

Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu

I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby

V. ŠČUDLA^{1,2}, J. MINAŘÍK², T. PIKA², M. HEŘMAN³, M. MYSLIVEČEK⁴

¹3. interní – nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN v Olomouci;

²Hemato-onkologická klinika, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc;

³Radiologická klinika, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc;

⁴Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

SOUHRN

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Heřman M., Mysliveček M.: **Diagnostika a léčba postižení skeletu u mnohočetného myelomu; I. Etiopatogeneze, klinický obraz a vyšetřovací postupy u myelomové kostní choroby**

Sdělení shrnuje současné poznatky o etiopatogenezi myelomové kostní nemoci (MKN), včetně vztahu myelomového procesu k průvodním změnám mikroprostředí kostní dřeni a ke kostní resorpci navozené imbalance osteoklastické kostní resorpce a osteoblastické formace. Vedle nástinu klinického obrazu je rozvedeno postavení MKN v diagnostice, diferenciální diagnostice a stratifikaci mnohočetného myelomu (MM) v kontextu revidovaných IMWG („Updated International Myeloma Working Group“) diagnostických kritérií MM. Významná pozornost je věnována úloze konvenčních a specifickému přínosu moderních zobrazovacích metod, zejména celotělové nízkodávkované výpočetní tomografii (WB-LDCT), celotělové magnetické rezonanci (WB-MR), pozitronové dvouenergievé tomografii/výpočetní tomografii (¹⁸FDG-PET/CT) a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii skeletu. Není opomenuta úloha dvouenergetické rentgenové absorpciometrie (DXA) a přínosu analýzy biomarkerů kostního metabolismu pro hodnocení aktuálního stavu a vývoje MKN. Časně rozpoznání MKN má nejen rozměr diagnostický, diferenciálně diagnostický a prognostický, ale i přínos terapeutický, neboť předsazuje individuální přístup k léčbě MKN i k terapii samotného MM.

Klíčová slova: myelomová kostní choroba, etiopatogeneze, klinický obraz, celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie, celotělová magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, dvouenergetická rentgenová absorpciometrie, biomarkery kostního metabolismu

SUMMARY

Ščudla V., Minařík J., Pika T., Heřman M., Mysliveček M.: **Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma; I. Etiopathogenesis, clinical presentation and examination procedures in myeloma bone disease**

The article summarizes current knowledge about the etiopathogenesis of myeloma bone disease (MBD), including the association between the myeloma process and concomitant changes in the bone marrow environment as well as bone resorption induced by an imbalance between osteoclastic bone resorption and osteoblastic formation. In addition to an outline of the clinical presentation, the place of MBD in the diagnosis, differential diagnosis and stratification of multiple myeloma (MM) is discussed in the context of the updated International Myeloma Working Group diagnostic criteria. Considerable attention is paid to the role of conventional and specific benefit of modern imaging methods, in particular whole-body low-dose computed tomography, whole-body magnetic resonance imaging, ¹⁸FDG-positron emission tomography/computed tomography and ^{99m}Tc-MIBI skeletal scintigraphy. Also mentioned is the role of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolism biomarker analysis in the assessment of the current state and development of BMD. Early recognition of BMD has not only diagnostic, differentially diagnostic and prognostic aspects but also a therapeutic benefit as it predetermines an individual approach to the treatment of both BMD and MM itself.

Keywords: myeloma bone disease, etiopathogenesis, clinical presentation, whole-body low-dose computed tomography, whole-body magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, dual-energy X-ray absorptiometry, bone metabolism biomarkers

Osteologický bulletin 2016; 21(4):124–135

Adresa: Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc., 3. interní klinika – NRE a HOK, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Došlo do redakce: 24. 10. 2016

Přijato k tisku: 20. 11. 2016

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné onemocnění krvetvorného systému, vyznačující se klonální, nekontrolovanou proliferací a akumulací nádorově transformovaných elementů B-buněčné linie (CD₁₃₈ plazmocytů), provázené produkcí monoklonálního imunoglobulinu (MIg) či jeho strukturálních komponent (lehký řetězec κ nebo λ) prokazatelných v séru a/nebo v moči a projevy tzv. „myeloma defining events“ (MDE), tj. ≥ 1 z projevů orgánové dysfunkce charakteru CRAB (C – hyperkalcémie, R – renální postižení, A – anémie, B – postižení skeletu, tj. „bone disease“) nebo v iniciační fázi nemoci přítomností ≥ 1 z „biomarkerů malignity“, tj. $\geq 60\%$ monoklonálních plazmocytů v kostní dřeni (KD), FLC-r (poměr Free light chain κ/λ) ≥ 100 a > 1 ložisková léze ≥ 5 mm odhalená s pomocí celotělové magnetické rezonance skeletu [1,2,3]. Jiná definice vymezuje MM jako neoplázii, vyznačující se akumulací elementů zhoubného plazmocelulárního klonu v kostní dřeni (KD) a indukující vývin myelomové kostní nemoci (MKN) [4]. Jde o druhé nejčastější zhoubné onemocnění krvetvorby (10 %) s incidencí $\sim 4/100\,000$ obyvatel/rok [2]. Na rozdíl od ostatních hemoblastóz se vyznačuje nejen postižením krvetvorného systému, ale i patognomonickými změnami v oblasti skeletu s přítomností osteopenie (OP) či osteoporózy (OSP), především ale vývinem osteolytických lézí osového skeletu a/nebo i patologických zlomenin [5]. Různá tíže postižení skeletu u MM je důsledkem disharmonie kostní homeostázy s vystupňovanou osteoklastickou (OKL) kostní resorpcí a útlumem osteoblastické (OBL) novotvorby, vyvolané účinkem plejády cytokinů a chemokinů vedoucích k rozpřažení osteoresorpčního a osteoformačního procesu [5,6]. MKN jako projev aktivní, rozvinuté fáze MM snižuje kvalitu života a může vést až ke ztrátě soběstačnosti [3,5]. Přítomnost MKN patří mezi diferenciálně diagnostická kritéria doutnající/asymptomatické vs. rozvinuté/symptomatické fáze MM, solitárního plazmocytomu a monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS) [1,3]. K rozpoznání MKN v současnosti přispívá široká škála moderních, vysoce senzitivních zobrazovacích metod. Rozpoznání MKN významně rozšiřuje základní léčbu MM o antiresorpční terapii bisfosfonáty (BFN), případně i léčbu chirurgickou.

Etiopatogeneze myelomové kostní nemoci

Zvýšená osteoklastogeneze

Normální kost podléhá permanentní remodelaci s vyváženou mírou osteoresorpce a osteoformace. MKN je výsledkem převahy osteoklastické kostní resorpce vedoucí k rozvoji difúzní osteoporózy, a především k mnohočetnému ložiskovému postižení skeletu s přítomností typických osteolytických lézí. Je tedy důsledkem převahy osteoresorpce nad osteoformací s převahou osteoresorpce se ztrátou strukturální integrity kostní tkáně a rozvojem charakteristických mye-

