

Současné možnosti diagnostiky a léčby myelomové kostní nemoci v klinické praxi

V. Ščudla¹, Z. Adam²

¹ III. interní – nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

² Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Souhrn: Sdělení předkládá klinické projevy myelomové kostní nemoci a její postavení v diagnostice, diferenciální diagnostice a stratifikaci mnohočetného myelomu. Podstatná pozornost je věnována úloze konvenčních metod a specifickému přínosu moderních zobrazovacích metod, zejména celotělové magnetické rezonance (WB-MR), pozitronové emisní tomografie/výpočetní tomografie i ostatních radionuklidových zobrazovacích metod (MIBI scintigrafie skeletu). Není opomenuta úloha dvouenergetické RTG absorptiometrie a zhodnocení významu biomarkerů kostního metabolismu v hodnocení stavu a vývoje myelomové kostní nemoci. Široká pozornost je věnována současným možnostem léčby myelomové kostní nemoci s důrazem na přínos terapie bisfosfonáty. Nastíněny jsou i nové, perspektivní možnosti cíleně orientované léčby vycházející z patogeneze postižení skeletu u mnohočetného myelomu. To je využití antagonistů a inhibitorů působků zasahujících do procesů osteoklastické kostní resorpce a osteoblastické osteoformace, např. monoklonální protilátka proti RANKL (denosumab) či inhibitory proteozomu (bortezomib, carfilzomib). Z předloženého přehledu vyplývá, že účelná diagnostika a léčba myelomové kostní nemoci přispívá významně ke zlepšení kvality i délky života nemocných s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova: myelomová kostní choroba – celotělová magnetická rezonance – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie – biomarkery kostního metabolismu – bisfosfonáty – denosumab – bortezomib

Temporary diagnostics and treatment of myeloma bone disease in clinical practice

Summary: The presented paper demonstrates clinical manifestations of myeloma bone disease and its position within diagnostics, differential diagnostics and stratification of multiple myeloma. Attention is drawn to the role of conventional and modern imaging techniques, especially to whole body magnetic resonance (WB-MR), positron emission tomography/computed tomography, and other radionuclide imaging methods (MIBI scintigraphy of the skeleton). We touch also the role of dual energy X-ray absorptiometry, and the evaluation of biomarkers of bone metabolism in the assessment of the state and evolution of myeloma bone disease. We aim at present therapeutic modalities of myeloma bone disease with stress on bisphosphonate therapy, and we outline also new perspective alternatives of targeted therapy based on pathogenesis of myeloma bone disease, i.e. the use of antagonists and inhibitors of those molecules that interfere with osteoclastic bone resorption and osteoblastic osteoformation, e.g. monoclonal antibody against RANKL (denosumab) or proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib). We conclude that effective diagnostics and treatment of myeloma bone disease significantly contributes to the improvement of quality of life and overall survival in patients with multiple myeloma.

Key words: myeloma bone disease – whole body-magnetic resonance – positron emission tomography/computed tomography – biomarkers of bone metabolism – bisphosphonates – denosumab – bortezomib

Úvod

Poslední desetiletí se vyznačuje významným pokrokem v poznání biologie mnohočetného myelomu (MM) a tím i v rozšíření dosavadních možností léčby. Mnohočetný myelom je zhoubné onemocnění krvetvorného systému, jež se vyznačuje klonální, nekontrolovanou proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných elementů B buněčné linie (CD138⁺ plazmocytů). To je provázáno produkcí monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) prokazatelného v séru a/nebo v moči a projevy orgánové dysfunkce charakteru CRAB (C – hyperkalcemie, R – re-

nální postižení, A – anémie, B – postižení skeletu, tj. „bone disease“) [1]. Na rozdíl od ostatních zhoubných onemocnění hemopoetického systému nejde u MM pouze o onemocnění krvetvorby, ale o současné pestré, vcelku patognomonické postižení skeletu zahrnované do pojmu myelomová kostní nemoc (MKN). Různě vyjádřené postižení skeletu u MM je důsledkem disharmonie kostní homeostázy s vystupňováním osteoklastické (OKL) kostní resorpce a s potlačením osteoblastické (OBL) novotvorby. To je vyvoláno modulujícím účinkem řady specifických cytokinů a chemokinů vedoucích

k rozpáření procesů osteoresorpce a osteoformace [2–4]. Výsledný kostní deficit se vyznačuje přítomností osteopenie (OP) nebo osteoporózy (OSP), zejména ale mnohočetných osteolytických lézí osového skeletu včetně patologických zlomenin. I když patogeneze MKN není do nynějška zcela objasněna, je zřejmé, že osteoklastogenní efekt, vyvolaný zásahem do proliferace, diferenciace a aktivace progenitorů OKL je indukovan především myelomovými plazmocytami po jejich interakci s elementy stromatu prostřednictvím nekontrolované produkce osteoklastogenních působků [5]. Stro-

mální elementy kostní dřeviny (KD), jež se za normálních okolností diferencují mj. v OBL, vytvářejí v KD rovněž osteoklastogenní působky. K rozvoji MKN dochází v důsledku stavu, kdy osteoklastická resorpce není provázena adekvátním navýšením OBL funkce, takže se osteolytické léze vyznačují nízkým výskytem osteocytů a novotvořené kosti. Kostní remodelace u MM neodpovídá na běžné osteotropní působky, např. na hladinu ionizovaného vápníku, kalciferol a/nebo kalcitonin, a tak k hojení kosti dochází i v případě kompletní remise vzácně [6]. Podrobnější popis patofyziologie MKN byl náplní našeho předchozího sdělení [3].

Klinický obraz myelomové kostní nemoci

U 60–80 % nemocných s MM jsou přítomny různé intenzivní, bez léčby narůstající bolesti v oblasti axiálního skeletu, zejména páteře, žeber, pažního a kyčelního pletence. Ty vedou ke snížení kvality života s omezením nebo i ztrátou mobility. Pro MM charakteristické mnohočetné osteolytické léze se vyskytují při diagnóze v 80–90 %, v 60 % se současnou OSP, zatímco izolovaná OSP skeletu bývá v 10–20 %, výjimečné osteosklerotické změny lze odhalit pouze u 1 % nemocných [2]. U části pacientů dochází k vývinu deformací skeletu s tvorbou bolestivých, různě nápadných vyklenutí (ložiska plazmocytomu), např. v oblasti kalvy. Patologické fraktury se vyskytují ve 30 %, v průběhu nemoci až u 70 % pacientů. V 1/2 případů dochází k vývinu kompresivních zlomenin obratlů provázených snížením tělesné výšky, nezářídka s útlakem míšních kořenů nebo míchy a tvorbou paraparézy, ve 30 % lze zaznamenat zlomeniny dlouhých kostí a žeber [3]. U nemocných se symptomatickou formou MM dochází k extenzivnímu rozvoji MKN zejména v pozdní fázi choroby. Závažné projevy MKN jsou hlavní příčinou morbiditu a mortality MM, neboť k progresi kostních změn může docházet někdy i přes dobrou odpověď na chemo-imunote-

rapii [2]. Stupeň pokročilosti MKN je součástí nejen IMWG (International Myeloma Working Group) diagnostických kritérií, ale i stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D-S) a výchoiskem individuálního výběru antimyelomové léčby včetně antiresorpční terapie [1,7].

