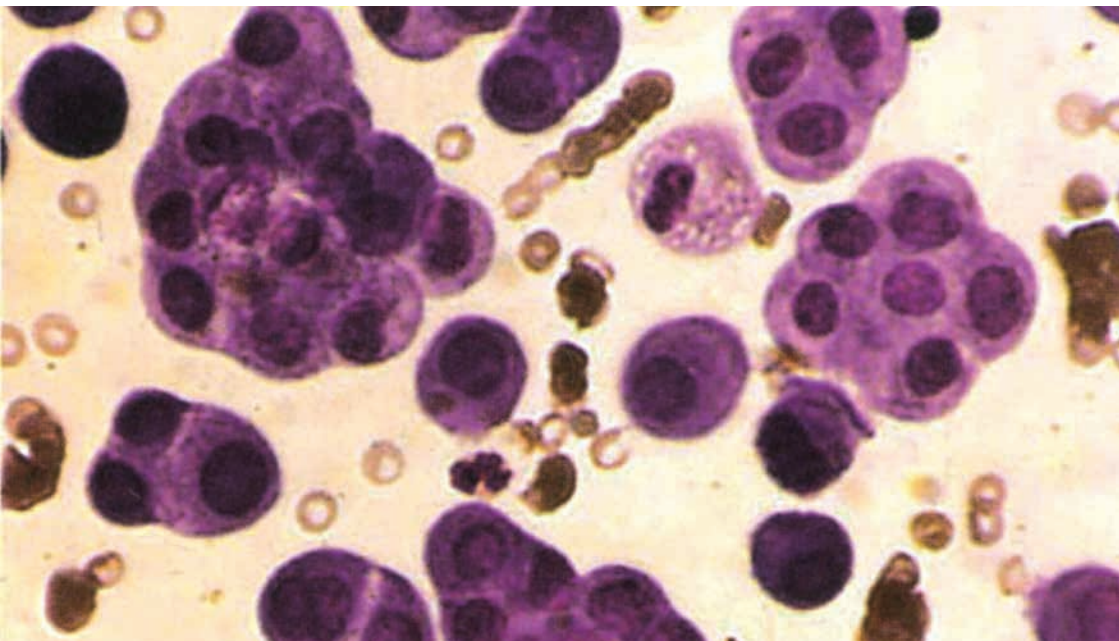


SÚČASNÁ LIEČBA MNOHOPOČETNÉHO MYELÓMU A JEJ PERSPEKTÍVY

Adriena Sakalová
Zdenka Štefániková
Miroslav Hrianka
Katarína Masárová
Martin Mistrík
Pavel Kotouček
a kolektív



Publikáciu venujeme chorým a širokému okruhu čitateľov...

SÚČASNÁ LIEČBA MNOHOPOČETNÉHO MYELÓMU A JEJ PERSPEKTÍVY

AUTORI:

Adriena Sakalová, Zdenka Štefániková, Miroslav Hrianka,
Katarína Masárová, Martin Mistrík, Pavel Kotouček a kolektív

RECENZENT:

doc. MUDr. Viera Fábryová, CSc., mim. prof.

**Katedra hematológie a transfúziológie Slovenskej zdravotníckej
univerzity, Klinika hematológie a transfúziológie Univerzitetnej
nemocnice, Slovenská myelómová spoločnosť v Bratislave**

© Adriena Sakalová, Zdenka Štefániková, Miroslav Hrianka, Katarína Masárová,
Martin Mistrík, Pavel Kotouček a kolektív

© Vydalo A-medi management, s.r.o., Stromová 13, 831 01 Bratislava, www.amedisk.sk

© D&D International Slovakia s.r.o., Vajnorská 135, 831 04 Bratislava

© Rok vydania: 2016

Jazyková korektúra: Mgr. Eva Doktorová

Zodpovedná redaktorka: Ing. Danica Paulenová

Grafická úprava: Lucia Vecseiová

ISBN 0000-00-00000-00-0

Obsah

| | |
|---|----|
| Úvod | 6 |
| Charakteristika myelómového procesu | 11 |
| Epidemiológia mnohopočetného myelómu | 13 |
| História diagnostiky mnohopočetného myelómu vo svete | 15 |
| Klinický obraz a diagnostika mnohopočetného myelómu | 16 |
| Monoklonálna gamapatia nejasného významu | 26 |
| Komplexná liečba mnohopočetného myelómu | 31 |
| Chemoterapia v liečbe mnohopočetného myelómu a „Nové lieky“ | 32 |
| Bisfosfonáty v liečbe mnohopočetného myelómu a ďalšie podporné lieky | 40 |
| Integratívna (komplementárna, doplnková) liečba mnohopočetného myelómu | 44 |
| Naše skúsenosti | 46 |
| Slovenská myelómová spoločnosť (SMyS) 10 rokov činnosti Klubu pacientov SMyS | 52 |
| Záver a perspektívy dlhodobého prežitia | 54 |
| Literatúra | 56 |
| Zoznam menej známych výrazov a skratiek | 58 |

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je nádorové ochorenie plazmatickej bunky a jej prekursorov (B-lymfocytov), ktorá v organizme predstavuje hlavnú obranu proti škodlivým vplyvom vonkajšieho prostredia. V literatúre nachádzame na tento proces viaceré názvy (Rustizkého-Kahlerova choroba, generalizovaný plazmocytóm, ale v súčasnosti sa všeobecne používa odborný názov **myeloma multiplex** (v angličtine **multiple myeloma**, v slovenčine **mnohopočetný myelóm**).

Aká je podstata nádorového ochorenia?

Ľudské telo pozostáva z miliónoch živých buniek. Zdravé bunky rastú, delia sa na nové bunky a napokon zanikajú (podliehajú tzv. apoptóze). Počas prvých rokov života sa bunky vyvíjajú rýchlejšie a umožňujú dieťaťu rásť. Po dosiahnutí dospelosti sa väčšina buniek delí iba preto, aby nahradili svojich predchodcov. **(obrázok 1,obrázok 2)**

Rakovina je laický názov pre nádorové ochorenie podmienené nadbytočnou tvorbou buniek, ktoré stratili fyziologické funkcie a svojím nekoordinovaným rastom potláčajú funkciu zdravých buniek a orgánov.

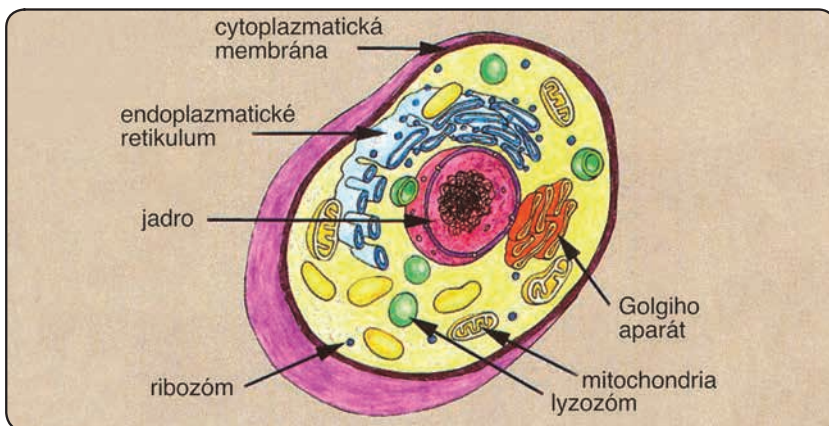
V minulosti postihnutí pacienti predčasne zomierali, pretože sa im stanovila diagnóza v pokročilom štádiu.

V súčasnosti sa názov rakovina nahrádza inými. Onkologické ochorenie je prijateľnejšie pomenovanie, pretože chorí sa liečia na onkologických oddeleniach, a ak nádorový proces podmieňujú krvné bunky (erytrocyty, leukocyty, lymfocyty, plazmatické bunky), používame pomenovanie **hematoonkologické ochorenie**.

Nádorové ochorenie sa začína tým, že bunky sa začnú nekontrolovane deliť. Nádorové bunky sa odlišujú od zdravých svojou funkciou. Namiesto toho, aby zanikli, nadmerne sa rozmnožujú a tvoria nové abnormálne bunky. Tým, že z dosiaľ nevyjasnených príčin tieto bunky stratili schopnosť normálne regulovať svoj metabolizmus, môžu svojou agresivitou v raste potláčať iné tkanivá (vrásť do nich), čo zdravé bunky nedokážu. Nekontrolovaný rast a poškodenie iných tkanív a orgánov sú typické prejavy nádorového procesu.

Bunky sa premenia na nádorové následkom vrodeného poškodenia **deoxyribonukleovej** kyseliny (DNA). DNA je v jadrách každej bunky a prenáša **de-
dičné tzv. genetické vlastnosti** vo forme génov cez proteínový metabolizmus

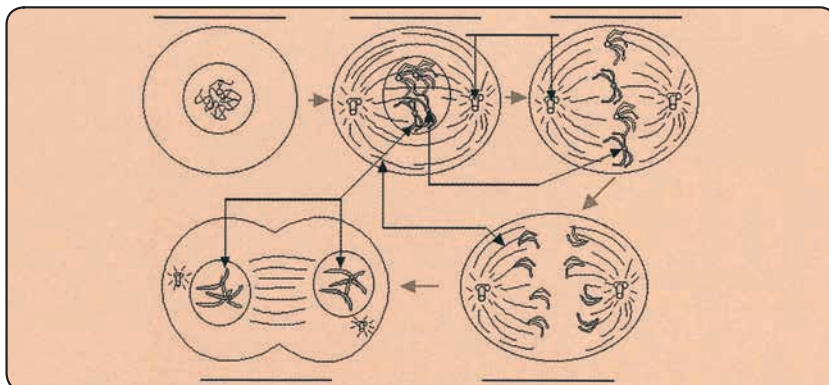
OBRÁZOK 1. Ultraštruktúra bunky (Pecka M. *Laboratórni hematologie v přehledu. Těšín: Finidr. 2002*)



Jadro obsahuje vo fáze pokoja hrudky chromatinu bohatého na DNA. Jadro je centrum genetickej informatiky, je v ňom zakódovaný genóm (asi 35 000 génov). V jadre je jadierko (nukleolus), v ňom nastáva prepis (informácia) zloženia ribonuleinových kyselín (RNA) z jadra a prenáša sa do cytoplazmy.

Cytoplazma obsahuje dôležité komponenty dokázateľné elektrónovým mikroskopom (endoplazmatické retikulum, ribozómy, lyzozómy, Golgiho aparát, mitochondrie) v ktorých sa uskutočňuje biosyntéza bielkovín, glykoproteínov a ďalších zložiek bunkového metabolizmu.

OBRÁZOK 2. Bunkový cyklus



Pri bunkovom delení – mitóze sa z chromatinu vytvoria vláknité útvary chromozómy, ktoré obsahujú veľký počet génov a sú nositeľmi dedičných vlastností. Pri onkologických ochoreniach dochádza ku tzv somatickej mutácii buniek, nastávajú chromozómové poruchy (vzájomná výmena častí chromozómov – translokácie, straty častí chromozómov alebo celých chromozómov – delécie, pokles mitotickej aktivity – hypodiploidia, alebo nadbytočné delenie so z množením počtu chromozómov-hyperdiploidia. Pri bunkovom delení sa zdvojuje DNA na dve bunky. Každá obsahuje 23 párov chromozómov vrátane dvoch pohlavných chromozómov X,Y.

kyseliny **ribonukleovej** (RNA) do cytoplazmy bunky. Keď sa poškodí DNA normálnej bunky, tá poškodenie opraví alebo sa rozpadne. Na metabolizmus génov pôsobí vonkajšie prostredie.

Nádorová bunka s poškodenou DNA nezomrie, ako by mala, ale namiesto toho začne vyrábať nové bunky, ktoré telo nepotrebuje, s rovnako poškodenou DNA.

Ludia môžu poškodenú DNA zdediť, no väčšina poškodení DNA je spôsobená poruchami jej zloženia počas reprodukcie buniek a vplyvmi vonkajšieho prostredia. Niekedy je dôvod poškodenia zjavný – napríklad cigaretový dym. Často však jasnú príčinu nepoznáme.

Náklonnosť na vznik nádorového ochorenia génmi, nositeľmi DNA, je preto **vrodená – genetická**, ale **vonkajšie**, tzv. **epigenetické** faktory (infekcie, toxické, chemické alebo fyzikálne vplyvy, kancerogény) môžu zmeniť funkciu génov, pričom ich vrodená štruktúra sa nemení.

Proces vzniku nádorového ochorenia sa nazýva somatická mutácia a má genetickú zložku – génovú štruktúru, ktorú môžu modifikovať získané, epigenetické faktory.

Väčšina onkologických procesov sa prejaví tvorbou nádorových ložísk. Názvom **leukémia** označujeme nádorové ochorenie krvných buniek cirkulujúcich v krvi. Názvom **lymfóm** označujeme nádorové postihnutie miazgových uzlín. V lymfatických uzlinách sa tvoria a dozrievajú lymfocyty zodpovedné za obranu organizmu spôsobom tzv. **bunkovej obrany** (skupinou T-lymfocytov, ich množením a tvorbou obrannej bariéry proti infekcii, napr. TBC), ale najdôležitejšia je ich **humorálna protilátková funkcia** (tvorba protilátok v plazmatických bunkách, ktoré sú terminálnymi bunkami skupiny B-lymfocytov).

Mnohopočetný myelóm sa zaraďuje do skupiny maligných lymfómov. Jeho pomenovanie vystihuje, že nádorové plazmocyty (myelómové bunky) putujú z lymfatických uzlín do kostnej drene, kde sa rozmnožujú účinkom rastových a diferenciačných (dozrievanie podporujúcich) bunkových hormónov (cytokínov). (**obrázok 3, obrázok 4**)

Myelómové bunky v kostnej dreni aktiváciou početných génov nadobúdajú agresívne vlastnosti, prerastajú do kostí (najmä chrbtice, lebky) a iných orgánov, poškodzujú ich funkciu (oblička, pečeň, srdce). V kostnej dreni potláčajú krvotvorbu a zapríčiňujú anémiu, trombocytopéniu, stratu odolnosti (imunity), krvácavé, infekčné a ďalšie komplikácie.

Nádorové bunky často migrujú do ďalších častí tela, kde vytvoria nádory, ktoré nahradia normálne tkanivo. Tento proces sa nazýva **metastázovanie**.

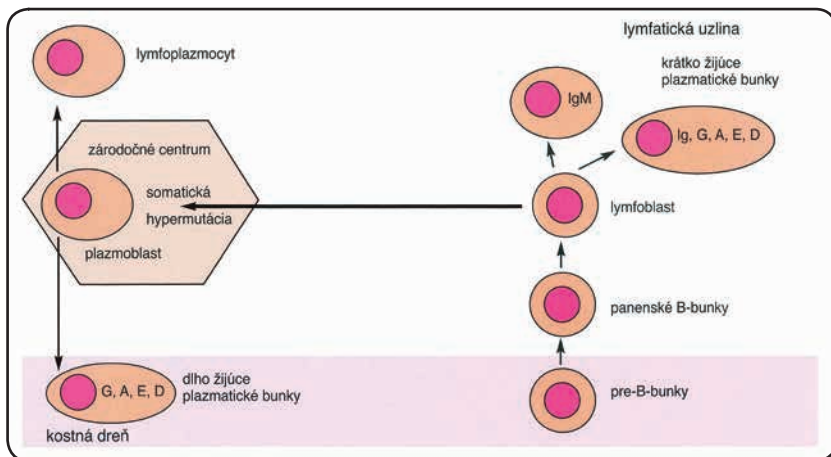
Dochádza k nemu vtedy, keď sa myelómové bunky dostanú do krvného obehu alebo do lymfatických uzlín rozložených v orgánoch tela.

Bez ohľadu na to, kam sa rakovina rozšíri, nazýva sa vždy podľa miesta, kde sa začala. Napríklad rakovina prsníka, ktorá metastázovala do pečene, je stále rakovinou prsníka, nie rakovinou pečene. Podobne rakovina prostaty, ktorá sa rozšírila do kostí, je metastatická rakovina prostaty, nie rakovina kostí.

Rôzne typy rakoviny sa správajú rôzne. Napríklad rakovina pľúc a rakovina prsníka sú úplne odlišné choroby. Rastú rozličným spôsobom a reagujú na rozličnú liečbu. To je dôvod, prečo pacienti potrebujú liečbu, ktorá je vyvinutá špeciálne na ich druh ochorenia.

