

MNOHOČETNÝ MYELOM

MULTIPLE MYELOMA

KREJČÍ M.¹, ADAM Z.¹, HÁJEK R.^{1,2}

¹INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO A LF MU BRNO

²UNIVERZITNÍ VÝZKUMNÉ CENTRUM – ČESKÁ MYELOMOVÁ SKUPINA (URC-CMG), LF MU BRNO

Souhrn

Práce představuje úvod do problematiky mnohočetného myelomu, je zde stručně uvedena definice a incidence mnohočetného myelomu, jeho etiologie a patogenese, dále diagnostika, terapie a prognóza tohoto onemocnění.

Klíčová slova: mnohočetný myelom, diagnostika, terapie.

Summary

This manuscript is introduction to the topic of multiple myeloma. Definition, incidence, etiology, pathogenesis and principles of diagnostics and treatment of multiple myeloma are described briefly in this work.

Key words: multiple myeloma, diagnostics, treatment.

Definice a incidence

Mnohočetný myelom (MM) je maligní klonální B-lymfoproliferativní onemocnění, charakterizované v typických případech infiltrací kostní dřeně patologickými plazmocytami, osteolytickými ložisky skeletu a přítomností monoklonálního imunoglobulinu (MIG) v séru a/nebo v moči. MM tvoří zhruba 1 % všech nádorových onemocnění, představuje však přes 10 % ze všech krevních nádorových onemocnění. V České republice je incidence MM 4/100 000. V Evropě je diagnostikováno více než 40 000 nových případů ročně. Jde o onemocnění, jehož incidence stoupá s věkem. Medián věku při stanovení diagnózy je 65 let (1).

Etiologie a patogenese

Etiologie MM je nejasná. Patogeneze MM je složitý multifaktoriální proces. Série genetických změn v buňce vede k její nádorové transformaci. Je známo, že dochází k rozvoji změn v mikroprostředí kostní dřeně podporujících nádorový růst. Roli může mít i současné omezení funkce imunitního systému (2). Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je prekancerózou MM, z níž se MM během různě dlouhé doby (měsíce až desítky let) může vyvinout. V řadě případů však diagnostikujeme MM „de novo“. Translokace oblasti imunoglobulinových (Ig) genů jsou přítomny u většiny pacientů s MM, translokace oblastí těžkých řetězců jsou popisovány až u 70 %, lehkých řetězců u 20 %. U pacientů s MM je typická instabilita genomu. Cytogenetická analýza myelomových buněk frekventně prokazuje četné mutace a chromosomální aberace. Při progresi nemoci dochází k nárůstu chromosomálních změn. Některé z translokací jako t(4;14), t(14;16) a další chromosomální aberace (amplifikace chromozomu 1, de-

lece či monosomie chromozomu 13) mají negativní prognostický význam (3). Sekrece některých cytokinů, jako interleukinu-6, inzulinového růstového faktoru 1, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a tumor-nekrotizujícího faktoru, rovněž přímo či nepřímo ovlivňuje nádorový buněčný růst a přežití myelomových buněk (2).

Klinický obraz a diagnostika

Stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je velmi dobře možné na základě typického morfologického nálezu v kostní dřeni (přítomnost více než 10 % klonálních nádorových plazmocytů), průkazu monoklonálního imunoglobulinu v séru (nejčastěji typ IgG nebo IgA) a/nebo v moči (lehké řetězce) a typického postižení skeletu osteolytickými ložisky. Klasický imunofenotyp nádorového plazmocytu je CD19⁺56⁺38⁺138⁺. Klinické projevy jsou nespecifické, nejčastější symptomy jsou kostní bolesti, především bolesti páteře, dále projevy oslabené imunity – recidivující a komplikované probíhající infekce, dále projevy vyplývající z infiltrace kostní dřeně – únava, slabost, krvácivé projevy. U některých pacientů s MM může být přítomna hyperkalcémie nebo výrazně zhoršené funkce ledvin. Typické bývá kostní postižení, nejčastěji jsou postiženy dlouhé kosti – stehenní a pažní, dále lebka a páteř, kde dochází k závažnému poškození ve formě vícečetných kompresivních fraktur obratlů. Někdy může být příznakem kostního postižení i difúzní osteoporóza. U nemocných s MM bývá zvýšená celková bílkovina v séru, dále zvýšená sedimentace, snížené hodnoty fyziologických imunoglobulinů. V některých případech může mít onemocnění zpočátku asymptomatický průběh a je zjištěno náhodně v rámci celkového vyšetření k objasnění příčiny vysoké sedimentace.

