

## Výsledky léčby nemocných s mnohočetným myelomem a současným renálním postižením

Šafránek R.<sup>1,2</sup>, Radocha J.<sup>3</sup>, Maisnar V.<sup>3</sup>, Malá A.<sup>1</sup>, Dusilová Sulková S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup> Katedra interních oborů, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

<sup>3</sup> IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

### SOUHRN

*Cíl:* Analýza výsledků léčby pacientů s mnohočetným myelomem se zaměřením na renální postižení, potřebu dialyzační léčby a mortalitu této skupiny pacientů.

*Typ studie:* Retrospektivní analýza dat z jednoho centra.

*Metody:* Analýza dat z registru monoklonálních gamapatií. Do analýzy byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem v období 06/2007- 06/2015.

*Výsledky:* Diagnóza myelomu byla stanovena u 443 pacientů. Renální postižení bylo zjištěno u 101 (22,8 %) pacientů. Hemodialyzační léčbu potřebovalo 58 pacientů (13 %). U třetiny pacientů léčených borteomibem bylo možno ukončit dialyzační léčbu. V případě léčebného režimu bez borteomibu nedošlo k ukončení dialyzační léčby u žádného pacienta.

*Závěr:* Zařazení borteomibu do léčebného režimu vede k restituci renálních funkcí s ukončením dialyzační léčby u třetiny pacientů. Mortalita pacientů s mnohočetným myelomem a potřebou dialyzační léčby je ve srovnání s ostatními dialyzovanými pacienty nadále vysoká.

*Klíčová slova:* mnohočetný myelom, hemodialýza, borteomib.

### SUMMARY

**Šafránek R., Radocha J., Maisnar V., Malá A., Dusilová Sulková S.: Treatment results in patients with myeloma-related renal impairment**

*Objective:* Analysis of treatment results of myeloma-related renal impairment with regard to hemodialysis treatment and mortality.

*Design:* Retrospective analysis of single center data.

*Methods:* Analysis of data in registry of monoclonal gammopathies. Patients with newly diagnosed multiple myeloma between June 2007 and June 2015 were included in the study.

*Results:* Myeloma was newly diagnosed in 443 patients. Renal impairment at the time of diagnosis was found in 101 (22.8%) patients. Hemodialysis treatment was started in 58 (13%) patients. A third of patients treated with borteomib based regimen recovered renal function. However, no patient recovered renal function in a group that was treated with regimen without borteomib.

*Conclusion:* Borteomib inclusion into treatment regimen in patients with myeloma-related renal failure led to recovery of renal function in a third of patients. Mortality of patients with myeloma-related renal failure is still very high compared to patients with renal failure due to other causes.

*Keywords:* multiple myeloma, hemodialysis, borteomib.

## Úvod

Závažné poškození funkce ledvin je u pacientů s mnohočetným myelomem časté. Již při stanovení diagnózy myelomu je vzestup koncentrace sérového kreatininu nad 177  $\mu\text{mol/l}$  přítomen přibližně u 20 % pacientů. Renální poškození je přítomno u pacientů s pokročilejším onemocněním a je spojeno s vysokou mortalitou již v prvních měsících [1, 2]. Současné režimy léčby, které zahrnují borteomib a další moderní léky významně zlepšily léčebné úspěchy. Cílem naší studie byla analýza dat z našeho centra zaměřená na současné renální poškození, potřebu dialyzační léčby a mortalitu těchto pacientů s ohledem na použitý léčebný režim.

## Metodika

Retrospektivní analýza dat z registru monoklonálních gamapatií. Do analýzy byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem v období 06/2007- 06/2015, kteří byli nebo jsou léčeni ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

Renální poškození bylo definováno dle kritéria International Myeloma Working Group (2003) jako koncentrace sérového kreatininu nad 177  $\mu\text{mol/l}$  [3]. U pacientů splňujících toto kritérium byla doplňována data stran vývoje renálních funkcí a potřeby dialyzační léčby z programů Nefris a AMIS\_H. Pacienti, u kterých bylo použito dialyzátorů s HCO membránou k odstraňování volných lehkých řetězců z krve, nebyli do této analýzy zařazeni.

Ke statistickému zpracování byl použit program Statistica. Statistická významnost nastavena na 0,05. Data uváděna jako medián a interkvartilové rozpětí.

## Výsledky

Diagnóza mnohočetného myelomu byla během sledovaného období stanovena u 443 pacientů. Zastoupení obou pohlaví bylo v tomto souboru vyrovnané: 223 (50,3%) žen a 220 (49,7%) mužů. Mnohočetný myelom byl diagnostikován u 37 pacientů (8,4%) ve stádiu I. dle Durieho a Salmona, u 126 pacientů (28,4%) ve II. stádiu a u 280 pacientů (63,2%) ve III. stádiu [4]. Většina pacientů (342, 77,2%) byla vstupně bez renálního poškození. Již při stanovení diagnózy splňovalo kritéria B 101 pacientů (22,8%). Tabulka 1 ukazuje typ monoklonálního imunoglobulinu v celém souboru, u pacientů splňujících kritéria B a u dialyzovaných pacientů.

Dialyzační léčba byla ve sledovaném období zahájena u 58 pacientů (13% pacientů s diagnózou myelomu, 55% ze skupiny pacientů s myelomem ve stádiu B při stanovení diagnózy). U všech byla volena hemodialyzační léčba. Pouze u dvou pacientů byla jako převažující příčina selhání ledvin určena jiná diagnóza. U všech ostatních byl hlavním etiologickým faktorem selhání ledvin mnohočetný myelom. Délku hemodialyzační léčby, její potřebu již při stanovení diagnózy a další parametry ukazuje Tabulka 2, a to po rozdělení na dvě skupiny podle toho, zda léčebný režim zahrnoval bortezomib. Tabulka 3 ukazuje délku života pacientů s mnohočetným myelomem po zahájení hemodialyzační léčby.