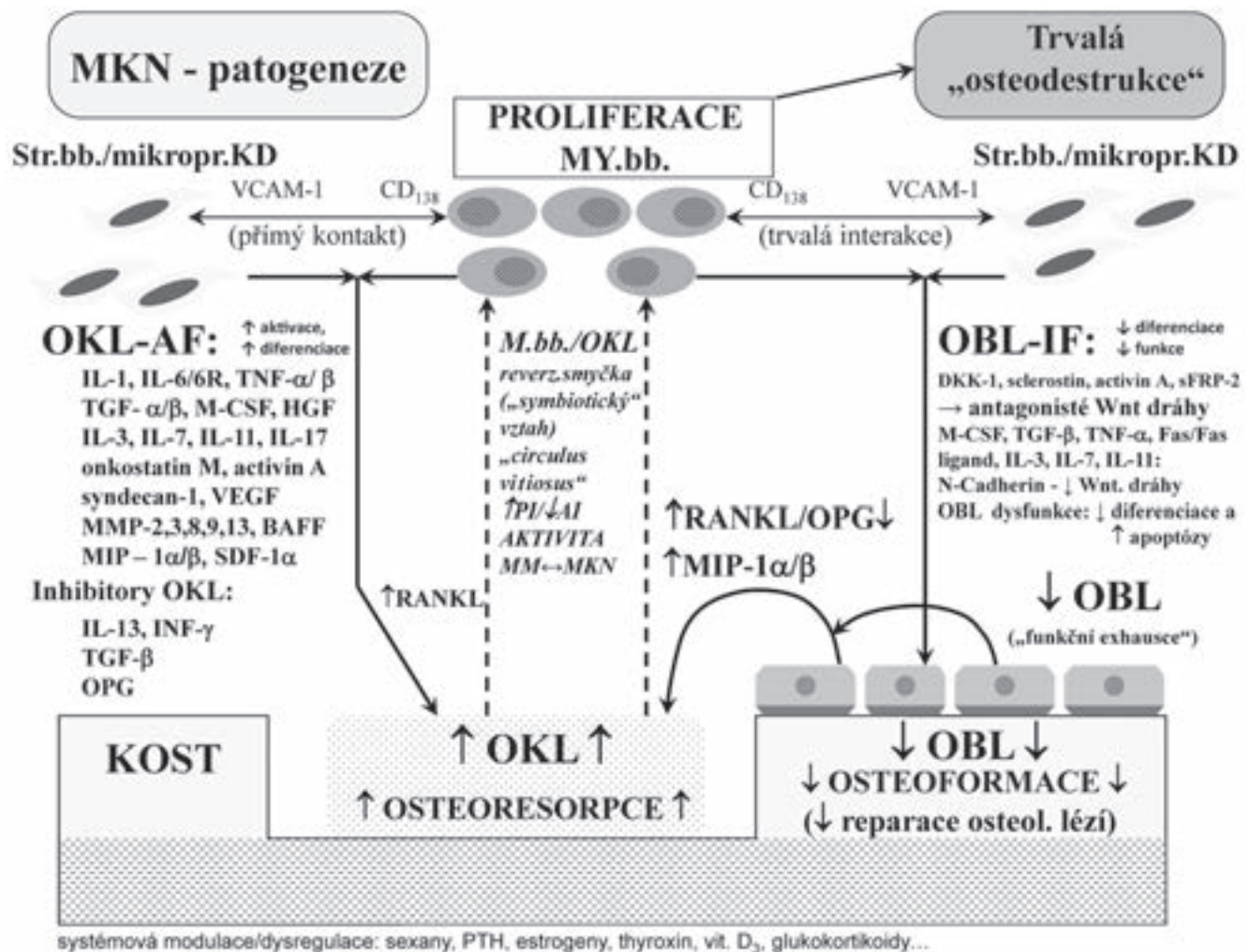
lomových změn. Proliferace a akumulace myelomových plazmocytů provázená aktivací elementů mikroprostředí KD indukují diferenciaci elementů monocyto-makrofágového (Mo-MA) systému v OKL. Maturace, aktivace a prodloužená životnost OKL je potencována hyperprodukcí široké plejády erozivních cytokinů a chemokinů s osteoklastickou afinitou, zejména RANKL (ligandu receptoru nukleárního faktoru- κ B, NF- κ B), MIP-1 α (makrofágový zá-
nětlivý protein-1 α), IL-3 a dalších působků sdružovaných do „historického“ pojmu OKL-AF (OKL – aktivující faktory) (obrázek 1) [4,7,8,9]. Zvýšená sérová hodnota MIP-1 α , tj. stěžejního působku rozvoje MKN provázená zvýšenou hladinou sklerostinu se podílí na vystupňované kostní resorpci a zvýšené angiogenezi korelující s tíží MKN [10,11]. K aktivaci osteoklastogeneze přispívá RANKL a MCSF (faktor stimulující kolonie makrofágů) prostřednictvím IL-3 a aktivinu A, vyznačující se duálním účinkem (stimulace OKL a inhibice OBL) [12,13]. Tvorba osteoresorpčních působků osteoklasty a elementy stromatu, např. IL-6, faktoru aktivujícího B-buňky (BAFF) a aktivinu A prostřednictvím aktivace NF- κ B závisí na intenzitě jejich molekulárních interakcí s myelomovými buňkami [14]. Mezi myelomovými elementy a OKL existuje na rozdíl od OBL symbiotický vztah vyznačující se potenciací vzájemného účinku („circulus vitiosus“) (obrázek 1). U MM byla rovněž prokázána zvýšená exprese Brutonovy tyrosinkinázy v myelomových plazmocitech, elementech stromatu a OKL, uplatňující se v rozvoji MKN a osídlení KD populací myelomových buněk [15]. Dominantním efektorovým systémem osteoklastogeneze a tím i patogeneze MKN je osa RANKL/RANK/OPG (liganda aktivátoru receptoru NF- κ B/osteoprotegerin). RANKL, vytvářený elementy mikroprostředí KD, vede po interakci s RANK, umístěném na prekurzorových elementech Mo-Ma systému, k aktivaci OKL prostřednictvím NF- κ B, klíčového aktivátoru diferenciace a prodlouženého přežívání aktivovaných OKL, a tím i intenzivní osteoklastické resorpce [4,7,16]. K potenciací exprese RANKL přispívají mj. parathormon (PTH), vitamín D₃, sexany a prostaglandiny. K OKL-IF (OKL-inhibující faktor) patří vedle OPG i TGF- β (transformující růstový faktor- β). Protiváhou popsaných dějů je tvorba „oslepujícího“ solubilního inhibitoru osteoklastogeneze, tj. OPG, vytvářeného elementy stromatu a OBL, jenž v důsledku kompetitivní vazby s RANK snižuje aktivitu NF- κ B a tím i diferenciaci, aktivaci a přežívání OKL přinášející útlum osteoklastogeneze, a tím i osteolytického procesu [17]. V aktivní fázi MM tedy dochází v principu k selhání OPG-kontroly osteoklastogeneze. Bylo zjištěno, že mezi nemocnými s pokročilou vs. minimální manifestací MKN existuje inverzní vztah k hladinám OPG v séru i v plazmě KD [18]. Na rozdíl od zdravých jedinců s pozitivním poměrem OPG/RANKL se u MM tento vztah obrací v prospěch poměru RANKL/OPG s determinancí úrovně osteoklastogeneze a aktivity OKL, tíže MKN a prognózy MM [7,17].

Porucha funkce osteoblastů

Funkční aktivita pre-OBL v ložiscích resorpce je u MM trvale inhibována maligními plazmocytami, přičemž na snížení aktivity OBL se podílí zejména dickkopf-1 (DKK-1), sFRP-2 a sFRP-3 (sekreční „frizzled-related protein-2 a -3“), IL-3 a celá řada dalších působků (obrázek 1) [19,20]. Hypofunkci OBL u MM potvrzují nízké hodnoty osteokalcinu (OC) a kostního morfogenetického proteinu (BMP)

v oblastech resorpčních lakun a osteolytických lézí. Neschopnost osteoblastické reparace osteolytických lézí není pouze důsledkem porušené cytokinové homeostázy v KD, ale i narušení řady přirozených mechanismů vyvolaných myelomovými buňkami. Stěžejním inhibičním procesem vedoucím k poruše růstu, diferenciaci a funkční exhausci OBL je indukce interference s Wnt-signální dráhou elementů stromatu [21]. IL-3 se vyznačuje v patogenezi MKN dvo-

Obr. 1
Schéma etiopatogeneze myelomové kostní nemoci (MKN)



Zkratky: Str.bb. – buňky stromatu v mikroprostředí kostní dřeně, KD – kostní dřeň, My.bb. – myelomové buňky, CAM – cytoadhezivní molekuly, VCAM-1 – adhezivní molekula cévních buněk -1 („vascular cell adhesion molecule-1“), OKL-AF – osteoklast aktivující faktor, IL-1 – interleukin-1, IL-6R – receptor IL-6 (receptor IL-6), TNF- α/β – faktor nekrotizující nádory α/β („tumor necrosis factor – α/β “), TGF- α/β – transformující růstový faktor α/β („transforming growth factor α/β “), M-CSF – faktor stimulující kolonie makrofágů („macrophage colony – stimulating factor“), HGF – hepatocytární růstový faktor („hepatocyte growth factor“), VEGF – růstový faktor endotelií cév („vascular endothelial growth factor“), MMP – metaloproteinázy, MIP-1 α – makrofágový zánětlivý protein-1 α („macrophage inflammatory protein-1 α “), INF-gama – interferon gama, OPG – osteoprotegerin, My.bb. – myelomové buňky, PI – index proliferace, AI – index apoptózy, MM – mnohočetný myelom, MKN – myelomová kostní nemoc, RANKL („ligand of the receptor activating of the nuclear factor - κ B“), OBL-IF-osteoblasty inhibující faktor, DKK-1-(dickkopf-1), sFRP-2 („secreted frizzled-related protein-2“), PTH – parathormon

