

Transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem: současné možnosti

Silvie Rajnochová Bloudíčková, Anna Novotná

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Onemocnění ledvin je u pacientů s mnohočetným myelomem časté. Z důvodu nepříznivé prognózy nebyli pacienti s nezvratným selháním ledvin při mnohočetném myelomu akceptováni k transplantaci ledviny. Současné terapeutické režimy mnohočetného myelomu významně zlepšily přežití těchto pacientů, a proto jsou častěji referováni k transplantaci ledviny. Recentně publikovaná data podporují přístup, že určitá kohorta pacientů může z transplantace ledviny profitovat. Jedná se zejména o pacienty bez zásadních komorbidit s trvající remisí mnohočetného myelomu, součástí jehož léčby byla transplantací kostní dřeně. Je nezbytný multidisciplinární přístup s individualizovaným posouzením transplantability. Tento přehledný článek sumarizuje poznatky týkající se možnosti transplantace ledviny u pacientů s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova: kritéria, mnohočetný myelom, nezvratné selhání ledvin, onemocnění ledvin, transplantace ledviny.

Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: current options

Kidney disease is common in patients with multiple myeloma. Due to an unfavourable prognosis, patients with end-stage kidney disease in multiple myeloma were not accepted for kidney transplantation. Current therapeutic options for multiple myeloma have significantly improved the survival of these patients, thus more individuals are being referred for kidney transplantation. Recently published data support that a certain cohort of patients may benefit from transplantation. These are mainly patients with stable remission of multiple myeloma, whose treatment included stem cell transplantation. A multidisciplinary approach with an individualised assessment of transplantability is necessary. This review summarises recent knowledge regarding the possibility of kidney transplantation in patients with multiple myeloma.

Key words: criteria, end-stage kidney disease, kidney transplantation, multiple myeloma, renal failure.

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je maligní lymfoproliferativní onemocnění charakterizované klonální proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných plazmatických buněk v kostní dřeni, sekrecí monoklonálních imunoglobulinů (mIg) nebo jejich samotných řetězců, které se dají detekovat v krvi anebo moči, osteolytickým postižením skeletu a útlakem fyziologické krevetvorby (1). MM představuje druhou nejčastější hematologickou malignitu v dospělé populaci s incidencí 6 případů na 100 000 v USA a Evropě, v České republice 4,8 případů na 100 000. Medián věku při stanovení diagnózy je 68 let u mužů a 70 let u žen (2).

V současnosti je MM za příznivých prognostických podmínek v době stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní léčby považován za kurabilní onemocnění (3). Terapeutické režimy založené na

kombinaci proteazomových inhibitorů nebo imunomodulačních látek a příp. monoklonálních protilátek s autologní transplantací kostní dřeně (autologous stem cell transplantation – ASCT) vedly k významnému zlepšení prognózy a přežití pacientů s MM (3, 7). Trvalé remise dosahuje 40 % nemocných s prognosticky příznivým MM a kolem 40 % žije více než 10 let od stanovení diagnózy. (4). V důsledku zlepšeného přežívání dochází k nárůstu počtu pacientů s MM a nezvratným selháním ledvin referovaných k transplantaci ledviny.

Onemocnění ledvin u pacientů s MM

Postižení ledvin je u MM velice časté. V době diagnózy je přítomno až u 50 % pacientů, z nichž 10 % potřebuje dialýzu (8, 9). Může se manifestovat formou akutní (acute kidney injury – AKI) nebo chro-

nické renální insuficience (chronic kidney disease – CKD). V případě AKI se jedná nejčastěji o nefropatii z lehkých řetězců (light chain cast nephropathy – LCCN). CKD může být podmíněno LCCN, amyloidózou, proliferativní glomerulonefritidou s monoklonálními depozity (proliferative glomerulonephritis with monoclonal deposits – PGNMID), monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) ve formě glomerulonefritidy s monoklonálními depozity lehkých řetězců (light chain deposition disease – LCDD) či vzácněji ve formě glomerulonefritidy s monoklonálními depozity těžkých řetězců (heavy-chain deposition disease – HCDD) (10). V USA dospěje to stadia nezvratného selhání ledvin (end stage kidney disease, ESKD) z důvodu onemocnění MM 0,8 % ze všech pacientů s CKD (11).

