

MNOHOČETNÝ MYELOM, MKN KLASIFIKACE A NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR ČESKÉ REPUBLIKY

MULTIPLE MYELOMA IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

HÁJEK R.¹, MUŽÍK J.², MAISNAR V.³, KOPTÍKOVÁ J.², DUŠEK L.²

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Mnohočetný myelom je krevní nádorové onemocnění s incidencí asi 4 případy na 100 000 obyvatel. Jedná se o onemocnění seniorů s průměrným věkem 67,5 roku při stanovení diagnózy. Autologní transplantace zavedená v ČR v devadesátých letech vedla u nemocných do 60 let k zásadnímu zlepšení dlouhodobých výsledků. Tento zjevný trend je sledovatelný i z analýzy dat Národního onkologického registru ČR, jehož použitelnost v současné podobě pro podobné koncepční analýzy je avšak limitovaná. Kompletnost klíčových dat, systematická práce a kompatibilita se specializovanými registry jsou základními faktory, které ovlivňují užitečnost NOR jako analytického nástroje v rukách expertů.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – incidence – celkové přežití - registry.

Summary

Multiple myeloma (MM) is hematological malignancy with incidence of 4 cases per 100 000 inhabitants. MM is usually diagnosed in seniors with average age 67.5 years at the time of diagnosis. Autologous transplantation used in the Czech Republic since 1990s has proven significant benefit on long-term survival in patients of age under 60 years. This benefit is detectable also in analysis of data of National Cancer Registry (NCR). However, NCR database can be used in current structure for similar analyses only with several limitations. Full set of required data, systematic work and compatibility with other specialized registries are key factors influencing the added value of NCR as analytic tool in the hand of the experts.

Key words: Multiple myeloma – Incidence - Overall survival – Registries.

Mnohočetný myelom je onemocněním charakterizovaným neoplastickou klonální proliferací plazmatických buněk a jejich akumulací v kostní dřeni, přítomností monoklonálního proteinu v séru nebo v moči a osteolytickými kostními lézemi (Adam 2005). Incidence mnohočetného myelomu v bělošské populaci je asi 4/100 000 obyvatel a dle dostupných epidemiologických údajů stoupá, respektive se během posledních dvaceti let zdvojnásobila. Medián věku v době stanovení diagnózy je kolem 65 let [61–70 v různých skupinách] (Adam 1999). Mnohočetný myelom (MM) je považován za nevyléčitelné onemocnění (Adam 1999). Přestože jsou nemocní léčeni zpravidla podle univerzálních standardních protokolů, je MM heterogenním onemocněním, které se vyznačuje individuálními rozdíly z hlediska klinických projevů, léčebné odezvy a prognózy. Nejrozšířenějším prognostickým kritériem je v současnosti klinické stadium choroby I-III podle Durie-Salmona (Durie a Salmon 1975), stadia I-III podle International Staging System (ISS) (Greipp 2005), jehož součástí jsou beta2mikroglobulin a albumin. V poslední době je u nemocných s MM, zvláště jsou-li léčeni vysokodávkovanou chemoterapií, často považován za rozho-

dující prognostický faktor přítomnost vybraných chromozomálních aberací.

Při analýze dat z Národního onkologického registru (NOR) nacházíme toto onemocnění, respektive diagnostickou skupinu mnohočetného myelomu dle MNK10 klasifikace, pod kódem C 90. Tato skupina je jasně vyhraněna diagnosticky. Při analýze dat NOR jsme se zaměřili na analýzu trendů ve změně incidence, přežití a prognózy onemocnění. Vždy jsou uvedena naše očekávání, realita zjištěná z dat NOR a pravděpodobná vysvětlení rozporů.