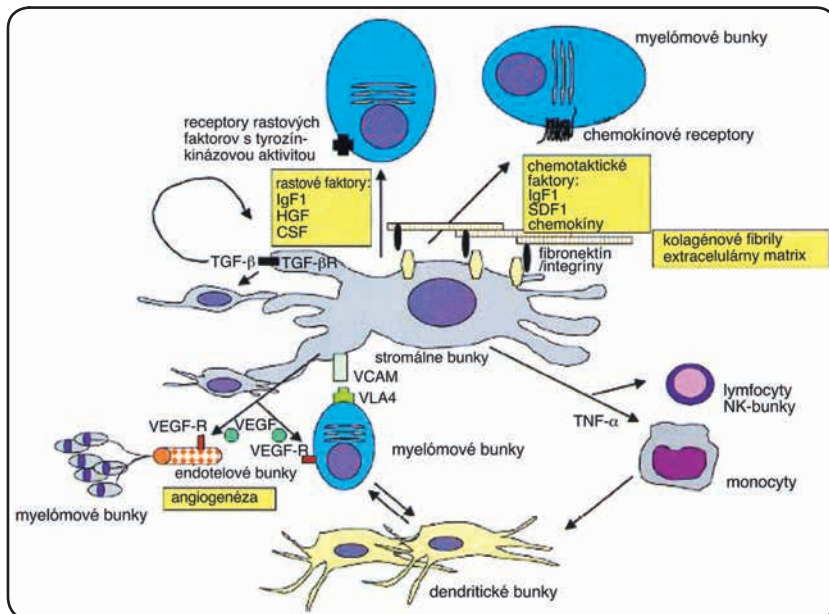
Nie všetky nádory sú maligne (zhubné). Nádory, ktoré nie sú zhubné, sa nazývajú **benígne (nezhubné)**. Benígne nádory môžu spôsobovať ťažkosti – napríklad narastú do veľkých rozmerov a tlačia na zdravé orgány. Nemôžu však napadnúť iné tkanivá. Keďže ich nemôžu napadnúť, nemôžu sa ani rozšíriť do ďalších častí tela (metastázovať). Tieto nádory takmer nikdy neohrozujú život s výnimkou, že zapríčinia tlakové alebo krvácavé komplikácie.

OBRÁZOK 3. Etiopatogenéza mnohopočetného myelómu



Znáznornenie vzájomných vzťahov medzi lymfoblastmi, ktoré sa v uzlinách (zárodočných centrách) transformovali somatickou mutáciou na maligne plazmoblasty a ich ďalšou klonovou proliferáciou na typ myelómu IgG, A, E, D

OBRÁZOK 4. Význam mikroprostredia kostnej dreve v patogenéze mnohopočetného myelómu



Mikroprostredie kostnej dreve tvoria: stromálne bunky (výstelové bunky na kostných prepážkach), ktoré sú v interakciách s dendritickými bunkami (lymfatického pôvodu) a APC-makrofágmi (APC – antigén prezentujúce bunky sú vycestované monocyty z krvi do tkanív). Prostredníctvom nich nastáva stimulácia plazmatických buniek a ich premena na myelómové bunky. Transformáciu podporujú rastové faktory, chemotaktické faktory, extracelulárne glykoproteíny bohaté na kolagén, TNF α a ďalšie cytokíny, adhezívne proteíny VCAM, VLA4 a bohatá angiogénna podporovaná VEGF-receptormi. (Piazza et al., 2007)

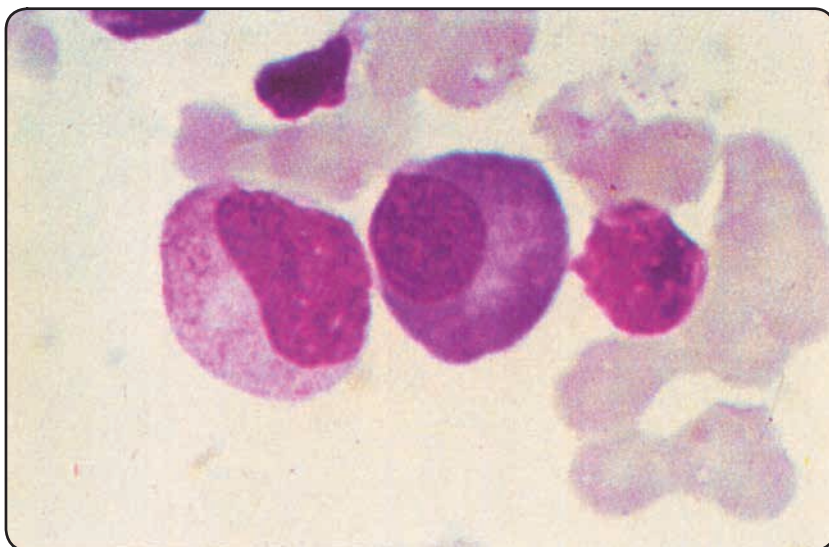
Charakteristika myelómového procesu

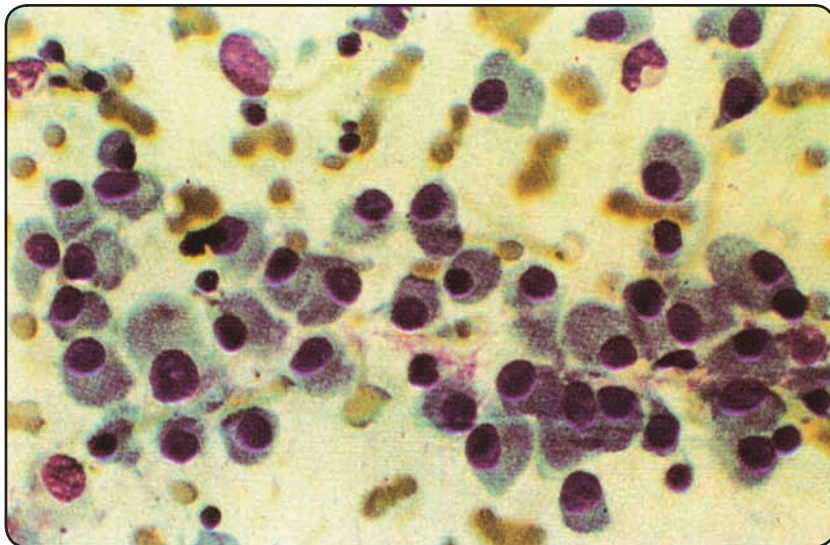
Plazmatická bunka s mnohými ďalšími chráni naše telo pred vonkajšími škodlivinami a infekciami. Jej význam sa zakladá na **tvorbe bielkovín – imunoglobulínov (Ig)**, protilátok proti vplyvom vonkajšieho prostredia (napr. proti bakteriálnym alebo vírusovým zápalovým ochoreniam). Rôzne škodlivé chemické, fyzikálne látky a radiačné žiarenie zapríčiňujú rozpad zdravých buniek a tieto rozpadové látky dráždia náš obranný systém tiež tvorbou protilátok.

Nádorová premena buniek sa prejaví zmenou tvaru.

Myelómová bunka v dôsledku zabrzdenej apoptózy je asi 2x väčšia, má bohatú cytoplazmu so znakmi zvýšenej sekrécie imunoglobulínov, znaky asynchrónie v dozrievaní jadra a ďalšie atypie dokázateľné elektrónovým mikroskopom a imunochemickými metódami. (**obrázok 5, obrázok 6**)

OBRÁZOK 5. Normálna plazmatická bunka



OBRÁZOK 6. Dreňový obraz pri pokročilom mnohopočetnom myelóme

Náš život prebieha v krásnej prírode, ktorá nám poskytuje podmienky na existenciu. V obrovskej mozaike prírodných zákonov sa denne stretávame s užitočnými a potrebnými faktormi, na druhej strane sa vyskytujú nebezpečné prírodné (poveternostné, geologické a iné) a civilizačné, tzv. environmentálne katastrofy, s ktorými sa denne musíme vyrovnávať.

Moderné biologické a medicínske vedecké odvetvia účinne bojujú proti infekčným chorobám prípravou chemických liekov a vakcín – prípravkov, ktoré podporujú plazmatické bunky v tvorbe špecifických protilátok proti známym choroboplodným zárodkom.

Pri nádorových ochoreniach nevieme dosiaľ odhaliť presnú príčinu, prečo určité bunky nášho tela zmenia svoju normálnu reguláciu na nekoordinované množenie. Tvorí sa klony (zhluky) jednej nádorovej bunkovej populácie, ktorá potláča rast a dozrievanie zdravých bunkových systémov. Nádorová premena zapríčiní postupné vyčerpanie organizmu a stratu obrannej funkcie, pretože nádorové masy odoberajú organizmu potrebné živiny alebo ničia orgány.

Epidemiológia mnohopočetného myelómu

MM je druhé najčastejšie hematologické nádorové ochorenie približne s 13% výskytom. Podieľa sa viac ako 1% na výskyte všetkých nádorov.

Počet chorých na MM sa v posledných rokoch zvyšuje z 0,8/100 000 obyvateľov na 3-4/100 000 v strednej Európe, v južných a severných oblastiach sú údaje o výskyte vyššie, s rozdielmi medzi pohlavím (vyšší u mužov) a rasou. V USA údaje z r. 1988 ukázali u mužov černochoch incidenciu 9,6, u belochov 4,3/100 000; u žien čiernej rasy bol výskyt 6,7, u žien bielej rasy 3/100 000 obyvateľov (Bergsagel 1988). V USA ročne pribúda nad 20 000 chorých s miernou prevalenciou u mužov a počet exitov sa pohybuje priemerne okolo 11 000. V roku 2010 bolo evidovaných 20 180 nových prípadov a 10 650 exitov. Na rok 2020 je odhad dvojnásobného zvýšenia a celkový počet vo svete asi na 85- až 100 000 nových prípadov. V USA ročne pribúda približne 15- až 20 000 pacientov.

Na Slovensku je ročný výskyt 200-300 nových prípadov (3,8/100 000 obyvateľov). V súčasnosti sa ich špeciálna liečebná starostlivosť sústreďuje v krajských a klinických zariadeniach, dlhodobá kontrola v ambulanciách okresných a spádových zdravotníckych zariadení. (**tabuľka 1**)

Predpoveď (prognózu) liečiteľnosti MM určuje vek, štádium, zrelosť nádorových buniek a celkový klinický stav (najmä infekcie, kostný, obličkový, kardiálny). Dôležitou prognostickou predpoveďou je odpoveď na liečbu a dĺžka remisie (klinického a laboratórneho zlepšenia).

TABUĽKA 1. Epidemiológia výskytu MM

| |
|---------------------------------------|
| Biela rasa 4 – 6/100 000 |
| Čierna rasa 6 – 12/100 000 |
| Stredná Európa 3,8 – 4/100 000 |
| Prevalencia vo svete 75 000 – 100 000 |
| Častejší u mužov |
| Vekový priemer 55 – 68 rokov |
| Mladší vo veku < 40 rokov 2 – 5% |
| Starší vo veku > 70 rokov 30 – 40% |

Pri príležitosti 50-ročného jubilea systematickej diagnostiky a liečby tohto pomerne často sa vyskytujúceho hematologického zhubného ochorenia a 10-ročného jubilea vytvorenia Občianskeho združenia chorých (SMyS) na Slovensku sa snažíme informovať čitateľov o histórii výskytu a súčasnosti liečebnej starostlivosti MM na Slovensku.

V podstate sa nelíši od celosvetových poznatkov, charakterizuje sa však určitými rozdielmi v liečebnom postupe, ktoré sa odzrkadlili aj na štatistike dlhodobého prežívania chorých.

História diagnostiky mnohopočetného myelómu vo svete

Vo svetovom písomníctve sú prvé údaje o MM z roku 1844 a anglický **biochemik** Bence Jones spozoroval a uverejnil v roku 1847 ako príznak tohto ochorenia zaujímavú proteinúriu (67 g/l) u pacienta Mc Beana. Skalený moč sa po zahriatí na 56 °C vyčiril. Po jeho úmrtí sa zistila pokročilá atrofia kostí a pri biopsii sa v kostnej dreni a v kostiach našli početné osteolytické ložiská, podmienené infiltrátmi nádorovo zmenených plazmatických buniek. Názov mnohonásobný, resp. mnohopočetný myelóm (myeloma multiplex) zaviedol do terminológie v r. 1873 Rustizky a v r. 1889 pražský patológ Kahler opísal klinický obraz MM (albumozúria, osteolytické infiltráty v kostiach – molities ossium). Morfológická charakteristika MM bola rozpoznaná koncom 19. storočia a v prvej polovici 20. storočia zavedením svetelného mikroskopu a novými poznatkami v oblasti diagnostiky malígnych lymfómov^(1,2). (**tabuľka 2**)

TABUĽKA 2. Histrické medzníky v diagnóze (1844 – 1982)

| |
|--|
| 1844 – 1850: klinické údaje (hustý moč – BENCE JONES) |
| 1873: Názov multiple myeloma (RUSTIZKY) |
| 1889: Popis ochorenia (KAHLER) |
| 1890: Mikroskopický popis plazmatickej bunky |
| 1903: Rtg. nález osteolytických ložísk |
| 1930: Zdokonalenie morfológie aspirátov z kostnej drene |
| 1939: Elektroforetický záznam „peaku“ v sére a v moči |
| 1953: Zavedenie imunoelektroforézy |
| 1956: Identifikácia štruktúry B-J proteínu a MlgG |
| 1961: Identifikácia IgM makroglobulínu |
| 1982: Histomorfologická klasifikácia (BARTL) |

Klinický obraz a diagnostika mnohopočetného myelómu

Charakteristikou tohto ochorenia je veľká pestrosť a variabilita v klinickom priebehu a prejavoch orgánového poškodenia, v citlivosti na lieky a v prognóze prežitia. Pretože plazmocyty majú nízku mitotickú aktivitu, expanzia procesu môže prebiehať **latentne**.

Asymptomatický (smoldering) MM

je nádorové množenie atypických plazmatických (myelómových) buniek vytvárajúce sa viac rokov, dominantne v kostnej dreni a v kostiach (zriedka aj v iných orgánoch). V prvých rokoch (1 a viac) sa neprejavuje klinickými príznakmi. (*tabuľka 3*)

Symptomatický MM

sa prejavuje klinickými príznakmi (slabosť, bolesti v kostiach, anémia, **obličkové komplikácie z hromadenia paraproteínov, vápnika v sére, deštrukcie stavcov chrbtice osteolytickými ložiskami, patologickými fraktúrami, neuropatie, parézy a ďalšie**) s terminálnym priebehom. Klinické príznaky sa označujú skratkou CRAB (hyperkalciémia, renálna dysfunkcia, anémia, bone disease). (*tabuľka 4*)

TABUĽKA 3. Asymptomatický (latentný) mnohopočetný myelóm (smoldering myelóm)

| |
|--|
| Paraproteín v sére ≥ 30 g/l (zvýšenie ľahkých reťazcov v moči ≥ 1 g/24 h a/alebo V kostnej dreni zvýšené atypické plazmatické bunky $\geq 10\%$ a paraproteín iba mierne zvýšený (± 30 g/l) Žiadne orgánové ani klinické príznaky |
|--|

TABUĽKA 4. Symptomatiký mnohopočtený myelóm

| |
|---|
| MlgG (MlgA) proteín v sére > 30 g/l, zvýšený ľahký reťazec kapa, resp. lambda v sére a/ alebo v moči |
| Plazmocytový klon dokázaný cytologickým, resp. histologickým vyšetrením a pozitívnym imunofenotypom (dokázateľným prietokovou cytometriou) |
| Prítomné klinické príznaky a/alebo znaky orgánového poškodenia (CRAB – ↑ vápnik, ↑ renálna porucha, anémia, bone disease (osteolytické ložiská v kostiach, fraktúry, osteoporóza) |
| U niektorých pacientov nie sú výrazné klinické príznaky, ale sa zistia orgánové poruchy (najmä kostné, obličkové) |

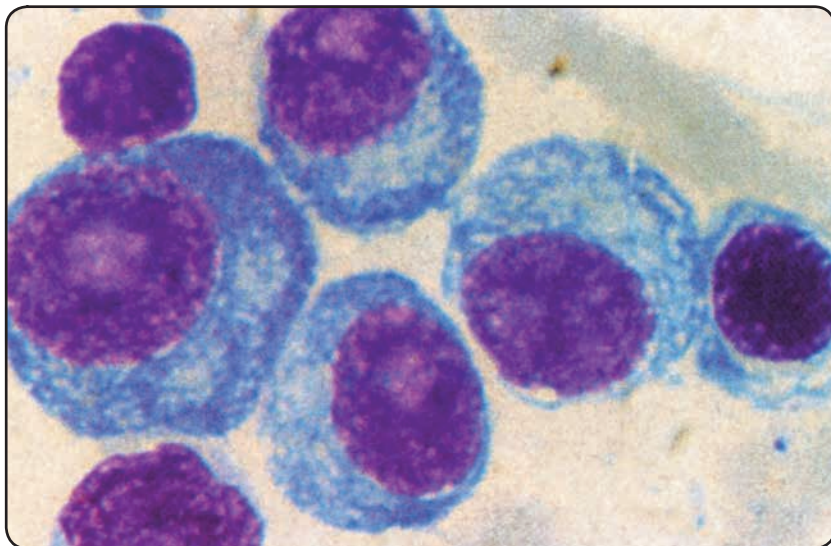
Pre klinickú diagnózu MM sú najdôležitejšie:

poruchy v sekrécii sérových bielkovín s ich nadprodukciou a abnormalitami v chemickej štruktúre (**tabuľka 5**), **infiltrácia kostnej drene** atypickými plazmocytmi (myelómovými bunkami) s asynchróniou dozrievania medzi jadrom a cytoplazmou, (**obrázok 7-10**) **poruchy v metabolizme kostí** s ich deštrukciou (**obrázok 11**) **hematologické následky** nádorového procesu (anémia, trombocytopenia, poruchy hemostázy, neutropénia a lymfocytopenia s imunodeficitom zapríčiňujúcim infekčné komplikácie súvisiace aj s protinádorovou liečbou^(3,4,5,6,7).