jí úlohou, stimulací OKL a nepřímou inhibicí OBL [22]. K inhibici OBL prostřednictvím DKK-1 vytvářeného myelomovými buňkami dochází prostřednictvím vazby Wnt na receptor „leucin-responsible regulatory protein-5“ (LRP-5) a/nebo LRP-6 umístěné na povrchu stromálních buněk s tím, že tento komplex se následně váže na receptor FRP-2 [20,22]. Biochemickým důsledkem signálního přenosu z FRP-2 receptoru je modulační β-kateninové dráhy vedoucí k poruše diferenciace a aktivace OBL. K solubilním inhibitorům Wnt-dráhy patří vedle DKK-1 i sFRP-2 a sFRP-3 a další participující cytokiny. Úloha DKK-1 v inhibici OBL u MM byla potvrzena průkazem vyšší exprese DKK-1 v případech vícečetných osteolytických lézí oproti stavu s chybějícím osteolytickým postižením skeletu. DKK-1 také zvyšuje tvorbu OKL zvýšením exprese RANKL a snížením exprese OPG na OBL [23]. U MM byly naměřeny zvýšené sérové hladiny DKK-1 s podstatně vyššími hodnotami v pokročilých stádiích a v úzkém vztahu k počtu osteolytických lézí [24]. DKK-1 tedy hraje zásadní roli v biologii kosti a aktivně přispívá v regulaci rozvoje MKN prostřednictvím inhibice OBL a aktivace OKL [25]. U MM, zejména v progresi či relapsu je významně zvýšena sérová hladina sklerostinu, snižujícího tvorbu a aktivitu OBL, a tím i osteoformaci [13]. Byl prokázán vztah mezi stupněm exprese sklerostinu v myelomových plazmocytech a rozvojem MKN nejen indukci suprese OBL ale i nepřímou aktivací osteoklastické kostní resorpce v důsledku imbalance poměru RANKL/OPG [14,23]. Inhibiční role Wnt-signalní dráhy prostřednictvím inhibice LRP-6 byla rovněž prokázána u SOSTDC-1 („sclerostin domain containing-1, tj. Usag-1 nebo Ectodin“) [9]. Paralelní pokles počtu a funkční exhauscce OBL jako důsledek zvýšené tvorby OBL – inhibujících faktorů (OBL-IF) navozujících zvýšenou apoptózu OBL vedou v aktivní/rozvinuté fázi MM k značnému snížení kostní novotvorby [4]. Zvýšená exprese *CYR61/CCN1* v mikroprostředí KD provázená vyšší hladinou CCN1 navozuje inhibici myelomových buněk a prostřednictvím podpory diferenciace OBL a snížením osteoklastogeneze omezuje rozvoj MKN [26,27]. K rozvoji MKN přispívá i heparanáza, tj. enzym umístěný na povrchu buněk a extracelulární matrix uplatňující se prostřednictvím akcelerace osteoklastogeneze a inhibice osteoblastogeneze [28].

Narušení funkce osteocytů

MM s přítomností osteolytických lézí se vyznačuje významným snížením počtu viabilních osteocytů, a to v inverzní korelaci k počtu OKL v důsledku zvýšené produkce

Tabulka 1

Srovnání charakteristik jednotlivých zobrazovacích metod u mnohočetného myelomu (Pianko MJ [41])

Indikace
CT/WB-LDCT • bolesti kostí při negativě KRS: lepší detekce malých lézí nerozpoznatelných při KRS, obzvláště v oblasti páteře a pánve, • zhodnocení rizika patologické zlomeniny, • 3D zobrazení pro CT-navigovanou biopsii a radioterapii, • není nezbytné použití kontrastu, krátká přípravná doba, • rychlé vyšetření vhodné zejména u nemocných bolestmi kostí netolerujících dlouhotrvající vyšetření.
PET/PET-CT • rozpoznání intraoseálních a extraoseálních lézí z hlediska aktivity MM, • diagnostika a stanovení stadia nesekretorického MM, • ověření diagnózy solitárního plazmocyтому s vyloučením více lézí, • monitorování metabolické aktivity po léčbě, tj. hloubky léčebné odezvy.
MR/WB-MR • nejvyšší senzitivita v zobrazení struktury kostní dřevě, • neurologické známky komprese míchy nebo útlaku míšních kořenů, • stanovení stadia nesekretorické formy MM, • nejcitlivější detekce difúzních změn v KD, • MR vyšetření páteře při diagnóze MM, monitorování výsledku autologní transplantace kmenových buněk, zhodnocení aktivity nemoci, • komplementární CT vyšetření může být indikováno pro rozpoznání přítomnosti osteolytických lézí.

Zkratky: ZM – zobrazovací metody, CT – výpočetní tomografie, WB-LDCT – celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie, KRS – konvenční radiografie skeletu, PET – pozitronová emisní tomografie, PET-CT – pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, MM – mnohočetný myelom, MR – magnetická rezonance, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, KD – kostní dřevě

proosteoklastogenního cytokinu IL-11. Jeho exprese je významně zvýšena u MM s přítomností osteolytických lézí [29]. U MM tedy nejde pouze o izolovanou dysbalanci OBL a OKL, ale i o postižení osteocytů [14].

I když patogeneze MKN není doposud zcela objasněna, je zřejmé, že OKL-togenní resorpce je indukována nadprodukcí osteoklastogenních působků v mikroprostředí KD v důsledku interakce myelomových buněk s elementy stromatu, přičemž v aktivní fázi MM dochází k mnohasměrné interakci myelomových buněk s širokou plejádou cytokinů a chemokinů přítomných v mikroprostředí KD a posléze i k selhání „OPG kontroly“ nad osteoklastogenezí [7]. Průkaz vztahu lokusu 8q24.12 (rs4407910) k poklesu exprese OPG a nález asociace s 19q13.43 nasvědčuje, že rozvoj MKN je prostřednictvím osy RANK/RANKL/OPG ovlivněn i geneticky [30]. U MKN byl rovněž prokázán polymorfismus alel genu pro OPG 1181G/950 T a 950 TT/1181 GG provázený sníženou funkcí OPG a aktivací osy RANKL-RANK. Mezi nemocnými s pokročilou vs. minimální manifestací MKN existuje inverzní korelace k hladinám OPG v séru a v plazmě KD [18]. Na rozdíl od zdravých jedinců s pozitivním poměrem OPG/RANKL se u MM obrací tato relace v prospěch poměru RANKL/OPG s determinancí úrovně osteoklastogeneze, tíže MKN a prognózy MM [7,17]. U rozvinu-

té MKN není osteoklastická resorpce provázána adekvátním vzestupem osteoblastické kostní novotvorby, takže osteolytické léze se vyznačují nízkým zastoupením osteocytů a novotvorbou kosti. Kostní remodelace u MM neodpovídá adekvátně na standardní osteotropní působky, např. na hladinu ionizovaného vápníku, kalciferolu a/nebo kalcitoninu, takže k hojení osteolytických lézí dochází i v případech kompletní remise jen zřídka [4].

Klinický obraz myelomové kostní nemoci

U 60–80 % nemocných s MM se vyskytují různě intenzivní a stále narůstající kostní bolesti v oblasti axiálního skeletu, tj. páteře, pánve, hrudního koše a pažního a/nebo kyčelního pletence, vedoucí k snížení kvality života a omezení nebo i ztrátě mobility. Pro MKN charakteristické různě četné osteolytické léze se vyskytují při diagnóze v 80–90 %, v 60 % se současnou OSP, zatímco izolovaná OSP skeletu

Tabulka 2
Specifický přínos a nedostatky jednotlivých zobrazovacích metod v detekci myelomové kostní nemoci
(modif. dle Lutje S [37] a Pianko MJ [41])

Přínosné vlastnosti	Nedostatky
Celotělová KRS • nízká cena • dostupnost • historické zkušenosti a klinická validace • velmi dobrá detekce lézí lbi	- nízká senzitivita - detekce jen pokročilých osteolýz - diskomfort nemocného (mnoho snímků) - časová náročnost - rozpoznání pouze kostních lézí - absence hodnocení aktivity a léčebné odezvy
WB-LDCT • dobrá senzitivita a specificita • 3D anatomická informace pro cílenou biopsii pod CT kontrolou • podchycení EMD, postižení KD a osteolytických lézí • odhad rozsahu nádorové masy • krátká vyšetřovací doba • ve srovnání s MR a PET nízká nákladnost • komfort pro nemocného • dobrá dostupnost	- nízký záchyt lézí v oblasti lbi a žeber - nejistý vztah počtu lézí k prognóze - vyšší radiační expozice než u KRS - ve srovnání s KRS vyšší nákladnost - absence hodnocení aktivity a léčebné odezvy
PET/CT • vysoká senzitivita • detekce především ložiskových osteolytických lézí • hodnocení funkční aktivity procesu • rozpoznání opětovné aktivity (progrese/relapsu) • zobrazení EMD • prognostický význam (při diagnóze a po léčbě) • nově zaváděné radioizotopy umožňují získání dalších relevantních informací	- vysoká cena - omezená dostupnost - falešná „aktivita“ při infekci, zánětu a rekonstrukci KD - omezená detekce lézí < 5 mm - časová náročnost - nízká avidita FDG u myelomu - radiační zátěž
WB-MR • vysoká senzitivita • výborná anatomická informace • hodnocení struktury KD, detekce difuzních infiltrativních a ložiskových změn • časná detekce postižení KD • výborná detekce komprese míchy a myelomové infiltrace měkkých tkání • vztah počtu rozpoznaných lézí k prognóze • detekce EMD • 3D anatomická informace pro CT- navigovanou biopsii, operační zákrok a radioterapii • absence radiační zátěže	- nemožnost hodnocení aktivity MM - vysoká cena - klaustrofobie - časová náročnost - nevhodnost pro hodnocení léčby - kontraindikace kontrastního vyšetření u renální insuficience - infiltrace kosti může být chybně interpretována jako osteolýza (nadhodnocení osteolytických lézí) - malé zobrazovací pole může vést k výskytu artefaktů

