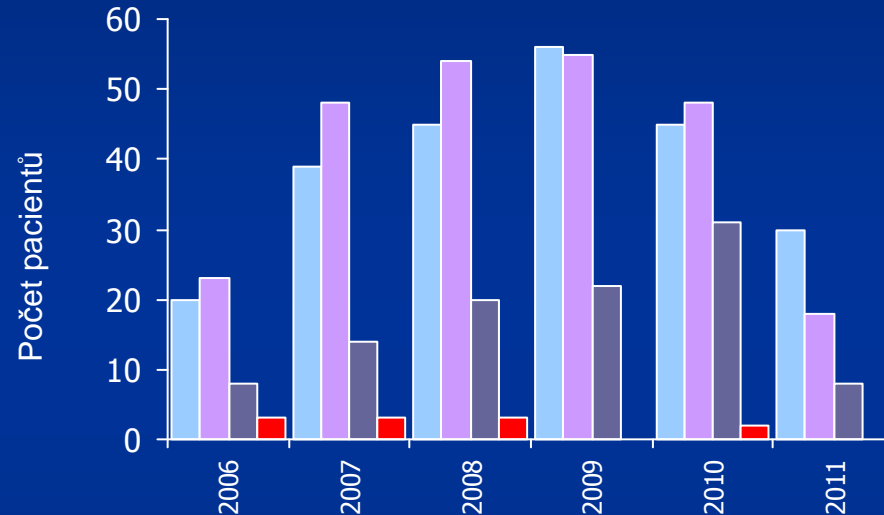


# Rizikové faktory

Rizikové skupiny  
(N=823)



Rizikové skupiny  
podle roku stanovení diagnózy  
(N=595, od roku 2006)



	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Celkem	N=54	N=104	N=122	N=133	N=126	N=56
nízké riziko	20 (37.0%)	39 (37.5%)	45 (36.9%)	56 (42.1%)	45 (35.7%)	30 (53.6%)
nízké-střední riziko	23 (42.6%)	48 (46.2%)	54 (44.3%)	55 (41.4%)	48 (38.1%)	18 (32.1%)
vysoké-střední riziko	8 (14.8%)	14 (13.5%)	20 (16.4%)	22 (16.5%)	31 (24.6%)	8 (14.3%)
vysoké riziko	3 (5.6%)	3 (2.9%)	3 (2.5%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)

Rizikové faktory: Velikost Ig >15g/l; Typ paraproteinů: různý od IgG; FLC index <0.26 nebo >1.65



# Výsledky

- U 7,1 % (96/1356) sledovaných osob s MGUS došlo k transformaci do nádoru.
- Medián doby do transformace byly 3 roky (0-15 let).

## Faktory spojené s významně vyšším rizikem transformace:

- koncentrace M-Ig v séru > 15 g/l
- infiltrace kostní dřeně plazmocyty > 5%
- patologické hodnoty indexu  $\kappa/\lambda$  v séru < 0,26 nebo > 1,65
- vstupní hodnota laktátdehydrogenázy > 3,75 ukat/l
- vstupní hodnota hemoglobinu < 120 g/l

# Výsledky

- Izotyp Ig (non IgG vs. IgG) nekoreloval s vyšším rizikem maligní transformace (32,6% vs. 29,5%;  $p=0.523$ ).

## Cox model

- High-risk subgroup (přítomnost všech třech abnormálních rizikových faktorů) patřila ke skupině s relativním rizikem (Hazard Ratio; HR) téměř 18x zvýšeným oproti normě (17.54; CI (5.78; 53.22);  $p<0,001$ ).
- Osoby s nejnižším rizikem měli 4-leté a 5-leté přežití bez transformace do nádoru 96,7% (93.9%; 99.5%) s ročním rizikem transformace pod 1% zatímco ve skupině s nejvyšším rizikem 55,6% (25.7%; 85.4%) a ročním rizikem transformace 8-9 %.

