

# MNOHOPOČETNÝ MYELÓM – DIAGNOSTIKA A LIEČBA PRE PRAKTICKÉHO LEKÁRA

Veronika Ballová

Národný onkologický ústav, Bratislava

Mnohopočetný myelóm (MM) je nevyliciteľné nádorové ochorenie s incidenciou asi 3 – 4/100 000 obyvateľov, ktorá s vekom narastá. Súčasné liečebné stratégie významne zlepšujú kvalitu života a predlžujú prežívanie pacientov. Medián prežívania pacientov liečených autológnou transplantáciou je 5 rokov v porovnaní so 4 rokmi pri použití konvenčnej liečby. Nové lieky rozšírili liečebné možnosti najmä u pacientov s relapsom. Podstatne sa zlepšili možnosti podpornej liečby. Pokrok nastal aj oblasti biológie, klasifikácie a diagnostiky monoklonálnych gamapatií. V nasledujúcom článku sú prehľadne zhrnuté súčasné diagnostické a terapeutické možnosti u pacientov s MM. **Kľúčové slová:** myelóm, diagnostika, rizikové faktory, liečba.

## MULTIPLE MYELOMA – DIAGNOSTICS AND TREATMENT FOR GENERAL PRACTITIONER

Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant disorder with an incidence of 3 – 4/100 000, increasing with the age. Current treatment strategies led to a substantial improvement of quality of life and prolonged survival of patients. Median survival of patients treated with autologous transplantation is 5 years compared with 4 years after conventional therapy. Novel agents extended treatment options, particularly in patient with relapse. Considerably improved supportive treatment. Advances have been achieved in the field of biology, classification and diagnostics of monoclonal gammopathies. Following article summarises current diagnostics and treatment options in patients with MM.

**Key words:** myeloma, diagnostics, risk factors, treatment.

Via pract., 2007, roč. 4 (7/8): 338–341

### Úvod

Myelóm je nádorové ochorenie, ktoré vzniká ako dôsledok nekontrolovanej klonálnej proliferácie a akumulácie nádorových plazmatických buniek. Za fyziologických podmienok produkujú plazmatické bunky na podklade stimulácie cudzorodými antigénmi široké spektrum polyklonálnych protilátok. Nádorové plazmatické bunky (myelómové bunky) produkujú nefunkčnú monoklonálnu protilátku (paraproteín). U väčšiny pacientov možno detekovať paraproteín v sére a v moči pomocou elektroforézy (ELFO), imunofixácie (IF). Najčastejšie ide o IgG a IgA. Malá časť pacientov s tzv. nesekrečným myelómom (5 % všetkých pacientov s MM) nemá paraproteín ani v sére ani v moči, čo sťažuje diagnostiku, sledovanie odpovede na liečbu a tiež dôkaz relapsu. Časť pacientov má tzv. Bence Johnsov typ myelómu, keď sú v sére a v moči prítomné len voľné ľahké reťazce kappa alebo lambda.

### Klinické príznaky

Klinické príznaky pri MM sú podmienené predovšetkým akumuláciou myelómových buniek a prítomnosťou paraproteínu. Najčastejším príznakom sú **bolesti kostí**. Môže ísť o lokalizovanú bolesť v mieste kostnej lézie, či fraktúry alebo skôr o bolesti difúzneho charakteru. I keď bolesti chrbtice sú jedným z najčastejších príznakov pri MM, práve u týchto pacientov uplynú od objavenia sa bolesti do stanovenia diagnózy nezriedka mesiace a aj roky, keďže bolesť chrbtice je častým problémom starších ľudí. Pri pretrvávajúcich či progredujúcich bolestiach chrbtice, či pri náleze veku neprimeranej osteoporózy a osteoporózy u mužov, treba vždy myslieť aj na myelóm. Častým príznakom

pri MM je **anémia**, ktorá sa prejaví únavnosťou, zhoršenou toleranciou fyzickej záťaže, bolesťami hlavy, palpáciami a pod. **Poškodenie obličiek** v dôsledku vylučovania ľahkých reťazcov obličkami je nezriedka asymptomatické a zistí sa náhodne. U časti pacientov sa vyvinie opuchový stav, oligúria až oligo-anúria v dôsledku obličkového zlyhania. Opakované **infekcie** alebo závažná infekcia, napr. zápal pľúc u inak zdravej osoby sú prejavom **imunodeficitu** a mali by vždy viesť ku komplexnému vyšetreniu pacienta. Príznaky **miešnej lézie** spôsobujú kompresívne fraktúry stavcov alebo mäkkotkanivové paravertebrálne tumorózne masy s útlakom či infiltráciou durálneho vaku. Je to urgentný stav a vyžaduje si bezodkladné riešenie, podobne ako aj **hyperkalcémia**. Prejavuje sa zápchou, polyúriou, dehydratáciou, ospalosťou až zmätenosťou. Menej častými príznakmi sú **koagulopatie, polyneuropatické ťažkosti a hyperviskóznny syndróm**.