Zkratky: KRS – konvenční radiografie skeletu, WB-LDCT – celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie, WB-MR – celotělová forma magnetické rezonance, KD – kostní dřev, EMD – extramedulární lokalizace myelomu, FDG-PET/CT – pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie, MM – mnohočetný myelom

se vyskytuje pouze v 10–20 %. Osteosklerotické léze se nacházejí pouze zřídka u 1 % nemocných [4,6]. U části nemocných dochází k deformaci skeletu s tvorbou bolestivých, různě nápadných vyklenutí (ložiska plazmocytomu), např. v oblasti lebky. Patologické fraktury se vyskytují v úvodu u 30 % nemocných, v průběhu MM až u 70 % pacientů, tj. 16× častěji nežli výskyt zlomenin u zdravých jedinců. U poloviny nemocných dochází k vývinu kompresivních zlomenin obratlů provázených snížením tělesné výšky, nezřídka k útlaku míšních kořenů nebo míchy s případnou paraparézou dolních končetin, v 30 % lze zaznamenat fraktury dlouhých kostí a žeber [4,5]. Přítomnost patologické zlomeniny je spojena s > 20 % zvýšením rizika smrti. U nemocných se symptomatickou formou MM dochází k extenzivnímu rozvoji MKN zejména v pozdní, léčebně refrakterní fázi choroby. Závažné projevy MKN, zejména přítomnost patologických zlomenin jsou hlavní příčinou morbidity a mortality MM, přičemž ke zhoršení může dojít i přes příznivou odpověď na chemo-imunoterapii [6]. Stupeň pokročilosti MKN je součástí nejen klasických, ale i aktuálně revidovaných IMWG („Updated International Myeloma Working Group“) diagnostických kritérií MM, ale i klasického stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D-S) a východiskem individuální antimyelomové a antiresorpční léčby [1,3,31].

Radiografické zobrazovací metody v hodnocení myelomové kostní nemoci

Zobrazovací metody (ZM) hrají u MM zásadní roli v rozpoznání přítomnosti, rozsahu a charakteru MKN a v monitoraci skeletálních změn v průběhu léčby. Nástup vysoce sofistikovaných a velmi přesných ZM navodil situaci, že předchozí standardní diagnostická kritéria založená na výsledku konvenční radiografie skeletu (KRS) vyčerpala svůj informační potenciál a byla nahrazena kritérii vyjadřujícími podstatně jemnější stav skeletu [3]. Specifické charakteristiky stěžejních ZM jsou shrnuty v *tabulce 1*.

Konvenční radiografie skeletu

Po zavedení nových, vysoce senzitivních ZM ztratila KRS postavení dosavadního „zlatého standardu“ a její indikací je zobrazení především rozvinutého polyostotického poškození skeletu. Vyšetření s pomocí KRS zahrnuje standardně oblast osového skeletu a vyšetření bolestivých oblastí, včetně dlouhých kostí [6]. Typickým nálezem jsou různě četné, ostře ohraničené osteolytické léze s chyběním sklerotického lemu („lebka prostřílená broky“), vroubkovaná narušení vnitřní vrstvy kompakty, případně vyklenutí kortikální kosti s extraoseálními šířeními. Výskyt osteolytických lézí v různých oblastech skeletu se liší a je vázán zejména na kosti, v nichž probíhá krvetvorba: obratlová těla (65 %), žebra (45 %), lebka (40 %), pažní pletenec (40 %), pánev (30 %) a proximální úseky dlouhých kostí (25 %) [5,32]. Méně obvyklé jsou multilokulární expanze s obrazem „mýdlových bublin“, zatímco pouze v 1 % se vyskytují smíšené osteosklerotické léze s okrsky osteolýzy. Patologické zlomeniny, obvykle bez známek hojení postihují především těla bederních obratlů, někdy i žebra, pánev a apendikulární části skeletu. Zásadním nedostatkem KRS pro časnou diagnostiku MM je

nedostatečná senzitivita vedoucí k podhodnocení rozsahu MKN. Příčinou falešné negativity u 30–60 % nemocných je detekce kostních změn až při ztrátě 30–50 % trabekulární kosti, nepodchytitelnost difuzních intramedulárních lézí a extraoseálního šíření, KRS je rovněž nevhodná pro hodnocení výsledků léčby (*tabulka 2*) [5,6,33,34,35,36]. Dostatečnou citlivost, a to i vyšší než některé ZM (např. MR) má KRS při detekci osteolytických lézí lbi, žeber a dlouhých kostí [5,33].

Výpočetní tomografie skeletu

Výpočetní tomografie (CT) skeletu se používá k vyšetření lokálních bolestivostí skeletu, cílené kostní biopsii a při nedostupnosti magnetické rezonance (MR) k vyšetření útlaku míchy a míšních kořenů. Diagnostická výtěžnost CT je srovnatelná s MR, zatímco v hodnocení poškození lbi je citlivější [6]. Překážkou širšího použití standardní techniky celotělové CT (WB-CT) je značná radiační zátěž [33,34]. Neobyčejně citlivou hybridní metodou, umožňující současné anatomické zobrazení kostních lézí a hodnocení aktivity procesu je hybridní sdružení pozitronové emisní tomografie s výpočetní tomografií (PET/CT) [34,37].

V současnosti se stala standardní ZM v diagnostice MM, včetně jeho iniciační fáze celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie skeletu („low dose CT“, WB-LDCT) vyznačující se nízkou radiační zátěží. Ve srovnání s WB-CT je WB-LDCT méně senzitivní, je však několikanásobně citlivější než KRS, a to i bez použití kontrastní látky. Při srovnání s KRS páteře se vyznačuje LDCT 7× citlivější detekcí osteolytických lézí [38]. Při „reostázování“ prokázala WB-LDCT ve srovnání s KRS podstatně vyšší senzitivitu v detekci osteolytických lézí (89,7 % vs. 69,2 %), srovnatelnou s WB-MR [39,40]. Jde o metodu všeobecně dostupnou, proveditelnou na standardních CT přístrojích, méně nákladnou nežli WB-MR a FDG-PET/CT (2 200 vs. 25 000 a 39 000 Kč), rychlou (~ 15 minut) a pro nemocné oproti KRS podstatně akceptabilnější pro zkrácení manipulace na vyšetřovacím stole [6,33]. WB-LDCT vyšetření skeletu je v současnosti považováno za standardní a dostupné vyšetření uplatnitelné v rámci iniciačního diagnostického screeningu i monitorování skeletu v průběhu léčby MM jako podstatně výtěžnější alternativa nežli dříve preferovaná KRS (*tabulka 2*) [33,34,39,41].