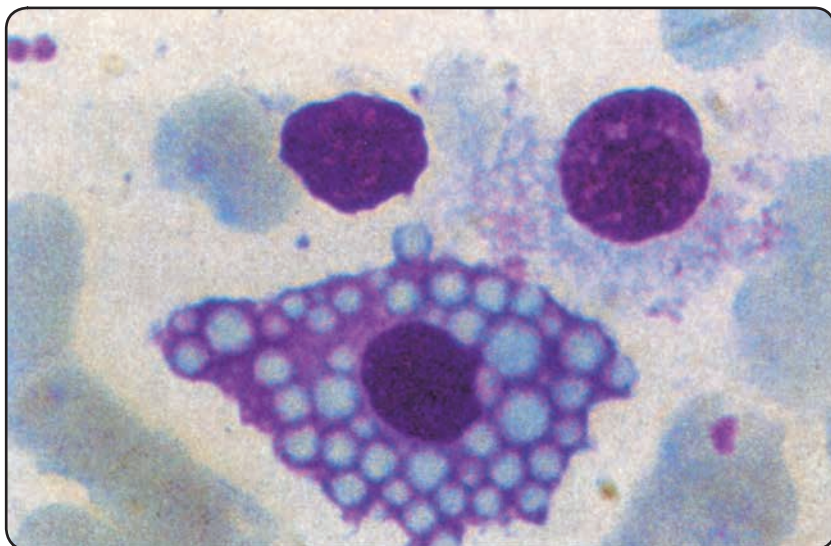
TABUĽKA 5. STAGING mnohopočteného myelómu (podľa Durieho a Salmona, 1975)

| |
|--|
| I. štádium |
| 1. Hb v norme (> 100 g/l, normálny sérový vápnik < 2,75 mmol/l rtg. kostí negat. (chýbajú osteolytické zmeny, resp. maximálne 1 ložisko, prípustná osteoporóza) |
| 2. M proteín v sére: IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l v moči odpad jedného z ľahkých reťazcov < 4 g/24 hod. |
| III . štádium |
| 1. Hb < 85 g/l |
| 2. M proteín v sére: IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l M proteín v moči > 12 g/24 hod. zvýšený vápnik v sére > 2,75 mmol/l dokázané početné osteolytické zmeny (najmä v lebke ako okružle ložiská bez osteoidného lemu, ako majú metastázy, prípadne aj patologické fraktúry), ale aj osteoporóza je diagnostický znak |
| II. intermediárne štádium: |
| V II. štádiu sa vyskytuje viac príznakov ako v I. a menej príznakov ako v III. štádiu. Subklasifikácia pre všetky štádiá: podtyp A = kreatinín a zvyškový dusík v norme B = kreatinín a zvyškový dusík zvýšené |

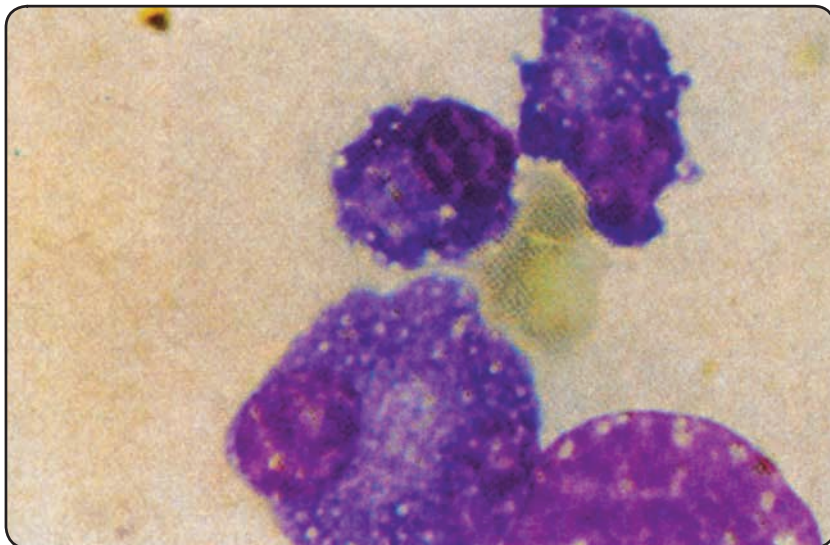
OBRÁZOK 7. Skupina asynchrónnych foriem myelómových buniek s bohatou cytoplazmou, ktoré majú znaky nezrelosti s prítomnosťou veľkých nukleolov $> 2 \mu\text{m}$ v jadre



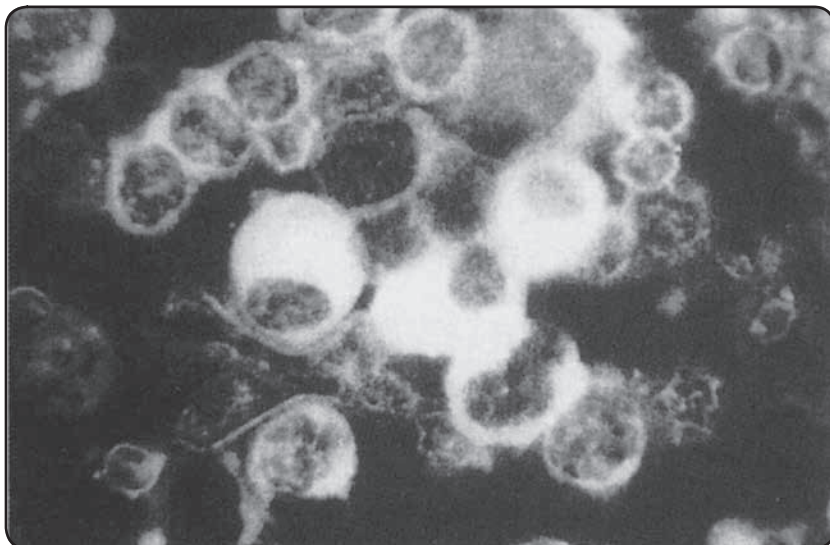
OBRÁZOK 8. Hroznovitá myelómová bunka (grape cell) má v cytoplazme nahromadené kvapôčky imunoglobínu (paraproteínu)



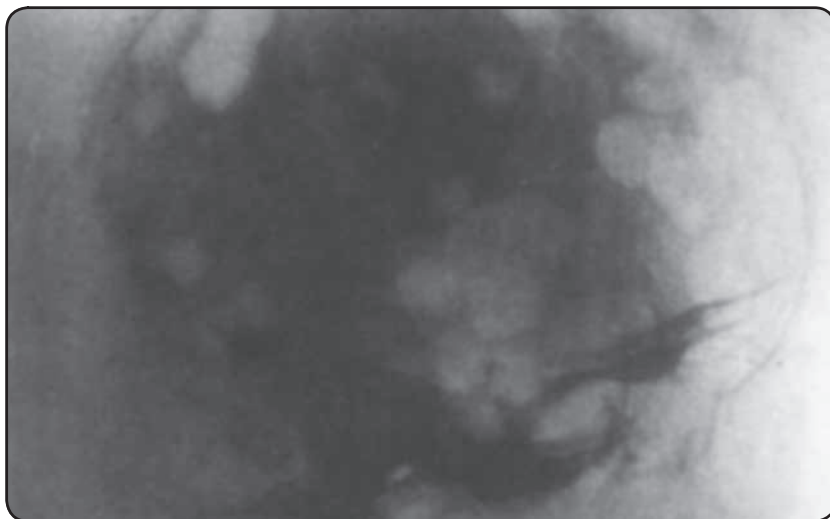
OBRÁZOK 9. Kvapôčky glykoproteínov nazývané Russelove telieska



OBRÁZOK 10. Myelómová bunka znázornená imunofluorescenčnou technikou



OBRÁZOK 11. Početné osteolytické ložiská v lebke pri pokročilom mnohopočetnom myelóme

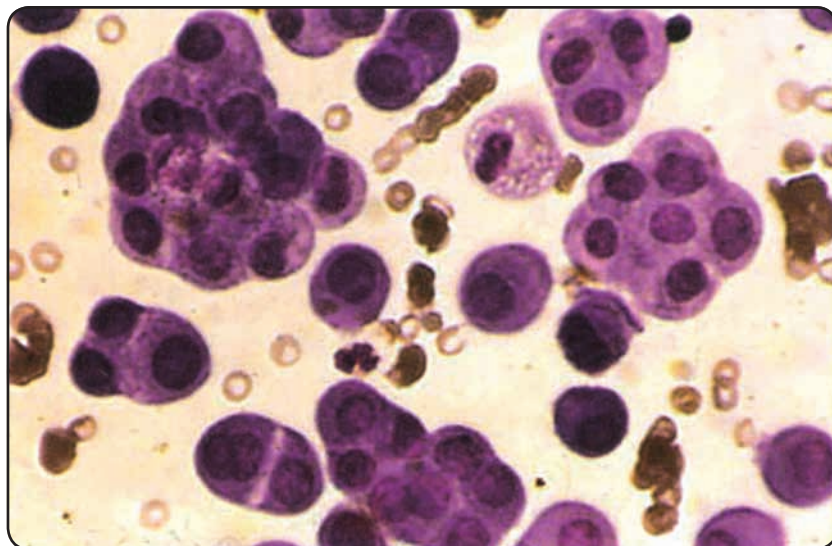


Keď myelómové (plazmocytómové) **bunky** začnú nekontrolovateľne rásť iba na **jednom mieste, môžu vytvoriť lokálny nádor, nazvaný plazmocytóm**. Tieto nádory sa zvyčajne vyvinú v kosti, výnimočne však aj v iných tkanivách. Ak sa vytvorí iba jeden nádor, nazývame ho **solitárny plazmocytóm**. (**obrázok 12** znázorňuje infiltráciu perikardu – osrdečníka. Perikardiálny výpotok u pacientky, ktorá prežíva 20 rokov)

Pri **mnohopočetnom myelóme** sa nádorové množenie odohráva v kostnej dreni a môže dôjsť k vytláčaniu a poklesu zdravých krvotvorných buniek prebujenými plazmatickými bunkami. Nedostatok červených krviniek sa volá **anémia**. Ľudia trpiaci anémiou sú bledí, slabí a unavení. Mnohopočetný myelóm tiež často spôsobuje zníženie hodnoty krvných doštičiek – **trombocytopeniu**, ktorá vyvoláva zvýšenú krvácavosť a tvorbu modrín. Pacient s mnohopočetným myelómom má po liečbe **leukopéniu (častejšie neutropéniu)** – nedostatok zdravých bielych krviniek (podskupiny neutrofilných leukocytov). Prejavuje sa zníženou schopnosťou organizmu brániť sa proti bakteriálnym infekciám. Pokles **lymfocytov, plazmocytov, monocytov (z ktorých sa v tkanivách tvoria makrofágy)**, zapríčiňuje poruchy širokej skupiny humorálnej imunity.

Myelóm nezriedka zasiahne aj bunky, ktoré zabezpečujú **pevnosť kostí**. Aby kosti zostali pevné, sú neustále prestavované. Zdravie a silu kostí udržiavajú

OBRAZOK 12. Zhluky atypických plazmocytov v perikardiálnom výpotku

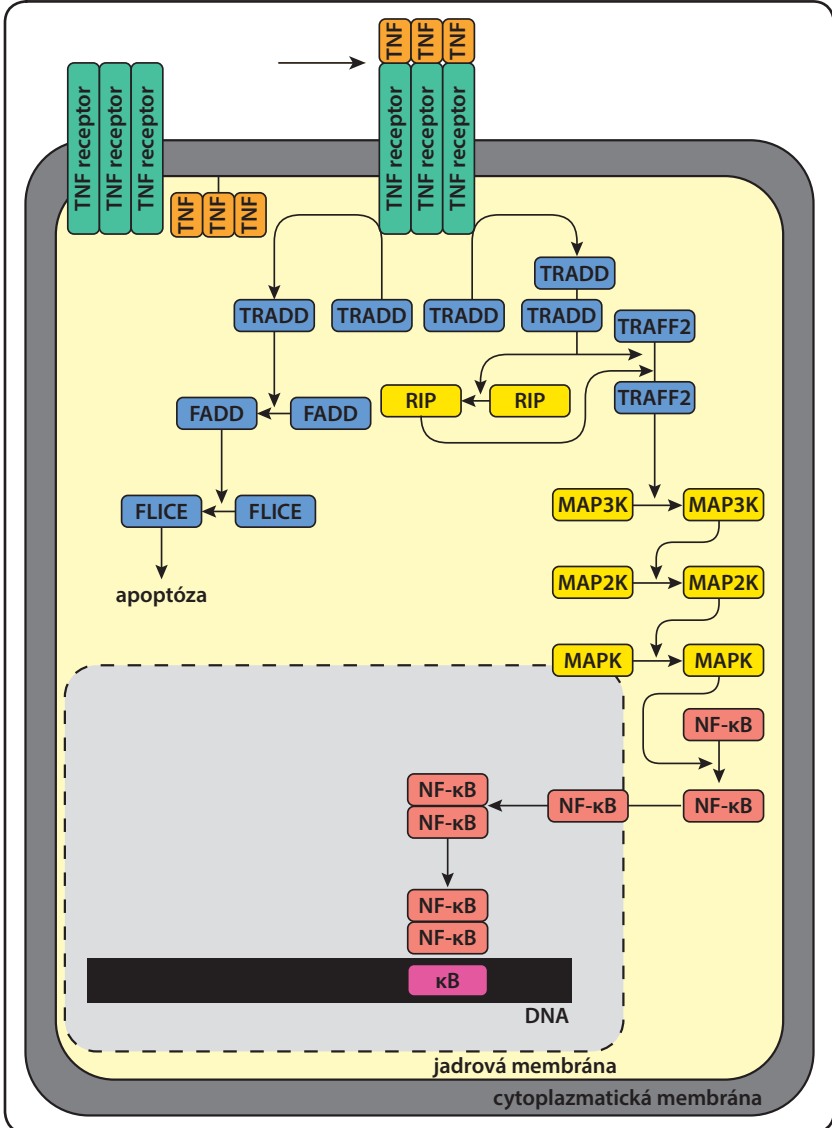


v zdravom organizme dva typy buniek. Bunky, ktoré vytvárajú novú kosť, sa volajú **osteoblasty**. Bunky, ktoré odstraňujú starú kosť, sa nazývajú **osteoklasty**.

