

Tlejúci (smoldering) mnohopočetný myelóm

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.

Ústav lekárskej a klinickej biofyziky LF UPJŠ, Košice

Klinika hematónkologie FN a LF OU, Ostrava

Tlejúci (smoldering) mnohopočetný myelóm je heterogénna klinická entita, v ktorej jedna podskupina pacientov má indolentný priebeh, podobný monoklonovej gamapatii nejasného významu, zatiaľ čo ďalšia podskupina pacientov má agresívny priebeh ochorenia, ktorý bol opísaný ako „včasný myelóm“. Momentálne nie sú známe žiadne molekulové markery, ktoré by nám pomohli odlíšiť riziko progresie u týchto pacientov. Súčasná odporúčania liečby sú naďalej observácia pacientov alebo ich zaradenie do klinických štúdií. Avšak nová definícia aktívneho mnohopočetného myelómu, nedávno prezentovaná medzinárodnou pracovnou skupinou pre liečbu myelómu, môže ovplyvniť načasovanie liečby. Na základe prezentovaných výsledkov týkajúcich sa liečby týchto pacientov sa domnievame, že budúce odporúčania na liečbu pacientov so smoldering myelómom budú čoraz významnejšou témou. V predložení článku sa venujeme súčasným poznatkom, ktoré sú známe v súvislosti s diagnostikou smoldering myelómu, ako aj rizikovým faktorom súvisiacim s progresiou. Podávame aj prehľad klinických štúdií, ktoré boli uskutočnené u týchto pacientov, ako aj odporúčania významných na sledovanie pacientov s touto unikátnou entitou.

Kľúčové slová: tlejúci (smoldering) mnohopočetný myelóm, prognostické faktory, stratifikácia podľa rizika, liečba SMM s nízkym a vysokým rizikom

Smoldering multiple myeloma

Smoldering multiple myeloma is a heterogeneous clinical entity where a subset of patients has an indolent course of disease that mimics monoclonal gammopathy of undetermined significance, whereas others have a more aggressive course that has been described as „early myeloma“. There are currently no molecular factors to differentiate risks of progression for these patients. Current recommendations of therapy continue to be patient observation or patient enrolment in clinical trials. However, new definitions of active multiple myeloma recently agreed upon by the international Myeloma Working Group may alter the timing of therapy. On the basis of emerging data of therapy in these patients, it seems reasonable to believe that future recommendations for therapy of patients with smoldering myeloma will become an increasingly important topic. In this article, we review the current knowledge of this disease and risk factors associated with progression. We also review clinical trials that have been performed in these patients and provide recommendations for follow-up of patients with this unique disease entity.

Key words: smoldering multiple myeloma, prognosis, risk-stratification, treatment of high-risk and low-risk SMM

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(2): 94–98

Úvod

Smoldering mnohopočetný myelóm (SMM) je asymptomatické klonálne ochorenie plazmatických buniek (PB). Prvý opis tejto entity zaznamenali v roku 1980 Kyle a Greipp pozorovaním 6 pacientov so zvýšeným počtom PB v kostnej dreni ($\geq 10\%$), u ktorých zostalo ochorenie stabilné ≥ 5 rokov bez chemoterapie (1, 2). Ochorenie hodnotili ako prechodný stav medzi monoklonovou gamapatiou nejasného významu (MGUS) a mnohopočetným myelómom (MM). Odvtedy pokročil opis charakterizujúci SMM, bola potvrdená podskupina pacientov so zvýšeným rizikom prechodu do MM a začali sa klinické štúdiá včasnej intervencie liečby. SMM je potrebné odlíšiť od MGUS, pretože riziko progresie do malignity počas prvých 5 rokov od stanovenia diagnózy sa líši (10 % SMM pacientov progreduje ročne do MM verus 1 % pacientov ročne pri MGUS). SMM je bio-

logicky heterogénne ochorenie a v súčasnosti sú definované dve podskupiny pacientov (3, 4, 5). Skupina chorých s benigným priebehom (podobná MGUS) a skupina pacientov s biologicky maligným správaním, v ktorej sa ešte nevyvinuli hyperkalcémia, renálne zlyhanie, anémia alebo osteolytické lézie (CRAB), kritériá, ktoré sú známe v súvislosti s MM. V súčasnosti sa intenzívne pátra po patologických alebo molekulových zmenách, ktoré by mohli viesť k odlíšaniu týchto dvoch podskupín pacientov, na tých, ktorí majú klonálne premaligne PB od skupiny s maligným klonom PB (4, 6, 7).

