

Prizadetost kosti pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, pregled bolnikov v petletnem obdobju 2007–2011 v koroški regiji

Skeletal impairment in patients with multiple myeloma, review for period of five years 2007–2011 in Koroška region

Irena Umek Bricman,¹ Frosina Krstanoska,¹ Betka Popič,¹ Ivo Bricman²

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Oddelek za travmatologijo in ortopedijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Korespondenca/ Correspondence:

Irena Umek Bricman, Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Ključne besede:

diseminirani plazmocitom, prizadetost kosti, zdravljenje

Key words:

multiple myeloma, bone disease, therapeutic interventions

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-87–91

Prispelo: 14. apr. 2012,
Sprejeto: 18. maj 2012

Izvleček

Izhodišče: Diseminirani plazmocitom je rakava krvna bolezen, pri kateri se razrašča klon plazmatk v kostnem mozgu. Poleg ostalih znakov bolezni je pomembna tudi razgradnja kosti s posledično bolečino, patološkimi zlomi in hiperkalcemijo.

Metode: Retrogradno smo zbrali podatke o zdravljenju bolnikov z DP v obdobju od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2011. Skupno smo v tem obdobju na novo ugotovili bolezen pri 19 bolnikih. Zdravili smo 15 bolnikov (89 %), 3 bolniki (16 %) so umrli ob postavitvi diagnoze oziroma še pred pričetkom zdravljenja, 1 bolnik (5 %) pa je zdravljenje nadaljeval na OI Ljubljana in na Hematološki kliniki. Vsi bolniki so prejeli tudi bifosfonat. Prizadetost skeleta smo ugotavljali z rentgenskim slikanjem, ciljano pa smo le ob ugotovljenih nepravilnostih opravili CT slikanje. Ob postavitvi diagnoze smo ugotavljali prizadetost kosti pri 17/19 bolnikih (89 %). Od teh je 5 bolnikov že imelo tudi patološke zlome hrbtenice, 1 bolnik osteolizo medenice. 4/19 bolnikov (21 %) je imelo hiperkalcemijo. Med specifičnim zdravljenjem in ob podpornem zdravljenju z bifosfonati je skupno 6/15 bolnikov utrpelo še dodatne zlome. 2 bolnika sta bila zdravljeni operativno, vsi so opravili lokalno obsevanje ter prejeli protibolečinska zdravila in ustrezno imobilizacijo.

Zaključek: Podporno zdravljenje z bifosfonati je pomembno ob sočasnem specifičnem zdravljenju DP. Za ugotavljanje kostne prizadetosti sta v diagnostiki vedno bolj pomembni preiskavi NMR in PET CT.

Abstract

Background: Multiple myeloma (MM) is a malignant haematological disease which is characterized by proliferation of plasma cell clone in the bone marrow. Among other symptoms of the disease, the important one is bone destruction with pain, pathological fractures and hypercalcaemia.

Methods: Retrospectively, we collected data on patients with MM treated in the period from 1 January 2007 until 31 December 2011. Diagnosis was confirmed de novo in 19 patients. We treated 15 patients (89 %), 3 patients (16 %) died soon after being diagnosed, without starting the therapy; 1 patient (5 %) continued treatment at the Institute of Oncology and at the Department of Haematology in Ljubljana. All patients received bisphosphonates. Bone disease was diagnosed by x-ray, and in case of pathology, an additional CT scan was performed. At the beginning we found skeletal impairment in 17 / 19 patients (89 %), 5 patients had pathological fractures of the spine and 1 patient destruction of the pelvis. 4 / 19 patients (21 %) had hypercalcaemia. All patients were treated with chemotherapy and supporting therapy with bisphosphonates, and despite of that, 6/15 experienced extra fractures. Two patients were operated on, all of them were locally irradiated, immobilized and received analgesics.

Conclusions: Supportive therapy with bisphosphonates is an important part of specific treatment for MM. With the availability of additional imaging by MRI or PET CT scan we can diagnose more bone impairments.

Uvod

Diseminirani plazmocitom (DP) je rakava krvna bolezen, pri kateri se razrašča klon plazmatk v kostnem mozgu. Klinična slika je raznolika in je posledica razgradnje kosti s hiperkalcemijo ali brez nje, odpovedi kostnega mozga, pomanjkljive imunske odzivnosti, okvare ledvične funkcije in kopičenja Mlg.¹

Mehanizem resorpcije kosti je kompleksen. Pri 60 % bolnikov je bolezen pridružena generalizirana osteopenija.² Najpogosteje so prizadete kosti z aktivno hematopoezo