Radiografické zobrazovací metody v hodnocení myelomové kostní nemoci

Konvenční radiografie skeletu

Navzdory vývoji nových, vysoce sofistikovaných zobrazovacích metod (ZM) zůstala konvenční radiografie skeletu (KRS) i v současnosti základním, dobře realizovatelným postupem v rozpoznání MM. KRS zahrnuje oblast osového skeletu s případným vyšetřením bolestivých oblastí, včetně dlouhých kostí [2]. Typickým nálezem jsou mnohočetné, ostře ohraničené osteolytické léze s chyběním sklerotického lemu („lebka prostrílená broky“), vroubkované narušení vnitřní vrstvy kompakty, případně vyklenutí kortikální kosti s extraoseálním šířením. Frekvence výskytu osteolytických lézí má toto pořadí: obratlová těla (65 %), žebra (45 %), lebka (40 %), pažní pletence (40 %), pánev (30 %) a proximální úseky dlouhých kostí (25 %) [3,8,9]. Méně obvyklé jsou multilokulární expanze charakteru „mýdlových bublin“ a pouze v 1 % se nacházejí smíšené osteosklerotické léze s okrsky osteolýzy. Patologické zlomeniny, obvykle bez známek hojení, postihují především těla bederních obratlů, ale i žebra, pánev a periferní části skeletu. Nevýhodou KRS, zejména v časně fázi MM, je podhodnocení projevů MKN s falešnou negativitou při ztrátě až 30–50 % trabekulární kosti, nepodchytitelnost difuzních intramedulárních lézí a extraoseální propagace i nevhodnost pro hodnocení výsledků léčby. V příznivém světle se jeví celotělová „low dose“ radiografie skeletu (Statscan) s vysokou kvalitou zobrazení a rychlostí vyšetření a „low dose“ celotělová multidetektorová výpočetní tomografie jako alternativa KRS [9].

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) má vedle metod nukleární medicíny rozhodující význam v časně diagnostice MM, neboť infiltrativní změny jsou rozpoznatelné již v období, kdy pevná část kosti je ještě intaktní. Senzitivitu MR vyšetření (ložiska již ≥ 3 mm) lze zvýšit s pomocí kontrastu (gadolinium). MR změny v KD u MM mohou být homogenně difuzní (28 %), ložiskové (52 %) a smíšené (14 %), u asi 5 % charakteru „pepř a sůl“, zatímco u 8 % může být obraz normální. Difuzní a ložiskové změny jsou výrazem vysoké nálože myelomové tkáně. Vyšetření MR je považováno za nový „zlatý standard“ zejména v oblasti páteře, pánve a hrudní kosti, i když určitou slabinou je vyšetření lebky a žeber [2,10,11]. Zato předností MR je časná detekce extramedulární propagace (EM), např. epidurální s kompresí míchy. Vysoká, téměř 80% citlivost MR při diagnóze MM, se využívá zejména v iniciační/asymptomatické fázi MM k odlišení od monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV) a zejména v odhalení její transformace v MM [12]. MR přispívá rovněž k rozpoznání pokročilejšího stadia MM („upstanding“), k odhalení čerstvých kompresivních zlomenin obratlů a odlišení pouhé OSP od myelomové infiltrace, resp. k odlišení zlomeniny obratlů benigního nebo maligního původu. Není ale vhodná k časnému hodnocení výsledků léčby. Nevýhodou je i nízká specifita v důsledku „nepatognomického“ obrazu [10,12,13]. Jednoznačným pokrokem v rozpoznání a v hodnocení rozsahu MKN je celotělová sekvenční multidetektorová MR analýza („whole body“ MR, WB-MR), jež se vyznačuje vysokou senzitivitou (70–89 %) a specificitou (80–83 %). Ve srovnání s KRS poskytuje complementární informace (pozitivita 80 % vs 54 %) a je rovněž citlivější než vyšetření s pomocí pozitronové emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT) v odhalení difuzních změn v KD. WB-MR je tedy velmi citlivá celotělová ZM vhodná k odlišení stabilní formy

MGNV od iniciální/asymptomatické formy MM, k detekci vyšších fází pokročilosti MM, k rozpoznání EM propagace s detekcí postižení přilehlých struktur, zejména míchy, a k potvrzení diagnózy solitárního plazmocytomu (SP) [14]. Abnormální výsledek MR je v případě asymptomatické formy MM negativní prognostický faktor. Jednoznačnou indikací WB-MR je normální radiografický obraz skeletu při podezření na MM, případně i další nestandardní situace včetně podezření na nesekretorickou nebo oligosekretorickou formu MM [12].

Dvouenergetická RTG absorptimetrie

Snížená denzita kostní tkáně (bone mineral density – BMD) vyhodnocená s pomocí dvouenergetické RTG absorptimetrie (DXA) koreluje i u MM se zvýšeným rizikem kostních zlomenin, zejména kompresivních fraktur obratlových těl. Jde o rychlé, neinvazivní a reproduktibilní vyšetření s nízkou radiační zátěží použitelné k monitorování stavu [15]. Provádí se vyšetření páteře (v rozsahu L_1 – L_4), krčku femoru, event. distální části radia a celotělová DXA (WB-BMD), a to především u jedinců s „normálním“ nálezem při KRS bez přítomnosti četných osteolytických lézí. Přednost se dává vyšetření Z-skóre, tj. srovnání naměřené BMD oproti jedincům stejného věku a pohlaví, opakuje se v odstupu 1–2 let [16]. U MM se vyskytuje snížení BMD páteře a krčku femoru, zjištěná OSP předpovídá zvýšenou incidenci vertebrálních zlomenin, a slouží proto jako screeningový test k rozpoznání jedinců s vysokým nebezpečím zlomenin, a tím i k zahájení chemo-imunoterapie a antiresorpční léčby [16]. Bylo zjištěno, že po úspěšné chemoterapii a/nebo po autologní transplantaci periferních kmenových buněk dochází v oblasti L_1 – L_4 k nárůstu BMD, nikoli ale v oblasti krčku femuru, což je vysvětlováno rozdílnou remodelací spongiózní a kortikální kosti [15]. V období stabilní/plateau fáze MM

dochází jen k malým změnám BMD, zatímco v progresivní fázi se selháním léčby dochází k poklesu BMD jak v oblasti páteře, tak i v oblasti krčku femuru a skeletu jako celku. Bylo prokázáno, že DXA je vhodná metoda k monitorování léčebné odezvy při léčbě BFN (pamidronat, clodronat, risedronat, zoledronat) [17]. Přesné hodnocení BMD u MM je ovšem znesnadněno přítomností spondylózy, mnohočetných osteolytických lézí a kompresí obratlů. DXA rovněž nemožňuje odlišení involučního typu OSP od osteoporózy v rámci MKN. Často odlišný nebo heterogenní obraz DXA axiální vs apendikulární části skeletu se vysvětluje rozdílným stupněm infiltrace těchto oblastí myelomovými buňkami, odlišnými plazmocelulárními klony i odlišnou distribucí hematopoézy v těchto oblastech. Vyšetření kostní denzity s pomocí DXA je nově součástí iniciálního vyšetřovacího algoritmu u MGNV, neboť jde o stav s prokázaně zvýšeným rizikem ztráty kostní tkáně a vyšším rizikem zlomenin [18]. Nižší BMD charakteru OP a OSP je i u MGNV indikací anti-resorpční terapie s opakováním kontrolního měření v intervalu dvou let, zatímco v případě normální hodnoty Z-skóre se doporučuje kontrolní DXA v odstupu pěti let. Přes uvedené přínosy je vyšetření s pomocí DXA považováno v rámci klinické praxe za spíše doplňkovou metodu, vhodnou především pro pracoviště s bohatou interpretační zkušeností.

Radionuklidové zobrazovací metody u MKN

Konvenční scintigrafie skeletu

Konvenční scintigrafické vyšetření skeletu s použitím ^{99m}Tc není pro vyšetření KMN naprosto akceptabilní metoda, neboť je ještě méně senzitivní nežli KRS a rozsáhlé osteolytické léze mohou zcela uniknout detekci. Zvýšenou akumulaci radionuklidu lze pozorovat především v případě zvýšené osteoblastické aktivity v místech hojení kostních zlomenin [2].