## Diskuse

Poškození a selhání ledvin při mnohočetném myelomu zhoršuje prognózu pacientů. Mělo by proto být vždy vynaloženo úsilí tomuto poškození předejít, even-

**Table 1:** Renal impairment and need of hemodialysis treatment based on type of monoclonal immunoglobulin

Type of monoclonal immunoglobulin	Total		Stadium B at diagnosis		Hemodialysis	
	Patients	%	Patients	%	Patients	%
Total	443	100	101	100	56	100
IgG	285	64.3	58	57.4	35	62.5
IgG kappa (%)	187	42.2	34	33.7	15	26.8
IgG lambda (%)	97	21.9	24	23.8	20	35.7
IgG biclonal	1	0.2	0	0	0	0
IgA	91	20.5	16	15.8	9	16.1
IgA kappa	55	12.4	6	5.9	3	5.4
IgA lambda	35	7.9	9	8.9	5	8.9
IgA biclonal	1	0.2	1	1.0	1	1.8
IgD lambda	3	0.7	2	2.0	1	1.8
IgM lambda	2	0.5	0	0	0	0
LC only kappa	36	8.1	9	8.9	4	7.1
LC only lambda	18	4.1	12	11.9	7	12.5
Nonsecretory	8	1.8	2	2.0	0	0

**Table 2:** Hemodialysis treatment in patients treated with/without bortezomib

<b>Hemodialysis patients</b>	58	
<b>HD not due to MM</b>	2	
<b>Treatment</b>	<b>with bortezomibe</b>	<b>without bortezomibe</b>
<b>Number of patients</b>	35	21
<b>HD at diagnosis</b>	8	13
<b>Temporary HD</b>	0	7
<b>Length of HD treatment (months)</b>		1(1; 2) m
<b>Number of patients with HD started during treatment</b>	27	8
<b>Time from diagnosis to start of HD treatment (months)</b>	27 (6; 80)	5 (4; 12)

MM – multiple myeloma, HD - hemodialysis

**Table 3:** Mortality of hemodialysis patients

	<b>N</b>	<b>Median (months)</b>
<b>Died</b>	35	1 (1; 7)
<b>Maintenance HD</b>	12	11.5 (6.5; 28.5)

Maintenance HD – hemodialysis treatment for more than 3 months

tuálně ho intenzivně léčit. Proto jsou dle doporučení „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2012“ pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu s renálním poškozením doporučovány režimy s rychlým nástupem účinku, dobrou tolerancí a vysokou šancí na léčebnou odpověď [5]. Jako optimální se jeví režimy s bortezomibem. Ty jsou základem léčby pacientů s renálním poškozením způsobeným mnohočetným myelomem i podle letos publikovaných mezinárodních doporučení pro léčbu pacientů s myelomem souvisejícím renálním poškozením [6]. Tabulka 2 demonstruje efekt těchto režimů na renální funkci pacientů. Při zařazení bortezomibu do léčebného režimu se jedna třetina pacientů během léčby zbavila závislosti na hemodialyzační léčbě. V případě léčby bez bortezomibu nedošlo k ukončení dialyzační léčby u žádného pacienta.

Roční mortalita pacientů, kteří byli se selháním ledvin jakékoli etiologie léčeni v roce 2015 v České republice pravidelnou hemodialyzační léčbou, byla 18,7% [7]. V našem souboru pacientů s mnohočetným myelomem léčených hemodialýzou dvě třetiny pacientů zemřely v průběhu prvních tří měsíců po zahájení dialyzační léčby. To ukazuje, že závažné poškození ledvin s nutností dialyzační léčby se objevuje až v pozdních stádiích mnohočetného myelomu. Jde o pacienty s velmi pokročilým onemocněním v závažném stavu s krátkou očekávanou délkou života. I ve skupině pacientů, kteří byli zařazeni do pravidelné dialyzační léčby déle než tři měsíce, byl medián přežití kratší nežli jeden rok. Ve srovnání s pacienty léčenými dialýzou pro selhání ledvin z různých příčin mají pacienti s mnohočetným myelomem několikanásobně kratší očekávanou délku života.

## Závěry

Výskyt poškození ledvin u pacientů s mnohočetným myelomem se dlouhodobě nemění. Zařazení bortezomibu do léčebného režimu ale umožňuje ukončení

dialyzační léčby u třetiny pacientů. Mortalita pacientů s mnohočetným myelomem a potřebou dialyzační léčby je ve srovnání s ostatními dialyzovanými pacienty nadále vysoká.

## Literatura

1. **Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L. et al.** Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 2008, 22, p. 1485-1493.
2. **Bladé, J., Fernández-Llana, P., Bosch, F. et al.** Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158 (17): p. 1889-1893.
3. **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: p. 749-757.
4. **Durie, B. G.** A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975, 36, p. 842-854.
5. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu 2012. *Transfuzní Hematol. dnes*. 2012, Suppl. 1: s. 1-89.
6. **Dimopoulos, M. A. et al.** International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J. Clin. Oncol.* 2016, 34 (13), p. 1544-1557.
7. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice, Česká nefrologická společnost. Dostupný na <http://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzačni-statistika>.

Do redakce došlo 10. 7. 2016

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.  
Hemodialyzační středisko,  
Fakultní nemocnice Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: [roman.safranek@fnhk.cz](mailto:roman.safranek@fnhk.cz)