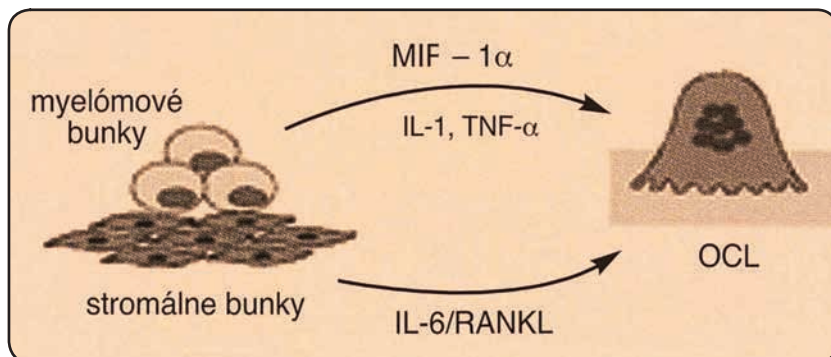
Kostná dreň je miesto, kde nastáva kontakt nádorových plazmocytov so stromálnymi bunkami, ktoré vystielajú kostné priehradky. Okrem osteoblastov a osteoklastov sa nachádzajú v kostnej dreni **makrofágy** (transformované monocyty vycestované z krvi), ktoré zachytávajú cudzorodé bielkoviny (antigény) z vonkajšieho prostredia a medzibunkovým kontaktom v kostnej dreni vyvolávajú reakcie spolu s inými bunkami (výstelkové bunky ciev – **endotelové** a ďalšie – tukové, retikulárne, dendritické bunky). Tie secernujú bunkové hormóny – **cytokíny**.

Makrofágy po nádorovej stimulácii myelómovými bunkami produkujú cytokín – **TNF** (tumor nekrotizujúci faktor) (**obrázok 13a**). V súčasnosti vieme, že existuje viac ako 20 rôznych faktorov tzv. rodiny TNF. Pre deštrukciu kostí je potrebná aktivácia receptora TNF – tzv. nukleárneho faktora (NFkB), ktorý u zdravých je blokovaný bielkovinou tvorenou v osteoblastoch – osteoprotegerín. Pri MM je aktívny TNF zvýšený, osteoprotegerín je znížený. Keďže osteoblasty nedostanú signál, aby založili novú kosť, stará kosť je rozrušená bez nahradenia novou. Kosti sú preto slabé a ľahko sa zlomia. Pre pacientov s myelómom sú práve zlomeniny kostí veľkým problémom. Zvýšená lámavosť kostí nezriedka vedie k vyšším hodnotám kalcia v krvi. (**obrázok 13b**)

OBRÁZOK 13a. Schéma transmembránových receptorov pre TNF (p 55 kD, p 75 kD), ktoré prinášajú antigénové stimulácie do jadra pre apoptózu bunky alebo pre aktiváciu transkripčných faktorov NF- κ B do DNA, ktoré zapríčínajú zhubnú premenu bunky a aktiváciu osteoblastov (Higashi, 1998)



OBRÁZOK 13b. Schéma znázorňuje interakcie myelómových a stromálnych buniek a komplex cytokínov aktivujúcich osteoklasty v kostiach



Abnormálne plazmatické bunky nechránia telo pred **infekciami**. Ako už bolo spomenuté, zdravé plazmatické bunky vytvárajú protilátky, ktoré napádajú mikróby. Napríklad, keď dostanete zápal pľúc, zdravé plazmatické bunky začnú produkovať protilátky napádajúce konkrétnu baktériu spôsobujúcu túto chorobu. Pri MM sa tvorí iba jeden druh protilátok. Protilátka produkovaná myelómovými bunkami nevie bojovať s infekciou, nastáva **imunodeficiencia**.

Pri MM je charakteristické, že sa rozmnožuje iba jedna trieda protilátok **tzv. monoklonálny Ig (MIg)**. Nádorová transformácia MM postihne iba jednu populáciu buniek (jeden klon) produkujúcich Ig.

Vo fyziologických podmienkach plazmatické bunky secernujú na antigénové stimulácie **polyklonálne Ig**, ktoré zabezpečujú účinnú obranu.

U zdravých päť rôznych tried Ig tvoria polypeptidy, tzv. ťažké reťazce IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Molekulová hmotnosť ťažkých reťazcov je 50- až 70 kilodaltonov a dvojaké typy ľahkých reťazcov kapa (κ) alebo lambda (λ), molekulová hmotnosť je 23 kilodaltonov. Jedna molekula Ig je tvorená dvoma rovnakými ťažkými reťazcami Ig a dvoma ľahkými reťazcami (kapa alebo lambda). Tvorba protilátok je u zdravých prejavom humorálnej imunity, ich špecificita súvisí so špecificitou antigénov (vírusových, bakteriálnych, chemických, fyzikálnych alebo nádorových), na ktoré reagujú.

Podľa Waldenströma (1940) je štruktúra Ig natoľko adaptabilná, že reaguje na milióny rôznorodých antigénov⁽³⁾.

Monoklonálny imunoglobulín (MIg) (v literatúre pod názvom monoklonový Ig), nazývaný tiež **paraproteín**, je tvorený **jedným klonom lymfocytov pre**

ťažké reťazce a jedným klonom pre ľahký reťazec kappa (κ) alebo lambda (λ). Táto zmena sa uskutočňuje na úrovni pre-B-lymfocytov v lymfatických uzlinách v štádiu, keď dochádza k preskupeniu génov pre ťažké a ľahké reťazce.

Pri primárnych monoklonálnych gamapatiách (MG) (názov znamená, že poruchy sa týkajú jednej gamaglobulínovej frakcie proteínov) sa zisťuje autonómna proliferácia plazmatických buniek a ich B-lymfocytových prekurzorov so sekréciou Ig bez známej príčiny. (*tabuľka 6*)

Pri sekundárnych MG sa dokáže súvislosť s iným ochorením (infekčné, autoimunitné, metabolické a toxické).

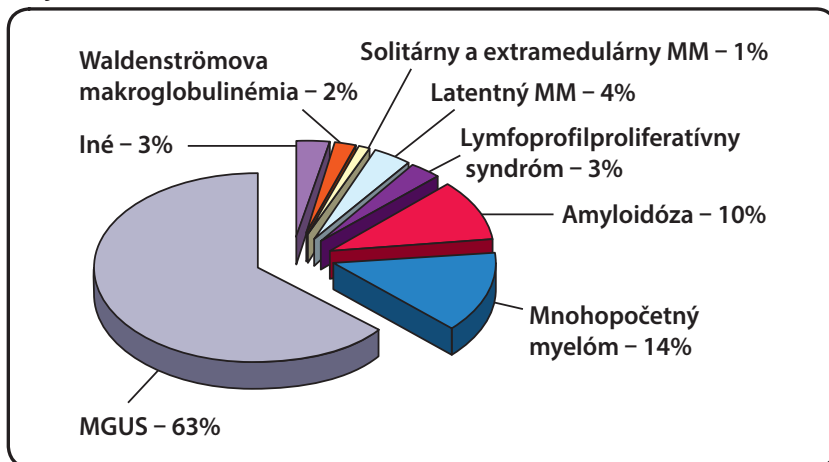
Pre diagnózu MM je charakteristické, že sa tvorí v nadbytku Mlg triedy IgG, IgA, iné sú zriedkavé.

TABUĽKA 6. Choroby spojené s výskytom paraproteínu

| Primárne |
|--|
| Monoklonálna (monoklonová) gamapatia nejasného významu (MGUS) Waldenströmova makroglobulinémia (WM) Mnohopočetný myelóm (MM) Varianty MM: <ul style="list-style-type: none"> • Smoldering (asymptomatický) MM • Plazmocelulárna leukémia (primárna, sekundárna) • Nesekrečný myelóm • Osteosklerotický myelóm a syndróm POEMS • Solitárny plazmocytóm: <ul style="list-style-type: none"> – kostný – primárny extramedulárny (SEP) Choroba ťažkých reťazcov Choroba ľahkých reťazcov Systémová amyloidóza |
| Sekundárne |
| Syndróm chladových aglutinínov (po vírusových infekciách) Tranzientné pozápalové, po transplantáciách krvotvorných buniek Imunodeficitné stavy T-lymfocytov |
| Vrodené |
| Syndróm primárnej IgM hyperimmunoglobulinémie Vrodené imunodeficitné poruchy |

Monoklonálna gamapatia triedy IgM sa vyskytuje aj pri iných lymfoproliferatívnych chorobách (Waldenströмова makroglobulinémia, malígne lymfómy, amyloidóza)^(8,9,10,11). (obrázok 14)

Obrázok 14. Frekvencia výskytu monoklonovej gamapatie v súbore 1149 chorých (Kyle et. al. 2002)



Monoklonálna gamapatia nejasného významu

Pri monoklonálnej gamapatii nejasného významu (MGUS) produkujú abnormálne plazmatické bunky zvýšené množstvo monoklonálneho proteínu. Tieto plazmatické bunky sa však nezoskupujú do nádoru alebo masy a nespôsobujú ani iné ťažkosti typické pre mnohopočetný myelóm. MGUS zvyčajne neovplyvňuje zdravotný stav a môže sa zistiť asi u 2-3 % ľudí. Vo veku nad 70 rokov sa môžu hodnoty zvýšiť asi u 5-7 % obyvateľov (**tabuľka 7**). Neprejavuje sa teda zmenami funkcie kostí, vysokými hodnotami kalcia, poruchami obličiek ani nízkym počtom krviniek. Najčastejšie býva diagnostikovaná iba na základe vysokých hodnôt proteínov, zistených pri rutinnom vyšetrení krvi. Aj pri MGUS môže byť hodnota plazmatických buniek zvýšená, ale nepredstavuje viac ako 10 % buniek v kostnej dreni.

Postupom času sa u pacientov s MGUS môže vyvinúť mnohopočetný myelóm, lymfóm alebo choroba súvisiaca s ukladaním nerozpustnej bielkoviny, nazvaná **amyloidóza**. Stane sa tak približne v 1 % prípadov MGUS ročne. Riziko je vyššie u ľudí s vysokými hodnotami Mlg (nad 30 g/l). Pacienti s MGUS nepotrebnú liečbu, musia však byť starostlivo sledovaní pre riziko, že z MGUS sa vyvinie choroba, ktorá si liečbu vyžaduje, napríklad mnohopočetný myelóm.

V súčasnosti prebieha výskum génov plazmatických buniek pacientov s MM a zdravých nositeľov paraproteínov (MGUS). Vedci zistili, že genetický profil týchto plazmatických buniek sa ponáša viac na myelómové bunky ako na zdravé plazmatické bunky. Mohlo by to znamenať, že tieto bunky sú v skutočnosti malígne, ale pomaly rastúce niekoľko rokov. Pretože však pacienti s MGUS sú vo všeobecnosti starší, nemusia žiť dostatočne dlho na prechod MGUS do myelómu.

TABUĽKA 7. Monoklonálna (monoklonová) gamapatia (MGUS)

| |
|---|
| Zvýšený Mlg (IgG, IgA) > 20 g/l (20 – 30 g/l) |
| Normálny počet plazmatických buniek < 10 % |
| Bez klinických príznakov |

Solitárne plazmocytómy

Solitárne plazmocytómy sú dôsledkom abnormálneho rastu plazmatických buniek. Na rozdiel od mnohopočetného myelómu charakterizovaného množstvom myelómových ložísk pri solitárnom plazmocytóme sa – ako názov napovedá – vyskytuje iba jeden nádor.

Solitárny plazmocytóm sa najčastejšie vyvinie v kosti a ide o tzv. **solitárny plazmocytóm kosti**. Ak sa plazmocytóm vytvorí v inom tkanive (pľúca, prínosové dutiny, hrdlo, perikard alebo iné orgány), hovoríme o **extramedulárnom (extraoseálnom) plazmocytóme**.

Solitárne plazmocytómy sa najčastejšie liečia rádioterapiou, niekedy je potrebná aj operácia. Ak nie sú nájdené ďalšie ložiská, pacienti vyhládajú sú zvyčajne výborné. Keďže však u cca 1-2% pacientov so solitárnym plazmocytómom sa môže vyvinúť mnohopočetný myelóm, musia byť títo pacienti sústavne sledovaní, aby bolo možné včas zachytiť príznaky šírenia ochorenia.

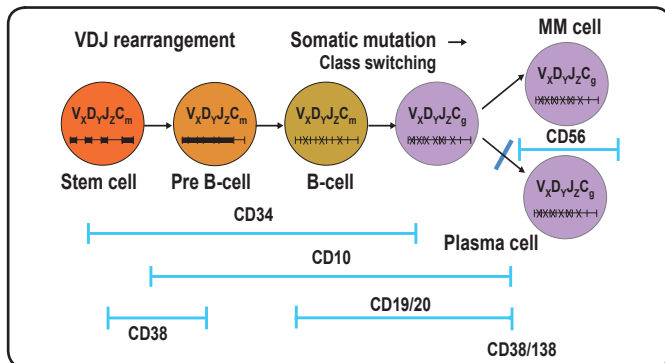
Diagnostika MM

zahŕňa štandardné testy (krvný obraz s anémiou, vysoká sedimentácia erytrocytov pri zvýšení bielkovín v sére, vysoké hodnoty Ig, dokázaný Mlg, proteinúria, dokázaný zvýšený odpad jedného ľahkého reťazca, na RTG snímkach kostí dokázaná osteoporóza, osteolytické ložisko alebo fraktúra, zvýšený kreatinín, vápnik a ďalšie).

Na potvrdenie a včasnú diagnózu MM sa vykonávajú **špeciálne vyšetrenia** (biopsia kostnej drene s kompletným imunohistologickým, cytogenetickým vyšetrením metódou FISH (fluorescence in situ hybridization) kultivácia buniek na analýzu génových abnormalít, dôkaz membránových receptorov buniek prietokovou cytometriou. (**obrázok 15**))

V zobrazovacej rtg. diagnostike sa používa tomografia skeletu doplnená o FDG-PET (fluorodeoxyglukóza – pozitívna emisná tomografia) metódu a nukleárnu magnetickú rezonanciu, event. ďalšie (histologické vyšetrenie ložiska).

Obrázok 15. Vývoj plazmatických buniek MM a dôkaz membránových receptorov prietokovou cytometriou (modré čiary)



Aké sú rizikové faktory mnohopočetného myelómu?

Rizikový faktor je pomenovaním pre dispozíciu človeka na vznik určitej formy nádoru (čo zvyšuje šancu, že dostane rakovinu). Rozličné druhy rakoviny majú rozličné rizikové faktory. Napríklad vystavovanie kože silnému slnečnému žiareniu je rizikovým faktorom rakoviny kože. Fajčenie je rizikovým faktorom rakoviny pľúc a mnohých iných druhov rakoviny. Rizikové faktory nám však nepovedia všetko. Aj ľudia bez rizikových faktorov môžu ochorieť. Na druhej strane ani súčasný výskyt viacerých rizikových faktorov neznamena, že človek určite dostane rakovinu.

Vedci určili niekoľko rizikových faktorov zvyšujúcich pravdepodobnosť vzniku mnohopočetného myelómu.

Vek

Výskyt mnohopočetného myelómu rastie s vekom. Menej ako 1% pacientov ho má diagnostikovaný vo veku nižšom ako 35 rokov. Väčšina ľudí, ktorým je táto choroba diagnostikovaná, má 65 a viac rokov (pokles imunity).

Pohlavie

Myelóm sa o niečo častejšie vyskytuje u mužov ako u žien.

Rasa a sociálne podmienky

Výskyt myelómu u černošskej populácie je dvojnásobný v porovnaní s beloškou populáciou. Príčina nie je známa. **Časté infekcie, nevyhovujúce sociálne podmienky, nedostatočná výživa sú však dokázanými epigenetickými príčinami, ktoré sú rizikom funkčných génových porúch.**

Rodinná anamnéza

Zdá sa, že mnohopočetný myelóm sa v niektorých rodinách objavuje opakovane. Osoba, ktorej súrodenec alebo rodič mal mnohopočetný myelóm, má štvornásobne vyššie riziko, že ochorie tiež. Väčšina pacientov však nemá príbuzných, ktorí by trpeli mnohopočetným myelómom, táto štatistika sa preto týka iba obmedzeného počtu rodín.

Pracovné prostredie

Štúdie skúmajúce vplyv pracovného prostredia na vznik mnohopočetného myelómu (pesticídy, žiarenie, azbest) neobjavili významnú súvislosť týchto faktorov.

Obezita

Štúdia American Cancer Society (Americkéj spoločnosti pre boj s rakovinou) odhalila, že nadváha a obezita zvyšujú riziko mnohopočetného myelómu.

Iné ochorenia plazmatických buniek

U mnohých pacientov s monoklonálnou gamapatiou nejasného významu (MGUS) alebo so solitárnym plazmocytómom sa napokon vyvinie mnohopočetný myelóm.