1. Vyhovuje označení diagnostické skupiny a její dělení dle MNK10 klasifikace požadavkům specialistů a epidemiologů, požadavkům kladeným na NOR databázi? Je tato diagnostická skupina jasně definovaná? Do diagnostické skupiny C90 „Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary“ patří kód C90.0 mnohočetnému myelomu, kód C90.1 plasmocelulární leukemii a kód C90.2 plasmocytomu, extramedulárnímu (Tabulka 1). Z pohledu experta je skupina relativně dobře definovaná. Pravděpodobně díky vyhraněnému charakteru onemocnění nemůže ve významnějším počtu případů k chybné diagnóze, tj. zařa-

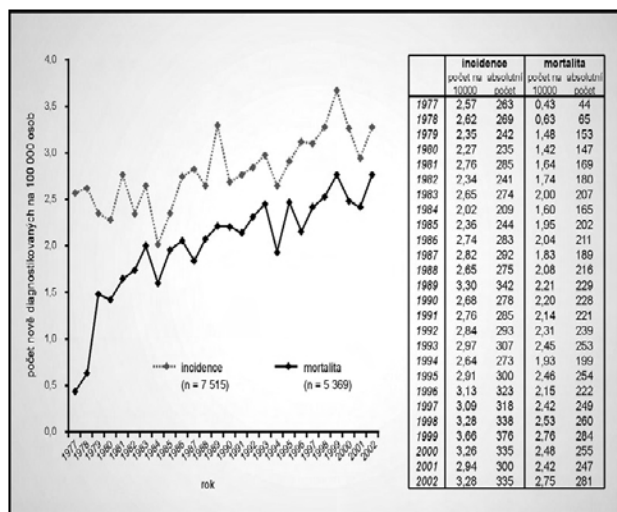
zení do jiné nádorové skupiny. Expertům schází kód pro solitární myelom, který řada lékařů nepochybně vykazuje buď pod označením C90.0 nebo C90.2. Například ve WHO klasifikaci tento kód existuje. Schází tedy jasně kód pro sice málo frekventní (< 3%), ale prognosticky velmi dobře léčitelnou skupinu skutečných solitárních plazmocytomů, kde je první léčbou volby radioterapie. Podobně lze jen těžko odlišit nesekreční myelom.

Tabulka 1. MKN10 – skupina C90 „Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary“.

C90	Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary
C90.0	Mnohočetný myelom
C90.1	Plasmocelulární leukémie
C90.2	Plasmocytom, extramedulární

2. Jaká je očekávaná a reálná incidence a mortalita onemocnění?

MM je stále považován za nevléčitelné onemocnění. Pokud tedy stoupá incidence, měla by stoupat velmi podobně i mortalita. V tomto trend křivek na základě dat ze 7515 případů a 5369 úmrtí analyzovaných z NOR v období 1977–2002 souhlasí (Obrázek 1). Pozitivní vliv autologní transplantace a nových léků na oddálení úmrtí při dlouhodobém přežívání nemocných nemůže být ještě zachycen, neboť v ČR se MM transplantuje od roku 1995. V letech 1977–2002 došlo k vzestupu incidence z 2,57 na 3,28. Očekávaná incidence je dnes asi 4 nově diagnostikovaných nemocných na 100 000 obyvatel v kavkazské populaci. Diskrepance není velká a znamená, že místo 400 nahlášených nemocných za rok dojde k nahlášení jen 328 nemocných, tj. 82 %. Bohužel nemáme v rukou nástroj, jak chybost potvrdit či vyvrátit. Jednou z jednoduchých možností by bylo prokřížení dat z databáze NOR, CMG a databáze transplantančního registru. Bohužel klíčová položka (použití autologní transplantace) je v databázi NOR poprvé uvedena v roce 1997 a dle frekvence záznamů do roku 2002 (celkem 19) je zjevné, že je lékaři ignorována nebo v době nahlášení do registru NOR není jasné, zda tato léčebná metoda bude použita.