Pro iniciační léčbu MM u pacientů s onemocněním ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, jehož cílem je reparace a uchování renální funkce. Nové kombinované léčebné režimy s proteazomovými inhibitory a monoklonálními protilátkami vedly ke zlepšení renální funkce u cca. 70 % pacientů a cca 60 % pacientů přestalo být závislí na dialýze (12,13). Z pacientů podstupujících pravidelné dialyzační léčení mají pacienti s ESKD na podkladě MM nejvyšší mortalitu dosahující standardized mortality ratio (SMR) 30,4 (14). Dalšími nezávislými rizikovými faktory úmrtí u pacientů s renálním postižením je vyšší věk, frailty (syndrom křehkosti) a srdeční selhání (15).

Diagnostika MM

Hlavním znakem MM zůstává přítomnost mlg v séru anebo v moči. Samotná přítomnost mlg není podmínkou pro stanovení diagnózy, protože může být přítomen u relativně benigních onemocnění (monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), u závažných onemocnění, např. AL – amyloidózy, a u nenádorových stavů (1). Diagnóza MM je definována počtem klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 10\%$ nebo biopsicky potvrzeným kostním nebo extramedulárním plazmocytem a přítomností jedné nebo více známek poškození orgánů nebo tkání podmíněné proliferací plazmatických buněk dle kritérií „CRAB“ International Myeloma Working Group (IMWG). „CRAB“ kritéria byla nově rozšířena o markery svědčící pro maligní proces, k nimž

patří: i) zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni $\geq 60\%$ (restrikce κ/λ lehkých řetězců), ii) poměr postižených/nepostižených volných řetězců v séru $\geq 100^3$, a iii) > 1 ložisko na NMR. (5, 6) Z hlediska diferenciální diagnostiky a indikace k zahájení terapie je nezbytné odlišit MGUS, doutnajícím myelom a MM (Tab. 1) (1).

Léčba MM

Nové léčebné režimy změnily přežití pacientů z mediánu 29 měsíců na přelomu milénia na současných 8–9 let (11, 16, 17). Nejlepší prognózu lze očekávat u pacientů s optimální indukční léčbou následovanou ASCT. Celý terapeutický postup zahrnuje vstupní indukční léčbu (režim s bortezomibem a/nebo lenalidomidem nebo thalidomidem), myeloablativní léčbu (1–2 ASCT, obvykle po vysokodávkovaném melfalanu) a udržovací léčbu (lenalidomid). Nicméně i pacienti, kteří dosáhnou hluboké kompletní remise, zůstávají v riziku relapsu a úmrtí na MM.

K detekci pacientů s progresivní formou MM jsou užívány skórovací systémy, jejichž součástí jsou cytogenetické markery. Pacienti s vysokým cytogenetickým rizikem mají vyšší pravděpodobnost časného relapsu MM, jeho progresu a přežitím kratším než 5 let. Naopak u pacientů s nízkým cytogenetickým rizikem lze očekávat dlouhodobé přežití (6).

V současnosti jsou používány v terapii MM tři skupiny léčiv, obvykle v kombinaci s kortikosteroidy: proteazomové inhibitory (např. bortezomib, carfilzomib), imunomodulační látky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) a monoklonální protilátky (daratumumab, isatuximab, elotuzumab).

Účinnost léčby je hodnocena na základě standardní definice dle IMWG z r. 2011 (Tab. 2) a stanovení minimální reziduální choroby (MRD) dle IMWG z r. 2016. Na rozdíl od IMWG Česká myelomová skupina nyní doporučuje pro nejlepší dosaženou léčebnou odpověď používat pouze termín kompletní remise (CR), nikoli sCR. K monitoraci MRD, tedy dosaženého poklesu nádorové hmoty, se používá metodiky next generation průtokové cytometrie nebo molekulární genetiky (Tab. 3) (1, 6).

Transplantace ledviny u pacientů po terapii MM

Transplantace ledviny představuje standardní a z hlediska morbidity, mortality a kvality života preferovanou metodu léčby ESKD

Tab. 1. Srovnání kritérií MGUS, doutnajícího a mnohočetného myelomu dle IMWG; převzato z (1)

	MGUS	Doutnající myelom	MM
Koncentrace mlg v séru	< 30 g/l	≥ 30 g/l anebo počet klonálních plazmocytů v KD 10–59 %	přítomnost mlg v séru anebo v moči (bez specifické koncentrace)
Počet klonálních plazmocytů v KD	< 10 %		$\geq 10\%$ anebo prokázán plazmocytem biopsií tkáně anebo $< 10\%$ a mlg > 30 g/l a je přítomno orgánové poškození
Orgánové poškození	není a nejsou další symptomy	není a nejsou další symptomy	ano anebo jsou přítomny biomarkery malignity
Další kritéria	není přítomna jiná B – lymfoproliferativní choroba, AL – amyloidóza či choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiných typ poškození organismu mlg	—	symptomatický nesekreční myelom; infiltrace KD $\geq 10\%$ klonálních plazmocytů, bez průkazu mlg, ale se známkami poškození orgánů