(hrbtenica, rebra, prsnica). Osteolitične spremembe kosti povzročajo bolečine, znake hiperkalcemije, patološke zlome in zmanjšano funkcionalno sposobnost bolnika. Zlomi hrbtenice se pojavijo pri več kot 50 %, zlomi ostalih kosti pa pri okoli 30 % bolnikov. Prizadetost vretenc postopoma vodi v sesedanje s posledično hudo bolečino, kifotično deformacijo in znižanje telesne višine.³ Pri tem lahko stisnejo živčno korenino ali hrbtenjačo. Najhujše posledice so pareza spodnjih udov ali celo sindrom caudae equinae, kar zahteva takojšnje diagnostično in terapevtsko ukrepanje.⁴

Bolniki in metode dela

Zbrali smo podatke 19 bolnikov, ki so zboleli z DP od 1.1.2007 do 31.12.2011. Pri bolnikih smo opravili klinične in laboratorijske preiskave za potrditev diagnoze DP. V sklopu teh preiskav smo vsem opravili rentgensko slikanje okostja (glava, celotna hrbtenica, medenica, nadlahtnica in stegnenica). Pri bolnikih z ugotovljenimi spre-

membami na vretencih smo ciljano opravili še računalniško tomografijo (CT). Ob ugotovitvi bolezni magnetnoresonačnega slikanja (NMR) nismo opravili. Pri bolniku s sumom na solitarni plazmocitom smo opravili še pozitronsko emisijsko tomografijo CT (PET CT). Podatke smo zbrali iz programa Birpis in rentgenskega arhiva. Zaradi majhnega števila bolnikov smo uporabili opisno statistiko.

Rezultati

V opisanem obdobju smo na novo ugotovili bolezen pri 19 bolnikih. Zdravili smo 15/19 bolnikov (89 %), 3 bolniki (16 %) so umrli ob postavitvi diagnoze, oziroma še pred pričetkom zdravljenja, 1/19 bolnik (5 %) pa je zdravljenje nadaljeval na OI Ljubljana in na Hematološki kliniki.

17/19 (89 %) bolnikov je ob ugotovitvi bolezni imelo tudi spremembe na kosteh. Samo osteopenija je bila na rentgenskem slikanju opisana pri 6/17, zlome vretenc so imeli 3/17 bolniki, osteopenijo in osteolitične spremembe samo na skeletu glave sta imela 2/17, osteopenijo, lucence na skeletu glave in dolgih kosteh sta imela 2/17 bolnika, osteopenijo, lucence na skeletu glave, dolgih kosteh in medenici 1/17 bolnik, osteopenijo, lucence na skeletu glave, dolgih kosti in zlome vretenc 1/17 bolnik, osteopenijo, lucence na skeletu glave in zlome vretenc 1/17 bolnik, samo osteolitične spremembe kosti medenice in prizadetost okolnih mehkih tkiv 1/17 bolnik.

Skupno je 5/17 bolnikov ob ugotovitvi bolezni imelo patološke zlome na hrbtenici.

Tabela 1: Podatki o bolnikih, osteolitične spremembe kosti.

starost	62,9 let (44–83 let)							
spol	11 (58 %) moških, 8 (42 %) žensk							
osteopenija	+		+	+	+	+	+	
zlom vretenc		+					+	+
spremembe na kalvariji			+	+	+	+	+	
spremembe dolgih kosti				+	+			+
spremembe na medenici					+			+
število bolnikov	6	3	2	2	1	1	1	1

Tem smo ciljano opravili CT slikanje prizadetih vretenc. Ugotavljali smo kompresijske zlome, vendar brez zankov utesnitve nevrčnih struktur. Za dodatno slikanje z NMR se zato nismo odločili. Bolniku s spremembami samo na medenici in okolišnih mehkih tkivih smo opravili še PET CT. Drugih žarišč pri njem nismo našli.

Pri 4/17 (23 %) bolnikih smo ugotovili hiperkalcemijo ob odkritju bolezni.

Vsi bolniki so prejeli proti DP usmerjeno zdravljenje v skladu s slovenskimi smernicami za DP. Za preprečevanje in zdravljenje sprememb kosti je poleg osnovnega zdravljenja pomembno zdravljenje z bifosfonati. Vsi bolniki so prejeli zolendronat v infuziji 1-krat mesečno. Bolniki z zlomi kosti so bili obsevani lokalno z ionizirajočim sevanjem, oskrbljeni so bili z ortozami, prejeli so analgetično zdravljenje.

Med specifičnim zdravljenjem DP je skupno 6/15 (40 %) bolnikov utrpelo še dodatne zlome. Povprečna doba do pojava dodatnega zloma je trajala 10 mesecev (mediana 12 mesecev). 1 bolnik je utrpel zlom humerusa, ki je bil zdravjen operativno. Vsi ostali bolniki so utrpeli dodatne zlome hrbtenice. 1 bolnik je zlome 4 vretenc torakalne hrbtenice utrpel mesec dni po postavitvi diagnoze DP. Opravljena je bila vertebroplastika in nato še obsevanje z ionizirajočimi žarki. Ostali bolniki so bili zdravljeni z lokalnim obsevanjem z ionizirajočimi žarki, z ustrežno imobilizacijo in protibolečinskimi zdravili.