Príčiny vzniku MM

Podľa WHO (2008) naše zdravie závisí asi v 50% od spôsobu života jednotlivca, v 20% od genetickej predispozície, v 20% od faktorov životného prostredia a iba v 10% od štandardu zdravotnej starostlivosti.

Ak si tieto konštatovania premietneme do koncepcie etiopatogenézy mnohopočetného myelómu, zistujeme, že na **vzniku ochorenia sa zúčastňuje komplex genetických a epigenetických faktorov.**

Vieme, čo spôsobuje mnohopočetný myelóm?

Zavedením metód molekulovej genetiky (cytogenetické, dôkaz sekven-
cie nukleotidov, génová expresia, polymorfizmus génov) **nastal veľký pokrok
v pochopení zmien v dedičnosti tohto ochorenia. Mapovanie génových po-
rúch ukázalo na spoluúčasť stoviek génových abnormalít, dokonca sú do-
kázané génové a chromozómové abnormality aj pri MGUS.**

Komplexná liečba mnohopočetného myelómu

Pri začatí liečby rozhoduje niekoľko faktorov:

1. Predovšetkým klinický stav pacienta. Pri onkologických ochoreniach je **prvoradou zásadou Noli nocere!**
2. Druhou požiadavkou je, aby sa liečba začala **ihneď po stanovení aktívneho štádia symptomatického myelómu (I. B, II. A, B podľa DS)**.
3. **Liečebná stratégia** vyžaduje, aby bola **liečba komplexná, racionálna** (podľa overených liečebných protokolov) a **individuálne kombinovaná** podľa štádia procesu, jeho biologickej aktivity (diferencovanosť klonov, cytogenetický obraz) a podľa **prognostických kritérií**. Pozostáva zo **špecifickej a podpornej liečby**^(7,12,13).

Komplexná liečba mnohopočetného myelómu zahŕňa:

- Chemoterapiu a lieky potrebné v rámci protinádorovej liečby
- Bisfosfonáty a ďalšie podporné lieky
- Ožarovanie
- Chirurgický zákrok
- Biologickú liečbu
- Transplantáciu kmeňových krvotvorných buniek
- Plazmaferézu
- Integratívnu (komplementárnu, doplnkovú) liečbu

V porovnaní s výsledkami liečby v dvoch posledných dekádach minulého storočia nastal zásadný obrat v liečebných možnostiach zavedením **autotransplantácie hemopoetických buniek kostnej drene** a použitím **nových účinných liekov (bortezomib, talidomid, lenalidomid a ďalších)**.

Chemoterapia v liečbe mnohopočetného myelómu a „Nové lieky“

Indukčná liečba

V súčasnosti sa v dôsledku zaužívaní účinných liekov (talidomid, bortezomib, lenalidomid) zásadne zmenili liečebné postupy.

Pri stratifikácii liečebného postupu sa rozhoduje podľa veku, štádia, komorbidity a performance stavu, či sa pacient zaradí do skupiny s intenzívnou (high risk) alebo s menej intenzívnou liečbou.

V liečbe mnohopočetného myelómu sa používa mnoho typov liekov. Tradičné lieky (alkylačné látky) sa používajú v kombinácii s novšími, účinnejšími – pri intenzívnej liečbe podľa známych protokolov. Protokolovú liečbu indukujú špecialisti v centrách pre liečbu onkohematologických ochorení.

Tradičná (konvenčná) chemoterapia

Chemoterapeutiká nasadzované do boja s mnohopočetným myelómom sú najmä¹:

- **Melfalan (Alkeran),**
- **Vinkristín (Oncovin®)**
- **Cyklofosfamid (Cytosan, Endoxan®)**
- **Etopozid (VP-16®)**
- **Doxorubicín (Adriamycin®)**
- **Lipozomálny doxorubicín (Doxil®)**
- **Bendamustin (Treanda®) (tabuľka 8)**

Kombinácie týchto liekov sú oveľa účinnejšie ako akýkoľvek samostatne podávaný liek. Často sa podávajú spoločne s inými typmi liekov (kortikosteroidy alebo imunomodulačné lieky).

TABUĽKA 8. Historické medzníky v liečbe MM

| |
|---|
| 1962: Zavedenie melfalanu |
| 1964: Cyklofosamid |
| 1967: Kortikosteroidy |
| 1969: Kombinácia MP (melfalan, prednizón) |
| 1975: Durieho-Salmonov staging |
| 1976: Prvé klinické štúdie s kombinovanou chemoterapiou |
| 1982: Prvá transplantácia kostnej drene u dvojčat |
| 1983: Vysoké dávky melfalanu |
| 1984: Prvá alogénna TKD,VAD |
| 1985: Interferón-alfa-2 |
| 1986: High-dose dexametazón (HDT) + antológna transplantácia kmeňových buniek (ACST) |
| 1996: Bisfosfonáty |
| 1999: Talidomid, alogénne minitransplantácie |
| 2000: Bortezomib, lenalidomid a ďalšie IMIDY, analógy adriamycínu, antiangiogénne a ďalšie |
| 2001: Nový klasifikačný systém |
| 2004: Medzinárodný staging systém |

Nežiaduce účinky chemoterapie

Chemoterapia navodí apoptózu a rozpad nádorových buniek, no súčasne poškodzuje zdravé bunky. Zmierneniu a potlačeniu nežiaducich účinkov chemoterapie sa venuje veľká pozornosť. Nežiaduce účinky závisia od druhu a dávky liekov a dĺžky obdobia, v ktorom sú podávané. Častými nežiaducimi účinkami chemoterapie sú:

- Vypadávanie vlasov
- Zápaly v ústach
- Strata chuti do jedla
- Nevoľnosť a vracanie
- Nízky počet krviniek

Nízke hodnoty krviniek môžu spôsobiť:

- Zníženú odolnosť proti infekciám (nízka hodnota bielych krviniek)
- Zvýšenú krvácanosť a tvorbu modrín (nízka hodnota krvných doštičiek)
- Únavu a anémiu (nízka hodnota červených krviniek)
- Väčšina nežiaducich účinkov je dočasná a po skončení liečby odznie.

Niektoré chemoterapeutiká môžu trvalo poškodiť určité orgány ako napríklad srdce alebo pečeň. Prípadné riziko týchto liekov sa vždy starostlivo zvažuje vo vzťahu k očakávanému prínosu liečby a funkčnosť ohrozených orgánov je počas terapie starostlivo monitorovaná. Ak sa vyskytne závažné poškodenie, je liek, ktorý ho spôsobil vysadený a nahradený iným liekom.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy sú dôležitou súčasťou liečby mnohopočetného myelómu. Možno ich užívať samostatne alebo v kombinácii. Kortikosteroidy tiež pomáhajú zmiernovať nevoľnosť a vracanie spôsobené chemoterapiou. Nežiaducimi účinkami týchto liekov sú zvýšená hladina cukru v krvi, nárast chuti do jedla, obezita, osteoporóza a ťažkosti so spánkom. Pri dlhodobom používaní kortikosteroidy potláčajú imunitný systém, čo vedie k zvýšenému riziku závažných infekcií. Väčšina nežiaducich účinkov vymizne po vysadení liečby. Najčastejšie používanými kortikosteroidmi pri liečbe myelómu sú dexametazón a prednizón.

Nové protinádorové (imunomodulačné) lieky

Spôsob, akým imunomodulačné lieky pôsobia na imunitný systém, úplne nepoznáme (zvýšený rozpad buniek – apoptóza, zabrzdenie tvorby a šírenia ciev v nádore – antiangiogémy, blokáda tvorby cytokínov). **Na liečbu mnohopočetného myelómu sa používajú tri druhy tzv. imunomodulačných liekov (IMiD).** Najstarším z nich je **talidomid**, spôsobujúci vážne poškodenie plodu počas tehotenstva. Keďže aj ostatné imunomodulačné lieky sú príbuzné talidomidu, je s nimi spätá obava z možných nežiaducich vplyvov na plod. Práve to je dôvod, prečo môžu byť tieto lieky predpísané až po veľmi dôkladnom zvážení.

Talidomid (Thalomid®) bol prvýkrát použitý pred niekoľkými desiatkami rokov ako sedatívum na liečbu nevoľností tehotných žien. Po tom, čo sa zistilo, že spôsobuje poškodenie plodu, bol stiahnutý z trhu. Neskôr sa stal opäť dostupným ako liek na mnohopočetný myelómu u starých. Patrí do skupiny imunomodulátorov, má inhibičný účinok na angiogézu, ale zároveň zvyšuje apoptózu nádorových buniek. Môže sa kombinovať s melfalanom, dexametazónom a novými liekmi (lenalidomid, bortezomib, carfilzomib) a výhodou je, že nie je nefrotoxický.

Nežiaduce účinky talidomidu zahŕňajú ospalosť, únavu, obstipáciu a neuropatiu. Neuropatia (dráždenie nervov - mravenčenie, pálenie, bolesti) môže byť veľmi závažná a nemusí vždy odznieť po vysadení lieku. Talidomid tiež zvyšuje riziko trombóz a trombembolických komplikácií.

Lenalidomid (Revlimid®) je analóg podobný talidomidu. Výborne účinkuje v liečbe mnohopočetného myelómu. Najčastejšími nežiaducimi účinkami lenalidomidu sú trombocytopenia a neutropénia. Trombogénne riziko nie je také vysoké ako pri talidomide, no nie je zanedbateľné. Nie je neurotoxický. Pri chronickom užívaní je komplikáciou hnačka v dôsledku malabsorpčného syndrómu. Zvýšený výskyt sekundárnych malignít pri dlhodobom užívaní upozorňuje na potrebu pravidelnej kontroly.

Pomalidomid (Pomalyst®) je taktiež analóg talidomidu a používa sa na liečbu refraktérneho mnohopočetného myelómu. Častými nežiaducimi účinkami sú anémia, neutropénia, trombózy. Riziko poškodenia nervov je nižšie ako pri ostatných imunomodulačných liekoch.

Proteazómové inhibítory

Proteazómové inhibítory zabraňujú komplexom bunkových enzýmov (proteázam 26 S, subjednotkám beta 5), ktoré sú zodpovedné za proteolýzu mitotických proteínov a za kontrolu delenia buniek. Zdá sa, že pôsobia viac na nádorové bunky ako na zdravé bunky, ich aktivita sa však nezaobíde bez nežiaducich účinkov.

Bortezomib (Velcade®) bol prvým schváleným liekom tohto typu. Často sa využíva v liečbe mnohopočetného myelómu. Obzvlášť účinný býva pri liečbe pacientov s poruchami obličiek, preto sa môže kombinovať s lenalidomidom a inými analógmi. Podáva sa zriedka intravenózne, častejšie subkutánne, raz alebo dvakrát týždenne.

Nežiaduce účinky zahŕňajú nevoľnosť a vracanie, únavu, hnačky, obstipácie, znížené hodnoty krviniek, horúčku a stratu chuti do jedla. Najčastejšie bývajú znížené hodnoty doštičiek (čo vedie ku krvácanosti a tvorbe modrín) a bielych krviniek (čo zvyšuje riziko vážnej infekcie).

Bortezomib môže tiež spôsobovať periférnu neuropatiu, ktorá prináša ťažkosti, ako je necitlivosť, brnenie či bolesť rúk a chodidiel. U niektorých pacientov sa počas užívania objaví pásový opar (herpes zoster). Ako prevenciu počas liečby bortezomibom možno nasadiť **antivirotiká (napr. acyklovir)**.

Carfilzomib (Kyprolis™) je novší proteazómový inhibítor pomerne nedávno schválený na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí už boli liečení bortezumibom a imunomodulačným liekom. Podáva sa intravenózne, často v 4-týždňových cykloch. Ako prevencia výskytu alergických reakcií, ktoré sa môžu pri infúzii vyskytnúť, sa počas prvého cyklu liečby pred každou dávkou carfilzomibu užíva dexametazón. Častými nežiaducimi účinkami sú únava, nevoľnosť a vracanie, hnačka, dýchavičnosť, horúčka, anémia, trombocytopenia.

U pacientov liečených týmto liekom sa však môžu objaviť aj závažnejšie nežiaduce účinky vrátane zápalu pľúc, problémov so srdcom a zlyhanie obličiek alebo pečene.

Medzi najnovšie proteazómové inhibítory sa zaraďujú **ixazomib, marizomib, oprazomib**, sú účinnejšie ako bortezumib, zatiaľ nie sú v klinickej praxi.

Lieky sa užívajú samostatne alebo v kombinácii. Často sa pritom kombinujú rozličné typy liekov. Napríklad:

- **Melfalan a prednizón (MP) s talidomidom alebo bortezumibom alebo bez nich**
- **Vinkristin, doxorubicín (Adriamycin) a dexametazón (tzv. VAD)**
- **Talidomid (alebo lenalidomid) a dexametazón (TD, LD)**
- **Bortezumib (Velcade®) a dexametazón (VD), s alebo bez doxorubicínu alebo talidomidu (VTD), lipozomálny doxorubicín, vinkristín, dexametazón**
- **Carfilzomib,**
- **Dexametazón, cyklofosfamid, etopozid a cisplatina (tzv. DCEP)**
- **Dexametazón, talidomid, cisplatina, doxorubicín, cyklofosfamid a etopozid (tzv. DT-PACE) s bortezumibom alebo bez neho.**

Voľba konkrétnych liekov a ich dávky závisia od mnohých faktorov vrátane štádia myelómu, veku pacienta a funkcie obličiek. Ak je plánovaná transplantácia kostnej drene, väčšina lekárov sa vyhýba pred transplantáciou použitiu liekov, ako je melfalan, ktorý môže poškodiť kostnú dreň a zapríčiniť rezistenciu na liek, ak sa podával dlhodobo v nízkych dávkach ako monoterapia.

Liečebná stratégia

MM je klonový, veľmi heterogénny proces s latenciou 1 a viac rokov. Indikáciou na začatie liečby je symptomatický MM ako pokračovanie expanzie

z MGUS a smoldering štádia. V symptomatickom štádiu má chorý klinické prejavy (slabosť, bolesti v chrbtici s polyradikulitídou, chudnutie, biochemické nálezy paraproteínu v krvi, v moči, kostné zmeny).

V štádiu aktívneho procesu s obrazom symptomatického MM sa začína indukčná liečba (prvej línie). Malígnu transformáciu, najmä rýchlosť odpovede na lieky a citlivosť na lieky, ovplyvňujú rôzne genetické a epigenetické faktory.

Tie zapríčiňujú aj veľkú heterogenitu myelómových klonov a variabilitu v citlivosti myelómových buniek na lieky. Všetky súčasné klasifikácie (cytogenetické, molekulovogenetické sledujúce génovú expresiu) sa zhodujú v tom, že sú pacienti s **vysokým, intermediárnym alebo nízkym rizikom priebehu ochorenia.** (*tabuľka 9, tabuľka 10*)

Podľa koncepcie subklonality procesu už na začiatku liečby tieto subklony sa vzájomne odlišujú rôznou odpoveďou na lieky. (*tabuľka 11*)

TABUĽKA 9. High-risk myelóm 25 %)

| |
|---|
| <p>FISH: delécia p53 (17p13.1) translokácia (4; 14) (FgFR3/IgH)* translokácia (14; 16) Cytogenetická delécia: monozómia 13 (13q14), Rb1/13q34 a nález HYPODIPLOÍDIE ($\pm 55\%$) index mitotickej aktivity (PCLI) PCLI $\geq 3\%$ (norma 1%)</p> |
|---|

TABUĽKA 10. Standard-risk myelóm (75 %) *

| |
|--|
| <p>Cytogenetický nález HYPERDIPLOÍDIE ($\pm 45\%$) FISH: translokácia (11; 14) (asi 20%) translokácia (6; 14) a molekulovogenetické nálezy (aktívacia onkogénov na kostnej dreni): 15% = zvýšený fibroblast growth faktor – FgFR3/MMSET, 5%; c-MAF, 2%; MAF-B, 1%; MAF-A, 15%; CYKLÍN D1, 1%; CYKLÍN D2, 3%; CYKLÍN D3, 3%; a ďalšie</p> |
|--|

* chorí s t(4; 14) a hodnotou $\beta 2M < 4 \text{ mg/l}$ a $Hb \geq 100 \text{ g/l}$ sa zaraďujú do skupiny s **INTERMEDIÁRNYM RIZIKOM**

TABUĽKA 11. Liečebná odpoveď

| |
|---|
| Kompletná remisia – (CR – Complete Response): |
| neprítomnosť paraproteínu (Mlg) v sére a v moči potvrdená imunofixačnou ELFO a metódou dôkazu voľných reťazcov, |
| v kostnej dreni plazmocytóza < 5 % |
| stabilné ložiská v kostiach (v sledovaní 6 týždňov až 3 mesiace a viac) |
| klinické zlepšenie |
| Čiastočná remisia – (PR – Partial Response) |
| > 50 % pokles paraproteínu v trvaní > 6 týždňov |
| > 50 % pokles plazmocytových buniek v kostnej dreni |
| > 90 % pokles paraproteínu v moči |
| Minimálna remisia – (MR – Minor Response) |
| 25 – 50 % pokles paraproteínu v trvaní > 6 týždňov |
| 25 – 50 % pokles plazmocytových buniek v kostnej dreni |
| stabilné kostné zmeny |
| v moči aspoň 50 % pokles paraproteínu |
| stabilný klinický stav |
| Stabilné ochorenie (SD) |
| ak klinická remisia trvá aspoň 12 týždňov, bez zlepšenia laboratórnych nálezov |
| Progresia – PD (Progressive Disease) |
| zhoršenie klinického stavu |
| vzostup paraproteínu v moči a v sére > 25 % |
| zvýšenie počtu plazmatických buniek v kostnej dreni |
| progresia kostných zmien |

Liečba rezistentných foriem

Ak vznikne rezistencia pri liečbe prvej línie, nemusí to znamenať, že pri relapse druhá a tretia línia tej istej liečby nebudú účinné, preto je potrebné skúsiť citlivosť aj použitých kombinácií.