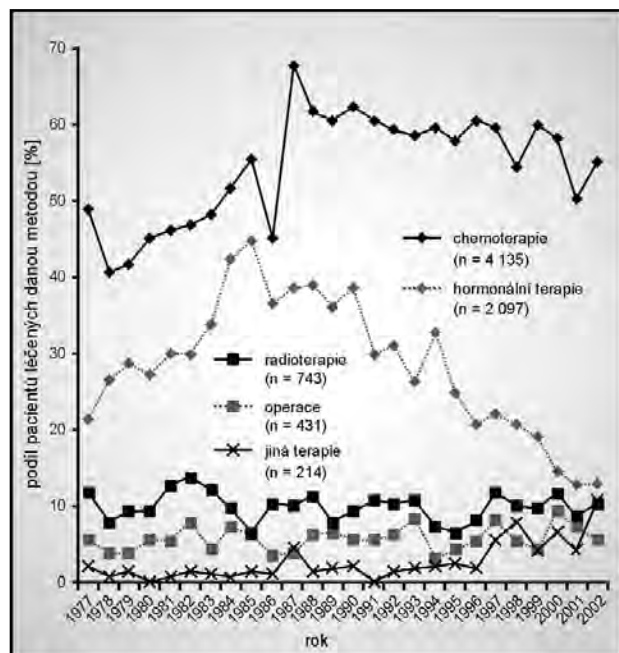


Obr. 1. Vývoj incidence a mortality u mnohočetného myelomu v období 1977–2002.

3. Jsou všechna data v NOR věrohodná a nechybí některé klíčové informace?

Některé údaje z NOR, jako jsou například průměr (67,6 let) či medián (69 let) věku při stanovení diagnózy a výskyt u myelomu dle pohlaví (51% ženy) víceméně odpovídají očekávaným hodnotám. Naopak údaje o použitých léčebných metodách (Obrázek 2) lze nepochybně považovat za zavádějící. Těžko lze jakkoliv obhájit například velmi omezené použití hormonální terapie (12–48 % případů) s klesajícím trendem a využitím hormonální léčby u méně než 20 % nemocných od roku 2000. Hormonální léčba (použití kortikoidů) patřila a doposud patří k pilířům každého léčebného protokolu a její použití by mělo být ve více než 95 %. Vzhledem k charakteru účinku kortikoidů u MM by se použití kortikoidů dalo zařadit spíše do kolonky chemoterapie. Je otázkou, zda taková data do databáze NOR patří. Spíše ne. Léčba MM probíhá v opakujících se cyklech při relapsech onemocnění. Data o léčbě nelze věrohodně zachytit při zjištění nové diagnózy a zahájení léčby. Maximálním dostupným údajem by mohla být jen skutečnost, zda pacient bude a byl vůbec léčen.

Naopak některá data scházejí. Vedle vstupních dat o typu onemocnění (kód) a věku by měly být uvedeny následující vstupní informace: typ imunoglobulinu, rozsah onemocnění dle D-S systému (st. I–III; A/B). Při doplnění těchto úplně základních dat by experti na léčbu myelomu v ČR považovali údaje za dostačující pro epidemiologickou databázi a sledování základních trendů vývoje léčby, incidence a mortality, včetně dopadu potenciálních preventivních opatření na změny rozložení stadií onemocnění v čase.



Obr. 2. Použité léčebné metody u mnohočetného myelomu v období 1977–2002 dle dat NOR.

4. Je možné použít data z NOR k věrohodnému sledování trendů dlouhodobých léčebných výsledků?

Předně je třeba zdůraznit, že databáze NOR nemá sloužit k detailním prognostickým analýzám. Dotazníky neobsahují potřebné informace a je úkolem jednotlivých pracov-

ních skupin, aby do vlastních databází tato data zahrnu-
la. Z dostupných dat NOR by měla být věrohodně sledo-
vatelná epidemiologická data (viz výše mortalita a inci-
dence) a dopad použití nových léčebných metod na zlepšení
celkových léčebných výsledků, pokud dojde k zásadnímu
pokroku v léčbě. Rozbor dat o incidenci a mortalitě je uve-
den výše. Zde je uveden rozbor dat týkající se léčebných
výsledků a dlouhodobého přežití.

