



## Problemy kostne u chorych ze szpiczakiem mnogim – doświadczenia własne



James R. Berenson<sup>1</sup>

Lakshmi Rajdev<sup>2</sup>

Michael Broder

### ABSTRACT

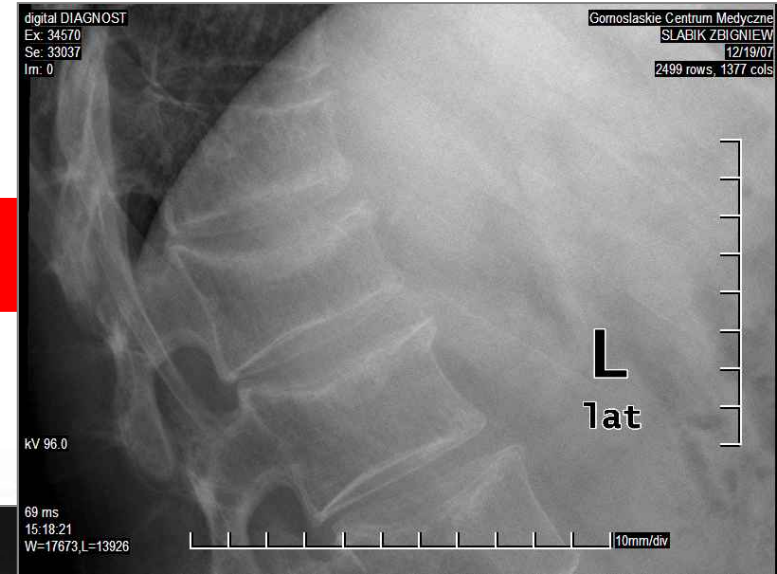
Multiple myeloma is the malignant proliferation of plasma cells involving more than 10% of the bone marrow. The bone complications associated with multiple myeloma include bone pain, pathologic fractures, hypercalcemia of malignancy and cord compres-

# Szpiczak Mnogi

- Szpiczak Mnogi (MM) jest najczęstszą przyczyną pierwotnych nowotworów kości u dorosłych.
- Rocznie występują w USA **3-4** przypadki na **100 000** osób.
- Stanowi to **1%** wszystkich nowotworów zdiagnozowanych w USA.
- Rzadko występuje u pacjentów młodszych niż **40** lat, a częstość występowania wzrasta szybko wraz z wiekiem (średnia wieku **62** lata).

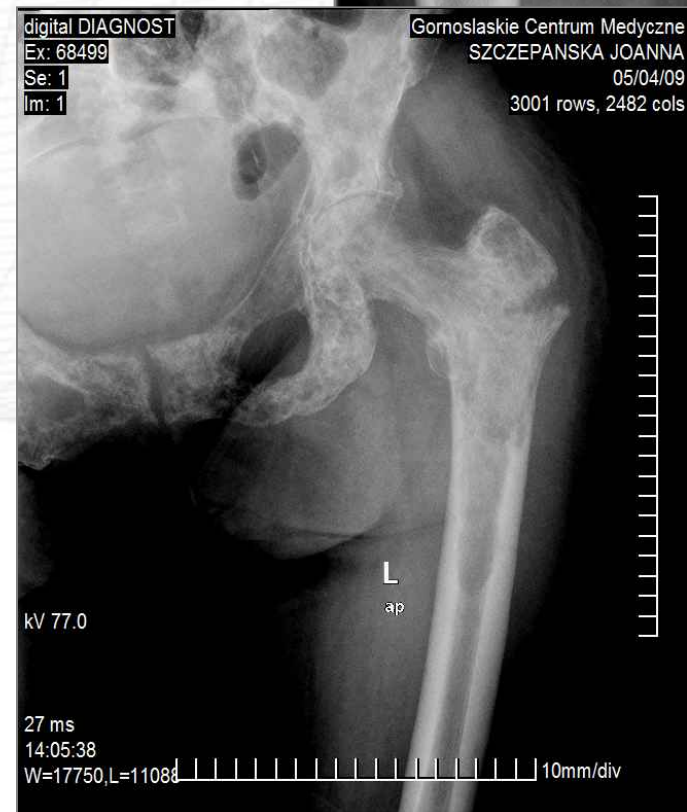
## Szpiczak Mnogi

- Powikłania kostne **MM**:
- bóle kostne (szczególnie bóle pleców) występują u **60%** leczonych
- złamania patologiczne kości długich i kręgow
- hiperkalcemia złośliwa (**HCM**)