Magnetická rezonance

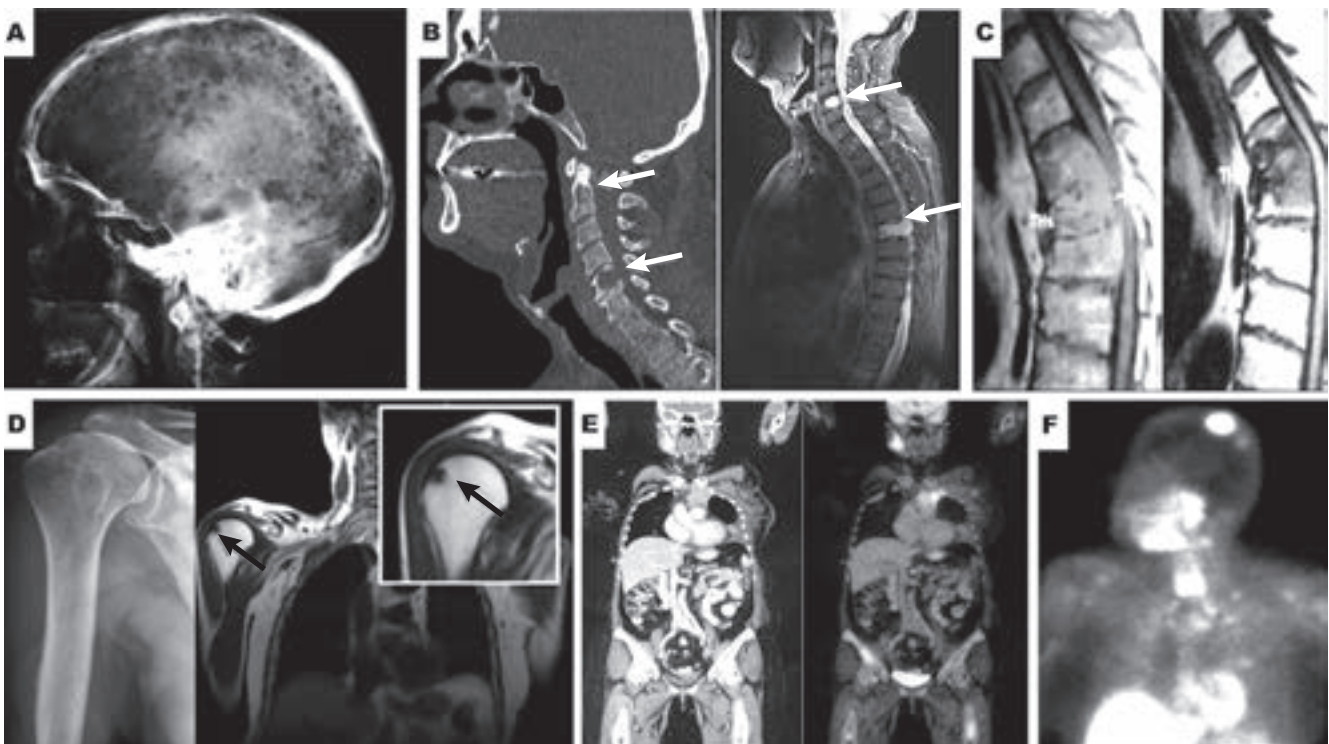
Magnetická rezonance je v současnosti nejcitlivější ZM u MM, a má proto vedle ZM nukleární medicíny rozhodující význam pro časnou diagnostiku MM. Infiltrativní změny v KD jsou při vyšetření MR rozpoznatelné již v období, kdy pevná část kosti je ještě intaktní (*tabulka 2*) [3,6,33]. Senzitivitu MR vyšetření (ložiska již 3 mm) lze zvýšit s pomocí kontrastní látky (gadolinium). MR změny v KD u MM mohou být homogenně difuzní (28 %), ložiskové (52 %) a smíšené (14 %), u ~ 5 % charakteru „pepř a sůl“, zatímco u 8 % může být obraz normální. Přítomnost difuzních a ložiskových změn je výrazem vysoké nálože myelomové tkáně. Vyšetření MR je v současnosti považováno za nový „zlatý standard“ zejména v oblasti páteře, pánve a hrudní kosti, podstatnou slabinou je nedostatečné zobrazení myelomových lézí v oblasti lebky a žeber [6,37,42]. Předností MR je

naopak časná detekce extramedulární (EM) propagace, např. epidurální šíření s kompresí míchy či jejich kořenů. Téměř 80% citlivost MR při diagnóze MM se využívá zejména v iniciální/asymptomatické fázi MM k odlišení od MGUS a především v časném odhalení její maligní transformace v MM. Vyšetření MR přispívá rovněž k rozpoznání pokročilejšího stadia MM („upstanding“), k odhalení čerstvé kompresivní zlomeniny obratle s odlišením pouhé OSP od myelomové infiltrace, resp. odlišení zlomeniny obratle benigního vs. maligního původu. MR není vhodná k časnému hodnocení výsledku léčby, nevýhodou je i nízká specifita v důsledku ne zcela zcela standardním postupem v hodnocení MKN celotělová sekvenční multidetektorová MR (WB-MR), vyznačující se vysokou senzitivitou (70–89 %) a specificitou (80–83 %). Je mnohem citlivější nežli KRS (pozitivita 80 % vs. 54 %) a při srovnání s FDG-PET/CT se vyznačuje vyšší citlivostí v detekci difuzních

změn v KD. WB-MR má zásadní význam v odlišení stabilní formy MGUS od iniciální/asymptomatické fáze MM, k přesnému popisu myelomových změn v rozvinuté fázi MM, k rozpoznání extramedulárního (EM) šíření zejména v oblasti páteřního kanálu s ohrožením míchy a k vymezení diagnózy solitárního plazmocytomu (SP) [5,6,33,34,36]. V případě doutnající/asymptomatické formy MM je abnormální výsledek MR negativním prognostickým faktorem. K jednoznačným indikacím WB-MR patří normální výsledek KRS při podezření na MM a další nestandardní situace včetně podezření na nesekretorickou nebo oligosekretorickou formu MM [44]. MR není vhodná k časnému hodnocení výsledku léčby, neboť změny signálu přetrvávají dlouho po ukončení terapie [6,33]. K upevnění postavení WB-MR v časně diagnostice MM přispěla aktuálně revidovaná IMWG diagnostická kritéria, kdy přítomnost ložiskové léze ≥ 5 mm je navzdory negativitě KRS jedním z kritérií časně fáze symptomatického MM indikovaného k zahájení léčby [3,45].

Obr. 2

Demonstrace přínosu jednotlivých zobrazovacích metod v rozpoznání různých forem myelomové kostní nemoci



- A – KRS (konvenční radiografie skeletu): mnohočetné, ostře ohraničené osteolytické léze v oblasti lebky
 B – LDCT (nízkodávkovaná výpočetní tomografie) C-Th úseku páteře (vlevo): přítomnost osteolytických změn (označení šipkou); MR (magnetická rezonance) C-Th úseku páteře (vpravo): postižení obratlových těl (označení šipkou)
 C – MR : destrukce obratlových těl TH_{5-6} , mnohočetné osteolytické léze přilehlých obratlů
 D – KRS (vlevo): nepřítomnost osteolytických změn; MR (vpravo): šipkou označené ložiskové léze v hlavici pravého humeru
 E – FDG-PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie, vlevo CT, vpravo.FDG-PET/CT): objemná měkkotkáňová masa v apexu levé plic se supraklavikulárním zásahem vykazující zvýšenou akumulaci FDG (fluorodeoxyglukózy) a centrální fotopenii odpovídající patrně nekróze. Přítomnost osteolýzy ventrálního konce 1. žebra vlevo. Laterálně je patrna zvýšená konzumpce glukózy v axilární lymfatické uzlině. (Zobrazení: vlevo CT, vpravo 18FDG-PET/CT).
 F – ^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitril) scintigrafie: různě výrazná patologická ložisková akumulace radiofarmaka v oblasti lebky, obou pažních pletenců, hrudní kosti a žebor

Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA)

Snížená denzita kostní tkáň („bone mineral density“, BMD), vyhodnocená s pomocí DXA koreluje i u MM s vysokým rizikem kostních zlomenin, zejména kompresivních fraktur obratlových těl. Jde o rychlé, neinvazivní a reproduktibilní vyšetření s velmi nízkou radiační zátěží, použitelné k monitoraci stavu skeletu v průběhu MM [46]. Vedle celotělové formy DXA (WB-BMD) se provádí vyšetření páteře v rozsahu L1-L4, krčku femoru, případně distální části radií, a to u MM bez vícečetných osteolytických lézí, tj. s „normálním“ nálezem při KRS. Přednost má vyšetření Z-skóre před T-skóre s opakovaním vyšetření v odstupu 1–2 let. Zjištění OSP s pomocí DXA i u MM slouží jako screeningový test k odhalení vysokého rizika zlomenin a tím i k zahájení chemo-imunoterapie a antiresorpční léčby. Po úspěšné chemoterapii a/nebo po VDT/ATKB (vysoce dávkovaná chemoterapie s podporou autologní transplantace kmenových buněk) byl pozorován v oblasti L1-L4 na rozdíl od krčku femoru nárůst BMD, zjištěná rozdílnost je vysvětlitelná mj. rozdílnou remodelací spongiózní a kortikální kosti [46]. Na rozdíl od stabilní/plateau fáze MM dochází v případě progresu nemoci a selhání léčby k poklesu BMD jak v oblasti páteře, tak i v oblasti krčku femoru a skeletu jako celku. DXA je i u MM použitelnou metodou k monitorování výsledku léčby BFN, i když přesné hodnocení BMD je obdobné jako v případě OSP znesnadněno přítomností spondylózy, vícečetných osteolytických lézí a kompresí obratlů. DXA rovněž neumožňuje odlišení involučního typu OSP od osteoporózy v rámci MKN [47]. Často odlišný výsledek DXA v axiální vs. apendikulární části skeletu lze vysvětlit rozdílným stupněm myelomové infiltrace, odlišnostmi dílčích plazmocelulárních klonů i rozdílnou distribucí hematopoézy. Vyšetření BMD s pomocí DXA je integrální součástí iniciačního vyšetřovacího algoritmu MGUS, neboť jde o stav se zvýšeným rizikem ztráty kostní tkáň a vyšším rizikem zlomenin [48]. Nález charakteru OP a OSP je u MGUS indikací antiresorpční terapie s tím, že kontrolní měření se provádí v odstupu 2 let, zatímco v případě normální hodnoty Z-skóre v odstupu 5 let. Přes popsané přínosy je DXA v klinické praxi MM pouze doplňkovou metodou, vhodnou především pro pracoviště s dostatečnými interpretačními zkušenostmi.