^{99m}Tc -MIBI scintigrafie skeletu u MM

Podle charakteru ^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -metoxyizobutylisontril) akumulace lze scintigrafický nálezu u MM klasifikovat na normální (N), difuzní (D), fokální (F) a kombinovaný (F + D) typ spolu se semikvantitativním vyhodnocením podle intenzity akumulace v KD [19]. ^{99m}Tc -MIBI vyšetření lze použít v případě radiograficky negativních bolestivých kostních lézí, celková senzitivita dosahuje 92 % a specifická 84 %, přičemž v případě MGNV je výsledek vždy negativní [10,19]. Toto jednoduché, poměrně citlivé, celotělové a všeobecně dostupné i ekonomicky nenáročné vyšetření umožňuje v případě nedostupnosti FDG-PET/CT zhodnocení rozsahu a biologické aktivity MM v kterékoli jeho fázi, včetně podchycení progresu a hodnocení stupně léčebné odezvy [19].

FDG-PET/CT vyšetření MKN

Poněvadž rozvoj myelomového kostního procesu v KD předchází vývinu anatomických změn, lze patologický proces s pomocí FDG-PET zachytit podstatně dříve nežli prostřednictvím KRS. Tato hybridní zobrazovací modalita, sdružující PET a CT zobrazení (FDG-PET/CT), poskytuje přesnou informaci o anatomické lokalizaci a biologické aktivitě MKN [2,10,19]. V případě MGNV je nálezu zcela negativní, u MM umožňuje rozpoznání ložiskových změn skeletu > 5–10 mm (podle technických parametrů přístroje) včetně EM šíření, přičemž senzitivita je 85–93% a specifická 90% [10,20]. FDG-PET/CT a MR vyšetření je východiskem stratifikačního systému Durie-Salmon Plus, napomáhajícího zejména k odlišení stabilní formy MGNV od MM a k přesné stratifikaci MM do 3 stadií (I–III) a 2 podstadií (A a B) [13,14], tento systém ale nedoznal širší uplatnění v klinické praxi. FDG-PET/CT umožňuje rovněž citlivé hodnocení léčebné odezvy, a to i dosažení remise a nástupu progresu/relapsu MM, přičemž perzistence positivity po léčbě vy-

Tab. 1. Srovnání charakteristik jednotlivých zobrazovacích metod v hodnocení myelomové kostní nemoci. Podle [10].

	KRS	MD-CT	WB-MR	FDG-PET/CT	^{99m} Tc-MIBI
senzitivita	○/●	●●	●●●	●●●	●●
anatomická lokalizace	●	●●	●●●	●●	●
aktivita MM	○	○	○	●●	●
léze < 1 cm	●/○	●● (< 5 mm)	●	●	●
fokální léze	●	●	●●	●●●	●/●●
difuzní léze	●	●	●●●	●●	●●●
časná diagnóza	○	○	●●●	●●	●●
kostní dřev	○	●/○	●●	●	●
osteolytické léze	●/○	●●	●	●●	○
odlišení MGNV vs MM	○	○	●●●	●●	●
léčebná odpověď	○	○	●/○	●●	●
dostupnost	●●●	●	○/●	●	●●
časová náročnost	○	○	●●●	●●	●●
radiační zátěž	●	●●●	○	●●	○
cena	○	●/○	●●	●●●	●

KRS – konvenční radiografie skeletu, MD-CT – multidetektorová forma výpočetní tomografie, WB-MR – celotělová forma magnetické rezonance, FD-PET/CT – pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie, ^{99m}Tc-MIBI – scintigrafie skeletu s použitím ^{99m}Technecia a metoxyisobutylisonitrilu, MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, prázdné kroužky – negativita, plné kroužky – různý stupeň pozitivita (škála 1–3)

čleňuje vysoce rizikové nemocné s nebezpečím časně progresu a s krátkým celkovým přežitím [13,20]. Nedostatkem je rovněž možnost falešné positivity v případě zánětu, rekonverze KD po léčbě růstovými působky a falešné negativita u velmi malých lézí nebo difuzních změn v KD, případně i při vyšetření v krátkém odstupu od předchozí chemoterapie či steroidní léčby [20]. FDG-PET/CT je tedy citlivá, celotělová, doposud spíše komplementární ZM vyžadující cíleně zaměřenou indikaci, napomáhající především řešení složitých, nejednoznačných stavů [8,10,20]. Klíčové charakteristiky jednotlivých zobrazovacích metod v hodnocení MKN jsou souhrnně uvedeny v tab. 1, obr. 1 demonstruje rozdílný přínos radiografických a radionuklidových technik v rozpoznání různého typu skeletálního postihu u MM.

Biochemické ukazatele kostního metabolismu u MKN

Vyšetření ukazatelů kostního metabolismu poskytuje aktuální informaci o stavu kostního obratu, včetně dynamiky změn a vývoje MKN, a používá se proto k neinvazivnímu posouzení závažnosti kostní destrukce, rizika

progrese i sledování výsledků léčby, a to i terapie BFN. Při interpretaci je nutno zohlednit mj. věk, funkci ledvin a stravu, žádný z ukazatelů nelze ovšem použít izolovaně, nýbrž v kontextu s dalšími osteomarkery [21].

Ukazatele osteoblastické kostní novotvorby

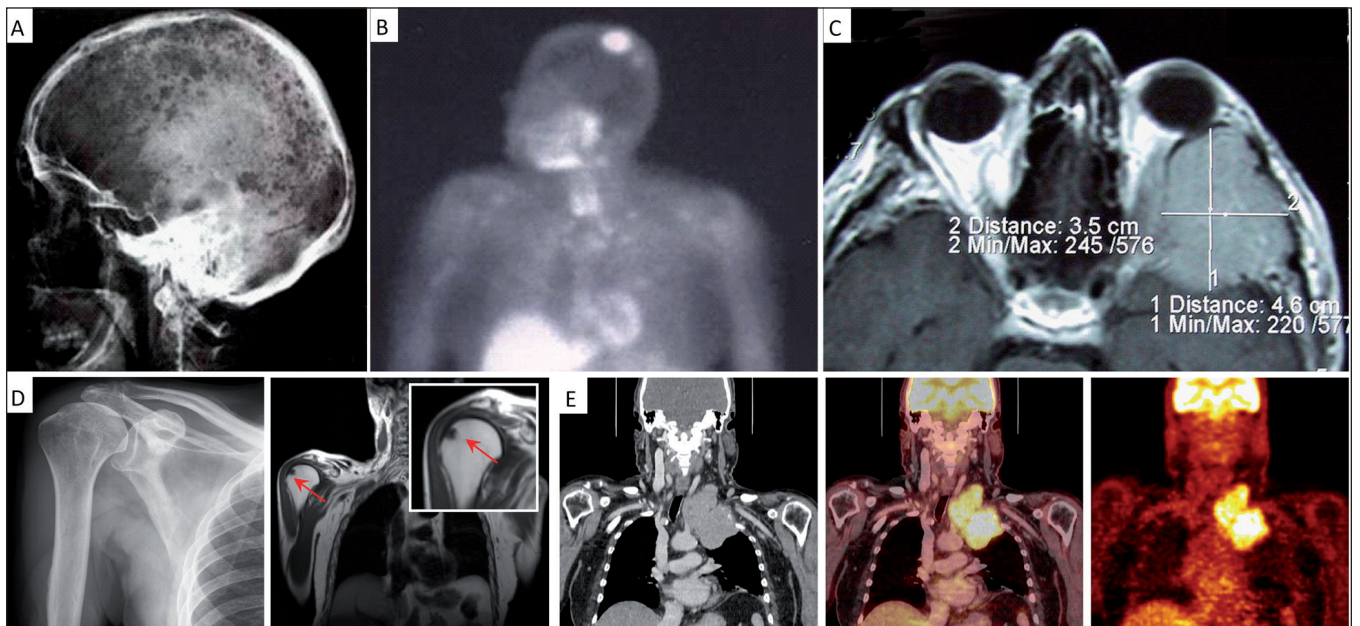
Přínos monitorování ukazatelů osteoblastické novotvorby kosti v průběhu MKN je dosti problematický a vyžaduje získání dalších interpretačních zkušeností. Určitým přínosem je sledování sérové hladiny kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP) korelující s přítomností zlomenin. Vzestup bALP po léčbě bortezomibem, jako výraz nárůstu diferenciaci a aktivity OBL, odpovídá stupni léčebné odezvy a době do progresu nemoci [15,22,23]. Naopak nebyl prokázán vztah mezi progresí MKN a koncentrací karboxyterminálního propeptidu kolagenu typu I (PICP) a aminoterminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) [22]. Vyšší hladiny osteokalcinu (OC) u MM se vyskytují v počáteční fázi MM při zachovaném funkčním potenciálu OBL, v období progresu jsou podmíněny stimulací OBL při hojení mikroskopických fraktur.