Razpravljanje

DP je bolezen starejših, najpogostejši je med 60. in 70. letom starosti. Pogosteje se pojavlja pri moških.¹ Enako strukturo po starosti in spolu smo ugotavljali pri naših bolnikih. 17/19 bolnikov (89 %) je že ob ugotovitvi bolezni imelo prizadetost kosti. Spremembe skeleta ugotavljamo z rentgenskimi posnetki kosti t. i. plazmocitomske serije.⁵ Značilna je nepravilna osteolitična sprememba, ki se širi preko kortikalne kosti brez periostalne reakcije z grozečim ali že razvitim patološkim zlomom. Najpogostejša najdba pri naših bolnikih je bila osteopenija (13/17). Patološke zlome smo ugotovili pri 5/17 bolnikih na hrbtenici, 1/17 bolnik pa je

imel osteolitične spremembe na medenici z zajetjem mehkih tkiv v okolici. V takih primerih je potrebno dodatno usmerjeno slikanje s CT.

CT slikanje ima svoje mesto tudi pred diagnostično biopsijo in kadar NMR ni dostopna.⁶ NMR celega telesa je diagnostična metoda izbire pri bolnikih z DP v zgodnjih fazah bolezni, ko je ta brez simptomov. Ker pokaže tudi obliko (lokalna/difuzna) in stopnjo infiltracije, ima tudi napovedno vrednost. Huda infiltracija pomeni slabo napoved in pogoste kostne zaplete. Pri domnevem solitarnem plazmocitomu NMR v 1/3 primerov pokaže infiltracije tudi drugje.^{7,8,11} Pri bolniku, ki je po mesecu dni po začetku zdravljenja utrpel zlom štirih prsnih vretenc, bi NMR verjetno že pokazala spremembe tudi v področju hrbtenice. Rentgensko slikanje namreč ni pokazalo sprememb na vretencih.

Dodatna slikovna metoda je tudi pozitronska emisijska tomografija CT (PET CT). Svoje mesto ima pri dokazovanju kostne infiltracije ob utemeljenem sumu na DP, pa rentgenske slike plazmocitomske serije ne pokažejo sprememb.⁹⁻¹² Občutljivost metode se še poveča v kombinaciji z NMR, vendar metoda še ni vključena v rutinsko prakso.⁶ Diferencialnodiagnostično je najpomembnejše ločiti DP od solitarnega plazmocitoma in kostnih metastaz. Zato v diagnostiki občasno moramo opraviti tudi debeloigelnno biopsijo kostne spremembe. Bolnike smo zdravili s prvo linijo zdravljenja za DP. Izбира začetnega zdravljenja je bila odvisna od starosti bolnika, pridruženih bolezni in izvida citogenetskih preiskav. Vsi bolniki so prejeli podporno zdravljenje. Sem spada tudi zdravljenje z bifosfonati.¹ Vsi bolniki so prejeli na začetku zolendronat parenteralno. Po priporočilih podporno zdravljenje z bifosfonati uvedemo pri osteopeniji in vidnih spremembah kosti. Priporočeno zdravljenje je vsaj 24 mesecev.¹⁴ Bifosfonati namreč direktno zavirajo resorbcijo kosti. Tudi novejša zdravila, kot so bortezomib in imunomodulacijska zdravila (talidomid, revlimid), zmanjšajo resorbcijo kosti.^{13,14} Ob zdravljenju je 6 bolnikov utrpelo dodatne zlome. Samo dva bolnika od teh sta preje-

mala v shemi zdravljenja bortezomib. Ostali so se zdravili po shemi VAD.

Osteolitične spremembe v kosteh so občutljive na obsevanje z ionizirajočimi žarki. Več kot 40 % bolnikov med zdravljenjem potrebuje obsevanje. Glavne indikacije pa so bolečina, zdravljenje kompresije hrbtenjače, zdravljenje solitarnega plazmocitoma.¹⁵ Vsi bolniki z zlomi so bili lokalno obsevani.