Radionuklidové zobrazovací metody u MKN

Konvenční scintigrafie skeletu

Konvenční scintigrafie skeletu s použitím ^{99m}Tc není pro vyšetření KMN u MM akceptabilní technikou, neboť se vyznačuje ještě mnohem nižší citlivostí nežli KRS, rozsáhlé osteolytické léze proto často unikají detekci. Zvýšenou ložiskovou akumulaci radionuklidu lze pozorovat obvykle jen v případě zvýšené osteoblastické aktivity v oblastech hojení kostních fraktur [6].

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

Podle charakteru ^{99m}Tc -MIBI (^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitril) akumulace lze scintigrafické nálezy u MM klasifikovat na normální (N), difuzní (D), fokální (F) a kombinovaný (F + D) typ spolu se semikvantitativním vyhodnocením

intenzity akumulace v KD [49]. ^{99m}Tc -MIBI vyšetření lze použít v případě radiograficky negativních bolestivých kostních lézí. Celková senzitivita dosahuje 92 %, specifická 84 %, přičemž v případě MGUS je výsledek vždy negativní [37,49]. Toto všeobecně dostupné, poměrně citlivé, celotělové a ekonomicky nenáročné vyšetření umožňuje v případě nedostupnosti ^{18}F FDG-PET/CT vyhodnocení rozsahu a biologické aktivity MM, včetně podchycení progresu a hodnocení hloubky léčebné odezvy [49].

Pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT) skeletu

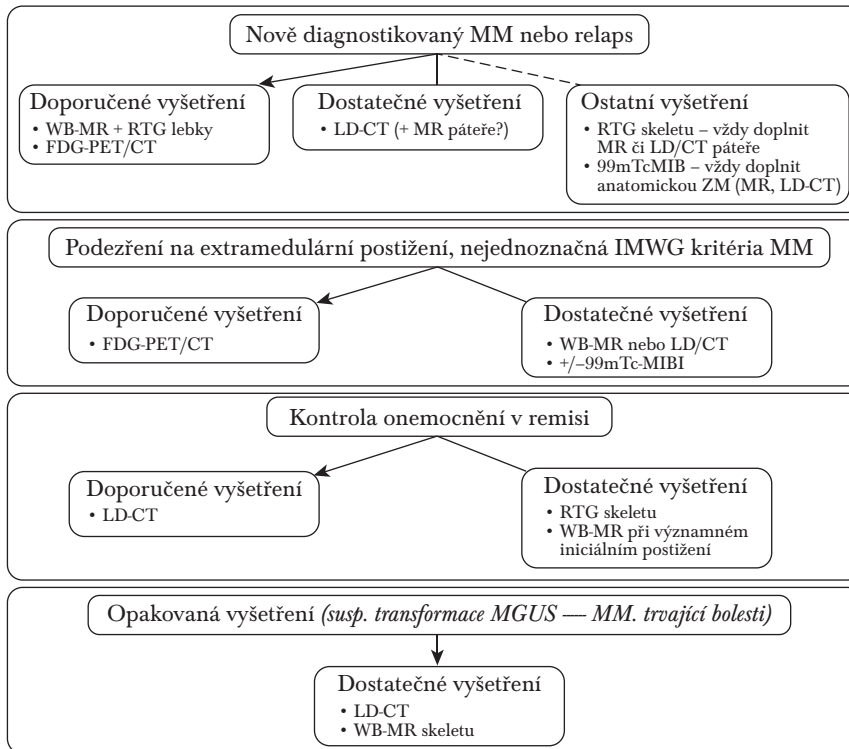
Neobyčejně citlivou a klinicky přínosnou hybridní metodou spojující anatomické a funkční diagnostické hledisko je celotělová technika PET/CT, poskytující přesnou informaci o lokalizaci a biologické aktivitě MKN (*tabulka 2*) [6,37,49]. Poněvadž rozvoj myelomového procesu v KD předchází vývinu anatomických změn, lze patologický proces s pomocí FDG-PET/CT (^{18}F -fluorodeoxyglukóza PET/CT) zachytit podstatně dříve, nežli prostřednictvím KRS. V poslední době zkoušené radionuklidy, např. ^{11}C -methionin a ^{18}F -fluorodeoxy-L-thymidin, umožňující hodnocení metabolické aktivity kostní dřene a intenzitu kostního obratu, nebyly zatím u MM zavedeny do širší klinické praxe [50,51]. V případě MGUS je nález při použití FDG-PET/CT negativní, zatímco u MM umožňuje rozpoznání ložiskových změn skeletu > 5–10 mm (podle technických parametrů přístroje) včetně EM šíření, přičemž senzitivita je 85–93 % a specifická 90 % [37,52]. Významnou předností FDG-PET/CT je schopnost citlivého hodnocení léčebné odezvy, tj. remise nebo nástupu progresu/relapsu MM, přičemž perzistence pozitivit po léčbě vyčleňuje vysoce rizikové nemocné s nebezpečím časně progresu a krátkým celkovým přežitím [52]. K nedostatkům patří falešná pozitivita v případě zánětu, infekce nebo rekonverze KD po léčbě růstovými působky a falešná negativita u velmi malých lézí nebo difuzních změn v KD, ale i při vyšetření v krátkém odstupu od předchozí chemoterapie či steroidní léčby [52]. FDG-PET/CT je tedy citlivá, celotělová ZM vyžadující cíleně zaměřenou indikaci, napomáhající zejména při řešení složitých a nejasných stavů. Je někdy vhodnou alternativou WB-MR jako iniciační metoda první volby, zejména při podezření na EM šíření myelomového procesu [37,52,53]. Stěžejní charakteristiky jednotlivých ZM v hodnocení MKN jsou uvedeny v *tabulkách 1 a 2*, zatímco rozdílný přínos radiografických a radionuklidových technik v rozpoznání skeletálního postihu u MM demonstruje *obrázek 2*. Nově zaváděné hybridní techniky, tj. PET/MR a PET/WB-LDCT poskytují anatomická i funkční data o rozsahu a aktivitě MKN, jsou ale v současnosti dostupné jen na vybraných, vysoce specializovaných pracovištích [41].

Srovnání přínosu jednotlivých zobrazovacích metod a účelný algoritmus u MM

Rozdíly v přínosu jednotlivých ZM i výčet jejich nedostatků jsou přehledně shrnuty v *tabulce 2*. Celotělová KRS a WB-CT jsou morfologicky orientované ZM neposkytující informaci o funkčních vlastnostech zobrazené tkáň, a nejsou proto vhodné k hodnocení léčebné odezvy, zatímco WB-LDCT neumožňuje rozpoznání difuzního postižení KD

Obr. 3

Pracovní algoritmus zobrazovacích vyšetření u mnohočetného myelomu (Minařík J [53])



Zkratky: MM – mnohočetný myelom, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, RTG – radiografické vyšetření lebky, FDG-PET/CT – pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie, LDCT – nízkodávkovaná výpočetní tomografie, WB-MR – celotělová magnetická rezonance, ^{99m}TcMIBI – ^{99m}Technetium metoxyisobutylisonitril scintigrafie, ZM – zobrazovací metody, IMWG – „International Myeloma Working Group“, MGUS – monoklonální gamapatie nejisté etiologie

[41]. Přínosem WB-MR a FDG-PET/CT je v případě MGUS doutnající i aktivní/rozvinuté fáze MM vztah k prognóze [44,54]. Zejména WB-MR a FDG-PET/CT jsou vysoce citlivé ZM poskytující informaci o intramedulárním, případně i extramedulárním charakteru myelomového procesu i když FDG-PET/CT poskytuje spolehlivější informaci o přítomnosti a aktivitě extraoseální progresy MM [41]. Pro počáteční detekci MKN u MM a vyloučení skeletálních lézí u MGUS je většinou postačující WB-LDCT [41,55]. V diferenciální diagnostice MGUS, SP a doutnající i rozvinuté fáze MM se uplatňují velmi přínosně a zčásti i specificky všechny nové ZM, umožňující nezřídka časné zahájení terapie a zlepšení prognózy [3,5]. Dosavadní zkušenosti vedly k vypracování praktického indikačního algoritmu ZM, usnadňujícího účelnou volbu vyšetření s ohledem na konkrétní klinickou situaci, a tím i optimalizaci diagnostického a léčebného procesu (obrázek 3) [53]. Z „filozofie“ sestaveného algoritmu je zřejmé, že v současnosti již nelze považovat KRS za univerzální „zlatý standard“ vhodný pro všechny formy MM [33].

Biochemické ukazatele kostního metabolismu u MKN

Vyšetření kostního metabolismu poskytuje aktuální informaci o stavu kostního obratu a dynamice vývoje MKN. Umožňuje neinvazivní časnou detekci kostního postihu a rozsahu osteodestrukce, odhadu rizika progresy a monitorování výsledků antimyelomové i antiresorpční léčby. Interpretace výsledků vyžaduje zohlednění věku, funkce ledvin a stravy, přičemž žádný z ukazatelů kostního obratu nelze použít izolovaně, ale v kontextu s hodnotami ostatních osteomarkerů [56].