Naše očekávání byla následující: MM patří mezi nevy-
léčitelná nádorová onemocnění, která se díky pokrokům v léč-
bě mění na chronická nádorová onemocnění. Desetileté pře-
žití od stanovení diagnózy při použití konvenční léčby je
<10%. Jen dva klíčové pokroky v léčbě ovlivňují dlouho-
dobé léčebné výsledky s dopadem na dlouhodobé přežití:

1. Prvním je zavedení autologní transplantace jako léčbu
první volby, ale i léčby relapsu v 90. letech pro nemocné
do 65 let. V ČR lze zaznamenat dopad na data nejdříve od
roku 1996 (Attal 2003, Krejčí 2005, Křivanová 2004).

2. Zavedení nových léků (thalidomid a bortezomib), které ovliv-
ní léčebné výsledky nemocných jak do 65 let (relabující), tak
nově diagnostikovaných nemocných nad 65 let. V ČR došlo
k jejich většímu použití až od roku 2005. Současná dostupná
data tedy zavedení nových léků nemohou ovlivnit. Zásadně
však ovlivní dlouhodobé přežití nemocných se stanovenou dia-
gnózou asi od roku 2002–2003, což se nejdříve projeví na
výsledcích v roce 2010 u nemocných ve věku nad 60 let. Více
nelze dnes o vlivu nových léků říci. Zásadně posunou dlouho-
dobé výsledky s očekáváním desetiletého přežití 20–30 % v 10
letech pro celou skupinu nemocných s MM a zásadním přínosem
pro starší nemocné nad 60 let (Adam 2005).

Očekávaný přínos použití autologní transplantace

V reálném životě tak může tato léčebná metoda zlepšit léčeb-
né výsledky u 35 % ze všech dostupných nemocných s MM
(50 % nad 65 let; až 15 % indikovaných nemocných trans-
plantaci nepodstoupí z důvodu komplikací). Tato léčebná
metoda byla v ČR postupně rozšiřována od roku 1995. Data
transplantačního registru říkají, že tuto léčebnou metodu pod-
stoupilo v období 1993–2005 celkem 495 nemocných, z nichž
bylo 433 léčeno do jednoho roku od stanovení diagnózy (Krej-
čí OHD 2006). To jen částečně koresponduje s daty CMG,
neboť v ČR je do transplantačních programů zařazeno ročně
asi 100 nemocných, z nichž 75 podstoupí autologní trans-
plantaci. Kvalifikovaný odhad počtu nemocných transplan-
tovaných v letech 1996–2002 je tedy 450 nemocných, indi-
kovaných pak o 25 % více, tedy 600 vhodných nemocných
ve věku do 65 let (Hájek OHD 2006). Pro srovnání, do data-
báze NOR bylo v ČR v období 1996–2002 nahlášeno celkem
784 nemocných ve věku pod 65 let. To znamená, že ze všech
vhodných nemocných byla správně lékařem indikována auto-
logní transplantace v 77 % (600/784). Pro srovnání, v Němecu-
ku je jen 30 % z dostupných nemocných vhodných pro AT
opravdu indikovaných. Dnes na základě dlouhodobých dat
víme, že přínos z autologní transplantace budou mít pře-
devším dvě skupiny nemocných: skupina nemocných do 60 let
věku a skupina nemocných, kteří dosáhnou nejméně velmi
dobré parciální remise (pokles monoklonálního imunoglo-
bulinu pod 10 % původní hodnoty). Jde asi o 2/3 z transplan-
tovaných nemocných. Souhrnem lze říci, že přínos z auto-
logní transplantace má v reálném životě 1/4 ze všech
nemocných s MM. Tato data lze považovat za velmi věro-
hodná, neboť jsou potvrzena analýzou dat jednoho centra v ČR