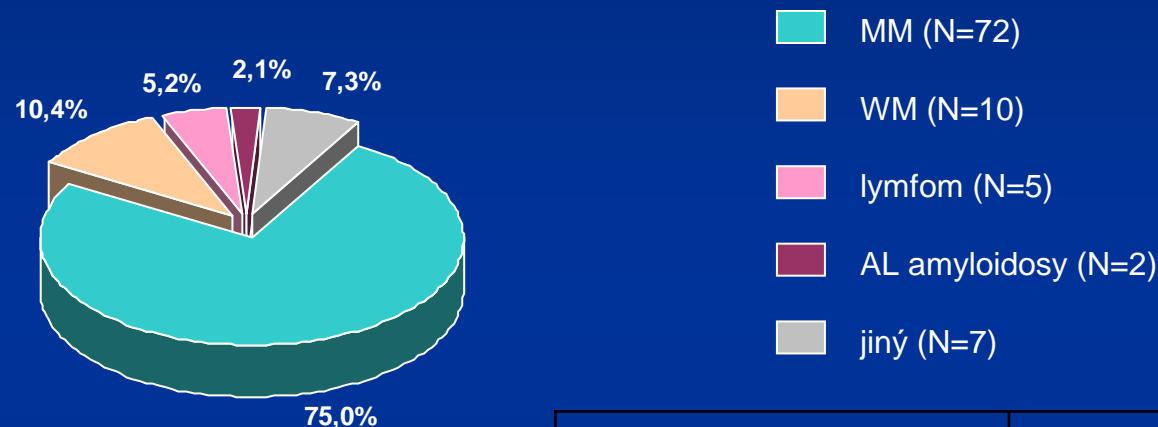
# Progrese do nádoru

N (%)	progrese do nádoru N=96	bez progrese N=1260	p	Testováno Pearsonovým ML Chi-Square testem
Celkem (N=1356)				Počet pacientů s progresí
Typ paraproteinu				
normální	62 (67.4%)	879 (70.5%)	0.523	62
abnormální (non IgG)	30 (32.6%)	367 (29.5%)		30
MIG v séru				
normální	51 (56.7%)	1088 (87.8%)	<0.001	51
abnormální (>15g/l)	39 (43.3%)	151 (12.2%)		39
Infiltrace dřenež plazmocyty				
normální	40 (58.0%)	701 (87.4%)	<0.001	40
abnormální (> 5%)	29 (42.0%)	101 (12.6%)		29
Albumin				
normální	73 (94.8%)	1104 (95.7%)	0.721	73
abnormální (< 35g/l)	4 (5.2%)	50 (4.3%)		4
Beta2 mikroglobulin				
normální	59 (77.6%)	886 (81.9%)	0.355	59
abnormální (>3mg/l)	17 (22.4%)	196 (18.1%)		17
Hemoglobin				
normální	67 (76.1%)	1070 (85.7%)	0.014	67
abnormální (<120g/l)	21 (23.9%)	178 (14.3%)		21
LDH				
normální	32 (45.1%)	660 (58.9%)	0.022	32
abnormální (>3.75ukat/l)	39 (54.9%)	460 (41.1%)		39
Trombocyty				
normální	83 (94.3%)	1158 (92.9%)	0.623	83
abnormální (<150 10E9/l)	5 (5.7%)	88 (7.1%)		5
Kreatinin				
normální	66 (83.5%)	1075 (88.0%)	0.237	66
abnormální (> 115 umol/l)	13 (16.5%)	146 (12.0%)		13
FLC index				
normální	11 (24.4%)	428 (57.3%)	<0.001	11
abnormální (<0.26 nebo >1.65)	34 (75.6%)	319 (42.7%)		34

# Progrese do nádoru

Báze: Pacienti s progresí do nádoru

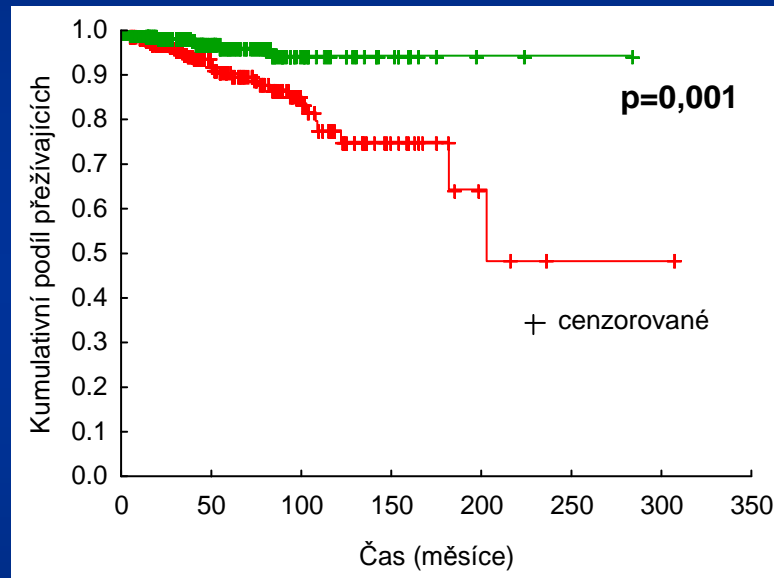
Typ nádoru  
(N=96)