Keďže kompletnú remisiu postupne nahradí relaps, liečbu doplnujeme **podpornou liečbou – autológou transplantáciou krvotvorných buniek (ATKB)**, umožňujúcou podanie intenzívnej chemoterapie. Na navodenie remisii je niekedy potrebných **niekoľko (5-7) reindukčných kombinácií cytostatík**.

Stratégia novozistených MM

S cieľom dosiahnuť dlhodobé prežitie sa snažíme pri prvolíniovej liečbe navodiť kompletnú remisiu na molekulovej, resp. fenotypovej úrovni (**tzv. multi agents sequential therapy targeting different clones**).

Postup:

1. **indukčná** liečba 2 – 6 líníí kombinovanej liečby,
2. **myeloablatívna** (1 alebo 2 ATKB),
3. **konsolidačná** (3-4 cykly kombinovanej liečby, podľa možnosti iných liekov ako pri indukčnej liečbe,
4. **udržiavacia** lenalidomidom alebo iným imunomodulátorom.

Žiaľ, u starých > 70 rokov (neliečime MM, ale pacienta) liečime bez ATKB a skúšame nové perorálne lieky.

Liečba refraktérnych pacientov

Cieľom terapeutov je dosiahnuť uvedenými kombináciami liekov kompletnú remisiu alebo aspoň dobrú parciálnu remisiu. Ak sa však v priebehu asi 2 mesiacov začnú prejavovať klinické **príznaky relapsu** (vzostup paraproteínu o ± 25 g/l, zvýšenie plazmocytovej nad $\pm 10\%$, resp. vzostup paraproteínu v moči (kapa alebo lambda nad 100 mg/l), je potrebné rozhodnúť sa u pacientov menej ako 65-ročných (a po tandeme ATKB), pre intenzívnu liečbu novými liekmi.

Vhodnejšie sú trojkombinácie ako dvojkombinácie (talidomid, lenalidomid, dexametazón alebo iné kombinácie s pomalidomidom, carfilzomibom, cyklofosfamidom. V chemoterapii sa snažíme byť intenzívni, ale voľba liečby závisí od veku a ďalších prognostických kritérií.

Bisfosfonáty v liečbe mnohopočetného myelómu a ďalšie podporné lieky

Štandardne používanými bisfosfonátmi pri mnohopočetnom myelóme sú pamidronát (**Aredia®**), kyselina zolendrónová (**Zometa®**, **Zomitex-Sandoz**) a ibandronát (**Bondronát**). Najdlhšie sa používa kyselina klodrónová (**Bonefos**). Výhodou je jej perorálna forma (na dlhodobé použitie, po docelení remisie).

Väčšina pacientov dostáva intravenózne bisfosfonáty zo začiatku raz mesačne, pri dobrých výsledkoch sa frekvencia dávky znižuje. Liečba bisfosfonátmi pomáha predchádzať patologickým fraktúram nielen pri mnohopočetnom myelóme, ale aj pri benígnych kostných zmenách napr. osteoporóza podľa známeho algoritmu podávania najviac 2 rokov a ďalej s prestávkami.

V zriedkavých prípadoch bisfosfonáty môžu zapríčiniť **osteonekrózu čeluste**. Pacient sa sťažuje na bolesť a lekár zistí, že časť čelustnej kosti odumrela. Tento stav môže vyústiť do otvorenej nehojacej sa rany. Môže tiež viesť k vypadaniu zubov v tejto oblasti. Odporúča sa preto kontrola chrupu ešte pred začatím liečby. Ak sa osteonekróza vyskytne, liečba bisfosfonátmi sa zastaví.

Jedným zo spôsobov, ako sa týmto ťažkostiam vyhnúť, je dodržiavať správnu dentálnu hygienu a pravidelne navštevovať zubára. Zubné výplne, čistenie koreňových kanálikov a aplikácia zubných koruniek by nemali mať vplyv na prepuknutie osteonekrózy.

Bisfosfonáty podľa súčasných štúdií nezabránia progresii MM aj keď sa podávajú pri smoldering MM. Zriedkavé sú aj obličkové komplikácie.

Rádioterapia mnohopočetného myelómu

Rádioterapia využíva ciele vysokenergetické röntgenové lúče alebo častice, ktoré prenikajú tkanivami tela a ničia rakovinové bunky. Radiácia môže byť použitá na liečbu ložísk v kostiach, ktoré nereagujú na chemoterapiu a spôsobujú bolesť. Je tiež najčastejšou liečbou solitárneho plazmocytómu.

Ak myelóm zapríčini osteoporózu, resp. infiltruje chrbticu, je riziko patologických fraktúr stavcov s následným kolapsom a paraparetickými komplikáciami.

Príznakmi infiltrácie chrbtice sú náhle zmeny v zmyslovom vnímaní (poruchy citlivosti, parestézie, náhla slabosť svalov nôh alebo náhle problémy s močením a pohybom čriev. Takéto príznaky si vyžadujú okamžitý zásah. Často je nevyhnutná promptná rádioterapia a/alebo operačný zákrok, kým nenastane paraplégia.

Operačné zákroky pri MM

Operácia sa niekedy využíva na odstránenie solitárnych plazmocytómových ložísk, zriedkavejšie sa používa pri liečbe mnohopočetného myelómu, keď dôjde k tzv. sekundárnemu extramedulárnemu šíreniu myelómových ložísk.

Ak kompresia miechy vyvoláva paralýzu, vážne ochabnutie svalov alebo stratu citlivosti, operácia môže byť nevyhnutná. Operačne možno stavce spevniť kovovými platničkami alebo vystúžami, čím možno predísť zlomeninám.

Biologická liečba mnohopočetného myelómu

Biologická liečba využíva proteíny a bunkové cytokíny – hormóny, ktoré sa bežne tvoria v tele, na boj s chorobami, dokonca aj s rakovinou.

Interferón je látka podobná hormónom, ktorú vylučujú niektoré biele krvinky a bunky kostnej drene. Keď je podávaný ako liek, dokáže spomaliť rast myelómových buniek. Interferón sa niekedy predpisuje pacientom v remisii po chemoterapii, pre predĺženie remisie. Liek má nežiaduce účinky podobné prejavom chrípky, napríklad únavu, horúčku. Niektorí pacienti ho preto zle znášajú. Môže predĺžiť remisiu asi v 10 – 20% chorých.

Erytropoetín (Procrit®) a darbepoetín (Aranesp®) sú lieky na liečbu anémie vyvolanej nízkym počtom červených krviniek, znižuje potrebu transfúzie u niektorých pacientov počas chemoterapie.

Monoklonálne protilátky a autovakcíny sa používajú pri refraktérnych myelómoch zatiaľ v rámci niektorých štúdií (**alemtuzumab – anti-CD20, protilátky anti-TNF, anti-RANK a ďalšie**).

Transplantácia kmeňových buniek v liečbe mnohopočetného myelómu

Transplantácia kmeňových buniek je štandardná liečba mnohopočetného myelómu u mladších pacientov (< 60 rokov) s inak dobrým zdravotným stavom. Na mnohých pracoviskách sa využíva aj u starších pacientov. Viaceré štúdie ukázali, že transplantácia predlžuje prežitie pacientov v porovnaní so štandardnou chemoterapiou.

Existujú dva typy transplantácie kmeňových buniek: autológna a alogénna, ktoré sa v súčasnosti prispôbujú pri refraktérnych myelómoch.

Autológna transplantácia kmeňových buniek

Pri tomto type transplantácie sa využívajú vlastné krvotvorné kmeňové bunky pacienta. Transplantácia je pomerne bezpečná a má nízke riziko

vážnych komplikácií. Aby bolo možné zvýšiť počet pacientových kmeňových buniek, pacient užíva pred ATKB protinádorový liek vo vysokej dávke (cyklofosfamid) a lieky stimulujúce tvorbu bielych krviniek (rastové faktory). Následne sú krvotvorné kmeňové bunky pacientovi odobraté postupom nazvaným leukaferéza.

Odobraté kmeňové bunky sa zamrazia, a potom pacient dostáva vysoké dávky chemoterapie, ktorá zničí takmer všetky bunky kostnej drene vrátane myelómových buniek. Po chemoterapii sa zmrazené kmeňové bunky vrátia pacientovi prostredníctvom infúzie. Dostanú sa do kostnej drene a tam začnú rásť a vytvárať nové krvinky.

Chemoterapia môže vyvolávať mnohé ťažkosti. Vysoká horúčka spôsobená infekciami sa lieči intravenózne podávanými antibiotikami. Ďalším častým problémom je zápal ústnej dutiny, ktorý zvykne byť veľmi bolestivý. Na zmiernenie bolesti sa niekedy podáva morfium. Chemoterapia zabíja aj bunky v črevách, čo vedie ku kŕčom a k hnačkám. Často je nutné opakovať transfúzie červených krviniek a doštičiek, až kým ich kostná dreň nedokáže opäť produkovať.

Keďže tento typ transplantácie je relatívne bezpečný, s nízkym rizikom vážnych komplikácií, využíva sa aj u starších pacientov. Žiaľ, ani vysoké dávky chemoterapie nedokážu zabiť dlhodobo všetky myelómové bunky, takže myelóm sa vráti. Niektorí pacienti sú bez príznakov myelómu v kompletnej remisii veľmi dlho (nad 7 – 10 rokov), nie sú však naozaj vyliečení.

Niekedy lekári odporúčajú svojim pacientom podstúpiť 2 autológne transplantácie v rozmedzí 6 až 12 mesiacov. Ide o tzv. **tandemovú transplantáciu**. Štúdie preukázali, že tandemová transplantácia môže viesť k predĺženiu života. Zvyšuje však aj výskyt nežiaducich účinkov.

Autológne transplantácie v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou sú v súčasnosti najúspešnejšou liečbou mnohopočetného myelómu. Umožňujú podanie vysokých dávok cytostatík, a tak môžu predĺžiť pacientov život. Sú preto štandardnou súčasťou terapie tohto ochorenia.

Alogénna transplantácia kmeňových buniek

Tento typ transplantácie prináša omnoho väčšie riziká ako autológna transplantácia, preto sa v liečbe mnohopočetného myelómu využíva zriedkavejšie. Pri alogénnej transplantácii sa používajú kmeňové bunky inej osoby ako pacienta, zvyčajne blízkeho príbuzného (najmä súrodenca). Zriedkavejšie je darcom cudzia osoba, čo možno najviac zhodná s pacientovými leukocytmi

na základe vyšetrenia kompatibility (typizácia leukocytových antigénov HLA – human leukocytes antigens). Alogénne transplantácie sú síce rizikovejšie ako autológne, no môžu byť oveľa úspešnejšie. Transplantované (darcovské) bunky môžu pomôcť zničiť myelómové bunky. Hovoríme o efekte reakcie štetu proti hostiteľovi (**GVH**).

Aby pacient zvládol nežiaduce účinky tohto typu transplantácie, mal by byť skôr mladý a zdravý (väčšina pacientov s myelómom sú starší ľudia). Pacient tiež musí mať vhodného darcu. Oba tieto faktory limitujú využívanie alogénnej transplantácie v liečbe myelómu.

Nemyeloablatívna transplantácia kmeňových buniek

Ide o typ alogénnej transplantácie, pri ktorom sa použijú určité druhy chemoterapeutík. Chemoterapia nezničí kostnú dreň úplne, no umožní prevziať vládu transplantovaným bunkám, od ktorých sa potom očakáva, že zabijú myelómové bunky (efekt reakcie štetu verzus hostiteľ). Vzhľadom na nízke dávky chemoterapie sa táto transplantácia niekedy nazýva **minitransplantácia**. Chemoterapia v nízkych dávkach je, pochopiteľne, menej agresívna ako vo vysokých dávkach, čo umožňuje, aby túto transplantáciu podstúpili aj starší pacienti.

Plazmaferéza v liečbe mnohopočetného myelómu

Pri plazmaferéze sa zo žily odoberie krv, od plazmy sa oddelia krvinky a tie sa následne vrátia do tela. Odoberatá plazma obsahujúca paraproteín vytváraný myelómovými bunkami sa nahradí fyziologickým roztokom a plazmou od darcov.

Plazmaferéza pomáha v prípadoch tzv. hyperviskózneho syndrómu pri pokročilých ochoreniach MM s vysokým množstvom paraproteínov. Hoci plazmaferéza prináša úľavu niektorých symptómov (závraty, bolesti hlavy, krvácanie) nezabíja myelómové bunky. Bez ďalšej liečby sa myelómový proteín vráti na svoju pôvodnú hodnotu. Z tohto dôvodu nasleduje po plazmaferéze chemoterapia.

Integratívna (komplementárna, doplnková) liečba mnohopočetného myelómu

Komplexná liečba nádorových ochorení (podobne aj MM) využíva v liečbe všetky možnosti s cieľom zachrániť chorého.

Vedný odbor epigenetika skúma získané zmeny funkcie génov a ich polymorfizmus vplyvom vonkajších faktorov, ktoré sa podieľajú na vzniku choroby.

Epigenetická liečba (chemoterapia, rádioterapia) je špecifická liečba určitého ochorenia overená vedeckými metódami, ktorá vychádza z poznatkov molekulovej genetiky a lieči, resp. brzdí chorobný proces.

Komplementárna, integratívna, doplnková liečba vychádza z klinických pozorovaní zlepšenia choroby alebo z celkového stavu chorého, ale podstatu účinku nie je vždy vedecky dokázateľná.

Podporná doplnková liečba nadobudla v súčasnosti mimoriadny význam. Chorobný proces v každej medicínskej disciplíne postihne ľudský organizmus zo psychického, z telesného, ale aj zo sociálneho hľadiska.

Krátkodobá vážna choroba alebo udalosť môže náhle negatívne ovplyvniť prognózu prežitia alebo psychický stav (náhly exitus blízkej osoby). **Systémové, najmä nádorové ochorenia (lymfóny, karcinómy) prebiehajú u väčšiny chorých pomalšie (s výnimkou akútnych leukémii), ale zaťažujú chorého bolesťami v kostiach až imobilitou, infekciami, postupnou slabosťou, rezistenciou a intoleranciou liekov, anémiou, neurologickými, nefrologickými a kardiovaskulárnymi komplikáciami, zhoršujúcimi prognózu prežitia, ale najmä kvalitu života.**

Problémy špecifickej liečby uvádzame v príslušných kapitolách (chemoterapia, antianemiká, antitrombotiká, hemostyptiká). Zameriava sa na dosiahnutie vyliečenia, resp. remisie.

Komplexný liečebný proces však vyžaduje mnohé ďalšie podporné liečebné postupy.

Názov integratívna liečba vyjadruje multidisciplinárnu zaangažovanosť na osude chorých s malígnym procesom. Najlepším príkladom poskytovania integratívnej liečby je starostlivosť o deti s akútными leukémiami, u ktorých sa spoluprácou zdravotníkov, rodičov, okruhu blízkych príbuzných a nepríbuzných dosahujú veľmi priaznivé výsledky aj vyliečenie (kurableta nad 5 – 10 rokov).