Definícia

Podľa súčasných IMWG (International Myeloma Working Group) kritérií je SMM definovaný ako ochorenie PB s prítomnosťou sérového monoklonového proteínu (M) ≥ 3 g/dL a/alebo $> 10 - 60\%$ klonálnych PB v kostnej

dreni (KD), bez dôkazu poškodenia orgánov, t. j. bez prítomnosti CRAB kritérií (5, 8, 11). Od MGUS sa odlišuje na základe kvantity sérového M proteínu a percenta klonálnych PB v kostnej dreni (KD) (tabuľka 1). Definícia SMM bola nedávno spresnená s vylúčením pacientov, ktorí majú $\geq 60\%$ PB v KD, pomer patologických a normálnych voľných ľahkých reťazcov v sére (FLC) > 100 a prítomnosť dvoch alebo viacerých fokálnych lézií potvrdených vyšetrením magnetickou rezonanciou (MRI). Títo pacienti majú progresiu ochorenia približne 40 % ročne a sú v súčasnosti považovaní za mnohopočetný myelóm. SMM s voľnými ľahkými reťazcami (LC-SMM) je podtyp SMM, v ktorom sú zvýšené monoklonové ľahké reťazce (LC) bez expresie ťažkého reťazca imunoglobulínu (Ig) (7, 8, 9, 11). Táto podskupina je charakterizovaná zvýšenou sekréciou monoklonových LC do moču.

Klinický priebeh ochorenia

Ako potvrdzuje definícia, SMM je asymptomatické ochorenie. V súčasnosti neexistuje žiaden medzinárodný register populácie tejto skupiny pacientov. Výsledky dostupné z registrov jednotlivých centier ukazujú, že vek typický pre túto skupinu pacientov je 65 – 70 rokov. Pretože SMM je asymptomatický, novodiagnostikovaní pacienti sú zväčša diagnostikovaní po zistení M- proteínu, najčastejšie náhodným laboratórnym vyšetrením pre iné príčiny alebo ochorenia (12). Na rozdiel od MGUS, ktorý nachádzame v 2 % – 3 % populácie s vekom > 50 rokov, SMM je relatívne zriedkavá entita. Na základe výsledkov švédskeho myelómového registra, v ktorom bolo prospektívne sledovaných 2 494 pacientov s MM v rokoch 2008 - 2011, kritériá typické pre SMM spĺňalo 14 % pacientov (13). Klinický priebeh ochorenia opísali Kyle et al. z Mayo kliniky v retrospektívnej klinickej štúdii 276 pacientov sledovaných v rokoch 1970 – 1995. V tejto štúdii našli riziko progresie do malignity 10 % ročne počas prvých 5 rokov, ďalších 5 rokov riziko progresie kleslo na 5 % a v ďalších 5 rokoch na 1 % ročne. Takže 50 % pacientov s novodiagnostikovaným SMM progredovalo počas prvých 5 rokov, títo pacienti mali pravdepodobne včasný MM bez CRAB kritérií. Naopak, približne 1/3 pacientov s novodiagnostikovaným SMM nebude progredovať počas prvých 10 rokov od stanovenia diagnózy, a u týchto ide pravdepodobne o premaligný stav (biologicky MGUS) aj napriek tomu, že percento klonálnych PB alebo hladiny M-proteínu sú vyššie ako pri klinicky definovanom MGUS (14, 15, 16).

Rizikové faktory progresie do MM

Prognóza pacientov so SMM je odlišná a závisí od určenia rizika s použitím viacerých prognostických ukazovateľov. Tieto sú uvedené v tabuľkách 2 a 3.

Kvantita M-proteínu

Kvantitu sérového M-proteínu u SMM pacientov uviedli Kyle et al. ako významný rizikový faktor (RF) progresie do MM. Medián času do progresie (TTP) u pacientov so signifikantne zvýšeným M-proteínom bol 18 mesiacov v porovnaní 75 mesiacov u tých, ktorých hladina M-proteínu bola ≤ 4 g/dL (11, 12, 25). Podobné výsledky uviedla aj Španielska myelómová skupina vyhodnotením 93 pacientov. U pacientov s LC-SMM bolo riziko progresie vyššie v závislosti od hladiny M-proteínu v moči. V KŠ Kyle et al. bolo 5-ročné riziko progresie LR-SMM 19 % s 24-hodinovou hladinou M-proteínu v moči od 0,50 – 0,99 g/24 hodín verus 39 % u pacientov s množstvom M-proteínu v moči ≥ 1,0 g/24 hodín (11, 12).

Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika medzi MGUS, SMM a symptomatickým MM

Parameter	MGUS	SMM	MM
M-proteín v sére	< 3 g/dl a	≥ 3 g/dl a/alebo	
Infiltrácia klonálnymi PB	< 10 %	10 – 60 %	≥ 10 % alebo biopsiou dokázaný plazmocytóm
Symptomatológia	Chýbanie CRAB ^{aa}	Chýbanie MDE ^a alebo amyloidózy	Prítomnosť MDE ^a
<i>Vysvetlivky: ^aMDE – CRAB kritériá alebo ďalšie biomarkery malignity: ≥ 60 % klonálnych plazmatických buniek (PB) v kostnej dreni, pomer FLC > 100, > 1 fokálna lézia dokázané MRI. ^{aa}CRAB kritériá – hyperkalcémia, sérové kalcium > 1 mg/dl vyššie než normálna hodnota alebo > 2,75 mmol/L (11 mg/dl); renálna insuficiencia, hodnota kreatinínu > 177 umol/L (2 mg/dL) alebo klírens kreatinínu < 40 mL/min; anémia, pokles hemoglobínu o > 2 g/dl pod dolný limit alebo hodnota hemoglobínu < 10 g/dl; kostné lézie: ≥ 1 osteolytické ložisko dokázané rádiograficky, CT, PET/CT, MRI</i>			