Ukazatele osteoklastické kostní resorpce

Z ukazatelů OKL kostní resorpce poskytuje nejkonzistentnější výsledky stanovení sérové koncentrace karboxyterminálního telopeptidu I (ICTP), izoformy-5b tartrát-rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP-5b) a C-telopeptidu (CTX), u poruchy renální funkce je vhodnější vyšetření odpadu N-telopeptidu (NTX) v moči [15,21]. Tyto, z hlediska kostní resorpce nejcitlivější biomarkery odrážejí rozsah a aktivitu MKN, předpovídají progresi kostních změn i prognózu nemoci, a používají se proto při monitorování MKN v průběhu chemo-imunoterapie a léčby BFN [21]. V případě CTX byl prokázán významný rozdíl mezi MGNV, iniciální/asymptomatickou (stadium I) a rozvinutou/symptomatickou fází MM (stadium II–III dle D-S), ale i mezi nemocnými s negativním vs pozitivním nálezem při MR.

Nové potenciální ukazatele kostního metabolismu

Specifickým výrazem úrovně osteoklastogeneze a aktivity OKL je poměr RANKL/OPG („ligand of the receptor activating the nuclear factor κB“/os-



Obr. 1. Demonstrace přínosu radiografických a radionuklidových technik v rozpoznání jednotlivých forem myelomové kostní nemoci [14,19]. A – konvenční radiografie skeletu: mnohočetné, ostře ohraničené osteolytické léze v oblasti lebky, B – ^{99m}Tc -MIBI scintigrafie: různě výrazná patologická ložisková akumulace radiofarmaka v oblasti lebky, obou pažních pletenců, hrudní kosti a žebíř, C – magnetická rezonance: jednostranné postižení maxilární dutiny vyplněné myelomovou masou s destrukcí přilehlých kostních struktur, D – konvenční radiografie skeletu (vlevo): nepřítomnost osteolytických změn, MR (vpravo): ložiskové léze označené šipkou v hlavici pravého humeru, E – PET/CT – objemná měkkotkáňová masa v hrotu levé plic se supraklavikulárním zářehem vykazující zvýšenou akumulaci fluorodeoxyglukózy a centrální fotopenii odpovídající patrně nekróze; přítomna současně osteolýza ventrálního konce 1. žebra vlevo; laterálně patrná zvýšená konzumpce glukózy v axilární lymfatické uzlině; zobrazení: vlevo CT, vpravo PET, uprostřed PET/CT.

teoprotegerin), korelující s ukazateli osteoresorpce, rozsahem a aktivitou MKN i s délkou celkového přežití [21]. Se závažností MKN koreluje i produkce MIP-1 α (makrofágový zánětlivý protein-1 α) samotnými myelomovými buňkami. Hladina kostního sialoproteinu v séru (BSP), nekolagenní složky kostní matrix vytvářené OKL je u zdravých jedinců, u OSP a MGNV vyšší nežli u MM. Působky, inhibující v případě MKN OBL, např. DKK-1 (dickkopf-1), sFRP-2 (sekreční „frizzled related protein-2“) a antagonisté signálních molekul Wnt-dráhy, jsou v mikroprostředí KD u MM zvýšeny a mají vztah k rozsahu osteolytických změn. Hladiny DKK-1 v séru jsou u MGNV nižší nežli u MM, u něhož se zvyšují se stupněm pokročilosti MM [21] a korelují dokonce s molekulárními podtypy MM (TC1-TC5) vyhodnocenými na podkladě exprese cyklinu D1-D3 a výskytu různých typů translokací genu pro těžký řetězec imunoglobulinu [24].

Léčba myelomové kostní nemoci

Základním předpokladem léčby MKN je potlačení aktivity MM s pomocí chemoterapie, vysokodávkované chemoterapie s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (VDT/ATKB), výběrově i ložiskové aktinoterapie (~ 30–40 Gy v 10 frakcích), odstranění bolestí kostí intenzivní analgetickou léčbou a v případě kostních zlomenin i operační intervencí. Při řešení kompresivních zlomenin obratlových těl nachází uplatnění kyfo- nebo vertebroplastika, jež vede ke stabilizaci obratlů a zpravidla i k ústupu bolesti. Dnes již zcela klíčovým prostředkem prevence a léčby MKN jsou medikamenty upravující poměry kostní homeostázy zásahem do procesů osteoklastické resorpce a osteoblastické osteoformace.

Léčba MKN bisfosfonáty

Stěžejním, v současnosti již zcela standardním přístupem v léčbě MKN je terapie bisfosfonáty (BFN), které jsou pro svůj antikatabolický efekt indiko-

vány u všech nemocných s aktivní formou MM a/nebo s projevy úbytku kostní tkáně. Jsou navíc efektivní i v prevenci osteoporózy indukované kortikosteroidy [18]. Nedílnou součástí této léčby je současné podávání vápníku a vitamínu D₃ k prevenci symptomatické i asymptomatické hypokalcemie [25]. Tato léčba vede ke snížení kostních bolestí, progresu osteolytických změn s omezením vývinu nových lézí, k prevenci vzniku nových patologických fraktur, je ale efektivní i v řešení hyperkalcemie. BFN, syntetická analoga pyrofosfátu, jsou specifické inhibitory vývoje, maturace a aktivity OKL, indukují jejich apoptózu a modulují jejich interakci s kostní tkání a tím i osteoresorpci [18]. Klodronát, představitel BFN neobsahující dusík, je metabolizován v cytotoxická analoga ATP, inkorporovaná do OKL vedoucí tak k jejich apoptóze. Naopak aminobisfosfonáty, tj. pamidronát, kyselina zoledronová, ibadronát a risedronát, inhibují aktivitu OKL prostřednictvím vazby