### Diagnostika a diagnostické kritériá

Myelóm sa prejavuje komplexom klinických príznakov, laboratórných a rádiologických nálezov. U pacienta s podozrením na myelóm je potrebné urobiť súbor vyšetrení ako je to uvedené v tabuľke 1.

Cieľom vyšetrení je stanovenie diagnózy, štádia a orgánového poškodenia. Dôležité je predovšetkým identifikovať pacientov, ktorých treba začať liečiť. Stanovenie samotnej diagnózy myelómu je nie vždy jednoduché. Musia byť splnené viaceré diagnostické kritériá. Najstaršie a najviac používané sú diagnostické kritériá a určenie klinického štádia podľa *Durieho* a *Salmona* (4). Je to systém starý, osvedčený a stále používaný, ale pre dennú prax komplikovaný. V roku

2003 boli publikované *Diagnostické kritériá monoklonálnych gamapatií podľa IMWG* (tabuľka 2), ktoré sú jednoduchšie, jednoznačnejšie a praktickejšie. Podľa týchto kritérií možno odlíšiť MGUS a asymptomatický (tlejúci) myelóm, pri ktorých nie sú príznaky ochorenia ani orgánové poškodenie. Tlejúci myelóm predstavuje štádium I.A podľa *Durieho* a *Salmona* (2, 3). Títo pacienti nie sú liečení, sú len pravidelne sledovaní u hematológa alebo onkológa. Symptomatický myelóm predstavuje skutočný mnohopočetný myelóm a zahŕňa štádia I.B, II.A-B, III.A-B. Sú to pacienti, ktorých treba liečiť bezprostredne po stanovení diagnózy.

### Prognostické faktory

Myelóm je heterogénne ochorenie s rôznorodým klinickým priebehom. Prežívanie pacientov je variabilné, od niekoľko mesiacov, rokov, po desaťročia, čo je ale pri myelóme zriedkavé. Systém podľa *Durieho* a *Salmona* rozdeľuje pacientov podľa štádií a funkcie obličiek (4). Samotné štádium v čase diagnózy nehovorí veľa o ďalšom priebehu ochorenia a prežívaní. Podarilo sa identifikovať viaceré prognostických faktorov ako sú vek,  $\beta$ 2M, LDH, albumín, CRP, Kr, štádium a iné. Tieto sú odrazom biologických vlastností myelómových buniek, ktoré determinujú prognózu pacienta. Nedávno bol do praxe zavedený nový medzinárodný prognostický index – ISS (*International staging system*) podľa IMWG, podľa ktorého možno pacientov so symptomatickým myelómom rozdeliť do troch prognostických skupín s rozdielnym prežívaním (tabuľka 3). Výhodou ISS je jednoduchosť a reprodukovateľnosť, nezahŕňa však cytogenetické abnormality (5). Práve prítomnosť určitých chromozomálnych aberácií je rozhodujúcim

Tabuľka 1. Odporúčané vyšetrenia pri myelóme (1, 2, 3).

Vyšetrenie	Čo vyšetrením sledujeme
<b>Krv/sérum</b>	
Imunoglobulíny kvantitatívne	hladiny Ig, hypogamaglobulinémia
ELFO, IF	dôkaz paraproteínu (IgG, IgA, zriedkavo IgM, IgD, voľné ľahké reťazce)
Voľné ľahké reťazce kvantitat.	zvýšené hladiny a zmeny pomeru $\kappa/\lambda$ v sére
FW	zvýšené hodnoty
$\beta$ 2 mikroglobulín	zvýšené hodnoty – prognostický faktor
Krvný obraz	anémia, trombocytopenia, plazmat. bunky v krvi
Biochémia	Kr, KM, Ur, LDH, CRP, CB, Alb, Ca*
<b>Moč</b>	
ELFO, IF	BJB**, ľahké reťazce v moči
24-hodinový moč	proteinúria, klírens kreatinínu
<b>Kostná dreň</b>	
Aspirát	morfológia, cytogenetika, FISH***
Trepanobiopsia	histologický nálež v KD, dôkaz amyloidu
<b>Skelet</b>	
RTG skeletu	osteolytické lézie, fraktúry, osteoporóza
CT/MRI	mäkkotkanivové nádorové masy, zmeny stavcov, miešny útlak, dôkaz kostného postihnutia pri negatívite RTG skeletu
* Kr – kreatinín, KM – kyselina močová, Ur – urea, LDH – laktátdehydrogenáza, CRP – C-reaktívny proteín, Alb – albumín, Ca – kalcium	
** BJB – Bence-Johnesova bielkovina	
*** FISH – fluorescenčná in-situ hybridizácia	