Tabuľka 2. „Ultra High-risk SMM“ (≥ 80 % riziko progresie počas dvoch rokov)

Biomarkery identifikujúce túto podskupinu pacientov: prítomnosť 1 z nasledovných kritérií:
■ pomer FLC v sére ≥ 100
■ ≥ 60 % infiltrácia klonálnymi PB potvrdená biopsiou kostnej drene
■ ≥ 2 fokálne lézie dokázané celotelovým MRI alebo PET/CT

Typ M-proteínu

Typ M-proteínu takisto ovplyvňuje riziko progresie SMM do MM. Kyle et al. našli TTP signifikantne kratší u pacientov s M-proteínom IgA v porovnaní s M-proteínom IgG (medián TTP; 27 verus 75 mesiacov). V nedávno publikovanej klinickej štúdii bolo riziko progresie SMM do MM nižšie pri LC-SMM s mediánom TTP 159 mesiacov; pravdepodobnosť progresie bola 28 %, 45 % a 56 % po 5, 10 a 15 rokoch (10, 11, 19).

Pomer sérových FLC

Za normálny pomer kappa : lambda je považovaný pomer FLC 0,26 : 1,65. Pri klonálnych plazmatických ochoreniach je zvýšená produkcia jedného typu FLC, čo vedie k abnormálnemu pomeru FLC. Dispenzieri et al. sledovali 273 pacientov v rokoch 1970 – 1995. Pomer klonálnych/ neklonálnych FLC ≥ 8 bol považovaný za rizikový faktor progresie (8, 11, 21).

Medián TTP u pacientov s pomerom FLC ≥ 8 bol 30 mesiacov verus 110 mesiacov, ak bol pomer < 8. Riziko progresie počas prvých 2 rokov od diagnózy bolo 40 % u pacientov s pomerom FLC ≥ 8. Ak sa pomer klonálnych/ neklonálnych FLC zvýšil nad 100, medián TTP bol len 15 mesiacov a 2-ročné riziko progresie sa zvýšilo na 80 %. Títo pacienti sú v súčasnosti považovaní za MM (8).

Imunoparéza

Supresia ≥ 1 normálnych imunoglobulínov (imunoparéza) bola nájdená u > 80 % pacientov. Sledovaním 276 SMM pacientov v klinickej štúdii z Mayo kliniky bola imunoparéza signifikant-

Tabuľka 3. „High risk SMM“ (50 – 79 % riziko progresie počas 2 rokov)

Markery súvisiace s nádorovou masou: 1 + 2 alebo 1 + 2 + 3
■ ≥ 10 % infiltrácia klonálnymi PB v kostnej dreni
■ ≥ 3 g/dL M-proteínu v sére
■ pomer FLC: > 8 (ale < 100)
Markery súvisiace s imunofenotypom a imunoparézou: 1 + 2
■ ≥ 95 % aberantných PB dokázaných KD flow-cytometriou plus
■ imunoparéza (pokles 1 alebo 2 normálnych Ig)
Markery súvisiace s cytogenetickými, molekulovými a GEP abnormalitami, prítomnosť jedného z nasledujúcich ukazovateľov:
■ t(4;14)
■ del 17p
■ + 1q24
■ hyperdiploidia
■ GEP-70 – rizikové skóre > -0,26
Markery súvisiace s hladinou cirkulujúcich PB v periférnej krvi, prítomnosť jedného z nasledovných:
■ absolútny počet PB v PK > 5 x 10 ⁶ /L
■ > 5 % cytoplazmatických Ig pozitívnych PB/100 mononukleárných buniek
Zobrazovacie metódy:
■ MRI: detegované nové fokálne lézie (FL), zväčšenie predchádzajúcich FL alebo progredujúca difúzna infiltrácia
■ PET/CT pozitívita bez dôkazu osteolytických ložísk
<i>Vysvetlivky: FLC – voľné ľahké reťazce v sére; MRI – magnetická rezonancia; PET/CT – 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT</i>

ným RF progresie do MM alebo inej malignej MG. Medián TTP bol 159 mesiacov u pacientov s normálnymi hladinami nepatologických Ig, 89 mesiacov u pacientov s redukciou 1 izotypu a 32 mesiacov u pacientov s poklesom 2 izotypov Ig. Podobné výsledky boli opísané aj v Španielskej myelómovej skupine. Supresia normálnych Ig bola nájdená ako rizikový faktor progresie aj u pacientov s LC-SMM (4, 11, 12, 15).