2/6 bolnika z zlomom sta bila zdravljenjena operativno. Kirurško zdravljenje kostnih okvar je pomembno. Pravočasna kirurška oskrba bolnika zmanjša in odpravi bolečine, izboljša končni uspeh zdravljenja in bolnikovo funkcionalno sposobnost. Pri patoloških zlomih dolgih kosti zlom učvrstimo z intramedularnim žbljem, pogosto v kombinaciji s kostnim cementom. To omogoča zgodnjo rehabilitacijo in obremenjevanje prizadetega uda. Pri grozečih zlomih dolgih kosti lahko opravimo preventivno stabilizacijo, kadar proces osteolize zajame 50 % ali več kortikalne kosti.¹⁶ Kadar bolezenski proces zajame glavico ali metafizarni del stegenice ali nadlahtnice, prizadeti del kosti odstranimo in ga nadomestimo z endoprotezo.^{17,18}

Pri kompresijskih zlomih vretenc so dobri rezultati s kifo in/ali vertebroplastiko.¹⁹⁻²² Perkutano pod rentgensko kontrolo se v posedeno vretence vbrizga viskozni kostni cement. S tem se popravi višino vretenca, učvrsti zlom in s tem zmanjša bolečine v 80 %. Nujno stanje je akutno nastali pritisk plazmocitomske mase ali kostnega delca na hrbtenjačo. Nastane sindrom caudae equinae s paraparezo in sfinkterskimi motnjami. V tem primeru je potrebno takojšnje operativno zdravljenje. Sprostijo se živčne strukture z laminektomijo prizadetega vretenca in odstranijo tumorske mase ali kostni delci.²³⁻²⁶

Pri postopno nastalih nevroloških okvarah zaradi pritiska tumorja lahko zmanjšanje in ozdravitev dosežemo tudi z obsevanjem v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem.¹⁵

Zapletov z nevrološko simptomatiko pri naših bolnikih nismo imeli.

Zaključek

Pri bolnikih z DP so že ob ugotovitvi bolezni v velikem deležu prizadete tudi kosti. Spremembe se pokažejo na rentgenskem slikanju skeleta. Natančnejši metodi za odkrivanje plazmocitomskih lezij sta NMR in PET CT. Poleg proti plazmocitomu usmerjenem zdravljenju in podpornem zdravljenju z bifosfonati so pomembni tudi pravočasno kirurško ukrepanje in obsevanje z ionizirajočimi žarki.

Literatura

1. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljic T, Preložnik-Zupan I, Pretnar J, Zver S. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdravniški vestnik* 2006; 75: 3–8.
2. Kanis JA, McCloskey EV. Disorders of calcium and skeletal metabolism. In: Malpas JS, Bersagel DE, Kyle RA, editors, *Myeloma: Biology and Management*, New York, NY:Oxford University Press, 1997.
3. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma, Finnish Leukemia Group, *Lancet* 1992; 340: 1049–52.
4. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol* 2003; 15: 211–7.
5. 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: 1545–57.
6. Dimopoulos MA, Moupoulos LA, Terpos E. Bone imaging in myeloma: old scaffolds and new avenues. *Haematologica* 2011; 96(s1): 12.
7. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D. et al. Magnetic resonance imaging in staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1311–5.
8. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patient with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 251–6.
9. Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, et al. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004; 231: 11–23.
10. Kyle RA, Schreiman JS, McLeod RA, Beabout JW. Computed tomography in diagnosis and management of multiple myeloma and its variants. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1451–2.
11. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997; 90: 2127–47.
12. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, et al. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 1429–36.
13. Oyajobi BO, Garrett IR, Gupta A, et al. Stimulation of new bone formation by the proteasome inhibitor, bortezomib: implications for myeloma bone disease. *Br J Haematol* 2007; 139: 434–8.
14. Terpos E, Sezer O, Crouscher P, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *A Oncol* 2009; 10: 794–6.
15. Featherstone C, Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence: part II-leukemia and myeloma. *Cancer* 2005; 103: 393–401.
16. Mirrels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 249: 256–64.
17. Papageloupolus PJ, Galanis EC, Greipp PR, et al. Prosthetic hip replacement for pathologic or impending pathologic fractures in myeloma. *Clon Orthop Relat Res* 1997; 341: 192–205.
18. Camnasio F, Scotti C, Peretti GM, Fontana F, Fraschini G. Prosthetic joint replacement for long bone metastases: analysis of 154 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128: 787–93.
19. Dudeny S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2382–7.
20. Fourny DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 21–30.
21. Lane JM, Hong R, Koob J, et al. Kyphoplasty enhances function and structural alignment in multiple myeloma. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 49–53.
22. Hentschel SJ, Burton AW, Fourny DR, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty performed at a cancer centre: refuting proposed contraindications. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 436–40.
23. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–8.
24. Harrington KD. Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 1110–5.
25. McAfee PC, Zdeblick TA. Tumors of the thoracic and lumbar spine: surgical treatment via the anterior approach. *J Spinal Disord* 1989; 2: 145–54.
26. Siegal T, Siegal T. Current considerations in the management of neoplastic spinal cord compression. *Spine* 1989; 14: 223–8.