Zkratky: mlg – monoklonální imunoglobulin; KD kostní dřev

Tab. 2. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle IMWG; převzato z (6)

sCR (Stringent Complete Remission)	CR a normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v KD dle IH nebo ≤ 4 barevné FACS
CR (Complete Remission)	Negativní výsledek IF séra i moči a normální počet plazmatických buněk v KD ($\leq 5\%$) a ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
V GPR (Very Good Partial Remission)	$\geq 90\%$ pokles původní koncentrace mlg v séru a mlg v moči < 100 mg/24h nebo jen pozitivní výsledek IF séra či moči při již negativní ELFO
PR (Partial Remission)	$\geq 50\%$ pokles původní koncentrace mlg v séru a $\geq 90\%$ pokles původní koncentrace mlg v moči nebo mlg v moči < 200 mg/24h a $\geq 50\%$ zmenšení velikosti, event. plazmocytomu
MR (Minimal Remission)	25–49% pokles původní koncentrace mlg v séru a 50–89 % pokles původní koncentrace mlg v moči a 25–49% zmenšení velikosti, event. plazmocytomu
SD (Stable Disease)	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR nebo PD
PD (Progressive Disease)	$\geq 25\%$ nárůst původní koncentrace mlg, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcemie nebo jiné známky zhoršování stavu

Zkratky: sCR – přísná kompletní remise; FLC – volné lehké řetězce; CR – kompletní remise; VGPR – velmi dobrá parciální remise; PR – parciální remise; MR – minimální remise; SD – stabilní nemoc; PD – progresivní nemoc; KD – kostní dřev; IF – imunofluorescence; IH – imunohistochemie; FACS – průtoková cytometrie; ELFO – elektroforéza.

Tab. 3. Definice minimální reziduální choroby dle IMWG; převzato z (6)

Trvající MRD negativita	MRD negativita při vyšetření KD (FACS nebo NGS nebo obojí) a při zobrazovacím vyšetření (CT/PET, event. MR/PET) trvajícím min. 1 rok
Flow MRD negativita (MRD negativita ověřená FACS)	absence fenotypově abnormálních konálních plazmatických buněk v aspirátu KD při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1×10^5 jaderných buněk
NGS MRD negativita	absence klonu plazmatických buněk při vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1×10^5 jaderných buněk
PET/CT plus MRD negativita	MRD negativita stanovená pomocí FACS nebo NGS (viz výše) a dále normalizace zobrazení při CT/PET vyšetření

Zkratky: KD – kostní dřev; NGS – next generation sequencing; FACS – průtoková cytometrie

(18). Historicky nebyli pacienti s MM k transplantaci ledviny obvykle akceptováni z důvodu rizika relapsu, ztráty štěpu, nepříznivé prognózy a obav z indukce relapsu MM a časně mortality imunosupresivní terapií používanou po transplantaci. Znalosti týkající se problematiky transplantace ledviny u pacientů s MM jsou proto velmi omezené a vycházejí především z kazuistických sdělení. Nové terapeutické postupy zlepšily prognózu, a proto se se otázkou možnosti transplantace ledviny u těchto pacientů stala opět aktuální. Současným problémem je absence dlouhodobých dat a zkušeností transplantačních center s touto kohortou pacientů, neboť většina transplantací byla provedena v posledních pěti letech.

Dle historické analýzy dat z let 1986–2005 registru ERA-EDTA pacienti s ESKD pro MM, kteří byli léčeni dialýzou, měli medián přežití 0,91 roku v porovnání se 4,47 roky u non-MM pacientů. Pacienti s MM měli zároveň 2,77× vyšší riziko úmrtí, kdy nejčastější příčinou byla malignita (36 %), následována kardiovaskulárními onemocněními (17 %) a infekcemi (15 %) (19). Analýza dat z amerického registru USRDS a UNOS z let 2013–2017 ukázala, že v průběhu prvního roku od zahájení dialýzy zemřelo 44,4 % pacientů s diagnostikovaným MM. Pacienti s ESKD s MM, kteří podstoupili transplantaci ledviny, měli ale stejné přežití i přežití štěpu jako non-MM pacienti. (11) Podobné výsledky přinesla také data z registru ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), kdy SMR u pacientů s MM léčených transplantací bylo 2, zatímco nejvyšší bylo potvrzeno u potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění, PTLD (SMR 10,7), testikulárních (SMR 8,8) a renálních (SMR 7,8) malignit (14).