Zmena hladiny M-proteínu v sére

Ďalším faktorom, ktorý môže poukázať na vysoké riziko progresie, je zmena hladiny M-proteínu počas sledovania. V španielskej klinickej štúdii (KŠ), v ktorej bolo sledovaných

53 SMM pacientov s progresívnym nárastom M-proteínu a porovnaných s pacientmi so stabilnou hodnotou M-proteínu, u chorých s nárastom M-proteínu (definovaný ako zvýšenie M-proteínu $\geq 10\%$ počas dvoch meraní) mali pacienti 65 % pravdepodobnosť progresie do MM počas prvých dvoch rokov. TTP bola 1,3 roka v skupine s narastajúcim M-proteínom verus 3,9 roka so stabilnými hodnotami M-proteínu. Podobné porovnanie publikovali aj ďalší autori (12, 27).

Infiltrácia kostnej drene

Riziko progresie pri SMM narastá so stúpajúcou infiltráciou KD plazmatickými bunkami. V Mayo klinickej štúdií bol medián TTP 117, 26 a 21 mesiacov u pacientov s infiltráciou KD plazmatickými bunkami menej ako 20 %, 20 % – 50 % a $> 50\%$. Ďalšie KŠ ukázali, že riziko progresie sa dramaticky zvyšuje, ak je infiltrácia kostnej drene PB $> 60\%$, s 2-ročným rizikom progresie až 90 %, a títo pacienti sú v súčasnosti považovaní za MM. Vzhľadom na možnosť diskrepancie v množstve PB v KD získaných aspiračnou a biopickou vzorkou je vhodné urobiť obe vyšetrenia a vyššia z dvoch hodnôt by sa mala vziať do úvahy (11, 16).

Imunofenotyp

Imunofenotypové vyšetrenie pomocou multiparametrickej prietokovej cytometrie je významné v určovaní prognózy, môže odlíšiť kvantitu KD PB s malígnym potenciálom od nemalígných PB. Aberantný imunofenotyp je definovaný chýbaním CD19 a/alebo CD45 expresie a/alebo poklesom reaktivity CD38 a zvýšenou expresiou CD56. Pri MGUS je väčšia proporcia PB polyklonálnych s normálnym imunofenotypom, kým pri MM väčšina PB ($\geq 95\%$) sú klonálne a majú aberantný imunofenotyp. Peerez-Persona et al. (3) dokázali u 60 % SMM pacientov aberantný fenotyp, podobný MM (95 % PB bolo aberantných; $< 5\%$ z detegovaných PB normálnych). Riziko progresie u týchto pacientov bolo signifikantne vyššie v porovnaní so skupinou s nižším percentom aberantných PB (medián TTP, 34 mesiacov verus nedosiahnutý).

Genetické abnormality

Myelómová pracovná skupina z Mayo kliniky analyzovala prognostický vplyv cytogenetických abnormalít u 351 pacientov SMM. Pacienti s t(4;14) a/alebo del(17p) boli definovaní ako vysokorizikóvi (HR-SMM). U týchto bol významne kratší medián TTP (24 mesiacov) v porovnaní s pacientmi s trizómou (intermediárne riziko – IR-SMM), ďalšími cytogenetickými abnormalitami vrátane t(11;14) (štandardné riziko) a bez cytogenetických abnor-

malít – nízke riziko (LR-SMM) (5). Podobné výsledky uvádza aj Neben et al. v štúdií 249 SMM pacientov (4, 17). Dhodapkar et al. hodnotili klasifikáciu rizika na základe microarray GEP (gene expression profiling) u 331 pacientov s MGUS a SMM. Zvýšené rizikové skóre ($> -0,26$) založené na skúmaní 70-génových znakov (GEP70) bolo nezávislým prediktorom rizika progresie do MM. Ďalšie štúdie sú potrebné na potvrdenie a implementáciu hodnoty GEP a jej porovnanie s ďalšími RF (17, 24).

Cirkulujúce plazmatické bunky

Bianchi et al. sledovali počet cirkulujúcich PB u 91 pacientov SMM s použitím imunofluorescencie. Za vysokú hladinu cirkulujúcich PB bolo považovaných $> 5 \times 10^6/L$ a/alebo $> 5\%$ PB s cytoplazmatickou Ig pozitivitou/100 periférnych mononukleárných buniek. Pacienti s vyšším množstvom cirkulujúcich PB mali významnú pravdepodobnosť progresie do aktívneho ochorenia počas dvoch rokov v porovnaní s pacientmi bez zvýšeného počtu cirkulujúcich PB (71 % verus 25 %). Avšak metóda nie je zatiaľ vhodná na univerzálne použitie (18).