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá monoklonálnych gamapatií podľa International Myeloma Working Group (IMWG) 2003.

Pôvodný názov	Nový názov	Diagnostické kritériá, musia byť splnené všetky kritériá
MGUS (Monoklonálna gamapatia nejasného významu)	MGUS	Paraproteín v sére < 30 g/l Klonálne plazmatické bunky v KD < 10 % Nepřítomnosť inej B-lymfoproliferácie Nepřítomné orgánové a tkanivové poškodenie*
Tlejúci myelóm (indolentný)	Asymptomatický myelóm	Paraproteín v sére > 30 g/l Klonálne plazmatické bunky v KD > 10 % Nepřítomné orgánové a tkanivové poškodenie
Myelóm	Syptomatický myelóm	Paraproteín v sére a/alebo v moči Klonálne plazmatické bunky v KD > 10 % a/alebo histologicky dokázaný plazmocytóm** Přítomné aspoň 1 orgán. poškodenie (CRAB)***: <b>C-calcium:</b> hyperkalcémia > 2,8 mmol/l <b>R-renal:</b> renálna dysfunkcia, Kr. > 176 $\mu$ mol/l <b>A-anemia:</b> hemoglobín < 100 g/l alebo 20 g/l pod dolným limitom normy <b>B-bone:</b> lytické kostné lézie alebo osteoporóza
* Nепřítomnosť žiadneho z CRAB		
** Plazmocytóm ju extramedulárna plazmocelulárna tumorózna masa v kosti alebo v mäkkých tkanivách		
*** Orgánové poškodenie v dôsledku myelómu		

Tabuľka 3. Medzinárodný prognostický index ISS podľa IMWG.

Štádium	Kritériá	Medián prežívania
I	$\beta$ 2M < 3,5 mg/l Albumín $\geq$ 35 g/dl	62 mesiacov
II	$\beta$ 2M < 3,5 mg/l Albumín < 35 g/dl	44 mesiacov
	$\beta$ 2M 3,5 – 5,5 mg/l a Albumín $\geq$ 35 g/dl	
III	$\beta$ 2M $\geq$ 5,5 mg/l	29 mesiacov

faktorom pre prognózu pacienta. Dokázané prognosticky nepriaznivé abnormality sú delécia 13q, translokácie t(4, 14) a t(14, 16), delécia 17q13 a hypodiploidia (3, 6). V budúcnosti sa budú pacienti stratifikovať najmä podľa cytogenetických abnormalít.

### Terapia

V liečbe MM nastal za posledných 10 – 20 rokov významný pokrok. Zavedenie súčasných liečebných stratégií viedlo k predĺženiu prežívania a k zlepšeniu kvality života pacientov. V prvom rade

je potrebné odlišiť pacientov s **MGUS** a s **asymptomatickým myelómom**, ktorí si vyžadujú iba pravidelné sledovanie. Liečba sa zaháji až pri progresii ochorenia či objavení sa príznakov. Včasné zahájenie liečby u týchto pacientov zatiaľ nemá vplyv na prežívanie. U pacientov so **symptomatickým myelómom** má správne rozhodnutie o iniciálnej liečbe zásadný význam. Kľúčové je rozhodnutie, či je pacient vhodným kandidátom na vysokodávkovú chemoterapiu s následnou autológou transplantáciou kostnej drene (HD CHT + ASCT). Autológna transplantácia ako iniciálna liečba by mala byť navrhnutá všetkým pacientom vo veku do 65 rokov a u pacientov v dobrom stave, bez významnej komorbidity, s dobrou výkonnosťou až do 70 rokov. Kontrolovaná arteriálna hypertenzia či diabetes bez komplikácií nie sú kontraindikáciou pre transplantáciu. U pacientov, u ktorých napriek indukčnej liečbe pretrváva závažná renálna dysfunkcia treba zväziť prínos a riziká transplantácie. V tabuľke 4 je schematicky znázornený štandardný liečebný postup u pacientov s myelómom (spracované podľa 1–3, 6, 7).