Za najdôležitejšiu podpornú liečbu považujeme liečbu anémie a hypoxie transfúziami a prevenciu zlyhania krvotvorby po chemoterapii transplantáciou krvotvornými bunkami. Mnohé ďalšie (vitamíny, proteolytické enzýmy, rastlinné extrakty) priaznivo pôsobia na celkový stav organizmu len ako doplnky špecifickej liečby.

Psychické a fyzické problémy (Ako ich liečiť?)

Pacienti s MM sú nezriedka veľmi unavení. Nejde pritom o obyčajnú vyčerpanosť, ale o extrémnu únavu, ktorá sa oddychom nezlepšuje. Niektorí ľudia ju pociťujú ešte dlho po skončení liečby. Cvičenie, paradoxne, môže únavu zlepšiť. Štúdie preukázali, že pacienti, ktorí sa venujú fyzickej aktivite prispôbenej ich stavu a potrebám, sa cítia lepšie fyzicky aj emocionálne.

Ak ste veľmi unavení, pokojne si odpočinite. Oddych je potrebný. Pre človeka, ktorý bol zvyknutý veľa pracovať, môže byť ťažké dovoliť si znížiť pracovný výkon. Choroba však nie je obdobie, keď by ste sa mali príliš nútiť do zvýšenej zaťaženia. Načúvajte svojmu telu a relaxujte vždy, keď to potrebujete.

V období nižšej aktivity počas liečby sa kondícia, sila a výdrž z pochopiteľných dôvodov zhoršujú. **Cvičebný plán** každého pacienta má preto vždy zodpovedať individuálnej situácii a potrebám. Starší človek, ktorý nikdy nešportoval, nemôže v cvičení držať krok s 20-ročným mladíkom, ktorý dvakrát do týždňa hrá tenis. Ak ste sa zopár rokov príliš nehýbali, začnite zľahka – napríklad krátkymi prechádzkami. Možno vám pomôže, ak nebudete cvičiť sami, ale v spoločnosti rodiny alebo priateľov, ktorí vás povzbudia. Už po krátkom čase pocítite všetky pozitíva pohybu.

- Pamätajte, že pohyb zlepšuje fyzické aj duševné zdravie.
- Spolu s vyváženou stravou vám pomôže udržať optimálnu hmotnosť a posilňuje svaly.
- Redukuje únavu a vy máte viac energie.
- Je silnou zbraňou v boji s úzkosťou a depresiou. Prináša pocit uspokojenia a pomôže vám pozitívnejšie vnímať seba samého.

Vážený pacient, uviedli sme situácie, keď napriek známkam objektívneho zlepšenia nie ste spokojný!?

Je dôležité, že komplexnou liečbou sme docielili významné zlepšenie kvantity aj kvality života, ale vyžaduje sa dlhodobá spolupráca lekára a pacienta.

Naše skúsenosti

Špecifická liečba (chemoterapia) mnohopočetného myelómu na našej klinike

Počas 50 rokov výskumnej činnosti sme porovnávali účinnosť monochemoterapie (MP-melfalan + prednizón) s polychemoterapiou (VBMCP – vinkristín, BCNU (CCNU), melfalan, cyklofosamid, prednizón) a ich vplyv na dĺžku prežitia^(22,23). V rámci výskumu účinnosti chemoterapeutických postupov sme v súbo- re 1 010 chorých sledovali aj účinnosť rôznych podporných liekov (bisfosfonáty – na kostné zmeny, proteolytické enzýmy – na pokles paraproteínu a potravinový extrakt z ryže – na imunodeficit T-, B-lymfocytov). Pri vysokých hodnotách proteínov (> 100 g/l) sme chemoterapiu kombinovali s plazmaferézami.

Štatistickými analýzami už v roku 1994 sme dosiahli u 246 chorých významné predĺženie remisii a mediánov prežitia v skupinách s polychemoterapiou VBMCP/MOCCA na 82,2 mesiaca oproti skupine MP s mediánom prežitia 46 mesiacov. Pokračovali sme preto liečbou VBMCP (MOCCA je synonymum). Od roku 1989 sme v časti súboru zmenili protokolovú liečbu na intenzívnu (ATKB a nové lieky – Talidomid, Velcade).

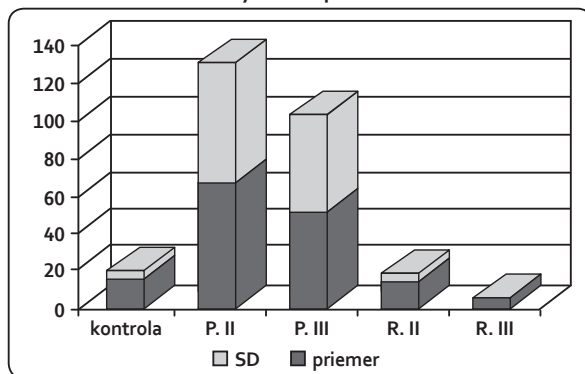
Retrospektívne analýzy celkového prežitia 1 010 chorých v etape 50 rokov ukázali, že sa kombinovanou chemoterapiou a zlepšenou diagnostikou posunuli mediány prežitia nad 94 mesiacov.

Celkové prežitie nad 10 rokov a viac bolo dokázané v 17%. Je predpoklad, že sa predlíži prežitie nad 20 rokov a viac pri intenzívnej liečbe novými liekmi a liečebnými postupmi^(14,15,16,17,18,20).

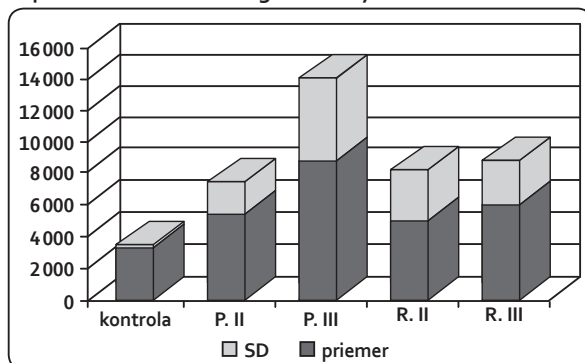
Skúsenosti s podpornou liečbou mnohopočetného myelómu

V súvislosti s používaním podpornej liečby s **bisfosfonátmi** – pri podávaní Bonefosu (klodronát), resp. Bodronátu (ibandronát) a ďalších bisfosfonátov (kyselina zolendronová – Zometa) – sme pozorovali nesignifikantnú stabilizáciu kostných zmien a ústup bolestí^(14,16).

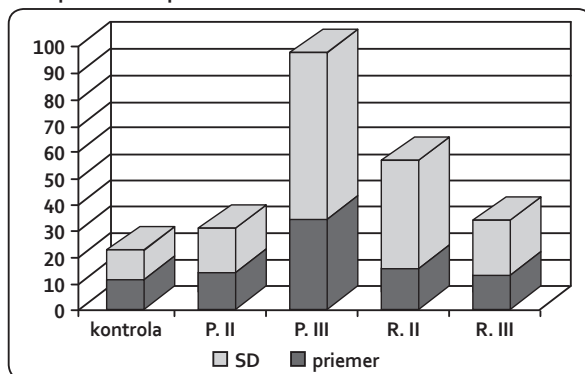
Štatistické hodnotenie účinku chemoterapie VBMCD/MOCCA a podpornej liečby **proteolytickými enzýmami** (WOBE MUGOS, WOBENZYM (zložky: papaín, trypsin, chymotrypsín, bromelín) ukázalo v rokoch 1989 – 2003 priaznivé účinky enzýmov na pokles proteínov a paraproteínov v sére, na aktivitu cytokínov (TNF, IL-6) a na klinické parametre (dĺžku remisii a prežitia) (**graf 1-3**)^(14,17,18).

GRAF 1. Pokles aktivity TNF- α po liečbe VBMCP

P – progresia; R – remisia

GRAF 2. Aktivita receptorov pre TNF- α (p55 a p75kD) pred a po liečbe VBMCP s nesignifikantnými rozdielmi

P – progresia; R – remisia

GRAF 3. V treťom štádiu sa zistil významný pokles aktivity IL-6 po VBMCP počas remisie

P – progresia; R – remisia

Štúdiu enzymoterapie sme vykonali u 265 chorých. Porovnávali sme skupiny s chemoterapiou verzus skupiny s chemoterapiou a enzymoterapiou v štádiu I.B, II.A, B a v III.A, B štádiu). Zistili sme pokles cytokínov a predĺženie prežitia v skupine I.B, II.A, B, horšie výsledky boli v skupine III. A, B. (**graf 4**)

V rokoch 2003 – 2011 sme sledovali ďalej **imunomodulačný účinok extraktu z ryže (MGN-3-arabinoxylan, BIO-BRAN)** u 48 chorých a porovnávali v skupine s placebom. Vykonala sa fenotypizácia T-, B-lymfocytov, aktivita NK- a dendritických buniek vrátane cytokínov IL-1 až IL-6. Zistilo sa signifikantné zvýšenie aktivity CD4 pozitívnych lymfocytov, NK- a dendritických buniek v skupine, ktorá popri základnej chemoterapii dostávala MGN-3. Výsledky potvrdili zlepšenie imunity chorých^(15,19,20,21).

Od roku 2012 sledujeme formou dotazníkového prieskumu nielen „**long-term prežitie**“, ale aj „**quality of life**“ u 112 chorých (SMYS – Slovenská myelómová spoločnosť). Na otázky týkajúce sa fyzického stavu, znalostí o chorobe, o spôsobe liečby, o spôsobe stravovania a používaní podporných liekov sme od chorých získali rôznorodé odpovede.

Približne dve tretiny chorých boli spokojné s chemoterapiou a reagovali rôzne na doplnkovú liečbu, ktorá je aj finančne náročná.

Podporná liečba refraktérnych pacientov (Ak liečba mnohopočetného myelómu prestane fungovať)

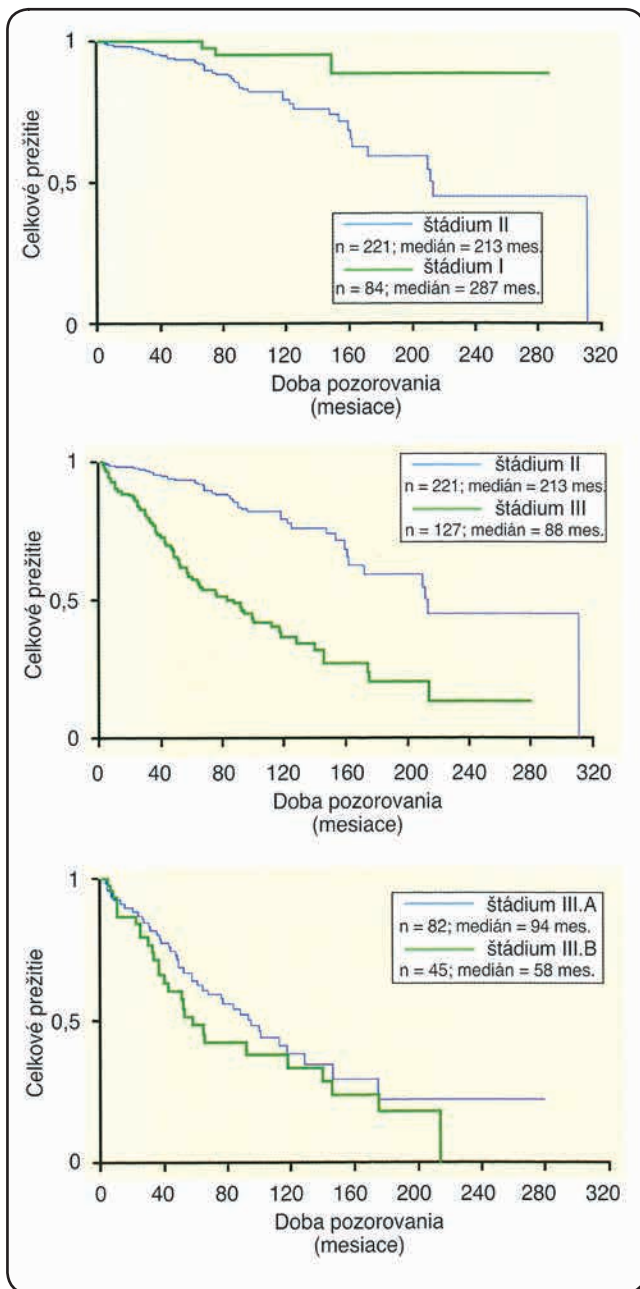
Ak choroba postupuje alebo sa vráti po liečbe, je možné, že iný druh liečby ju ešte vždy môže zvládnuť či aspoň potlačiť natoľko, aby ste mohli žiť dlhšie a lepšie.

Ak pacient vyskúšal mnoho rozličných metód a jeho stav sa nezlepšil, znamená to, že choroba sa stala odolnou proti akejkoľvek terapii. V takom prípade je veľmi dôležité zvážiť prípadný obmedzený úžitok ďalšej liečby vo vzťahu k jej možným negatívam. Každý má právo rozhodnúť sa podľa seba.

To je v boji s onkologickým ochorením pravdepodobne najťažšie – keď už nefunguje žiadna z mnohých terapií, ktoré pacient vyskúšal. Lekár vám asi bude ponúkať stále nové možnosti, ale v určitom bode ďalšia liečba už pravdepodobne neprinesie zlepšenie zdravia či vyhliadok na prežitie.

Ak sa pacient rozhodne pokračovať v liečbe tak dlho, ako sa len dá, mal by zvážiť mieru prípadných benefitov vo vzťahu k rizikám a nežiaducim účinkom terapie. Lekári sú v mnohých prípadoch schopní odhadnúť pravdepodobnosť, s akou myelóm zareaguje na navrhovanú liečbu. Napríklad vám lekár povie, že

GRAF 4. Krivky prežitia



ďalšia chemoterapia alebo ožarovanie majú okolo 1 % nádej na úspech. Niektorí ľudia sa chcú liečiť aj za takýchto okolností. Je však dôležité, aby ste presne vedeli, prečo tak chcete urobiť.

Bez ohľadu na to, ako sa rozhodnete, mali by ste sa cítiť tak dobre, ako sa len dá. Žiadajte a dostávajúajte liečbu všetkých príznakov, ktoré pociťujete, či už ide o nevoľnosť, alebo bolesť. Takýto typ liečby sa volá **paliatívna liečba**.

Paliatívna liečba zmierňuje symptómy, no nelieči chorobu. Môže byť súčasťou liečby rakoviny, no môže byť aj samotnou liečbou rakoviny. Rozdiel spočíva v ciele, ktorý sledujeme. Základným zmyslom paliatívnej liečby je zlepšiť kvalitu života, aby sa pacient cítil čo najlepšie a čo najdlhší čas. Vyžaduje sa podávanie liekov proti nevoľnosti alebo bolesti. Lieky používané na potlačanie týchto symptómov sú niekedy tie isté, ako na liečbu rakoviny. Napríklad radiačná liečba môže priniesť úľavu od kostnej bolesti spôsobenej rakovinou, ktorá napadla kosti. Alebo chemoterapia môže viesť k zmenšeniu nádoru blokujúceho črevá. Nie je to však to isté ako liečba, ktorá má rakovinu vyliečiť (iné sú dávkovania, voľba liečby).

Možno príde čas, keď oceníte **starostlivosť v hospici**. Tá je osobitá tým, že sa sústreďí viac na človeka ako na chorobu, na kvalitu života viac ako na jeho dĺžku. Môže byť poskytovaná aj v domácnosti. Ochorenie nezriedka spôsobuje problémy, ktoré je potrebné zvládnuť, a hospicová starostlivosť je zameraná na váš komfort. Zvyčajne nastupuje až po ukončení chemoterapie a rádioterapie, čo však určite neznamená, že by nemali byť liečené všetky vaše ťažkosti a zdravotné problémy. Zmysel hospicov je v tom, aby ste žili život v spoločnosti ľudí s podobným osudom, boli ošetrovaní zdravotníckymi pracovníkmi a cítili sa pritom tak dobre, ako je len možné.

Čo je nové vo výskume a v liečbe myelómu?

Dôležitý výskum mnohopočetného myelómu prebieha v mnohých univerzitných nemocniciach, medicínskych centrách a ďalších inštitúciách na celom svete. Každý rok prinášajú vedci nové zistenia o príčinách tejto choroby a nových možnostiach jej liečby. Testuje sa mnoho nových liekov.