Zobrazovacie metódy

MRI má významnú prognostickú hodnotu pri SMM. Mouloupoulos et al. sledovali prognostický význam spinálnej MRI u 38 pacientov s novodiagnostikovaným asymptomatickým MM. Kostné abnormality našli u 50 % pacientov vrátane difúzných, fokálnych a iných zmien. Pacienti s abnormálnymi MRI zmenami mali medián TTP iba 16 mesiacov verus 43 mesiacov v porovnaní s pacientmi s normálnym MRI nálezom. Medián TTP bol kratší u pacientov s fokálnymi léziami (6 mesiacov) v porovnaní s nálezom difúzných zmien (16 mesiacov) alebo inými zmenami (22 mesiacov). V nedávno publikovanej KŠ pozostávajúcej zo 149 SMM pacientov Hillengass et al. detegovali fokálne lézie u 28 % pacientov použitím celotelového MRI a prítomnosť týchto lézií bola v korelácii so zvýšeným rizikom progresie do MM (20, 30). V tej istej KŠ autori potvrdili ako nepriaznivý prognostický znak difúzne zmeny detegované MRI (26). Ako ukázala táto KŠ, 15 % pacientov malo > 1 fokálnu léziu detegovanú celotelovým MRI. Medián TTP u týchto pacientov bol 13 mesiacov a 2-ročné riziko progresie bolo 70 %. Podobné nálezy publikovali aj Kastritis, ako aj Dhodapkar et al. vo svojich prácach (7, 24). V súčasnosti sú pacienti s > 1 fokálnou léziou (dokázanou MRI) definovaní ako MM a nemali byť považovaní za SMM. Výsledky predpovedajúce progresiu na základe PET/CT sú limitované. Avšak pacienti, ktorí mali fokálnu léziu, mali aj

zvýšené vychytávanie na PET/CT, a tí, ktorí mali osteolytickú deštrukciu, nie sú považovaní za SMM, majú MM (6, 12, 22).

Proliferujúce plazmatické bunky

Vysoký počet proliferujúcich klonálnych PB je v korelácii so zvýšeným rizikom progresie SMM do MM. Madan et al. sledovali 175 SMM pacientov s cieľom určenia predpovede rizika progresie imunofluorescenčnou metódou s určením PB labeling indexu (PCLI). Medián TTP bol 1,2 roka u pacientov s hodnotou PCLI ≥ 1 verus 2,6 roka s hodnotou < 1 . Metódu však nie je možno použiť v súčasnosti ako štandardné vyšetrenie (4, 18, 22).

Stratifikácia SMM podľa rizika

S cieľom stratifikácie pacientov podľa rizikových faktorov predpovedajúcich progresiu do MM boli sledované a následne validované 2 modely v prospektívnych štúdiách (model z Mayo kliniky a Španielskej myelómovej skupiny). Prvý model použil ako RF veľkosť sérového M-proteínu a infiltráciu KD (23, 24, 25).

Na základe týchto dvoch veličín rozdelili SMM pacientov do 3 rizikových skupín. Do 1. skupiny zaradili pacientov s hladinou sérového M-proteínu ≥ 3 g/dL a $\geq 10\%$ PB v KD; v 2. skupine mali hodnotu M-proteínu < 3 g/dL a $\geq 10\%$ PB v KD a v 3. skupine boli pacienti s hladinou M-proteínu ≥ 3 g/dL, ale počet PB v KD $< 10\%$. Medián TTP do symptomatického MM bol signifikantne odlišný medzi týmito tromi skupinami (2, 8 a 19 rokov). Pravdepodobnosť progresie po 15 rokoch je 87 %, 70 % a 39 %. Model vyvinutý Španielskou myelómovou skupinou používa 2 rizikové faktory u pacientov s $\geq 10\%$ KD PB: prítomnosť aberantného imunofenotypu ($\geq 95\%$ klonálnych PB) a imunoparézu (pokles ≥ 1 normálneho Ig o $> 25\%$ v porovnaní s normálnou hodnotou). Pacienti s oboma RF mali medián TTP 23 mesiacov, ak mali prítomný iba 1 RF 73 mesiacov, a TTP nedosiahnutý, ak nemali žiadne RF. V nedávno randomizovanej KŠ boli pacienti považovaní za HR, ak mali kritériá pre vysoké riziko podľa jednej z týchto skupín. Oba modely sú vhodné na určenie rizika progresie a ďalšie ukazovatele sa môžu k nim pridávať. Dispenzieri et al. ukázali, že prognostická hodnota sa môže zvýšiť pridaním pomeru FLC v sére > 8 (23). Každý z modelov identifikuje pacientov s HR-SMM, ale dosiaľ hodnotenie nie je ukončené. Klasifikácia HR-SMM by mala byť založená na všetkých dostupných údajoch zistených v oboch KŠ (50 % riziko progresie v 2 rokoch). Pacienti definovaní ako HR-SMM sú kandidáti na zaradenie do klinických štúdií, v ktorých je aplikovaná včasná terapia (23, 24, 25).

Diagnostický postup

K základným vyšetreniam patria: kompletný krvný obraz (KO), sérový kreatinín, kalcium, rtg skeletu, elektroforéza a imunofixácia sérových proteínov, elektroforéza a imunofixácia proteínov v 24-hodinovom moči, vyšetrenie sérových FLC. Zo zobrazovacích metód je to vyšetrenie minimálne jednou z metód: MRI chrbtice a panvy (ideálne celotelová MRI), alebo 18F-fluorodeoxyglukózou PET-CT, alebo celotelový CT s cieľom vylúčenia MM. Vyšetrenie KD je potrebné a malo by zahŕňať okrem morfológie aj FISH (fluorescentná in situ hybridizácia) s cieľom detekcie HR-cytopenetických abnormalít, ako aj imunofenotyp PB pomocou multiparametrickej prietokovej cytometrie na určenie rizika stratifikácie (tabuľka 4).