### Podporná liečba

MM je komplexné ochorenie a vyžaduje si aj komplexnú liečbu. Okrem protinádorovej liečby je dôležitá aj podporná liečba, ktorá neovplyvňuje dĺžku prežívania pacientov, ale zlepšuje kvalitu života (1, 3, 8). Pacienti s dokázaným **kostným postihnutím** (lytické lézie, osteoporóza) by mali dostávať bisfosfonáty. Odporúčané preparáty pri MM sú klodronát, pamidronát, zolendronát a ibandronát. Liečba bisfosfonátmi znižuje kostnú morbiditu, spotrebu analgetík a tiež potrebu analgetickej rádioterapie. Pri liečbe bisfosfonátmi je potrebné sledovať funkciu obličiek, v prípade renálnej dysfunkcie sa odporúča dávky redukovať, prípadne liečbu prerušiť. Dôležitá je dostatočná hydratácia. Vzhľadom k riziku vzniku osteonekrózy čeluste, najmä pri intravenózných bisfosfonátoch, sa treba počas liečby vyhnúť invazívnym stomatologickým výkonom a pacienta je potrebné poučiť. Ak je výkon nevyhnutný, treba sa riadiť platnými odporúčaniami.

Asi 70 % pacientov s myelómom má **anémiu** spôsobenú samotným ochorením a jeho liečbou. Pri anémii ťažkého stupňa sa podávajú transfúzie erymasy. U pacientov s pretrvávajúcou symptomatickou anémiou pri hodnotách Hg <10 g/dl sa odporúča liečba erytropoetíni. Ďalším problémom u pacientov s MM je zvýšené riziko **tromboembolickej choroby** (TECH). Medzi dokázané rizikové faktory pre TECH patria: imobilizácia, trombofilný stav, hyperkoagulačný stav, liečba thalidomidom, antracyklínmi, pulzná liečba dexametazonom, infekcia. U pacientov s rizikovými faktormi sa odporúča profylaktická liečba nízkomolekulárnymi heparínmi.

Tabuľka 4. Liečebný postup u pacientov s myelómom.

MGUS	Observácia á 3 – 6 mesiacov	
Asymptomatický myelóm	Observácia á 3 mesiace	
Symptomatický myelóm	≤ 65 rokov (< 70 rokov)	Indukcia 3 – 4 x VAD, AD* Konsolidácia: 1. HD CHT + ASCT Odpoveď po transplantácii: →KR, VGPR** → observácia → < VGPR → 2. HD CHT + ASCT
	> 65 rokov	MP*HD DXM*
Relaps / progresia – dĺžka trvania remisie – celkový stav – stav hemopoézy – prítomnosť polyneuropatie – funkcia obličiek – vek	Terapeutické možnosti	→HD CHT + ASCT →Thalidomid ± DXM →Bortezomib ± DXM →VAD,CAD, CED* →DXM monoterapia

\*VAD – vinkristin, adriamycin, dexametazon; MP – melfalan + prednison; HD DXM – vysokodávkovaný dexametazon; CAD – cyklofosamid, adriamycin, dexametazon; CED – cyklofosamid, etoposid, dexametazon.

\*\*KR – kompletná remisia; VGPR – veľmi dobrá parciálna remisia (EBMT kritériá pre odpoveď)

**Infekcie** sú častým problémom. Najvyššie riziko pre vznik závažnej infekcie majú pacienti počas prvých 3 mesiacov od zahájenia iniciálnej liečby a tiež ťažko predliečení pacienti po opakovaných relapsoch ochorenia. Hlavné rizikové faktory pre vznik infekcie sú aktívny myelóm, neutropénia, liečba vysokými dávkami steroidov, zavedený centrálny venózný katéter, diabetes mellitus. Okrem baktérií treba myslieť aj na mykotické a vírusové infekcie.

**Hyperkalciémia** je urgentný stav. Liečbou voľby je intenzívna hydratacia, kľúčové diuretiká, steroidy a intravenózne bisfosfonáty.