(Krejčí 2005), naší klinické studie 4W (Hájek 2006) i zaha-
ničních pracovních skupin (Attal 2003). Naše očekávání je
tedy takové, že zavedení autologní transplantace ovlivní léčeb-
né výsledky především ve skupině nemocných pod 60 let od
roku 1996 s očekáváním celkového přežití skupiny nemoc-
ných do 65 let 20 % v 10 letech, s korespondujícím medi-
ánem přežití kolem 50 měsíců. Celkový vliv na dlouhodobá
souhrnná data bude pak nižší (data se zlepší jen u 1/4 všech
nemocných s MM), ale lze předpokládat zlepšení pro celou
skupinu s dlouhodobým přežitím 15 % v 10 letech. Tato data
budou jen částečně ovlivněna vlivem nových léků zavede-
ných v ČR rutinně do léčby v roce 2005. Lze tedy očekávat
relevantní data přínosu autologních transplantací v analýze
zahrnující data z let 1996–2002 ve výsledcích analyzovaných
ne dříve než v roce 2010. Přesto dnes by měl být vidět posun
v mediánu přežití, a to přinejmenším ve věkových skupinách
do 60 let.

Zjištěný přínos autologních transplantací na základě analýzy dat z NOR

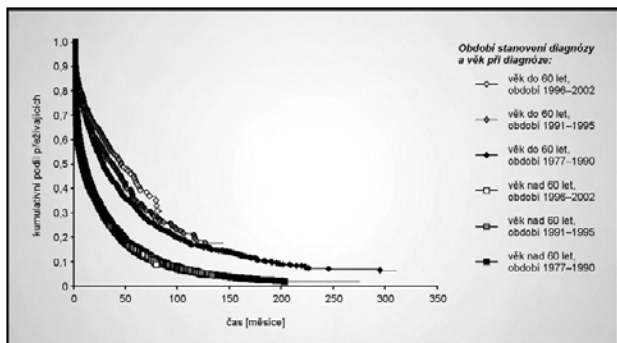
Podíl nemocných pod 65 let vhodných pro použití autologní
transplantace v letech 1996–2002 byl očekávaných 41 %
(784/1929). Přínos autologní transplantace hledáme ve
srovnání dlouhodobých výsledků léčby u 75 % z těchto
nemocných (ostatní předčasně ukončí léčbu zpravidla pro
komplikace) a to jen ve skupině do 60 let. Data o medi-
ánech přežití a přežití v 5 letech nemocných různých věko-
vých skupin diagnostikovaných v letech 1996–2002 jsou
uvedeny v Tabulce 2. Poprvé lze konstatovat, že déle než 5
let přežívá více než 1/3 nemocných ve věku do 60 let.
Následně jsme analyzovali rozdíly v mediánu přežití (měsí-
ce) stejných věkových skupin pro období do roku 1990,
1991–1995 a období 1996–2002.

Tabulka 2.: Dlouhodobé výsledky léčby nemocných v období
1996–2002.

Období 1996–2002		Období 1996–1997	
Věk při diagnóze	Medián přežití [měsíce]	Věk při diagnóze	5leté přežití
do 50 let	69	do 50 let	48.9%
51–55 let	46	51–55 let	37.5%
56–60 let	38	56–60 let	37.5%
61–65 let	22	61–65 let	24.1%
66–70 let	18	66–70 let	22.7%
nad 70 let	10	nad 70 let	9.8%

