

Akutní renální selhání u mnohočetného myelomu – jaká je prognóza nemocných?

Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):419–426.

Mnohočetný myelom (MM) představuje klonální proliferaci plazmatických buněk vyznačující se přítomností paraproteinu v séru či moči. MM je definován přítomností nejméně dvou ze tří následujících kritérií: 1) monoklonální protein v séru či moči; 2) lytická ložiska ve skeletu; 3) nadměrné zmnožení plazmatických buněk (> 10 %) v kostní dřeni. Incidence MM ve Velké Británii se pohybuje kolem 50/milion obyvatel, přičemž MM odpovídá za 1 % veškerých malignit a ~ 15 % hematologických malignit. Ačkoli některé léky umožňují zlepšit přežívání, zůstává MM neléčitelnou nemocí s mediánem přežívání mezi 24 a 44 měsíci. Přežívání je závislé na stadiu nemoci a klesá od mediánu přežití 62 měsíců ve stadiu 1 až k 29 měsícům ve stadiu 3. V dříve užívaném klasifikačním schématu Durie-Salmona byly hlavními kritérii pro zařazení do jednoho ze tří stadií hodnoty hemoglobinu, sérového kalcia, radiologické změny na skeletu a produkce paraproteinu. Normální (A) či výrazně snížená (B) funkce ledvin byly doplňkovou součástí klasifikace. Nověji zavedený International Staging System (ISS) se opírá také o stanovení sérových koncentrací β_2 -mikroglobulinu a albuminu. Selhání ledvin je závažnou komplikací MM a tvoří významný podíl všech případů nezvratného selhání ledvin nejasného původu. Pacienti s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) v rámci MM nebyli v minulosti obvykle zařazováni do klinických studií hodnotících účinek chemoterapie a jejich prognóza je v současné době nejasná. S nástupem účinných nízkotoxických látek (thalidomid, bortezomib) a nových dialyzačních technik umožňujících odstraňování volných lehkých řetězců (FLC) vystala potřeba nově zhodnotit klinický průběh u pacientů se závažným AKI (definovaným jako $S_{kr} > 500 \mu\text{mol/l}$) na podkladě MM a zjistit faktory, které ovlivňují přežití.

V komentované práci byla provedena analýza dokumentace všech pacientů s diagnózou MM léčených za posledních 20 let (1987–2006) v Oxford Kidney Unit, u kterých bylo prokázáno závažné AKI. Diagnóza MM byla stanovena na podkladě standardních kritérií a staging byl proveden na podkladě Durie-Salmonova systému. Do analýzy nebyli zařazeni pacienti s mírnějším AKI na podkladě MM, pacienti s AKI jiného původu než MM či pacienti s chronickým selháním ledvin. U 107 identifikovaných pacientů byl hodnocen vstupní klinický stav, další klinický průběh a jejich prognóza. Primárním hodnotícím ukazatelem bylo úmrtí, dále byly sledovány různé proměnné jako věk, pohlaví, laboratorní hodnoty v době stanovení diagnózy, typ MM, jeho stadium a poskytnutá léčba. Byla vypočítána vazba těchto proměnných na úmrtí ze všech příčin v Coxově modelu regresní analýzy a také vliv případné úpravy renálních funkcí na úmrtí.

Průměrný věk u 107 pacientů byl 67 let při poměru pohlaví 2 : 1 ve prospěch mužů. Vstupní hodnota S_{kr} byla 929 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 501–2 600 $\mu\text{mol/l}$). U necelé poloviny (44 %) pacientů se jednalo o MM z lehkých řetězců a 77 % pacientů mělo prokázanou Bence-Jonesovu proteinurii. U dvou třetin pacientů byla

diagnóza MM stanovena po přijetí z důvodu AKI; u jedné třetiny pacientů, u kterých byla diagnóza MM stanovena před přijetím, byl medián doby prodlení mezi stanovením diagnózy MM a přijetím pro AKI 48 dní. Faktory potenciálně podporující vznik AKI byly identifikovány u 35 % pacientů a zahrnovaly především hyperkalcémii (16 %), užití nesteroidních antiflogistik (18 %), sepsi a hypovolémii či jejich kombinace. Pouze u malé části pacientů (14 %) byla provedena renální biopsie s nejčastějším nálezem myelomové ledviny (cast nephropathy), nezřídka ve spojení s dalšími nálezy, jako akutní tubulární nekrozou či intersticiální nefritidou. Z hlediska léčby bylo za uplynulých 20 let použito množství chemoterapeutických režimů, které však nezahrnovaly thalidomid či bortezomib. U 9 % pacientů nebyla chemoterapie podána, především z důvodu závažných komorbidit. U 88/107 (82 %) pacientů byla v době přijetí zahájena hemodialýza (či hemofiltrace), zatímco u 19/107 (18 %) nebyla hemodialýza v iniciálním období nutná, přičemž obě podskupiny se v základních charakteristikách významně nelišily. V pozdějším období došlo u 15/88 (17 %) pacientů v podskupině vyžadujících hemodialýzu v iniciálním období k úpravě renálních funkcí, a naopak u 2/19 pacientů, primárně nevyžadujících hemodialýzu, se rozvinulo chronické selhání ledvin. Medián přežití pro celou skupinu byl 10,2 měsíce. Více než u poloviny všech případů byl příčinou úmrtí MM. Na přežívání měla vliv sérová koncentrace albuminu ($p = 0,03$) a užití chemoterapie ($p < 0,001$). Celkově příznivější přežívání bylo zjištěno u pacientů, kteří byli nezávislí na hemodialyzační léčbě v porovnání s pacienty na hemodialýze závislými. Ve skupině iniciálně dialyzované bylo výsledné přežívání těch, u nichž došlo k obnově renální funkce, více než dvakrát delší v porovnání s těmi, kteří zůstali na dialýze závislými.