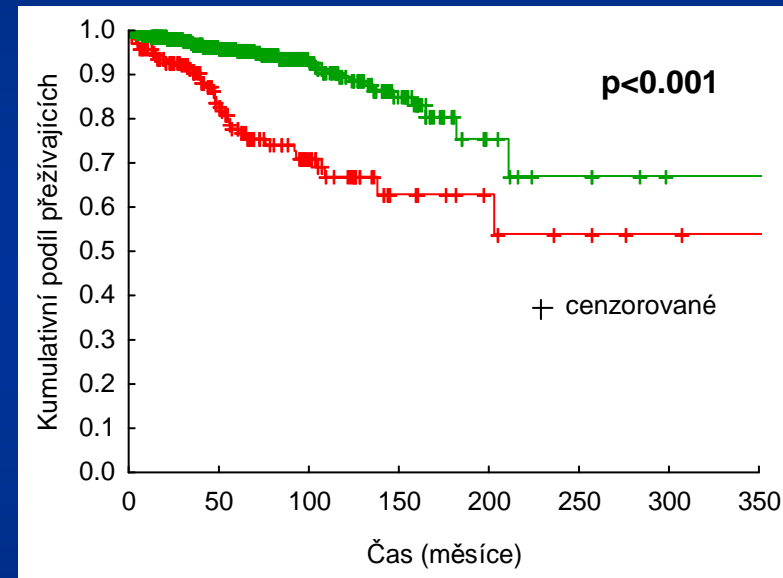
	N=96
MM	72 (75.0%)
WM	10 (10.4%)
lymfom	5 (5.2%)
AL amyloidosy	2 (2.1%)
jiný	7 (7.3%)

# Analýza přežití II

FLC index (N=792)



MIG v séru (N=1328)



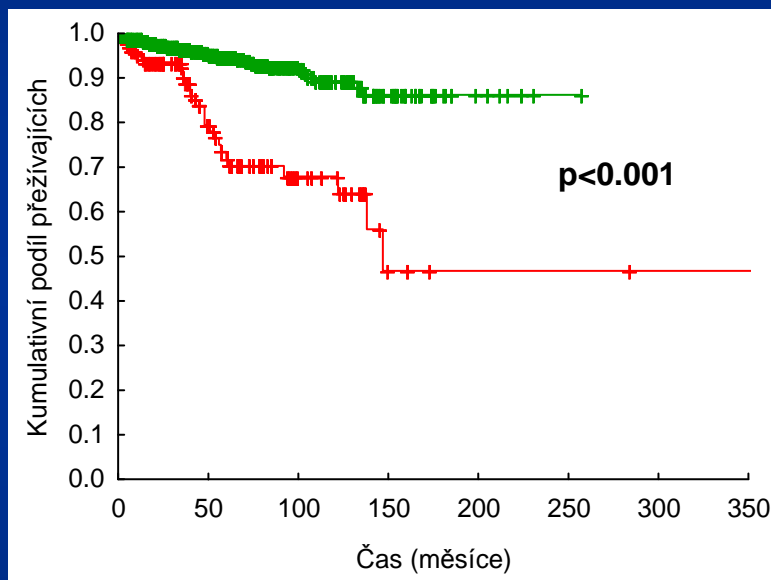
- Normální
- Abnomální (<0.26 nebo >1.65)

- Normální
- Abnomální (>15 g/l)

Testováno Log Rank testem

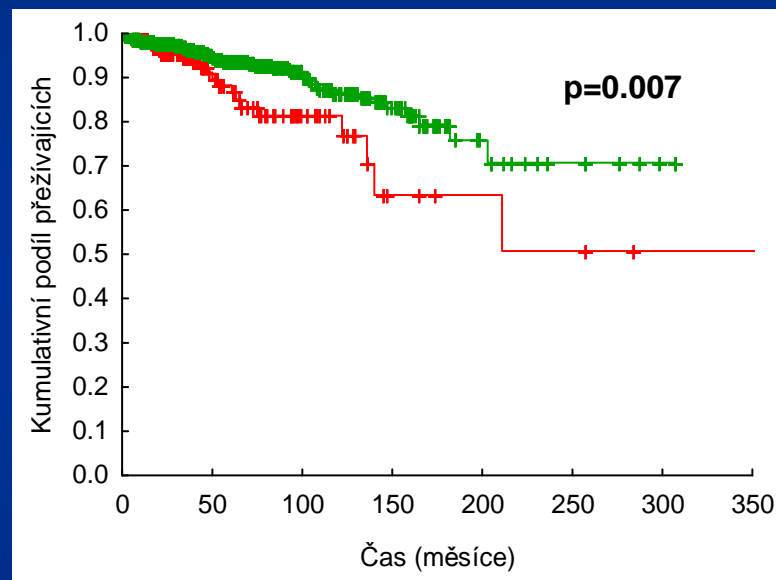
# Analýza přežití III

Infiltrace dřeně plazmocyty (N=870)