Hladina M-proteínu, hladina sérových FLC, kompletný KO, kalcium a kreatinín v sére by mali byť hodnotené každé 3 – 4 mesiace. U pacientov s vysokým rizikom sa odporúča aj periodické vyšetrenie zobrazovacími metódami za účelom vylúčenia asymptomatickej progresie. Pri LR-SMM môžu byť vyšetrenia hodnotené každých 6 mesiacov počas prvých 5 rokov. V oboch skupinách, v prípade symptómov sugestívnych z MM alebo inej malígnej monoklonovej gamapatie, je potrebné ich dôsledné posúdenie.

U pacientov, ktorí mali bazálne abnormality nájdené na MRI, je potrebné dôsledné sledovanie týchto lézií a ich prognostickej hodnoty. U pacientov s MRI nájdenou difúznou infiltráciou, solitárnu fokálnu léziu alebo nejasnými léziami sa odporúča vyšetrenie opakovať o 3 – 6 mesiacov.

Liečba

Za štandardnú starostlivosť o pacientov SMM sa dosiaľ považuje observácia. V súčasnosti však vieme, že SMM môže byť považovaný za včasnú malignitu (MM), ktorá je asymptomatická s vysokým rizikom progresie, ako aj za premalígny stav, pri ktorom sa priebeh podobá skôr MGUS. Medzinárodná pracovná skupina pre diagnostiku MM (IMWG) publikovala nedávno aktualizované kritériá na diagnostiku MM, ktorých cieľom bolo identifikovať podskupinu pacientov so smoldering množovým myelómom a biologickou malignitou s bezprostredným rizikom rozvoja známk CRAB. Validované kritériá pre SMM s „ultravysokým rizikom“ sú uvedené v tabuľke 2. Nakoľko bolo pri týchto kritériách individuálne dokázané riziko progresie do aktívneho ochorenia vo vysokom percente do 2 rokov od diagnózy, týchto pacientov aj napriek tomu, že sú asymptomatickí, je potrebné považovať za MM a liečiť ich (5, 14, 15). Avšak nie všetci pacienti s včasnou malignitou môžu byť zachytení podľa nových kritérií IMWG. SMM ešte

stále zahŕňa skupinu pacientov s vysokým rizikom (HR-SMM) (tabuľka 3). Týchto pacientov, u ktorých je vysoké riziko progresie do MM počas prvých 2 rokov, je vhodné zaradiť do klinických štúdií. Preto zostáva ako štandardná starostlivosť o SMM pacientov observácia, lebo chýbajú výsledky randomizovaných KŠ hodnotiacich OS a benefit kvality života pacientov s aplikovanou včasnou liečbou, vyhodnotenie toxicity terapie u asymptomatických pacientov, ako aj skutočnosť, že u týchto chorých nebude progresia a budú bez potreby liečby v najbližších rokoch. Tiež sa sústreďuje pozornosť na otázky včasnej terapie a možnosť vzniku vývoja rezistentných klonov. Hoci nemáme v súčasnosti jednoznačné laboratórne metódy, ktoré by definitívne odlišili klonálny premalígny stav (biologicky MGUS) od klonálneho malígneho stavu (biologicky MM), máme už v súčasnosti rozličné biomarkery, ktoré nám pomáhajú identifikovať pacientov so SMM, u ktorých je riziko progresie do MM vysoké (12, 29, 30).

Melfalan plus prednizón

Tri menšie klinické štúdie porovnávali včasnú terapiu melfalan + prednizón verus observácia alebo liečbu s kombináciou melfalan + prednizón v čase progresie ochorenia. Výsledky týchto KŠ nepotvrdili signifikantné zlepšenie celkového prežívania (OS) po aplikovaní včasnej terapie.

Bisfosfonáty

V malej klinickej štúdií nebol potvrdený žiaden antitumorózny efekt liečby s pamidronátom. Nasledovne v randomizovanej KŠ bol porovnávaný pamidronát (podávaný v dávke 60 – 90 mg jedenkrát mesačne počas 12 mesiacov) s observáciou 177 pacientov SMM. Nebolo dokázané zlepšenie v TTP alebo OS v ramene s pamidronátom. Redukcia skeletálnych zmien však bola výraznejšia v ramene s pamidronátom v porovnaní s observačným ramenom. V klinickej štúdií, v ktorej bolo 163 pacientov randomizovaných do 2 ramien, kyselina zoledronová (4 mg 1-krát mesačne, 12 mesiacov) verus observácia, neboli dokázané žiadne rozdiely v dosiahnutí TTP (medián TTP, 67 mesiacov verus 59 mesiacov). Podobne ako v ramene s pamidronátom bola potvrdená redukcia skeletálnych zmien (56 % verus 78 %) (28).