Ukazatele osteoblastické kostní novotvorby

Sledování ukazatelů osteoblastické kostní novotvorby v průběhu MKN je málo přínosné, s výjimkou vyšetření sérové hladiny kostního isoenzymu alkalické fosfatázy (bALP) zvýšené v rámci hojení zlomenin. K vzestupu bALP při léčbě bortezomibem dochází v rámci zvýšení diferenciace a aktivity OBL, korelující s mírou léčebné odezvy a dobou do progresy MM [46,57]. Nebyl prokázán vztah karboxyterminálního propeptidu kolagenu typu I (PICP) a aminotermálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP) k progresi MKN. Zvýšené hladiny osteokalcinu (OC) se vyskytují v iniciální fázi MM jako výraz dobré funkce OBL, zatímco v období progresy se vyskytují vyšší hladiny OC v rámci stimulace OBL při hojení mikroskopických fraktur.

Ukazatele osteoklastické kostní resorpce

Z ukazatelů OKL kostní resorpce poskytuje nejkonzistentnější výsledky sérová koncentrace karboxyterminálního telopeptidu I (ICTP), izoformy-5b tartrát-rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP-5b) a C-telopeptidu (CTX), zatímco při poruše renální funkce má přednost vyšetření odpadu N-telopeptidu (NTX) močí [46,58]. Tyto biomarkery osteoresorpce, mající vztah k rozsahu a aktivitě MKN předvídají progresi kostních změn a prognózu nemoci, lze je použít i v monitoraci léčby MKN, včetně terapie BFN [58]. V případě sérových hladin CTX existuje významná rozdílnost mezi MGUS, iniciální/asymptomatickou (stadium I) a rozvinutou/symptomatickou fází MM (stadium II-III dle D-S) a mezi nemocnými s negativním vs. pozitivním nálezem při WB-MR.

Nové potenciální ukazatele kostního metabolismu

Specifickým výrazem aktivity OKL a úrovně osteoklastogeneze je poměr RANKL/OPG, korelující s ukazateli osteoresorpce, rozsahem a aktivitou MKN i délkou celkového

přežití [58]. Se závažností MKN koreluje i produkce MIP-1 myelomovými buňkami. Působky, inhibující u MM OBL, např. DKK-1 (dickkopf-1), sFRP-2 a další antagonisté signálních molekul Wnt-dráhy, jsou v mikroprostředí KD zvýšeny úměrně závažnosti osteolytických změn. Hladiny DKK-1 v séru jsou u MGUS nižší nežli u MM, u něhož narůstají s pokročilostí MM [58]. Korelují dokonce s molekulárními podtypy MM (TC₁-TC₅) vyhodnocenými podle exprese cyklinu D₁-D₃ a výskytu jednotlivých typů translokační genu pro těžký řetězec imunoglobulinu [59].

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že projevy MKN jsou jednou z nejzávažnějších manifestací MM a nejvýznamnější příčinou morbiditu a mortality. K rozvoji MKN u MM dochází v rámci úzkého vztahu imunního systému, nádorového procesu a skeletálního systému ovlivňujícího aktivitu kostních buněk. Vedle myelomových buněk i elementy skeletu, mikroprostředí kostní dřevě a imunního systému vystupují jako kritičtí hráči v patogeneze MKN a spolu s imbalancí OBL/OKL přispívající k rozvoji osteolytického procesu. WB-MR se stala v revidovaných IMWG diagnostických kritériích MM stěžejní metodou v rozpoznání iniciálního poškození skeletu, a tím i impulzu k časnému zahájení léčby již v asymptomatické fázi nemoci. Uplatnění moderních ZM se stalo standardní součástí časné diagnostiky MM včetně EM forem nemoci, a tím i časné efektivní terapie „rizikových nemocných“, bránícímu vzniku závažného orgánového poškození. Poznání patofyziologických mechanismů MKN s identifikací řady molekulárních cílů se staly východiskem léčby MKN bisfosfonáty a potenciálním předpokladem budoucí přípravy zcela nových „terčových“ přípravků uplatňujících se v prevenci a/nebo reverzi MKN.

Seznam zkratk

BAFF	– faktor aktivující B-buňky
bALP	– kostní isoenzym alkalické fosfatázy
BFN	– bisfosfonát
BMD	– denzita kostního minerálu
CRAB	– hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, „bone disease“
CT	– výpočetní tomografie
CTX	– C-telopeptid
DKK-1	– dickkopf-1
D-S	– stážovací systém myelomu dle Durieho-Salmona
DXA	– dvouenergie rentgenová absorpciometrie
EM	– extramedulární
FDG-PET/CT	– pozitronová emisní tomografie s použitím ¹⁸ fluorodeoxyglukózy/výpočetní tomografie
FLC-r	– „free light chain ratio κ/λ“
FRP-2	– „frizzled-related protein-2“
ICTP	– karboxyterminální telopeptid -I
IL	– interleukin
IMWG	– „International Myeloma Working Group“

KD	– kostní dřevě
KRS	– konvenční radiografie skeletu
LRP-5	– „leucin-responsible regulatory protein-5“
MGUS	– monoklonální gamapatie nejistého významu
MIg	– monoklonální imunoglobulin
MIP-1α	– makrofágový zánětlivý protein-1α
MCSF	– faktor stimulující kolonie makrofágů
MDE	– „myeloma defining events“
MKN	– myelomová kostní nemoc
MM	– mnohočetný myelom
Mo-Ma	– monocyto-makrofágový systém
MR	– magnetická rezonance
NF-κB	– nukleární faktor -κB
NTX	– N-telopeptid
OBL	– osteoblast
OC	– osteokalcin
OKL	– osteoklast
OKL-AF	– osteoklast-aktivující faktor
OKL-IF	– osteoklast-inhibující faktor
OP	– osteopenie
OPG	– osteoprotegerin
OSP	– osteoporóza
PICP	– karboxyterminální propetid kolagenu typu-I
PTH	– parathormon
RANKL	– ligand receptoru nukleárního faktoru -κB
SOSTDC-1	– „sclerostin domain containing-1“, tj. Usag-1 nebo Ectodin
SP	– solitární plazmocytom
^{99m} Tc-MIBI	– „ ^{99m} Technetium-methoxybutylisonitril“ scintigrafie
TGF-β	– transformující růstový faktor -β
TRACP-5b	– 5b-isoforma tartrát-rezistentní kyselých fosfatázy
VDT/ATKB	– vysokodávkovaná terapie/autologní transplantace kmenových buněk
WB-LDCT	– celotělová nízkodávkovaná výpočetní tomografie skeletu
WB-MR	– celotělová magnetická rezonance
ZM	– zobrazovací metody

Literatura

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121:749–757.
2. Hájek R, Adam Z, Ščudla V, Maisnar V, Bačovský J, Špička I, Krejčí M, Kessler P, Minařík J, Sandecká V, Radocha J. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2012 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transf Hematol* dnes 2012;18:1–89.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, Leleu X, Zweengman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, San Miguel J. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–548.
4. Roodman GD. Diagnosis and treatment of myeloma bone disease. In: Rajkumar SV, Kyle RA. *Treatment of multiple myeloma and related disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 2009; p 64–75.
5. Ščudla V. Poškození skeletu u mnohočetného myelomu. *Postgrad Med* 2011; 13:728–736.
6. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Mouloupoulos LA and Durie