na farnesyl-difosfonát-syntázu, uplatňující svůj inhibiční potenciál v rámci HMG-CoA reduktázové dráhy. Novější klinické studie navíc prokázaly i přímý antimyelomový efekt pamidronátu, zejména ale kyseliny zoledronové, jež prostřednictvím zásahu do mikroprostředí kostní dřeni vedou k omezení růstu nádorových buněk, a dokonce k prodloužení celkové délky života nemocných [26]. Antimyelomová aktivita BFN je navozena snížením sekrece IL-6, expanzí γ/δ T buněk a útlumem neoangiogeneze v KD, ale i přímým cytotoxickým efektem zacíleným na myelomové buňky [27]. Klinické studie ovšem neprokázaly při léčbě BFN zábranu přechodu asymptomatické fáze MM ve fázi symptomatickou, popsaly však zlepšení stavu kostní tkáně s nárůstem BMD [28]. Dlouhodobá terapie kyselinou zoledronovou (medián 3,7 roku) vedle k určitému prodloužení celkového přežití, zatímco u ostatních BFN nebyl tento efekt doposud s určitostí prokázán [18,29]. Dnes je již na určitém ústupu tradiční léčba MKN perorální terapií klodronátem, jež se prosadila díky snížení výskytu nových osteolytických lézí a zlomenin. Dlouhodobá nitrožilní léčba pamidronátem (90 mg formou 2hodinové infuze v intervalu 3–4 týdnů) přinesla vedle zlepšení kvality života i snížení výskytu kostních zlomenin. Rozsáhlá metaanalýza, vycházející z rozboru 11 studií a 2 183 nemocných s MM, prokázala při terapii BFN snížení výskytu hyperkalcemie, bolesti kostí a výskytu vertebrálních zlomenin [30]. V současnosti snad nejúčinnější BFN, kyselina zoledronová, podávaná v dávce 4 mg v 15minutové nitrožilní infuzi v rozpětí 3–4 týdnů, je nejefektivnější v terapii hyperkalcemie, avšak srovnatelná s pamidronátem z hlediska analgetického efektu, četnosti kostních zlomenin, snížení odpadu NTX močí i celkové kvality života [7,18]. Prolongovaná terapie BFN je vesměs dobře snášena, vyžaduje ale monitorování stavu s vyloučením rozvoje nefrotického syndromu, renální insuficience, hypo-

kalcemie a avaskulární osteonekrózy čelisti (ONČ) [18]. Léčba kyselinou zoledronovou i pamidronátem se ovšem nedoporučuje v případě poklesu clearance kreatininu < 30 ml/min [25]. U obou BFN se totiž mohou dostavit v průběhu 4–5 měsíců projevy postupně narůstající nefrotoxicity, perzistující 1–2 měsíce po ukončení léčby, v případě zoledronové kyseliny až u 10 % takto léčených nemocných. Přechodná nežádoucí reakce po nitrožilní aplikaci BFN charakteru „flu-like“ syndromu není důvod k přerušení terapie. Komplikací léčby kyselinou zoledronovou je ONČ, vyskytující se v 1–11 % při 1–4letém trvání léčby, především ale u nemocných s nedostatečnou ústní hygienou a v 47 % po extrakčním zákroku, zatímco u ostatních BFN je výskyt této komplikace podstatně vzácnější. ONČ je definována jako 2 měsíce se nehojící defekt v čelisti s obnažením kosti. Lůžko po extrakci se obvykle nehojí a dochází případně k tvorbě postupně se uvolňujících kostních sekvestrů. Riziko ONČ stoupá s délkou podávání BFN, s mediánem odstupu od zahájení léčby přibližně 39 měsíců. Prevencí je přerušení terapie BFN ve 2měsíčním předstihu před radikální sanací chrupu a provedení extrakce, případně implantaci dentální endoprotézy v 10–14denním profylaktickém krytu antibiotik, např. amoxicillin/kyselina klavulanová 1 g p.o. 2krát denně a s výplachy dutiny ústní chlorhexidinem do zhojení lůžka po extrakci. Opětovné zahájení terapie BFN je možné obvykle v odstupu dvou měsíců od extrakčního zákroku [16]. Před zahájením léčby BFN a v jejím průběhu je nezbytné stomatologické vyšetření včetně panoramatického snímku čelisti, aktivní terapie případné ústní infekce, dodržování důsledné ústní hygieny i pravidelných kontrol u zubního lékaře. Při dodržení programu prevence ONČ mohou nemocní s MM léčbu BFN obsahujícími dusík bezpečně absolvovat. Výskyt ONČ čelisti i po terapii denosumabem nasvědčuje, že nejde o přímý důsledek léčby BFN, ale spíše o zásah

do kostní remodelace v rámci antiresorpční léčby a v důsledku narušení imunitní odpovědi a slizniční bariéry [27]. K dalším nedostatkům terapie BFN patří i okolnost, že přes zvýšení kostní hustoty nedochází k lineárnímu nárůstu pevnosti kosti, poněvadž BFN brzdí přirozenou kostní remodelaci. Zatím pouze ojediněle byly při prolongované terapii BFN zaznamenány patologické kostní zlomeniny v oblasti krčku femuru a nártů dolních končetin. Vzhledem k omezené citlivosti dosavadních ZM a limitacím DXA lze k monitorování účinku léčby MKN využít, i když s určitým omezením, sérových hladin ukazatelů kostního obratu, nejde však o všeobecně platný konsenzus [6]. Po léčbě pamidronátem a kyselinou zoledronovou bylo zaznamenáno snížení ICTP, NTX a TRACP-5b a naopak zvýšení jejich hladin v rámci progresu MM při konvenční antimyelomové terapii. K formulaci obecně platných doporučení pro monitoring ukazatelů kostní resorpce v rámci běžné klinické praxe jsou nutné obsáhlejší zkušenosti [21]. Standardním postupem, sloužícím pro vyšetření, případně monitorování MKN, zůstává i nadále KRS, případně MR nebo další moderní zobrazovací metody [25].

Optimální délka terapie BFN není doposud vyřešena, neboť se ani v současnosti nelze opřít o prospektivní randomizované klinické studie, a v jednotlivých zemích se proto přístupy dosti liší. Většina autorů doporučuje podávání BFN v případě aktivní symptomatické formy MM po dobu dvou let s monitorováním ledvinných a jater-
ních funkcí a s přerušením podávání v případě kompletní remise (KR), parciální remise (PR) nebo plateau fáze bez známek aktivní MKN [16,18,31,32]. Není vůbec jasné, zdali terapie přesahující 2 roky přináší z hlediska skeletu další prospěch nebo zvýšenou toxicitu [18]. U nemocných s dosažením kompletní nebo parciální remise po VDT/ATKB pokračuje většina pracovišť v podávání BFN po dobu 2 let. Vesměs je doporučováno, aby v případě

dosažení KR a nepřítomnosti aktivní MKN byla léčba BFN po 2 letech přerušena. Některá pracoviště ale používají jako alternativu k přerušení terapie po 2 letech pokračování v terapii BFN ve snížené dávce nebo v prodloužených intervalech mezi aplikacemi na 3 měsíce [16,33]. S pomocí DXA bylo prokázáno, že ke zvyšování BMD dochází po dosažení KR po dobu 3 let, a to i bez léčby BFN [34]. U opětovné progresse/relapsu MM s případnými projevy zhoršení MKN (bolesti skeletu nebo progresse ložiskových změn) je doporučován opětovný návrat k terapii BFN [25]. Léčba BFN je tedy indikována u všech nemocných s aktivní/symptomatickou formou MM s přítomností osteolytických lézí či kostních zlomenin a/nebo se závažnou OP nebo OSP prokázanou při vyšetření BMD s pomocí DXA, zatímco v iniciační, asymptomatické fázi MM většinou pouze v případě průkazu OP nebo OSP (tedy u jedinců s nízkou hodnotou Z-skóre) [16]. Bylo zjištěno, že podávání BFN v asymptomatické fázi MM zlepšuje stav BMD, snižuje výskyt kostních zlomenin, nevede ovšem k oddálení přechodu v aktivní/symptomatickou fázi MM. Jedinci léčení v asymptomatické fázi MM pamidronátem měli v období progresse nižší stupeň osteolytického poškození skeletu i méně častou hyperkalcemii [35]. Podle názoru většiny autorů je vhodné zahájit léčbu BFN i u MM bez přítomnosti osteolytických lézí tehdy, když jde o aktivní fázi MM vyžadující chemoterapii [18,25]. Terapie BFN není přínosná u MGNV a solitární formy plazmocyтому, není-li přítomna při vyšetření DXA OSP či OP [18,25]. Jedinci s MGNV provázenou přítomností OP nebo OSP, léčení 2krát ročně podáním kyseliny zoledronové, se vyznačovali významným nárůstem BMD. Ústup kostních bolestí při terapii účinnými analgetiky je pozorován především ve spojení s nitrožilní aplikací BFN, tj. s kyselinou zoledronovou a pamidronátem, což je rovněž výhodné u nemocných s přítomností osteoly-