Pro stanovení diagnózy MM a určení klinického stádia onemocnění se používají různá klasifikační schémata a systémy. Dosud nejvíce používaný a rozšířený v klinické praxi byl Durieho-Salmonův systém (4). Podle novějších diagnostických kritérií z roku 2003 (5), která jsou uvedena v Tabulce č. 1, je jasně definované rozlišení mezi MGUS, asymptomatickým a symptomatickým mnohočetným myelomem. Pro symptomatický MM je nutná přítomnost klonálních nádorových plazmocytů v kostní dřeni, dále průkaz monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči a dále přítomnost některého z kritérií poškození tkání či orgánů myelomem: hyperkalcémie (C), renální insuficience (R), anémie (A), kostní postižení (B). Tato kritéria jsou označována zkratkou CRAB a jsou blíže specifikována v Tabulce č. 2. Naplnění některého z kritérií CRAB je pro lékaře jasným důvodem pro zahájení léčby.

MGUS	Asymptomatický myelom	Symptomatický myelom
MIG < 30 g/l.	MIG v séru > 30 g/l a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni nad 10 %.	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči.
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 %.		V kostní dřeni jsou přítomny klonální plazmocyty anebo biopsií je prokázán plazmocytom.
Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem.	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak je definováno v níže uvedené Tabulce č. 2.
Není zjištěna jiná B-lymfoproliferativní choroba.		V případě infiltrace dřene plazmocyty bez příkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale poškozením tkání a orgánů myelomem se jedná o nesekreční myelom.

Tabulka č. 1: Kritéria monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), asymptomatického a symptomatického myelomu (International Myeloma Working Group, 2003)

Kritérium	Podrobnější definice
Hyperkalcémie (C)	Kalcium > 2,75 mmol/l, nebo o 0,25 nad normální limit.
Renální insuficience (R)	Kreatinin > 176 µmol/l.
Anémie (A)	Hemoglobin < 100 g/l, nebo 20 g/l pod dolní limit.
Kostní změny (B)	Lytická kostní ložiska, nebo osteoporóza s kompresivními frakturami.
Další s myelomem a gamapatií související nálezy	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakující se bakteriální infekce (> 2 epizody za 12 měsíců).

Tabulka č. 2: Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem (International Myeloma Working Group, 2003)

Léčba

Mnohočetný myelom patří i v současné době k nevyléčitelným onemocněním. Léčba je indikována u pacientů se symptomatickým MM s přítomností některého z kritérií CRAB. Pokud je nemoc citlivá na léčbu, je obvykle dosaženo remise, jejíž délka je variabilní, pak většinou následují opakované relapsy či progresse onemocnění, které reagují na terapii stále méně ochotně. V léčbě MM je používána především kombinovaná chemoterapie. Důležitou roli hraje rovněž autologní transplantace krvetvorných buněk (její provedení je indikováno u symptomatických pacientů s MM bez přítomnosti jiného závažného onemocnění do 65 let věku v rámci první léčebné linie). Radio-terapie má význam především paliativní a velmi důležitá je podpůrná léčba – analgetika, bisfosfonáty. U některých pacientů MM dochází ke vzniku patologických fraktur, dále může dojít k útlaku míchy při kompresivní fraktuře

obratle s propagací kostních úlomků do páteřního kanálu. V takovém případě je nutný ortopedický operační výkon. Od devadesátých let 20. století bylo prokázáno několika randomizovanými klinickými studiemi, že vysokodávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace hematopoetických buněk u nemocných s MM významně zvyšuje počet kompletních remisí a prodlužuje průměrné přežití ve srovnání se standardní chemoterapií (6-8). Nemocní s MM léčení konvenční chemoterapií mají medián přežití kolem 4 let, pacienti léčení autologní transplantací mají medián přežití 5-6 let. Nejedná se o kurativní léčebný postup, neboť u většiny nemocných dochází k relapsu onemocnění. Tato léčebná možnost však nabízí více než 20 % pacientů s MM přežití delší než 10 let (9).