- Normální
- Abnormální (>5%)

Hemoglobin (g/l) (N=1335)

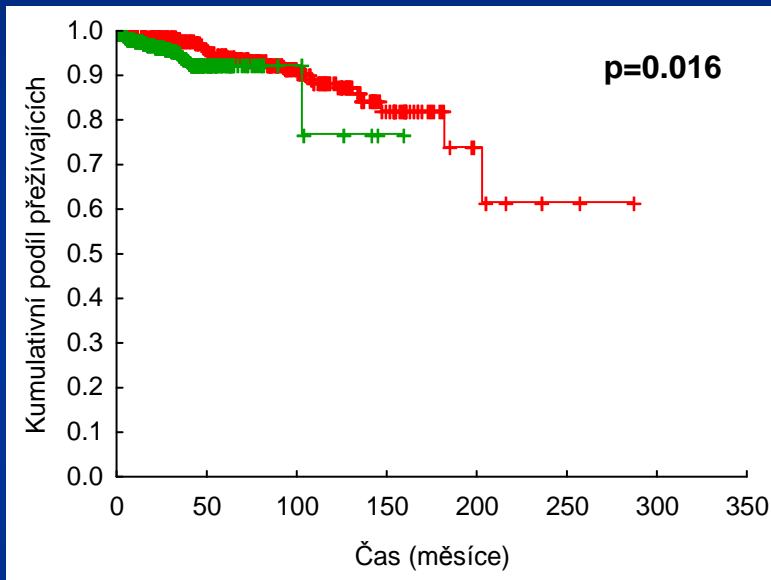


- Normální
- Abnormální (<120g/l)

Testováno Log Rank testem

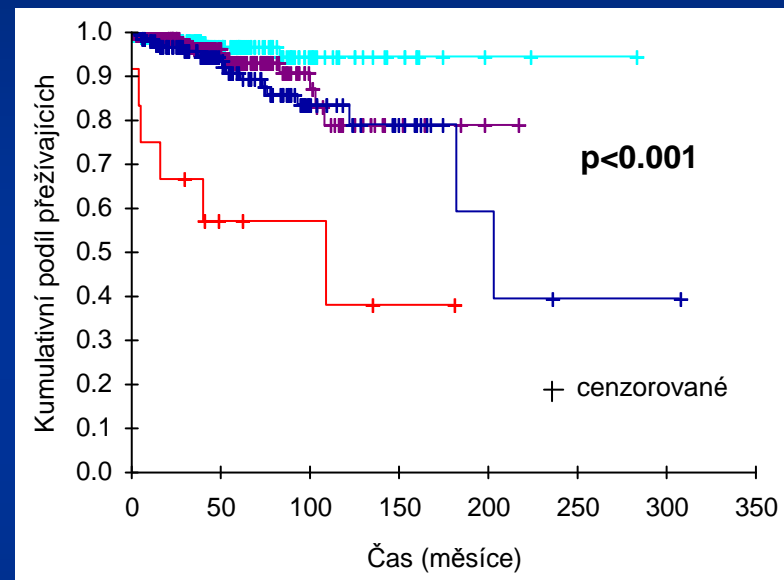
# Analýza přežití IV

LDH (ukat/l) (N=1190)



- Normální
- Abnormální (>3.75ukat/l)

Rizikové skóre (N=775)