tických lézí řešených radiační terapií nebo stabilizační chirurgickou intervencí. Předností kyseliny zoledronové vůči pamidronátu je potřeba pouze 15minutové infuze oproti infuzi 2–4hodinové, nevýhodou obou léků je vazba aplikace na nemocniční zařízení [25]. Bylo prokázáno, že podání kyseliny zoledronové a pamidronátu má synergický nebo aditivní efekt na účinnost terapie MM, a je proto vhodné jejich současné podávání s protinádorovými léky [25]. Podrobná analýza, vycházející z dat 17 randomizovaných studií a zahrnující rozbor více než 3 000 nemocných s MM léčených BFN ve srovnání s „placebo“ skupinou, dospěla k následujícím závěrům: prevence patologických zlomenin obratlových těl (relativní riziko – RR 0,74), nižší výskyt poškození skeletu (RR 0,80) a ústup kostních bolestí (RR 0,75) [36]. Nebylo ale jednoznačně prokázáno, že by se některý s BFN vyznačoval vyšší účinností. Na druhé straně výsledky studie MRC, porovnávající účinnost kyseliny zoledronové oproti klodronátu vyzněly ve prospěch kyseliny zoledronové a to jak z hlediska nižšího výskytu osteolytických lézí, patologických fraktur, tak i z hlediska prodloužení celkového přežívání [26,36]. Prozatím pouze v jedné randomizované studii bylo zjištěno, že snížení dávky pamidronátu na 30 mg v rámci 2,5hodinové infuze podávané 1krát měsíčně je z hlediska kvality života, mediánu do vývinu skeletální léze i celkového přežití srovnatelné s obvyklou dávkou 90 mg [33]. Vlastní výběr BFN v podmínkách klinické praxe vychází z řady hledisek, zahrnujících zejména účinnost BFN, compliance pacienta, způsob podání, bezpečnostní profil, ale i dostupnost a cenu jednotlivých přípravků [25]. Je nasnadě, že odpověď na doposud nevyřešené otázky přinesou výsledky probíhajících randomizovaných prospektivních klinických studií. Současná doporučení pro léčbu MKN bisfosfonáty vychází z guidelines National Comprehensive Cancer Network [37], ASCO (American Society of Clinical Oncology) [29,31],

Mayo Clinic [16], European Society for Medical Oncology [38], International Myeloma Working Group [32] a European Myeloma Network [25], které se liší pouze v některých pohledech a jsou přehledně shrnuty v tab. 2. Nejnovější doporučení Evropské skupiny expertů pro léčbu MKN neuvádí jednoznačnou preferenci některého z běžně dostupných typů BFN a připouští individuální volbu mj. s ohledem na stav nemocného zejména se zohledněním stavu ledvinové funkce, rizika ONČ a individuálních zvyklostí pracoviště. Z připravovaných guidelines České myelomové skupiny vyplývá, že léčba BFN je vhodná v našich podmínkách nejen v symptomatické, ale i v asymptomatické fázi MM a že pro léčbu MKN jsou vhodné klodronát, pamidronát, zoledronát i ibadronát, ovšem za předpokladu patřičného dávkování a zohlednění individuální výchozí situace, např. přítomnosti a tíže renální poruchy.

Perspektivní možnosti léčby MKN

Ačkoli léčba BFN významně snižuje projevy MKN ve srovnání s placebem, okolo 50 % nemocných s MM léčených 21 měsíců pamidronátem má i nadále obtíže skeletálního charakteru, existuje proto i nadále významný prostor ke zlepšování výsledků léčby [18].

Denosumab

Ve velmi slibném světle se jeví léčba MKN plně humánní monoklonální protilátkou (denosumab), vážící se na RANKL a v důsledku neutralizace jeho funkce navozující inhibici OKL a tím i potlačení kostní resorpce a lokální kostní destrukce. Denosumab představuje zcela nový léčebný přístup spočívající v podkožní aplikaci 120 mg látky podané v 1měsíčních intervalech [39]. V randomizované studii byla prokázána jeho bezpečnost a efektivita u nemocných s přítomností radiograficky prokázaných myelomových kostních lézí, zatímco pouze v ojedinělých případech byl pozorován periferní edém a kachektizace [27,40]. Při léčbě dochází

Tab. 2. Srovnání různých guidelines pro prevenci a léčbu myelomové kostní nemoci [16,25,29,31,32].

	ASCO-Guidelines (2002) Berenson JR [29]	ASCO-Guidelines (2007) Kyle RA [31]	Mayo Clinic Guidelines Lacy MQ [16]	IMWG Durie BGM [32]	EMN Terpos E [25]
indikace léčby BFN	osteolytické léze (KRS) OP (DXA)	osteolytické léze (KRS) OP (KRS a/nebo DXA)	osteolytické léze (KRS) OP a OPS (DXA)	osteolytické léze (KRS, MR, CT, PET/CT) OP a OSP (DXA)	Osteolytické léze (KRS) chemoterapie
MM osteolytické léze (KRS)	ZOL nebo PAM i.v. à 1 měsíc	PAM i.v. nebo p.o. à 1 měsíc	PAM i.v. à 1 měsíc	PAM i.v. à 1 měsíc, nebo CLO p.o.	ZOL nebo PAM i.v. CLO p.o.
osteopenie/OSP (DXA) – T-skóre > –1	ZOL nebo PAM i.v. à 1 měsíc	PAM i.v. nebo p.o. à 1 měsíc	PAM i.v. à 1 měsíc bez BFN	PAM i.v. à 1 měsíc, nebo CLO p.o.	ZOL nebo PAM i.v. CLO p.o.
asymptomatický MM (st. I-A, D-S)	bez BFN		bez BFN (jen kli- nické studie)	bez BFN	
léčebná taktika	BFN i.v. à 1 měsíc	BFN i.v. à 1 měsíc	BFN i.v. à 1 měsíc	BFN i.v. à 1 měsíc, CLO p.o. 2 roky	BFN i.v. à 1 měsíc, CLO p.o. 2 roky
trvání léčby BFN	délka dle ind. situace (PS)	2 roky	2 roky		
stabilní remise			BFN přerušit při CR či plateau	neaktivní MKN CR/VGPR – jen 1 rok	přerušit, event. individuálně pokračovat
NR/aktivní MM s chemoterapií	standardní režim		při aktivitě BFN i.v. à 3 měsíce	BFN při aktivitě MKN a < VGPR	restartovat léčbu BFN při relapsu
volba BFN	ZOL nebo PAM (ne- doporučen CLO)	ZOL, PAM nebo CLO (ne v USA)	první léčba: PAM (event. ZOL)	PAM nebo CLO při individuální terapii > 2 roky	ZOL, PAM nebo CLO