V posledních letech pronikly do klinické praxe v hematologii některé nové léky. Mechanismus účinku těchto léků je odlišný od mechanismu účinku aplikace klasických cytostatik. Na rozdíl od cytostatik je cílená terapie (target therapy) zaměřena na molekuly či procesy typické pro nádorové buňky a tím vzniká nová generace léčiv, jejímž cílem je zasažení nádorové buňky na úrovni regulačních a signálních proteinů. Tím se zvyšuje efekt terapie a snižuje se riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. V terapii MM jsou využívány především tyto tři nové léky: thalidomid, jeho derivát lenalidomid a dále bortezomib. Tyto preparáty jsou podávány většinou v kombinaci s kortikoidem a případně i s alkylačním cytostatikem (melfalan, cyklofosfamid), což vede k zvýšení účinnosti. Klinické studie jednoznačně prokázaly účinnost thalidomidu, lenalidomidu a bortezomibu v léčbě relapsu či progresse MM. V současné době jsou tyto nové léky testovány a optimalizovány v rámci terapie první linie u pacientů s nově diagnostikovaným MM. Pro kombinované režimy s thalidomidem je přínos v primoléčbě nemocných, kteří nemohou postoupit autologní transplantaci prokázán třemi randomizovanými studiemi (10, 11, 12) a podobně byla úspěšná jedna randomizovaná studie u bortezomibu (13). U lenalidomidu studie probíhají a myelomová centra v České republice se jí rovněž účastní. Pro zařazení nových léků do léčebných režimů je společné a typické zvýšení počtu celkových léčebných odpovědí s vysokým podílem kompletní remisí a následné prodloužení doby do relapsu a celkového přežití. Je pravděpodobné, že rozšíření nových léků v primoléčbě dále zlepší celkové výsledky léčby.

Prognóza

Průměrná délka života neléčených pacientů je 14 měsíců, medián přežití při standardní léčbě je 3-4 roky od stanovení diagnózy, při transplantační léčbě 6-7 let. Průběh onemocnění je velmi variabilní, někteří nemocní žijí jen několik měsíců, jiní naproti tomu 10 a více let. U MM existuje celá řada prognostických faktorů, jako prognosticky příznivé faktory jsou uváděny například tyto: nižší věk, typ paraproteinu IgG, nepřítomnost renální insuficience, dosažení kompletní remise, normální karyotyp či přítomnost hyperdiploidity, nepřítomnost zbytkového nádorového onemocnění. Kombinace hodnot beta₂-mikroglobulinu a albuminu tvoří základ tzv. mezinárodního stážovacího systému (ISS) dle Greippa (14), pacienti s MM jsou dle hodnoty ISS rozděleni do 3 klinických stádií, kte-

rá se významně liší v délce přežití, nejdelší přežití mají pacienti ve stádiu I (medián 62 měsíců), nejkratší ve stádiu III (medián 29 měsíců). Tato data jsou však platná pro konvenční léčbu a transplantaci. Jeho platnost v éře nových léků musí být teprve ověřena.