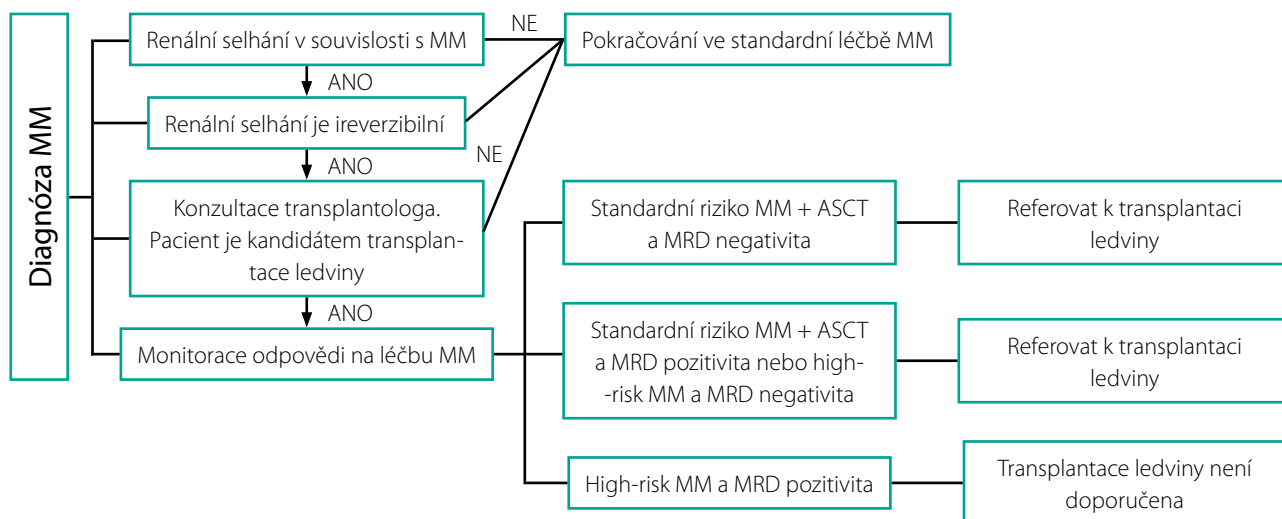
Nyní se úvaha o možnosti transplantace ledviny týká téměř výhradně pacientů s navozenou CR a negativní MRD, jejichž hlavní komorbiditou je ESKD. Ve většině případů tedy jde o mladší, jinak

„zdravé“ pacienti (17). MM patří mezi malignity s nejvyšším rizikem rekurence (30 %) po transplantaci ledviny (20, 21). Vzhledem k absenci jednotného předtransplantačního algoritmu pro detekci monoklonálních gamapatií, resp. MM, může být diagnóza MM stanovena až po transplantaci na základě biopsie štěpu, především u pacientů s nejasnou etiologií CKD (22).

Současná KDIGO doporučení plošné provedení transplantace ledviny u pacientů s ESKD pro MM nepodporují. Podporují ji pouze u pacientů, kteří podstoupili kurativní terapii MM a dosáhli trvalé remise (23). Je doporučeno akceptovat k transplantaci pacienty, kteří dosáhnou VGPR nebo lepší (CR, sCR) léčebné odpovědi a současně minimální „cancer free period“ (doba mezi remisí a možností provedení transplantace ledviny) 6 měsíců s velmi přísným sledováním aktivity onemocnění. Stále zůstává nezodpovězená otázka, jak definovat pacienty s nízkým rizikem relapsu MM po transplantaci, tj. s výbornou prognózou, a optimální délku trvání remise pro realizaci transplantace. Novým přístupem k určení prognózy pacienta je zhodnocení cytogenetického rizika stanovením MRD v kostní dřevě. Jednotlivci s MM s nízkým cytogenetickým rizikem mohou být zvažováni k transplantaci ledviny po alespoň 6 měsících od provedené ASCT, se středním cytogenetickým rizikem po 12 měsících po ASCT a pacienti s high risk cytogenetickým MM by vzhledem ke špatné prognóze by neměli být k transplantaci akceptováni (16, 17) (Obr. 1).