Thalidomid

Dve malé KŠ fázy 2 hodnotili liečbu s thalidomidom u pacientov so SMM. Terapia však bola limitovaná u väčšiny pacientov vývojom neuropatie. V ďalšej KŠ fázy 2 bolo liečených kombináciou thalidomid plus pamidronát

Tabuľka 4. Vyšetrenia odporúčené u pacientov s novodiagnostikovaným SMM

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie
Hemogram
Biochemické parametre vrátane hladiny kreatinínu a kalcia, β-2MG, LDH a albumín
Vyšetrenie proteínov
<ul style="list-style-type: none"> ■ Celkové množstvo bielkovín a elektroforéza séra (M-proteín v sére) ■ Elektroforéza bielkovín v 24-hodinovom moči (M-proteín v moči) ■ Imunofixácia v sére a v moči
Vyhodnotenie pomeru FLC (free light-chain)
Aspiračné vyšetrenie kostnej drene s alebo bez biopsie: infiltrácia klonálnymi PB, flow cytometria a FISH analýza
RTG vyšetrenie skeletu, CT alebo PET/CT
MRI hrudnej a lumbálnej chrbtice a panvy; ideálne celotelová MRI
<i>Vysvetlivky: SMM – smoldering multiple myeloma; LDH – laktát dehydrogenáza; FISH (fluorescence in situ hybridizácia); PET/CT – 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT</i>

76 pacientov. Vzhľadom na prítomnosť nežiaducich účinkov bolo potrebné redukovat dávku thalidomidu u 86 % pacientov počas prvých 2 rokov. V ďalšej randomizovanej KŠ Witzig et al. porovnávali thalidomid plus kyselina zoledronová verus samotná Zometa u 68 SMM pacientov (5). TTP bol dlhší v ramene s kombinovanou liečbou verus samotná Zometa (medián TTP; 2,4 verus 1,2 roka). Parciálna alebo lepšia odpoveď bola u 37 % pacientov verus 0 %, avšak nebol zistený žiaden rozdiel v čase do progresie do symptomatického MM (4,3 verus 3,3 roka) alebo v OS (5-ročné prežívanie, 74 % verus 73 %).

Lenalidomid

V nedávno prezentovanej randomizovanej KŠ španielski autori testovali kombináciu lenalidomidu s nízkodávkovaným dexametazonom (Rd) verus observácia u 120 pacientov s HR-SMM. Pacienti dostali 9 cyklov kombinovanej liečby nasledovaných udržiavacou liečbou s lenalidomidom v dennej dávke 10 mg v 28-dňových cykloch dva roky. TTP bol významne predĺžený u pacientov liečených s Rd v porovnaní s observáciou (medián TTP, nebol dosiahnutý verus 21 mesiacov). Väčšina (90 %) pacientov v ramene Rd dosiahla parciálnu odpoveď vrátane 26 % s kompletnou odpoveďou (CR). Symptomatické ochorenie sa vyvinulo u 13 pacientov (23 %) v ramene Rd verus 47 pacientov (76 %) v ramene s observáciou. OS bolo dlhšie v ramene Rd v porovnaní s observáciou (3-ročné prežívanie; 94 % verus 80 %). Po 5 rokoch sledovania zostalo OS v ramene Rd vyššie v porovnaní s observačným ramenom (5-ročné OS; 93 % verus 67 %). Táto KŠ ukázala, že

včasná liečba môže viesť pri HR-SMM k zlepšeniu OS. Aj keď výsledky tejto KŠ sú významné, existujú určité limitácie, ktoré by mohli ovplyvniť generalizáciu tejto liečby. Napríklad, vysoká proporcia pacientov, ktorí progredovali do MM počas prvých 6 mesiacov, bola diagnostikovaná ako MM s lytickými léziami, a je možné, že rutinné MRI alebo PET-CT štúdie by boli identifikovali tieto zmeny, ak by boli urobené bazálne. Po druhé, je potrebné určiť, či pacienti identifikovaní ako HR použitím kritérií prezentovanými v tabuľke 3 by mohli mať benefit z použitia podobnej liečby. Po tretie, je otázne, či očakávané orgánové poškodenie v kontrolnom ramene sa vyskytne skôr než iniciovaná liečba v čase biologickej progresie. Dosať prezentované KŠ ukázali, že v súčasnosti nie je optimálna liečba pre HR-SMM s cieľom zabránenia vzniku orgánového poškodenia. Na tieto otázky by mohla dať odpoveď práve prebiehajúca randomizovaná KŠ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), porovnávajúca lenalidomid s observáciou pri HR-SMM (13, 14, 26, 29).

Kombinovaná liečba

Niektorí HR-SMM pacienti majú agresívnejší priebeh, títo by mali dostať aj agresívnejšiu liečbu s cieľom dosiahnutia sCR (stringent CR) alebo MRD (minimal residual disease) negatívy. Zingone et al. nedávno opísali 12 pacientov s HR-SMM v štúdiu fázy 2 liečených s carfilzomibom (druhogeneračným inhibítorom proteazómu), lenalidomidom a dexametazonom. Vyhodnotením predbežnou analýzou u 7/12 (58 %) dosiahli CR alebo sCR. Z týchto pacientov bola u 6 (92 %) potvrdená MRD negatíva pomocou citlivej multiparametrickej FC (27, 28). Randomizácia ďalších pacientov a výsledky sa očakávajú.