Výsledky jsou znázorněny na obrázku 3 a mediány přežití
vypadaly následovně: Pro věkovou kategorii do 50 let 39-
58–69 měsíců pro období ≤1990- (1991–1995)-(1996–2002);
pro věkovou kategorii 51–55 let 30–36–46 měsíců; pro věko-
vou kategorii 56–60 let 20–34–38 měsíců; pro věkovou kate-
gorii 61–65 let 19–27–22 měsíců; pro věkovou kategorii
66–70 let 15–22–18 měsíců a pro věkovou kategorii nad 70
let 6–7–10 měsíců. Z dat jednoznačně vyplývá, že prognóza
nemocných do 60 let se kontinuálně zlepšuje. Zatímco
vysvětlení pro zlepšení léčebných výsledků v období
1991–95 oproti skupině nemocných léčených do roku 1990
ve všech věkových skupinách lze hledat jednak v dostupnosti
podpůrných léků pro naše nemocné po ukončení éry komu-
nismu, jednak ve větším zájmu hematologů a onkologů o toto
onemocnění, pak další zásadní zlepšení v období 1996–2002

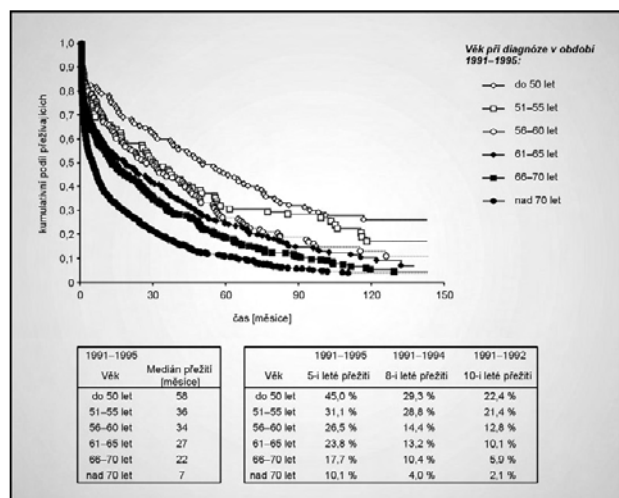
Ize vidět výhradně u skupin nemocných do 60 let věku. Jde o klinicky relevantní zlepšení výsledků o 11 a 10 měsíců přinejmenším ve věkových skupinách do 55 let a zlepšení o 4 měsíce ve skupině ve věku 61–65. Zlepšení je jednoznačně způsobeno zavedením a rychlým rozšířením autologních transplantací jako zlatého standardu léčby nemocných do 65 let celoplošně v ČR. Až z dnešních dat víme, že smysluplnost provádění autologních transplantací nad 60 let není jednoznačná a tomu odpovídá i dopad na mediány přežití v této věkové skupině. Není žádný.



Obr. 3.: Srovnání léčebných výsledků různých věkových skupin ve třech sledovaných obdobích.

Projevili-li se tyto výsledky zásadně na prodloužení celkového přežití pro celou skupinu, nevíme. Pro transplantované nemocné je přínos zjevný, ale v reálné praxi jde o 1/4 nemocných. Víme jasně, že celkové výsledky ovlivňují zcela zásadně léčebné výsledky starších nemocných. Ty jsou zatím velmi špatné a zásadní zlepšení potvrzené z analýzy dat NOR lze čekat nejdříve v roce 2010. Pro srovnání vlivu věku na dlouhodobé výsledky jsou na Obrázku 4 znázorněny dlouhodobé výsledky za období 1991–1995, kdy ještě nemůže být započítán přínos autologních transplantací. Desetileté přežití pro celou skupinu je menší než 10 % (přesněji 8,1 % pro roky 1991 a 1992) a medián přežití jen 18 měsíců. Jasně jsou vidět zásadní rozdíly v přežití různých věkových skupin. Medián přežití pro věkovou skupinu do 50 let je 58 měsíců a vs. 7 měsíců pro věkovou skupinu nad 70 let a desetileté přežití je 21,4 % vs. 2,1 %. Lze tedy reálně očekávat zlepšení celkového desetiletého přežití pro všechny nemocné léčené od éry transplantace léčby z asi 8 % na maximálně 15 %. Půjde především o vliv rychlého rozšíření transplantace léčby v ČR od roku 1996, dlouhodobé výsledky od roku 2002 začne následně ovlivňovat použití nových účinných léků v relapsu onemocnění s postupným prodlužováním desetiletého přežití na 20 %. Použití nových účinných léků v primoléčbě starších nemocných pak celkové výsledky zásadně posune. Další možné dopady zavedení jiné léčebné metody nelze z dat NOR analyzovat. Intenzivní edukační činnost u MM od roku 1996 by měla nést svoje ovoce a projevuje se při-