ASCO – American Society of Clinical Oncology, IMWG – International Myeloma Working Group, EMN – European Multiple Myeloma Network, BFN – bisfosfonáty, KRS – konvenční radiografie skeletu, OP – osteopenie, DXA – dvouenergetická kostní denzitometrie, OSP – osteoporóza, MR – magnetická rezonance, CT – výpočetní tomografie, PET/CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, MM – mnohočetný myelom, ZOL – kyselina zoledronová; i.v. – nitrožilní aplikace, PAM – pamidronát, CLO – klodronát, p.o. – perorální terapie, T-skóre – stav minerální denzity kostní tkáně, D-S – klasifikace dle Durieho-Salmona, PS – performance status, CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá částečná remise, NR – nedosažení remise

ke srovnatelnému poklesu ukazatelů kostního obratu jako u pamidronátu, ovšem s podstatně delším léčebným účinkem (80 vs 30 dnů) [40]. Při srovnání s kyselinou zoledronovou nebyl shledán rozdíl v léčebném účinku, délce celkového přežití či výskytu ONČ čelisti, poněkud častější byla hypokalcemie, méně často „flu-like“ syndrom a na rozdíl od kyseliny zoledronové není překážkou léčby porucha renální funkce [39]. Za důležitý je nutno považovat poznatek, že léčba MKN denosumabem byla efektivní i u nemocných refrakterních na BFN [41]. Vzhledem k některým předběžným údajům připouštějícím nevítaný zásah do průběhu MM jsou nezbytné další klinické studie, takže

zdali se dostane denosumab do běžné léčby MKN, není prozatím jisté [39].

Nové působky s potenciálním využitím v léčbě MKN

Ve fázi testování je snaha o léčebné využití rekombinantní formy OPG, inhibitoru katepsinu, rekombinantních antagonistů osy RANKL-RANK, antagonistů receptoru MIP-1 α , blokátorů antagonistů Wnt, nebo naopak aktivace Wnt-signální dráhy, protilátkou proti DKK-1 a inhibitorem TGF- β (transformující růstový faktor- β) či histon-acetylázy. V experimentálních podmínkách bylo prokázáno, že neutralizační protilátky proti DKK-1 vedou k restauraci BMD, nárůstu objemu trabekulární kosti, ke zvýšení diferenciace

mezenchymálních kmenových buněk v OBL a tím i zvýšení počtu OBL s expresí osteokalcinu, navíc ale i k redukcii počtu mnohobuněčných OKL s expresí TRAP. Uvedené změny byly provázeny vzestupem hladiny osteokalcinu v séru. Ukazuje se, že inhibice DKK-1 vede nejen k restauraci kostní homeostázy, ale i k antimyelomovému efektu [42]. Mezi další, prozatím v experimentálních modelech testované působky patří inhibitory CCR1 (inhibice CCL3/CCR1 signální dráhy), zprostředkující diferenciaci OKL a ovlivňující životaschopnost myelomových buněk, anti-BAFF neutralizační protilátky (B-cell activating factor – BAFF), RAP-011/ACE-011, což je inhibitor aktivity, tj. cytokinu s duální aktivitou,

vedoucí ke stimulaci diferenciaci OKL a inhibici tvorby OBL [27]. Tyto nové působky, případně v kombinaci s BFN, rozšíří pravděpodobně v blízké budoucnosti současné možnosti terapie MKN o indukci především reparačního kostního procesu [42,43].

Inhibitory proteozomu

Příznivé ovlivnění MKN s akcentací osteoformace bylo zaznamenáno při antimyelomové terapii inhibitorem proteozomu bortezomibem (BZB), ale i dalšími imunomodulačními látkami typu talidomidu, lenalidomidu a pomalidomidu [17,43]. Léčba bortezomibem má příznivý účinek na konstelaci biomarkerů odrážejících aktivitu remodelačních kostních dějů: zejména v případě dobré léčebné odezvy dochází ke snížení sérové hladiny DDK-1, ICTP, CTX a TRACP-5b a naopak ke zvýšení bALP, ALP, OC a PINP v důsledku zvýšení počtu a aktivity OBL [44]. Po léčbě BZB dochází rovněž ke snížení koncentrací tkáňových působků regulujících funkci OKL, tj. sRANKL, OPG, MIP-1 α a osteopontinu [17,44]. Mechanismus účinku, kterým podporuje BZB osteoformaci, je velmi komplexní a není do všech podrobností doposud znám. Při léčbě BZB byla zaznamenána inhibice diferenciaci OKL a snížení aktivity zralých OKL v důsledku snížení biologické aktivity NF- κ B [45]. Snížení úrovně signalizace NF- κ B vede k aktivaci osy RANK/RANKL, a tím i TRAF (receptoru faktoru nekrotizujícího tumory), který je důležitý pro diferenciaci a přežití OKL. Bylo prokázáno, že BZB má anabolický efekt na kostní tkáň, což se projevuje zvýšením hladiny bALP a úpravou kostní remodelace i v případě relabující formy MM, a to dokonce bez ohledu na výsledek léčby [21]. Uvedené výsledky lze vysvětlit poznatkem, že ubikvitin-proteozomový systém má klíčovou roli v regulaci diferenciaci OBL. Inhibice proteozomu BZB proto modifikuje přímo stupeň diferenciaci a aktivity OBL, a to prostřednictvím zvýšení aktivity transkripčního fak-

toru RUNX2/Cbfa-1 jak v progenitorech OBL, tak i v samotných OBL [46]. RUNX2 je klíčový transkripční faktor časné diferenciaci OBL a moduluje expresi specifického transkripčního faktoru pro OBL osteorixu [27]. Dnes již řada studií popsala pozitivní efekt BZB na stav skeletu, včetně nižšího výskytu patologických zlomenin, zvýšení objemu kostní tkáně a ústupu osteolytických lézí. BZB tedy pozitivně ovlivňuje stav kostního metabolismu u MM a má z hlediska kostní tkáně anabolický efekt, což bylo doloženo zvýšením objemu novotvořené kosti včetně zvýšeného vychytávání tetracyklinu při histomorfometrické mikroCT analýze, významným vzestupem počtu OBL/mm² kostní tkáně spolu s rozšířením zóny osteoidu, nárůstem BMD při osteodenzitometrii v bederním úseku páteře a zvýšeným vychytáváním radionuklidem označeného metyl-difosfonátu osteoblasty s pomocí kostní scintigrafie [44]. Přímý průkaz zlepšeného stavu skeletu při léčbě BZB podala studie VISTA, která prokázala v souboru nepředléčených nemocných při terapii VMP vs MP lepší výsledky v souboru léčeném BZB [47]. Zhoršení stavu skeletu, přítomnost zlomenin, potřeba radioterapie a vývin hyperkalcemie byly zřetelně nižší ve skupině léčených VMP vs MP (3 % vs 11 %, 4 % vs 5 %, 3 % vs 8 % a 2 % vs 4 %). Z uvedeného vyplývá, že terapie myelomu BZB upravuje metabolický poměr mezi aktivitou OKL a OBL, a to potlačením MM-zprostředkované aktivity osteoklastické kostní resorpce a navýšením OBL zprostředkované osteoformace [44]. Pozitivní efekt BZB na stav kostní tkáně byl pozorován i v případě současné terapie kortikosteroidy. Jeho zařazení tedy eliminuje osteoresorpční účinek kortikosteroidů na kost. Recentní zprávy nasvědčují, že i deriváty talidomidu, tj. lenalidomid (úprava poměru RANKL/OPG) a pomalidomid, ale i nový inhibitor proteozomu carfilzomib, se vyznačují v případě léčebné odezvy inhibicí OKL a aktivací OBL [44].