**Renálna dysfunkcia** je problém, ktorý sa nezriedka u pacientov s myelómom podceňuje. Hlavné faktory, ktoré vedú k poškodeniu obličiek sú voľné ľahké reťazce (hlavne lambda), sérový paraproteín (najmä triedy IgA, IgD), hyperkalciémia, hyperurikémia, dehydratacia, diabetes a arteriálna hypertenzia. Opatnosť si vyžaduje aj podávanie potenciálne nefrotoxickej látok ako sú nesteroidné antireumatiká, ACE-inhibítory, niektoré antibiotiká a intravenózne kontrastné látky. Najlepšou

prevenciou renálnej dysfunkcie je dostatočná hydratacia (minimálne 2 l tekutín denne).

Dôležitou súčasťou podpornej starostlivosti je **liečba bolesti**. Bolesti skeletu sú dlhodobým problémom pacientov s MM. Dostupné je široké spektrum analgetík s rozličnou intenzitou účinku a v rôznych aplikačných formách. Liečbu bolesti by mal viesť odborník so skúsenosťami v tejto oblasti, najlepšie neurológ alebo algeziológ.

#### Literatúra

1. Diagnostika a liečba mnohobočetného myelómu. Lek Obz 55; Supl. 1, 2006.
2. Durie BGM, Kyle R, Belch A et al. Myeloma management guidelines: A consensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J. 2003; 4 (6): 379–398. Review. Erratum In: Hematol J. 2004; 5 (3): 285.
3. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on diagnosis and management of multiple myeloma 2005 (UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Group and British Committee for standards in Haematology). British Journal of Haematology 2005; 132: 410–451.
4. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36: 842–854.
5. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 20: 3412–3420.
6. Dispenzieri A, Rajkumar V, Gertz MA et al. Treatment of newly diagnosed Multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. Mayo Clin Proc 2007; 82: 323–341.
7. Denz U, Haas PS, Wäsch R et al. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. European Journal of Cancer 2006; 42: 1591–1600.
8. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006, 81: 1047–1053.

#### Záver

Moderné komplexné liečebné stratégie, vrátane autológnej transplantácie, predstavujú bezpečnú a veľmi účinnú spôsob liečby, pri ktorom prežíva 15 – 20 % pacientov viac ako 10 rokov. Hlavným cieľom je dosiahnutie dlhodobej remisie, keď pacient nemá príznaky ochorenia a nepotrebuje protinádorovú liečbu. Neoddeliteľnou súčasťou liečby je komplexná podporná starostlivosť. Nové poznatky z oblasti biológie myelómu viedli k vývoju novej generácie tzv. imunomodulačných látok, ako sú thalidomid, lenalidomid, bortezomib a iné, ktorých miestom účinku sú bunkové regulačné mechanizmy a interakcie s mikroprostredím kostnej drene. Tieto nové lieky sa postupne dostávajú do praxe. V klinických štúdiách sa testuje mnoho ďalších nových látok, ako napr. arzén, anti-IL-6 monoklonová protilátka, inhibítory farnesyltransferázy a iné. Vďaka rozsiahlemu základnému a klinickému výskumu sme v súčasnosti svedkami významných zmien v liečbe mnohobočetného myelómu.

#### MUDr. Veronika Ballová

Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 830 10 Bratislava  
e-mail: veronika.ballova@nou.sk

## Terezie Pelikánová, pořadatelka Trendy soudobé diabetologie Svazek 11

Publikační řada Trendy soudobé diabetologie se již deset let snaží dostat svému názvu a předkládat čtenářům nové poznatky v teoretických a klinických lékařských oborech, které mají vztah k problematice diabetes mellitus a jeho komplikacím. Jedenáctý svazek edice představuje těchto sedm odborných témat:

- **Diabetes mellitus u cystické fibrózy (cystic fibrosis related diabetes)** (Stanislava Koloušková)
- **MODY – »Maturity Onset Diabetes of the Young«** (Štěpánka Průhová, Jan Lebl)
- **Pokroky v poznávání molekulárních příčin diabetu 2. typu** (Béla Bendlová)
- **Diabetická neuropatie** (Helena Vondrová)
- **Syndrom polycystických ovarií** (Jana Vrbíková, Soňa Stanická)
- **Léčba inzulinem v éře inzulinových analog** (Terezie Pelikánová)
- **Vliv vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 na citlivost k inzulinu** (Jan Kopecký, Pavel Flachs, Martin Rossmeisl)

Praha : Galén, 2007, První vydání, ISBN 978-80-7262-467-6, s. 279.

**Distribúcia v SR:** KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk;  
Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetový predaj: www.littera.sk  
[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