nejmenším vysokým počtem správně indikovaných nemocných do transplantacních programů. Dopady pozdní diagnostiky s omezenou možností léčby prognosticky pokročilých onemocnění, horší výsledky léčby nemocných s IgA typem, poškozením ledvin (stádium B) a další analýzy nelze z dat NOR získat. Autoři souhlasí s tvrzením, že kompatibilita dat z NOR s daty jednotlivých pracovních skupin by umožnila větší kontrolu completeness dat, větší validitu výsledků a řady nadstavbových analýz, jejichž zdrojová data nebudou nikdy součástí NOR, ale vždy součástí specializovaných databází. NOR by měl však přesně a kvalitně plnit roli epidemiologického registru, což se u krevních nádorů děje jen zčásti. Schází validace registru, kontrola úplnosti dat a připravenost formuláře pro zadávání klíčových dat z pohledu hematologů.



Obr. 4.: Dlouhodobé léčebné výsledky nemocných diagnostikovaných v období 1991–1995.

Souhrnně lze říct, že sběr epidemiologických dat a vybraných stážovacích a prognostických údajů je u mnohočetného myelomu velmi důležitý. Nezbytnou podmínkou je kompletnost dat. Klíčovými faktory pro reprezentativnost a použitelnost NOR jsou jednoduchosti. Velmi důležitou vlastností by měla být možnost propojení registru a sdílení dat u vybraných skupin nemocných, v našem případě konkrétně sdílení dat z registru NOR, transplantacního registru a registru klinických studií CMG. Současný formulář NOR neobsahuje panel dat, který by byl optimální pro tuto diagnózu. Současná databáze NOR obsahuje data asi od 80 % všech dostupných nemocných s MM. Na základě modelové analýzy přínosu autologní transplantace pro zlepšení výsledků můžeme potvrdit, že tato data lze použít ke sledování dlouhodobých trendů vývoje léčby. V rukou expertů může registr znamenat důležitý analytický nástroj.

Literatura

- Adam Z. et al. : Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transfuzie a hematologie 2005, 11 (Suppl. 1), 1-51
- Adam Z., Hájek R., Mayer J. a kol.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1 vydání. Brno MU. 1999, 370 str.
- Attal M., Harousseau J.L., et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003, 26, 2495-2502.
- Durie, B. & Salmon, S. (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 36, 842-854.
- Greipp P.R., Durie B.G.M., et al. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005, 23(15), 3412-20.
- Hájek R. et al. pro CMG: Význam zavedení autologních transplantací v reálném praxi – data z ČR. OHD 2006 (abstr).
- Krejčí M., Buchler T., Hájek R., Svobodník A., Křivanová A., Pour L., Adam Z., Mayer J., Vorlíček J.: Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005, 35, 159-164.
- Krejčí M., Ščudla V., Gregora E., Špička I., Maisnar V., Faber E., Svobodník A., Krejčová H., Trněný M., Hájek R.: Statistická analýza dat u 495 pacientů s mnohočetným myelomem z transplantčního registru České republiky – co vypovídají aktuálně dostupné údaje ? Olomoucké hematologické dny 2006 (abstr)
- Křivanová A., Hájek R., Krejčí M., Ščudla V., Indrák V., Bačovský J., Büchler T., Svobodník A., Adam Z., Mayer J., Vorlíček J. for the Czech Myeloma Group: Second Autologous Transplantation for Multiple Myeloma Patients Relapsing after the First Autograft – a Pilot Study for the Experimental Maintenance Therapies. *Onkologie*. 2004, 27, 275-279.