Studie prokázala, že mortalita u MM zůstává v souboru nemocných s AKI nadále velmi vysoká a neliší se prakticky od výsledků analýz z dřívějších let. Skutečnost, že při přežívání pacientů byly příznivější výsledky spojeny s užitím chemoterapie a se zachováním renálních funkcí či jejich úpravou, má svůj nepochybný klinický význam, avšak retrospektivní charakter práce nedovoluje detailnější rozbor těchto nálezů.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSs.

Autoři komentované studie si položili za cíl zhodnotit prognózu pacientů s MM a závažným akutním poškozením ledvin a také faktorů, které prognózu ovlivňují. Práce se zaměřila na období posledních 20 let a navazovala na obdobnou analýzu ze stejného pracoviště publikovanou před více než 10 lety (Irish et al., 1997). Při retrospektivní analýze se ukázalo, že přežívání této skupiny pacientů zůstává neuspokojivé. To jistě není příliš překvapivé, neboť kombinace závažného a nevléčitelného maligního onemocnění se závažným akutním poškozením ledvin, které je posuzováno jako nezávislý rizikový faktor pro mortalitu, je krajně nepříznivá. Znepokojivým poznatkem je však spíše fakt, že ani při porovnání přežívání pacientů mezi oběma hodnocenými dekadami nebylo možno pozorovat žádný obrat či změnu trendu ke zlepšení. Z pohledu klinických údajů si zaslouží pozornost údaj o tom, že u 78 % pacientů byla diagnóza MM stanovena v období 30 dnů před či 30 dnů po přijetí pro AKI. Je tedy zřejmé, že projevy a diagnostika akutního poškození ledvin závažného stupně a MM samého se často do značné

míry časově překrývají a prolínají. Samotný charakter akutního poškození ledvin nebylo sice možno u většiny pacientů jednoznačně stanovit, neboť renální biopsie byla provedena spíše výjimečně, avšak jak z omezeného počtu histologických nálezů v rámci komentované studie či z výsledků jiných studií lze předpokládat, že převažovaly léze typu tzv. myelomové ledviny, ve kterých dominuje tubulotoxický účinek lehkých řetězců, tvorba válců a obstrukce renálních tubulů těmito válci. K poškození ledvin dochází v rámci MM běžně, neboť na velkém souboru 1 353 pacientů byl vzestup S_{kr} nad arbitrárně stanovenou normální hodnotu $130 \mu\text{mol/l}$ prokazatelný až u 31 % pacientů (Knudsen et al., 1994). Porucha renálních funkcí sama o sobě je však poměrně slabým indikátorem prognózy, neboť většina pacientů s renálním poškozením se rekrutuje ze skupiny MM ve stadiu 3 (dle ISS), a tedy a priori špatnou prognózou. Závažné AKI s S_{kr} nad $500 \mu\text{mol/l}$ postihuje asi 5 % nemocných s MM, kteří tak tvoří skupinu se zvláště nepříznivou prognózou. Skutečnost, že příznivější prognóza (přežívání) byla spojena s podáváním chemoterapie a také s úpravou renálních funkcí by bylo možno nejspíše vysvětlit tím, že při chemoterapii došlo k inhibici nádorových buněk a tím také ke snížení toxické zátěže lehkými řetězci pro ledviny s jejich následným lepším odstraněním z organismu při obnovení renální funkce. Autoři byli schopni identifikovat rizikové faktory pro vznik AKI pouze u menšiny (35 %) pacientů, přičemž u 7 % se jednalo o jejich kombinaci. U některých z nich šlo o rizikové faktory, které se asociují s MM (hyperkalcémie), často se však vyskytly i faktory ovlivnitelné a odstranitelné, jako např. léčba nesteroidními antiflogistiky. Slabými stránkami studie a jejími omezeními je nejen její retrospektivní charakter, ale také skutečnost, že některé údaje, jako např. podrobnosti o léčbě či údaje z dalšího sledování pacientů, nebyly autorům dostupné. Celkově práce potvrdila mimořádně nepříznivou prognózu u pacientů s MM, u kterých došlo k závažnému AKI, avšak také vyzněla ve prospěch aktivního přístupu k těmto pacientům, kteří mohou profitovat z chemoterapeutické léčby spojené s úpravou renálních funkcí. Lze doufat, že uvedené nálezy mohou přispět k tomu, aby tomuto typu pacientů, u kterých obvykle nelze indikovat autologní transplantaci kmenových buněk z důvodu relativně neuspokojivého klinického stavu, byla věnována zvýšená pozornost při testování nových účinných terapií. Léky typu bortezomibu, thalidomidu či lenalidomidu umožnily v některých případech dosáhnout rychlejší úpravy renálních funkcí než při použití standardní chemoterapie (Ludwig et al., 2007). Podobně provádění plazmaferézy v případě průkazu myelomové ledviny v renální biopsii či použití hemodialýzy s vysokoprůtokovým dialyzátorem umožnilo odstranit značné množství lehkých řetězců a příznivě ovlivnit průběh akutního selhání ledvin u pacientů s MM (Hutchison, 2007).

Literatura

- Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:886–895.
- Irish AB, Winearls CG, Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 1997;90:773–780.
- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. The Nordic Myeloma Study Group. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53:207–212.
- Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2007; 92:1411–1414.