Odporúčaný postup v liečbe

Štandardnou starostlivosťou o SMM pacientov (okrem kategórie „ultra high-risk SMM“) v súčasnosti zostáva observácia až do vzniku symptomatického MM. Inovované IMWG diagnostické kritériá pre MM a zohľadnenie prognostických faktorov umožňujú aplikáciu terapie aj u pacientov bez orgánového poškodenia, na základe potvrdenia špecifických biomarkerov a aj použitím senzitivných zobrazovacích metód vrátane PET-CT a MRI (5). Takto chorí s HR-SMM, ktorí sú sledovaní, môžu začať liečbu aj bez potvrdenia CRAB. U týchto pacientov sa odporúča zaradenie do klinických štúdií s cieľom včasnej intervencie. V selektovanej skupine HR-SMM pacientov alebo s dôkazom biologickej progresie ochorenia (nárast hladiny M- proteínu) môže byť zväznená terapia. U liečených pacientov

je odporúčaná kolekcia periférnych kmeňových buniek po 4 cykloch terapie. Pacienti liečení s Rd potrebujú vhodnú tromboprofylaxiu. Všetci liečení pacienti by mali byť referovaní do centier pre liečbu MM. Pacienti s LR-SMM, ktorí sú stabilní, bez progresie počas 5 rokov, môžu byť sledovaní menej frekventovane. Bisfosfonáty (pamidronát alebo kyselina zoledronová), ktoré sa podávajú pri MM, nie sú štandardne odporúčané u SMM pacientov. Vhodné je podanie bisfosfonátov raz ročne, ak majú pacienti osteoporózu. Častejšie dávkovanie každé 3 – 4 mesiace je vhodné iba u selektovanej skupiny HR-SMM pacientov (4, 5, 12).

Perspektívy

Zvýšený záujem o SMM spustil celý rad klinických štúdií s aplikáciou ďalších nových liekov vrátane inhibítorov proteazómu (ixazomib, oprozomib, marizomib), monoklonových protilátok (elotuzumab, daratumumab, siltuximab) a imunomodulačných látok (pomalidomid). Klinické štúdie, ktoré používajú v súčasnosti na hodnotenie odpovede na liečbu molekulové metódy (VDJ sekvenovanie) a metódy senzitivnej multiparametrovej cytometrie, dokážu kvalitnejšie porovnanie senzitivity odpovede, ako aj posúdenie ďalších významných aspektov liečby.

Literatúra

- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2582–2590.
- Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(9):494–496.
- Perez-Persona E, Vidrales MB, 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 cell. *Blood.* 2007;110:2586–2592.
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015;125(20):3069–3075.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548.
- Landgren O. Multiple myeloma precursor disease: current clinical dilemma and future opportunities. *Semin Hematol.* 2011;48(1):1–3.
- Kastritis E, Terpos E, Moulouopoulos L, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* 2013;27(4):947–953.
- Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(4):941–946.
- Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, et al. Modeling the risk of progression in smoldering multiple myeloma (abstract). *J Clin Oncol.* 2014;32(5s). Abstract 8607.
- Kastritis E, Moulouopoulos LA, Terpos E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(12):2402–2403.

- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Clinical course of light-chain smoldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2014;1(1):e28–e36.
- Gentili S. Smoldering multiple myeloma: A new story to tell. *Ann Hematol Oncol.* 2015;2(6):1043.
- Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1762–1763.
- Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2014;124:3380–3388.
- Mateos MV, San Miguel JF. Smoldering multiple myeloma: When to observe and when to treat? *ASCO 2015.* Educational book: e484–e492.
- Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(8):1738–1744.
- Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol.* 2013;31(34):4325–4332.
- Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(3):680–685.
- Cherry BM, Korde N, Kwok M, et al. Modeling progression risk for smoldering multiple myeloma: results from a prospective clinical study. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(10):2215–2218.
- Merz M, Hielscher T, Wagner B, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(9):1902–1908.
- Mateos MV, San Miguel JF. New approaches to smoldering myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8(4):270–276.
- Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood.* 2013;122(26):4172–4181.
- Dispenzieri A, Kumar S. Treatment for high-risk smoldering myeloma (letter to the editor). *N Engl J Med.* 2013;369(18):1764.
- Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood.* 2014;123(1):78–85.
- Hajek R, Sandecka V, Seckinger A, et al. Prediction of Progression of Smoldering into Therapy Requiring Multiple Myeloma By Easily Accessible Clinical Factors [in 527 Patients]. *Blood.* 2014;124(21):2071–2073.
- Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013;369(5):438–447.
- Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol.* 2003;123:631–636.
- Mateos MV, San Miguel JF. Treatment for high risk smoldering myeloma (author reply). *N Engl J Med.* 2013;369(18):1764–1765.
- Mahesh S. Treatment for high-risk smoldering myeloma (letter to the editor). *N Engl J Med.* 2013;369(18):1764.
- Hillengas J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1606–1610.

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.
Ústav lekárskej a klinickej biofyziky
LF UPJŠ, Košice
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
etothova@post.sk