- BGM, on behalf of IMWG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545–1556.
7. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123:758–769.
 8. Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA, Jelinek DF, Callander NS, Roodman GD, Choi SJ. IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood* 2004; 103:2308–2315.
 9. Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets. *Brit Med Bull* 2014; 111:117–138.
 10. Tsiarakis G, Roussou P, Pappa CA, Kolovou A, Vasilokonstantaki Ch, Mimas I, Kyriakaki S. Increased serum levels of MIP-1 correlate with bone disease and angiogenic cytokines in patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2014; 31:778–782.
 11. Wang XT, He YCh, Zhou SY, Jiang J, Huang YM, Liang YZ, Lai YR. Bone marrow plasma macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) and sclerostin in multiple myeloma: relationship with bone disease and clinical characteristics. *Leuk Res* 2014; 38:525–531.
 12. Silbermann R, Bolzoni M, Storti P, Guasco D, Bonomini S, Zhou D, Wu J, Anderson JL, Windle JJ, Aversa F, Roodman GD, Giuliani N. Bone marrow monocyte-/macrophage-derived activin A mediates the osteoclastogenic effect of IL-3 in multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:951–954.
 13. Andrews NA. Multiple myeloma bone disease: targeting osteoclasts and osteoblasts. *IBMS Bone Key* 9 2012; 50:1–3.
 14. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Devel Immunol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/289458>
 15. Bam R, Ling W, Khan S, Pennisi A, Venkateshaiah US, Li X, van Rhee F, Usmani S, Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, Yaccoby S. Role of Bruton's tyrosine kinase in myeloma cell migration and induction of bone disease. *Am J Hematol* 2013; 88:463–471.
 16. Politou MC, Heath DJ, Rahemtulla A, Szydio R, Anagnostopoulos A, Dimopoulos MA, Croucher PI, Terpos E. Serum concentrations of Dickkopf-1 protein are increased in patients with multiple myeloma and reduced after autologous stem cell transplantation. *Int J Cancer* 2006; 119:1728–1731.
 17. Sezer O, Heider U, Zavrzli I, Kuhne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003; 101:2094–2098.
 18. Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, Heickendorff L, Hjorth M, Westin J, Nielsen JL, Hjorth-Hansen H, Waage A, Sundan A, Borset M. Nordic Myeloma Study Group. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001; 98:2269–2271.
 19. Ehrlich LA, Chung HY, Ghobrial I, Choi SJ, Morandi F, Colla S, Rizzoli V, Roodman GD, Giuliani N. IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:1407–1414.
 20. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK-1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2483–2494.
 21. Canalis E, Deregowski V, Pereira RC, Gazzero E. Signals that determine the fate of osteoblastic cells. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:3–7.
 22. Roodman GD. Targeting the bone microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Metab* 2010; 28:244–250.
 23. Qiang YW, Chen Y, Stephens O, Brown N, Chen B, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production of osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood* 2008; 112:196–207.
 24. Kaiser M, Mieth M, Liebisch P, Oberlander R, Rademacher J, Jakob C, Kleeberg L, Fleissner C, Braendle E, Peters M, Stover D, Sezer O, Heider U. Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; 80:490–494.
 25. Zhou F, Meng S, Song H, Claret FX. Dickkopf-1 is a key regulator of myeloma bone disease: opportunities and challenges for therapeutic interventions. *Blood Rev* 2013; 27:261–267.
 26. Johnson SK, Stewart JP, Bam R, Qu P, Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Epstein J, Yaccoby S. CYR61/CCN1 overexpression in the myeloma microenvironment is associated with superior survival and reduced bone disease. *Blood* 2014; 124:2051–2060.
 27. Roodman GD. CCN1: a sticky issue in myeloma. *Blood* 2014; 124:2006–2007.
 28. Ruan J, Trotter TN, Nan L, Luo R, Javed A, Sanderson RD, Suva LJ, Yang Y. Heparanase inhibits osteoblastogenesis and shifts bone marrow progenitor cell fate in myeloma bone disease. *Bone* 2013; 57:10–17.
 29. Giuliani N, Ferretti M, Bolzoni M, Storti P, Lazzaretti M, Dalla Palma B, Bonomini S, Martella E, Agnelli L, Neri A, Ceccarelli F, Palumbo C. Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma-induced osteoclast formation. *Leukemia* 2012; 26:1391–1401.
 30. Johnson DC, Weinhold N, Mitchell J, Chen B, Stephens OW, Försti A, Nickel J, Kaiser M, Gregory WA, Cairns D, Jackson GH, Hoffmann P, Noethen MM, Hillengass J, Bertsch U, Barlogie B, Davis FE, Hemminki K, Goldschmidt H, Houlston RS, Morgan GJ. Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. *Leukemia* 2016; doi:10.1038/leu.2015.342
 31. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson I, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BGM, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31:2347–2357.
 32. Mulligan M, Smith S, Talmi D. Whole body radiography for bone survey screening of cancer and myeloma patients. *Cancer Invest* 2008; 26: 916–922.
 33. Minařík J, Hrbek J, Píka T, Heřman M, Bačovský J, Mysliveček M, Ščudla V. Srovnání přínosu konvenčního RTG, celotělové magnetické rezonance a celotělového nízkodávkovaného CT v diagnostice myelomové kostní nemoci. *Osteol bulletin* 2013; 4:143–147.
 34. Minařík J, Hrbek J, Píka T, Novak M, Bacovsky J, Herman M, Hrabalek L, Frysakova L, Pusciznova P, Ščudla V. X-Ray in multiple myeloma – not a „golden standard“ any more: Case series. *J Bone Mar Res* 2014; 2:1–4.
 35. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52:46–54.
 36. Heřman M, Hrbek J, Ščudla V, Bačovský J, Píka T, Minařík J. Korelace nálezů celotělového MR a stážovacího systému Durie/Salmon u pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem. *Čs Radiol* 2010; 64: 203–212.
 37. Lütje S, De Rooy J, Croockewit S, Koedam E, Oyen WJG, Raymakers RA. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009; 88:1161–1168.
 38. Kropil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D, Kobbe G, Modder U, Cohnen M. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *European Radiol* 2008; 18:51–58.
 39. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, McHugh J, O Connel M, O Gorman P, Eustace SJ. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 2009; 38:225–236.
 40. Princewill K, Keyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest* 2013; 31:206–211.
 41. Pianko MJ, Terpos E, Roodman D, Divgi CHR, Zweegman S, Hillengass J, Lentzsch S. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5888–5897.
 42. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, Tosi P, Tacchetti P, Dangini D, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Buttignol S, Fanin R, Salizzoni E, Baccarani M, Fanti S, Cavo M. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica Hematol J* 2007; 92:50–55.
 43. Bauerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, Christiane H, Barbara WG, Neben K, Kauczor HU, Goldschmidt H, Delorme S. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology* 2009; 252:477–485.
 44. Hillengass J, Langren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging „early myeloma“. *Leuk Lymphoma* 2013; 54:1355–1363.
 45. Maisnar V, Hájek R, Minařík J, Straub J, Pour L, Gregora E, Schützová M. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Doplňk č. 2 z 6/2015. Transf Hematol dnes* 2015; 21:152–154.
 46. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF, Kristensen JE, Nielsen JL, Heickendorff L. Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89:567–577.
 47. Terpos F, Kastritis E, Roussou M, Heath D, Christoulas D, Anagnostopoulos N, Eleftherakis-Papaiaikovou E, Tsionis K, Croucher P, Dimopoulos MA. The combination of bortezomib, melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and is associated with improvement of abnormal bone metabolism and angiogenesis. *Leukemia* 2008; 22:2247–2256.
 48. Berenson JR. The use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. www.uptodate.com; 2012 Up ToDate.
 49. Mysliveček M, Bačovský J, Ščudla V, Minařík J, Buriánková E, Formánek R, Zapletalová J. ¹⁸FDG-PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii. *Klin Onkol* 2010; 23:325–331.
 50. Dankerl A, Liebisch P, Glatting G, Friesen C, Blumstein NM, Kocot D et al. Multiple myeloma: molecular imaging with 11C-methionine PET/CT-initial experience. *Radiology* 2007; 242:498–508.
 51. Agool A, Schot BW, Jager PL, Vellenga E. 18F-FLT PET in hematologic disorders: a novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med* 2006; 47:1592–1598.
 52. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 2005; 184:1199–1204.
 53. Minařík J, Hrbek J, Mysliveček M, Puščíznová P, Píka T, Bačovský J, Metelková I, Heřman M, Ščudla V. Racionální algoritmus zobrazovacích vyšetření u mnohočetného myelomu v podmínkách České republiky. *Transfuzie Hematol dnes* 2015; 21:200–205.

54. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, van de Bos ICP, Heggelman BGF, Nievelstein RJ, Otten RHJ, van Lammeren-Venema, Zijlstra M, Arens AIJ, de Roy JW, Hoekstra OS, Raymakers R, Sonneveld P, Ostelo RW, Zweegman S. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Brit J Haematology* 2013;162:50–61.
55. Spira D, Weisel K, Brodoefel H, Schulze M, Kaufmann S, Horger M. Can whole-body low-dose multidetector CT exclude the presence of myeloma bone disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)? *Acad Radiol* 2012;19:89–94.
56. Terpos E. Biochemic markers of bone metabolism in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2006;32:15–19.
57. Zangari M, Esseltine D, Cavallo F, Neuwirth R, Elice F, Burns MJ, Yaccoby S, Richardson P, Sonneveld P, Tricot G. Predictive value of alkaline phosphatase for response and time to progression in bortezomib-treated multiple myeloma patients. *Am J Hematol* 2007;82:831–833.
58. Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O, Roodman D, Abildgaard N, Vescio R, Tosi P, Garcia-Sanz R, Davies F, Chanan-Khan A, Palumbo A, Sonneveld P, Drake MT, Harousseau J-L, Anderson KC, Durie BGM on behalf of the International Myeloma Working Group. The use of biochemical markers of remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2010;24:1700–1712.
59. Robbani DF, Thesi M, Bergsagel PL. Bone lesions in molecular subtypes of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:197–198.