Výskumníci nedávno zistili, že napr. podporné tkanivá kostnej drene a kostné bunky produkujú rastové faktory podporujúce rast myelómových buniek. Myelómové bunky vytvárajú látky, ktoré podporujú zmeny v kostných bunkách vedúce k oslabeniu kostí. Tieto objavy pomáhajú vedcom vyvíjať nové

lieky, ktoré budú blokovať tieto rastové faktory, spomaľovať rakovinu a obmedzovať redukciiu kostí. Napríklad *stromálne* bunky kostnej drene produkujú interleukín-6 (IL-6). Keďže IL-6 je silný faktor rastu myelómových buniek vedúci k zničeniu kosti, niektoré zo súčasných výskumných projektov sa sústreďujú na nájdenie spôsobu, ako IL-6 blokovať.

Ďalším identifikovaným rastovým faktorom je *RANKL*, ktorý stimuluje bunky zodpovedné za rozpad kostí. Na blokovanie *RANKL* bol vyvinutý liek nazvaný *denosumab*, testovaný na pacientoch s mnohopočetným myelómom. Testujú sa mnohé ďalšie monoklonálne protilátky a inhibítory.

Výskum sa sústreďuje aj na zlepšovanie výsledkov transplantácií. Novšou koncepciou je, aby po autológnej (vlastnej) transplantácii nasledovala alogénna (darcovská). Výsledky zatiaľ nie sú jednoznačné, potrebujeme preto ďalšie štúdie.

Slovenská myelómová spoločnosť (SMyS) 10 rokov činnosti Klubu pacientov SMyS

Krédo pacientov s ochorením myelómu: „Aj keď mnohí z nás už nemôžu dosiahnuť najvyššie méty, sú ešte miesta v našom živote, ktoré nás obohacujú svojou krásou, významom a poslaním. V tom je naša sila, zmysel života a víťazstvo nad osudom.“

Mnohopočetný myelóm je nádorové ochorenie plazmatických buniek. V súčasnosti nie je toto ochorenie vyliečiteľné. Cielenu liečbou s využitím moderných liekov však možno myelóm dlhodobo liečiť, a tým potláčať jeho škodlivé účinky na ľudský organizmus.

História

Klub pacientov je samostatnou sekciou Slovenskej myelómovej spoločnosti (SMyS) od roku 2006. Podporuje pacientov s mnohopočetným myelómom a príbuznými ochoreniami. Klub pacientov SMyS združuje pacientov a ich rodinných príslušníkov.

Ciele

Snahou Klubu pacientov SMyS je zvyšovať informovanosť, vzdelávanie a vzájomnú komunikáciu pacientov, a tým vytvárať podmienky na skvalitnenie života postihnutých týmito ochoreniami. Pomáhať pacientovi, aby nezostal sám so svojimi ťažkosťami. Spolupracovať s rodinnými príslušníkmi a príbuznými pacientov. Poslaním Klubu pacientov SMyS je navrátiť pacientovi plnohodnotný život.

Aktivity

Klub pacientov je riadnym členom (s právom hlasovať) siete európskych patientskych skupín **Myeloma Patients of Europe** a medzinárodnej siete patientskych skupín **Global Myeloma Action Network**.

Tieto medzinárodné iniciatívy sa venujú starostlivosti o pacientov s ochorením mnohopočetného myelómu a tiež o rodinných príslušníkov a blízkych prí-

buzných pacienta. Združujú patientske organizácie z celého sveta, poskytujú najnovšie informácie o liečebných metódach, nových liekoch, vzájomnú výmenu informácií a aplikáciu všeobecných práv pacientov.

Projekty Klubu pacientov SMYS

Projekt – Humanizácia prostredia pre pacientov

Snahou projektu je vytvárať podmienky na zlepšenie prostredia v čakárňach hematologických ambulancií, ako aj v lôžkovej časti nemocníc počas hospitalizácie pacientov. Prioritne sa na to využívajú finančné prostriedky získané z príspevkov 2 % dane z príjmu aj finančné prostriedky získané od darcov. Pre spríjemnenie prostredia hematologických ambulancií sa predpokladá ozvučenie čakárne – rádioprijímačom a CD prehrávačom, v lôžkovej časti transplantáčného traktu umiestniť DVD prehrávač a TV prijímač, zvýšenie štandardu sociálnych a hygienických zariadení.

Projekt – Videopříbehy pacientov

Poslaním projektu pod názvom *Môj príbeh* je ukázať možnosti aktivít a ďalšieho uplatnenia pacientov s myelómom v rôznych formách osobných aktivít. Příbehy pacientov realisticky opisujú skúsenosti a pocity, ktoré sú sprievodným znakom liečby. Samotné príbehy sú postojom jednotlivcov a pôsobia motivačne pri riešení zložitých situácií, s ktorými sa stretávajú pacienti v osobnom živote. Videopříbehy sú prezentované na stretnutiach pacientov a celoslovenskom seminári pacientov a ich príbuzných (**Škola myelómu pre pacientov**).

Projekt – Umelecká tvorba myelómových pacientov

Snahou projektu pod názvom **Myeloma Art** je prezentovať umeleckú tvorbu pacientov s myelómom v rámci ich osobných aktivít. Práce odrážajú vnútorné pocity pacientov v priebehu liečby i počas udržovanej liečby. Oblasti záujmu – poézia, próza, kresba, maľba, grafika, drevorezba, fotografia.

Projekt – Integrovaná liečba myelómu

Snahou projektu pod názvom **Návrat k zdraviu** je zmapovať komplementárne metódy v liečbe mnohopočetného myelómu, informovať pacientov o metódach komplementárnej a integrovanej hematológie, zapojiť ich do ak-

tívnej liečby myelómu s cieľom zvýšiť účinnosť celkovej liečby myelómu a minimalizovať nežiaduce účinky.

Slovenská myelómová spoločnosť – Klub pacientov

Tel.: 0907 334 254, e-mail: klub.pacientov@myelom.sk, www.myelom.sk

IČO: 30802067, Číslo bank. účtu: 2149607555/0200

Záver a perspektívy dlhodobého prežitia

História našich a zahraničných štúdií nás poučila, že MM je choroba síce nevyliciteľná, **ale dobre liečiteľná**, podobne, ako je to pri väčšine systémových ochorení.

Historické medzníky v diagnostike, v objavení účinných liekov a vedecké výsledky etapy posledných 4 dekád nám ukázali, že vývoj v oblasti MM a lymfoidných neoplázií rástol kozmickou rýchlosťou⁽²⁴⁻³⁸⁾.

Dokázalo sa, že:

- **cytogenetické abnormality** (minimálne 1 abnormalita) sa vyskytujú u dvoch tretín chorých, čo poukazuje na genetickú príčinu MM,
- bunková myelómová populácia je tvorená **heterogénnymi klonmi** s rôznymi imunitnými reakciami s rôznou odpoveďou na liečbu,
- **myelómový proces v dôsledku pomalej mitotickej aktivity narastá pomaly** – niekoľko mesiacov a rokov,
- **skupina MGUS** má dokázateľné cytogenetické abnormality, ktoré poukazujú na riziko transformácie do smoldering a symptomatického MM,
- **významný proces somatickej mutácie prebieha v environmente kostnej drene**,
- **epigenetické informácie vonkajšieho prostredia prijíma síce cirkulujúca prekurzorová bunka (B-lymfocyt, lymfoplazmocytová myelómová bunka)**, ale v kostnej dreni nastávajú zložité cell-cell interakcie medzi myelómovým klonom a stromálnymi bunkami. V tomto prostredí sa vytvárajú aktívacie enormného množstva génov určujúcich ďalší osud MM!

História pomáha dokázanými poznatkami o vzniku MM, ale súčasnosť ukazuje nové výsledky a naznačuje perspektívy do budúcnosti!

Priaznivé výsledky dvojnásobného predĺženia mediánu prežitia z 2-4 rokov na 7-10 rokov a predĺženia celkového prežitia nad 10 rokov s perspektívou ďalšieho predĺženia u viac ako 30% pacientov nám ukazujú, že je potrebné intenzívne využitie vedy a lekárskeho úsilia v klinickej praxi na zlepšenie prognózy kvantity a kvality života.

Vážení čitatelia, vážení kolegovia,

v tomto jubilejnom roku sme sa snažili priblížiť vám uplynulé obdobie liečebnej starostlivosti o chorých na mnohopočetný myelóm v našom štáte a v kontexte so svetovými pracoviskami diskutovať o súčasných a ďalších možnostiach predĺženia života chorých, ktorí v porovnaní so zdravými rovesníkmi doposiaľ majú kratší život asi o 18 – 25 rokov.

V literatúre sa v minulosti považoval MM za nevyliciteľný, ale súčasnosť nám ukazuje, že možno zlepšiť jeho kurabilitu, resp. dosiahnuť podobné dlhodobé prežitie, ako majú zdraví priatelia pacientov.

Na dosiahnutie takéhoto cieľa je nutná včasná diagnostika a využitie najnovších vedeckých poznatkov v liečbe!

Literatúra

1. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011; 183: 3-23.
2. Siddiqui I. Multiple myeloma: A historical overview. *J Avub Med. Coll Aboottabad* 2003; 15: 1-4.
3. Waldenström, J. *Diagnosis and treatment of multiple myeloma*. Grune Stratton ed., New York, 1970.
4. Kyle RA Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999; 13: 1181-1202.
5. Adam Z, Tomiška M, Hájek R, et al. Monoklonální gamapatie nejasného významu (benigní monoklonální gamapatie). *Vnitř Lék* 2000; 46: 286-296.
6. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chim* 2001; 47: 673-680.
7. Hájek R, Okubote S, Swachová H. Myeloma stem cell concepts, heterogeneity and plasticity of multiple myeloma. *Br J Haematology* 2013 ; 163:551-564.
8. Kyle RA, Morie A, Gertz MD, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
9. Kyle RA, Child JA, Durie BGM, et al. The 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.
10. Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4: 379-398.
11. Durie BGM, Housseau JL, Miguel JS, et al. International uniform criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473.
12. Bartl R, Fritsch B. Burkhardt R et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, classification and staging. *Brit J Haematol* 1982; 51: 361.
13. Kyle RA, Kumar S. The significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2009; 94: 1641-1644.
14. Sakalová A, Chabroňová I, Hrubíško M, et al. Retrospective cohort study of an additive therapy with oral enzyme preparations in patients with multiple myeloma, *Cancer Chemother. Pharmacol* 2001; 47, 38-49.

15. Sakalová A, Mistrík M, Gažová S, et al. Dlhodobé prežitie pri mnohopočetnom myelóme. *Lek Obzor* 2013; 62: 57-62.
16. Sakalová A, Mikulecký M, Dedík L et al. Long-term survival with multiple myeloma. *VnitřLék* 1994; 40: 98-103.
17. Mensen H, Sakalová A, Fontana A. Effect of longterm i. v ibandronate therapy on skeletal-related events. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2353-2389.
18. Sakalová A, Bátorová A, Mistrík M, et al. *Klinická hematologia*, 2011, Osveta, Martin, 203 s.
19. Sakalová A, et al. Generalizovaný plazmocytóm a iné paraproteinémie SAP, Bratislava 1995, 192 s.
20. Hájek R. Strategies for the treatment of multiple myeloma in 2013: Moving toward the cure. <http://dx.doi.org/10.5772/55366>.
21. Plank L, Beseda A, Plank J. Farebný atlas malígnych lymfómov. Osveta, Martin 1983.
22. Case D. Chemotherapy for myeloma. *Blood* 1980; 55: 1070.
23. Kyle RA, Bayrd ED. The monoclonal gammopathies. Charles G Thomas Publ. Springfield 1976, 297s.
24. Nooka AK, Kastiris E, Dimopoulos MA. Treatment options for relapsed multiple-myeloma. *Blood* 2015; 125: 3059-3099.
25. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3076-3084.
26. Bianchi G, Munschi N.C. Pathogenesis beyond the cancer clones in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3049-3058.
27. San-Miguel JF, Mateos, MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011; 120: 1246-1248.
28. Bron D, Ades L, Fulop T. Aging and malignant hemopathies. *Haematologica* 2011; 100: 571-574.
29. Mistrík M, Bojtárová E, Roziaková Ľ. Transplantácia krvotvorných buniek pri MM. *Onkológia* 2013; 8: 180-183.
30. Masárová K, Štefániková Z, Bátorová A, Mistrík M. Manažment extramedulárneho plazmocytómu. *Onkológia* 2015; 10 S2: 13.
31. Štefániková Z. Konsolidačná a udržiavacia liečba pri mnohopočetnom myelóme. *Onkológia* 2015; 10 S2: 13-14.
32. Mistrík M, Guman T, Horáková J, et al. Transplantácia krvotvorných buniek na Slovensku. *Onkológia* 2015; 10 S2: 8-9.
33. Cyberia M, Bladé J. Upfront CyBorD in AL amyloidosis. *Blood* 126; 2015: 564-566.
34. Terpos E, Sezer O, Croucher P, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann. Oncology* 2009; 20: 1303-1307.
35. Tóthová E. Minimálna reziduálna choroba pri mnohopočetnom myelóme. *Onkológia* 2015; 10 S: 9-10.

Zoznam menej známych výrazov a skratiek

Apoptóza – zánik bunky

Asynchrónny – časový nepomer medzi dozrievaním jadra a cytoplazmy

Cytokíny – bunkové hormóny, regulujúce vlastný ale aj metabolizmus iných buniek a tkanív (interleukíny, adhezívne glykoproteíny, integríny, rastové faktory, interferóny). Najdôležitejšími sú faktory TNF, ktoré sa môžu pri zhubných ale aj zápalových ochoreniach zvyšovať a sú príčinou škodlivých následkov kostných deštrukcií (dokonca aj exitu na šok pri ťažkých infekciách). Hlavným produktom TNF sú makrofágy, tie aktivujú biele krvinky. Aj myelómové a iné nádorové bunky si tvoria TNF pre svoj rast.

Dendritické bunky – v uzlinách majú lymfoidný pôvod a cytoplazmatickými výbežkami zachytávajú cudzorodé bielkoviny-antigény

Delécia – chýbanie určitej časti chromozómu napr. chromozómu 13

Diploidia – normálne delenie bunky na dve dcérske bunky (hypodiploidia – pokles mitózy – tvorí sa menej chromozómov, hyperdiploidia – tvoria sa nadpočetné chromozómy)

Endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, ribozómy – sú cytoplazmatické štruktúry v ktorých sa tvoria bielkoviny a glykoproteíny na podklade informácie DNA z jadra a prenosu kyselinou ribonukleínovou do cytoplazmy.

NFkB – faktor TNF sa v bunkách MM zvyšuje a aktivuje pri myelóme, keď nastáva nádorová premena buniek a ich stimulácia ligandami RANKL (cirkulujúcimi glykoproteínmi p 55, p75 kd). Dochádza ku tvorbe osteolytických ložísk. Podobná je aj príčina zvýšenia Beta 2-mikroglobulínu ($\beta 2M$) v sére. Osteoprotegerín blokuje tvorbu osteolytických kostných porúch.

Paraproteín – synonym pre Mlg.

Performance status – klasifikácia fyzickej sily u chorých. Kým pri I. a II. štádiu MM u chorých mladších > 70 rokov je primeraná výživa, pohyblivosť a ak nie je iná komplikácia aj psychická reaktivita, pri refraktérnych a pokročilých – III, A, B je vysoké riziko imobility a najmä kostných komplikácií!



Spoločne meníme vnímanie onkologických ochorení.

Naším cieľom je zmeniť priebeh onkologických ochorení. Snažíme sa o naplnenie našej vízie, aby onkologickým ochoreniam bolo možné predchádzať, prípadne zmeniť ich na chronické alebo vyliečiteľné.

Úzko spolupracujeme s najuznávanejšími odborníkmi z oblasti onkológie, akademickými a vládnyimi inštitúciami ako i odborníkmi v oblasti zdravotnej starostlivosti a pacientmi.

Naše úsilie spája spoločný cieľ: zmeniť dopady onkologických ochorení na pacienta a jeho príbuzných.

Poskytujeme moderné diagnostické a terapeutické postupy, ktoré predlžujú alebo zlepšujú život pacientov.

V spoločnosti Janssen využívame vedecké poznatky a pomáhame pacientom na celom svete.

Janssen 

Janssen, Johnson&Johnson, s.r.o.
www.janssen.sk

Použitá fotografia má len ilustračný charakter.

PHSK/HEM/1014/0005



0 000000 000000

ISBN 0000-00-00000-00-0



www.amedi.sk