Rozhodující pro přežití se zdá zařazení autologní transplantace do léčebných strategií v devadesátých letech minulého století a následně nových léků výše uvedených v novém tisíciletí. Přínos autologní transplantace pro skupinu nemocných pod 60 let je již znám. Například podle dlouhodobého sledování klinické studie Total Therapy I v Arkansasu žije při mediánu sledování 12 let stále 27 % (62/231) zařazených nemocných, z nichž žije 31 stále bez relapsu a 51 % (16/31) z nich je v kompletní remisi. Srovnatelné a důležité údaje pro 10-ti leté přežití jsou: doba do relapsu – 15 % nemocných, celkové přežití 33 % (9). Tyto mimořádně optimistické výsledky můžeme částečně potvrdit. V brněnském centru používáme autologní transplantaci od roku 1996. S mediánem sledování 141 nemocných 8,4 roku po provedené autologní transplantaci v období 1996-2002 žije doposud 42 % nemocných (60/141) a 23 % (27/141) nemocných žije bez relapsu onemocnění. V souboru je celkem 26 % (35/134) nemocných, kteří dosáhli kompletní remise. Medián celkového přežití pro celý soubor je 72,6 měsíce a bude se dále zlepšovat. Jako nejvýznamnější faktor pro dlouhodobé přežití bez relapsu MM jsme potvrdili dosažení kompletní remise po transplantaci ($p < 0,001$) (15). Je zcela zřejmé, že 10-leté přežití nemocných se při použití autologní transplantace zásadně zlepšilo oproti kon-

venční léčbě (5 %) a dosáhne u nemocných mladších 65 let nejméně 20 %. Dále pak bude v budoucnu zřejmě ještě umocněno použitím režimů s novými léky a optimalizací léčby. Zdá se, že je reálné očekávat díky mimořádně účinným kombinacím dlouhodobé přežití 30-40 % nemocných.

Závěr

V úvodním článku k suplementu věnovanému představení diagnózy mnohočetný myelom je nastíněna velmi stručně především problematika diagnostiky a léčby terapie MM. Diagnostická kritéria pro MM, vyšetření nutná ke stanovení diagnózy MM a terapeutická doporučení u MM byla opakovaně podrobně publikována v naší i zahraniční literatuře, zde lze najít další podrobnosti (1, 16, 17). Prognóza nemocných s MM se díky zavedení autologní transplantace a nových léků neuvěřitelně a zásadně změnila. Rozdíl mezi šancí na dlouhodobé přežití v devadesátých letech a nyní (5 % vs. 30-40 %) je neuvěřitelným klinickým pokrokem. Bylo ho dosaženo díky intenzivnímu výzkumu na poli mnohočetného myelomu. Přínos vědecko-výzkumného poznání s následnou rychlou aplikací v reálné praxi je v případě mnohočetného myelomu ukázkový. O to více důrazu musí být věnováno rozvoji klinicky aplikovaného výzkumu. Proto je mu i věnované supplement časopisu Klinické onkologie, jehož úvodem má toto sdělení čest být.

Poděkování:

Práce byla podpořena projekty MŠMT LC06027, MSM0021622434, IGA NR 9317-3 a IGA NR 9225-3.

Literatura

- Adam Z, Bačovský J, Flochová E et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a experty Slovenské republiky pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Transfúze a hematologie dnes 2005; 1: Suppl. 1, 3-51.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. High dose therapy in multiple myeloma: final analysis of prospective randomized study of the Intergroup Français du Myelome (IFM 90). N Eng J Med 1996; 335:91-97.
- Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood 1997; 89:789-793.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348:1875-1883.
- Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. Br J Haematol 2006; 135:158-164.
- Barosi G, Boccadoro M, Cavo M et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2004; 89:717-741.
- Bergsagel PL. Epidemiology, etiology and molecular pathogenesis. In: Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. London, Remedica Publishing, 2004; p. 1-24.
- Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36:842-852.
- Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007; 370:1209-1218.
- Fonseca R, Blood E, Rue M et al. Clinical and biological implications of recurrent genomic aberrations in multiple myeloma. Blood 2003; 101:4569-4575.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23:3412-3420.
- International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121:749-757.
- Krejci M, Hajek R, Adam Z et al. Significant improvement of long-term survival after autologous transplantation in multiple myeloma patients: a single centre experience. Bone Marrow Transplant 2008; 41: Suppl. 1, Abstract R1358.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:825-831.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2006; 24: 431-436.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N et al. MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2007; 110: Abstract 76.
- Smith A, Wisloff F, Samson D et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2006; 132: 410-451.