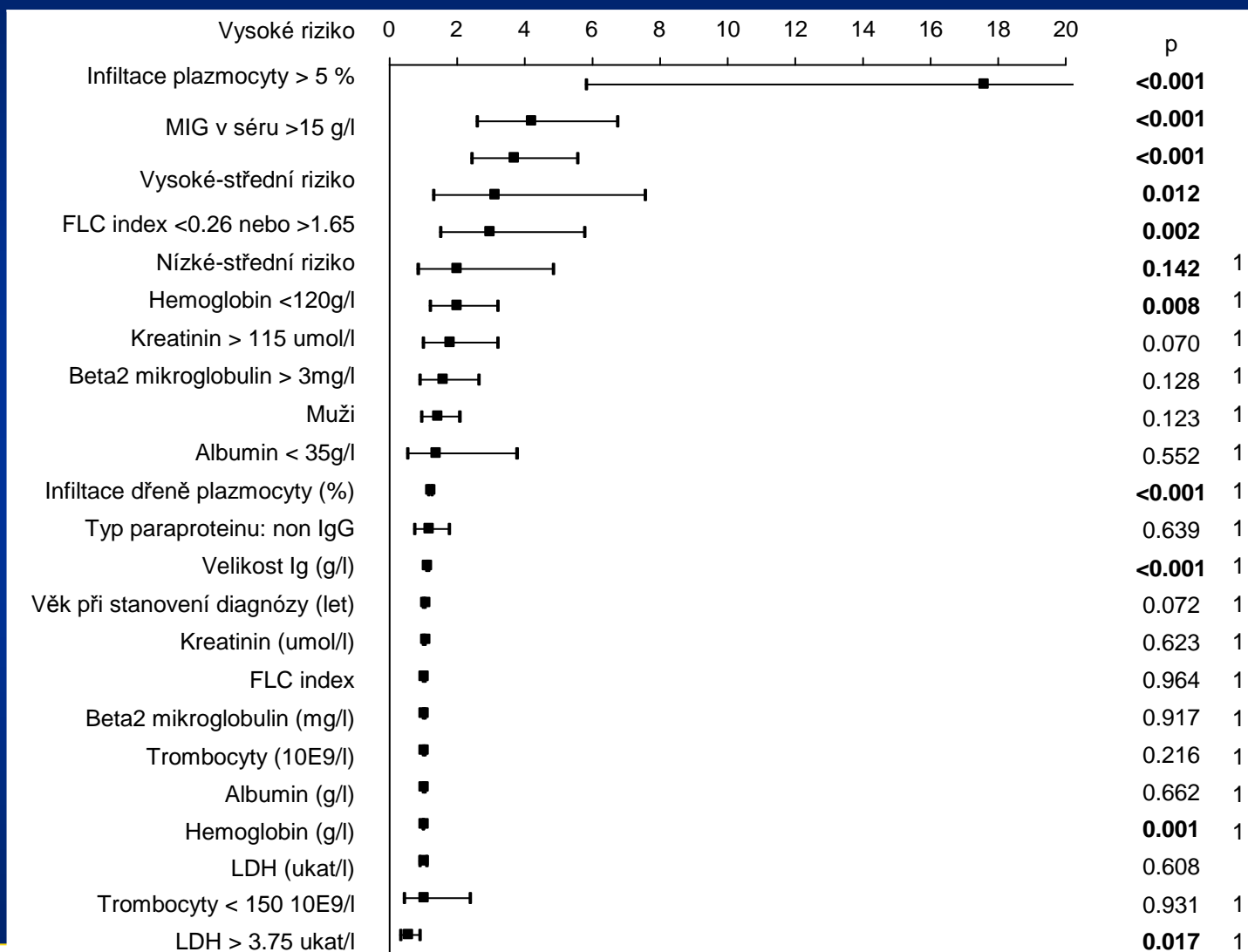


- nízké riziko (N=311)
- nízké-střední riziko (N=326)
- vysoké-střední riziko (N=172)
- vysoké riziko (N=14)

Testováno Log Rank testem

# Vztah rizikových faktorů ke vzniku progresu MGUS do nádoru

## Hazard ratio (Coxův model proporcionálních rizik)





# Závěr

- Naše výsledky potvrzují validitu již známých rizikových parametrů maligní transformace (kromě typu Ig).
- V současnosti můžeme definovat skupinu s nejnižším rizikem transformace  $< 1\%$ .
- Naše data představují ve stávající podobě jeden z největších MGUS analyzovaných souborů ve světě, jeho limitací je stále krátký medián doby sledování.
- Další optimalizace modelu stratifikace je nezbytná.

# Závěr

**Děkujeme za spoluprácu všem lékařům  
a datamanažerkám při sběre a spracování dat  
týkajících se osob s MGUS a SMM  
v rámci RMG.**

s podporou grantu: MSM0021622434 and GAP304/10/1395.

# Děkuji za pozornost



---

Česká myelomová skupina její nadační fond spolupracují při zajišťování informačního servisu pro nemocné s mnohočetným myelomem.