Je důležité si také uvědomit, že pacienti po léčbě MM jsou významně imunokompromitováni. Tento stav je podmíněn úrovní MM v době diagnózy, dobou dialyzační léčby, počtem předchozích cyklů chemoterapie, prekondicionačním režimem před transplantací a imunosupresivním režimem při/po transplantaci. Vzhledem k intenzivní expozici chemoterapie zůstávají vysoce předléčení pacienti v nejvyšším riziku

Obr. 1. Doporučený algoritmus postupu u pacientů s mnohočetným myelomem a nezvratným selháním ledvin. Optimálním kandidátem transplantace ledviny je pacient, jehož léčba MM zahrnuje transplantaci kostní dřeně. Pacienti bez dosažené remise by neměli být k transplantaci ledviny indikováni, neboť rizika vyplývající z transplantace převyšují její benefit; převzato z (16)



rozvoje sekundárních malignit, které u nich představují nejčastější příčinu úmrtí po transplantaci ledviny (24).

Mnoho pacientů zejména vyššího věku má navíc další přidružená onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění), která zvyšují riziko morbidit a mortality primárně nesouvisějící s MM. Z tohoto důvodu by pacienti měli být před plánovanou transplantací ledviny pečlivě vyšetřeni na přítomnost komorbidit, které mohou mít negativní dopad na výsledek transplantace a mohou být i důvodem kontraindikace transplantace. Optimální nastavení imunosupresivní terapie po transplantaci ledviny není dosud jednoznačně definováno. Klíčová je multioborová spolupráce v rámci předtransplantační

i potransplantační péče s ohledem na imunosupresivní management, monitoraci aktivity MM a v případě relapsu volbu terapie MM (16).

Závěr

Publikovaná data ukazují, že definovaná skupina pacientů s ESKD a MM může z transplantace ledviny dobře profitovat, a proto by tito pacienti neměli být vylučováni z transplantační léčby pouze na základě anamnézy MM. Podmínkou akceptace k transplantaci je dosažení remise onemocnění, „cancer free perioda“ dle cytogenetického rizika a absence zásadních komorbidit. Pečlivé multioborové předtransplantační vyšetření je klíčové pro individualizované posouzení transplantability.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/
- Malúšková D, Svobodová I, Kučerová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin. Onkol.* 2017;30:35-42.
- Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014;124:3043-3051. doi: 10.1182/blood-2014-07-552059
- Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transf. Hematol. Dnes.* 2018;(Supl.1):1-155.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014;89:998-1009. doi: 10.1002/ajh.23810.
- https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/2023-transfuze-hematologie-dnes.pdf
- Rhee F, van, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010;116:1220-1227. doi: 10.1182/blood-2010-01-264333.
- Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, et al. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:2007-2017. doi: 10.2215/CJN.12231212.
- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33. doi: 10.4065/78.1.21.
- Klomjit N, Leung N, Fervenza F, et al. Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:2400-2411. doi: 10.1681/ASN.2020010054.
- Dykes K, Desale S, Javadi B, Miatlovich K, Kessler C. A New Reality for Multiple Myeloma Renal Failure: US Data Report on Kidney Transplant Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 May;22(5):e314-e320. doi: 10.1016/j.clml.2021.11.002.
- Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. for the MYRE Study Group. Effect of high-cutoff hemodialysis vs. conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318: 2099-2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924.
- Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cut off versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib- based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2019;6: e217-e228. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30014-6.
- Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(3):471-480. doi: 10.1681/ASN.2018090906.
- Decourt A, Gondouin B, Delarozziere JC, et al. Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar 7;11(3):431-441. doi: 10.2215/CJN.06290615.
- Huskey JL, Heilman RL, Khamash H, et al. Kidney transplant in the era of modern therapy for multiple myeloma. *Transplantation.* 2018;102:1994-2001. doi: 10.1097/TP.0000000000002449.
- Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, et al. Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Aug 22;37(9):1616-1626. doi: 10.1093/ndt/gfaa361.

18. Laupacis A, Keown P, Puse N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):235-42. doi: 10.1038/ki.1996.307.
19. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1200-1206. doi: 10.1093/ndt/gfp679.
20. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 Oct;26(4):261-79. doi: 10.1016/j.trre.2012.07.001.
21. Albugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev.* 2014;28:76-83. doi: 10.1016/j.trre.2013.12.002.
22. Jakubov K, Kment M, Viklický O. Mnohočetný myelom jako příčina primární afunkce štěpu po transplantaci ledviny. *VnitřLék.* 2024;70(4):241-244. doi.org/10.36290/vnl.2024.047.
23. KDIGO, <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf>.
24. Fernandez-Caballero M, Salmeron D, Chirlaque MD, et al. Increasing therapy-related myeloid neoplasms in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest.* 2018; 49: e13050. doi: 10.1111/eci.13050.