Chirurgická a ortopedická léčba MKN

Ošetřování zlomenin dlouhých kostí u MM se zásadně liší od normálních poměrů. V případě patologické fraktury nebo rozsáhlého osteolytického ložiska je základem vhodná vnitřní fixace. U čerstvé zlomeniny obratle rozhoduje o nezbytnosti bezprostředního operačního zákroku neurochirurg, zatímco o potřebě a délce nošení ortézy ortoped. V případě neurologického výpadku je nezbytné co nejčasnější vyšetření s pomocí MR (vhodnější nežli CT), jehož výsledek rozhoduje o volbě operačního postupu. Oddálení řešení komprese nervové tkáně může vést k nevratným neurologickým změnám [4,48]. V současnosti se stále rozšiřuje prostor pro využití vertebroplastiky či kyfoplastiky pro řešení kompresivních zlomenin obratlů staršího data.

Radiační léčba MKN

Radioterapie je nedílnou součástí léčby MKN a je indikována nejen u bolestivých kostních ložisek s cílem snížení myelomové infiltrace (paliativní/analgetická radioterapie), ale i u velkých, nebolestivých ložisek snižujících pevnost kosti s cílem odstranění myelomové infiltrace se zástavou procesu vedoucího k patologické zlomenině (kurativní léčba). U nemocných v dobré klinické kondici a s příznivou prognózou se volí standardní frakcionace 5krát týdně 2 Gy (celková dávka 32–40 Gy), v opačném případě lze použít akcelerované frakcionování (např. 12krát 2,5 Gy, eventuálně až pouze jednorázová aplikace 8 Gy), ovšem za cenu vyššího rizika nevratných pozdních změn zdravých tkání (fibróza, neuropatie aj.). V případě solitárního plazmocytomu je doporučována minimální ložisková dávka 40 Gy na oblast zobrazeného ložiska s nejméně 2 cm bezpečnostním lemem jako prevence místního relapsu. Výsledek lokální léčby lze posoudit s pomocí FDG-PET/CT provedené v odstupu tří měsíců od ukončení terapie [4,48].

Závěr

Projevy MKN jsou jednou z nejzávažnějších komplikací a nejvýznamnější příčinou morbiditu a mortality nemocných s MM. Pochopení patofyziologických mechanismů rozvoje MKN i zavedení nových ZM se stalo východiskem revoluční terapie BFN, případně i zdrojem odhalení nových terapeutických terčů pro prevenci, eventuálně i reverzi MKN. Skutečně efektivní léčebná strategie v řešení MKN musí být zacílena na terče OBL-OKL osy, tedy na kombinaci působků s anabolickým a antikatabolickým účinkem na kostní homeostázu. Léky nastolující restauraci normální dynamiky a poměrů kostního obratu představují nové a velmi účinné možnosti v řešení osteolytického poškození skeletu u MM. V rámci účelného, individuálního použití stále se rozšiřující palety prostředků přispívajících k řešení různých forem MKN se lze opřít o nově zaktualizovaná doporučení zformulovaná Českou myelomovou skupinou [49]. Nejen zlepšování dosažených výsledků léčby MM, ale i úspěšná prevence projevů a komplikací MKN nepochybně přispěly rozhodující měrou ke zlepšení úrovně i délky života nemocných s touto stále závažnou chorobou.

Tato práce vznikla s podporou grantu IGA MZ ČR NT-12451/5.

Literatura

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International myeloma working group. *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
2. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 1545–1556.
3. Ščudla V. Poškození skeletu u mnohočetného myelomu. *Postgrad Med* 2011; 13: 728–736.
4. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Kostní nádorová choroba. Praha: Grada Publishing 2005.
5. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974; 291: 1041–1046.
6. Roodman GD. Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. In: Rajkumar SV et al. Treatment of multiple myeloma and related disorders. Cambridge: Cambridge University Press 2009: 64–75.
7. Ščudla V. Bisfosfonáty v léčbě mnohočetného myelomu. *Remedia* 2008; 18: 47–56.
8. Vaníček J, Krupa P, Adam Z. Přínos jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2010; 56: 585–590.
9. Mulligan M, Smith S, Talmi D. Whole body radiography for bone survey screening of cancer and myeloma patients. *Cancer Invest* 2008; 26: 916–922.
10. Lütje S, De Rooy JW, Croockewit S et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009; 88: 1161–1168.
11. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica Hematol J* 2007; 92: 50–55.
12. Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology* 2009; 252: 477–485.
13. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1539–1543.
14. Heřman M, Hrbek J, Ščudla V et al. Korelace nálezů celotělového MR a stážovacího systému Durie/Salmon u pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem. *Čs Radiol* 2010; 64: 203–212.
15. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF et al. Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 567–577.
16. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz M et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1047–1053.
17. Terpos F, Gastritis E, Rousnou M et al. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008; 22: 2247–2256.
18. Berenson JR. The use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Up ToDate* 2012. www.uptodate.com.
19. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52: 46–54.
20. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1199–1204.
21. Terpos E. Biochemical markers of bone metabolism in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 15–19.
22. Fonseca R, Trendle MC, Leong T et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2000; 109: 24–29.
23. Zangari M, Esseltine D, Cavallo F et al. Predictive value of alkaline phosphatase for response and time to progression in bortezomib-treated multiple myeloma patients. *Am J Hematol* 2007; 82: 831–833.
24. Robbani DF, Thesi M, Bergsagel PL. Bone lesions in molecular subtypes of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 197–198.
25. Terpos E, Sezer O, Croucher PI et al. European Myeloma Network. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European myeloma network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303–1317.
26. Morgan G, Davies F, Gregory W et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical research council (MRC) myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 8021–8022.
27. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1278–1286.
28. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S et al. GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases)/Multiple Myeloma Working Party and the Italian Myeloma Network. A multicentric, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with symptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113: 1588–1595.
29. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American society of clinical oncology bisphosphonates expert panel. American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719–3736.
30. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD 003188.
31. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American society of clinical oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464–2472.
32. Durie BG. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 516–517.
33. Gimsing P, Carlson K, Fayes P et al. Randomised study on prophylactic pamidronate 30 mg versus 90 mg in multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: Abstract 533.
34. Coleman RE, Major P, Lipton A et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4925–4935.
35. D'Arena G, Gobbi PG, Broglio C et al. GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto); Multiple Myeloma Working Party; Gisl (Gruppo Italiano Studio Linfomi) Cooperative Group. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma; final results with long-term follow-up a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 771–779.
36. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003188.

37. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W et al. National comprehensive cancer network (NCCN). Multiple myeloma guidelines. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5: 118–127.
38. Harrouseau JL, Greil R, Kloke O. ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. Ann Oncol 2005; 16: 145–147.
39. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011; 29: 1125–1132.
40. Body JJ, Facon T, Coleman RE et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12: 1221–1228.
41. Fitazi K, Lipton A, Mariette X et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 2009; 27: 1564–1571.
42. Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis and treatment. Oncologist 2009; 14: 276–283.
43. Christoulas D, Terpos E, Dimopoulos MA. Pathogenesis and management of myeloma bone disease. Expert Rev Hematol 2009; 2: 385–398.
44. Zangari M, Terpos E, Zhan F et al. Impact of bortezomib on bone health in myeloma: a review of current evidence. Cancer Treat Rev 2012, doi:10.1016/j.ctrv.2011.12.007.
45. Von Metzler I, Krebber H, Hecht M et al. Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis. Leukemia 2007; 21: 2025–2034.
46. Giuliani N, Morandi F, Tagliaferri S et al. The proteasome inhibitor bortezomib affects osteoblast differentiation in vitro and in vivo in multiple myeloma patients. Blood 2007; 110: 334–338.
47. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359: 906–917.
48. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 1. vyd. Praha: Grada-Springer Verlag 2004.
49. Hájek R, Adam Z, Maisnar V et al. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2012 Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transfúze Hematol dnes 2012; (připraveno k tisku).

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Doručeno do redakce: 28. 5. 2012