## Szpiczak Mnogi

- Zmiany kostne spowodowane są:
- obecnością w kościach kręgow, żeber, czaszki, miednicy, kościach długich komórek **MM**
- zwiększeniem aktywności osteoklastów z jednoczesnym hamowaniem działalności osteoblastów





## Diagnostyka Szpiczaka Mnogię

Clinical Radiology (2009) 64, 1–11

REVIEW

### Imaging patients with myeloma

A.P. Winterbottom, A.S. Shaw\*

*Department of Radiology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK*

Received 7 April 2008; received in revised form 7 July 2008; accepted 15 July 2008

- Tradycyjnym **RTG** brakuje czułości i swoistości do wczesnego rozpoznania **AVN**.
- Prawdopodobieństwo rozpoznania zwiększa wykonanie cyfrowego **RTG**.
- **CT** zwiększa częstotliwość wykrycia zmian ogniskowych i złamań. Pozwala prognozować ryzyko złamania patologicznego i zaplanować profilaktyczną stabilizację.

## Diagnostyka Szpiczaka Mnogiego

- Rozpoznanie stawiane w oparciu o **MRI**, pozwala wykryć nieme kliniczne zmiany.
- Rozpoznanie **AVN** badaniem **MRI** poprzedza wystąpienie objawów bólowych średnio o **10** miesięcy (zakres **1-19** miesięcy).
- **PET** jest czułym badaniem, wcześnie wykrywa powikłania kostne i śledzi ich ewolucję w czasie leczenia. Jest to jednak stosunkowo kosztowne i trudne w dostępie badanie.



## Imaging patients with myeloma

A.P. Winterbottom, A.S. Shaw\*

Department of Radiology, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

Received 7 April 2008; received in revised form 7 July 2008; accepted 15 July 2008

# Diagnostyka Szpiczaka Mnogiego

**Table 2** Durie/Salmon Plus staging system

Classification	New imaging MRI and/or PET
MGUS (monoclonal gammopathy of uncertain significance)	All negative
Stage 1 A (smouldering or indolent)	Can have single plasmacytoma and/or limited disease on imaging
Multiple myeloma Stage 1 B	<5 focal lesions; mild diffuse disease
Stage 2 A/B	5–20 focal lesions; moderate diffuse disease
Stage 3 A/B	>20 focal lesions; severe diffuse disease

A serum creatinine < 2 mg/dl, no extramedullary disease

B serum creatinine > 2 mg/dl, extramedullary disease

**Table 4** Scoring system for diagnosing impending pathological fractures

Variable	Score		
	1	2	3
Site	Upper limb	Lower limb	Peritrochanteric
Pain	Mild	Moderate	Functional
Lesion	Blastic	Mixed	Lytic
Size	<1/3 diameter	1/3–1/2 diameter	>2/3 diameter

A score of 7 or less (5% probability of fracture) suggests a low probability of fracture, such that conservative management (chemo/radiotherapy) is appropriate.

A score of 8 (15% probability of fracture) is highly suggestive of impending fracture. In this situation, the relative benefits of surgery need to be weighed against the risk of fracture in the individual patient.

A score of 9 or more (33% probability of fracture) is diagnostic of impending fracture, and indicative of prophylactic fixation of the bone.

**Table 5** MRI criteria for the differential diagnosis of benign vs malignant vertebral fractures

	Osteoporotic fracture	Malignant fracture
Marrow signal	Normal on all sequences (old fracture) Band-like low signal intensity adjacent to fracture (acute) Normal signal intensity preserved opposite the fractured End-plate	Diffusely low on T1-weighted images High or heterogeneous on T2-weighted images Round or irregular foci or marrow replacement Posterior elements involved
Contrast enhancement	Homogeneous "return to normal" signal intensity after injection	Soft tissues/epidural involvement High or heterogeneous signal
Vertebral contours	Retropulsion of a posterior bone fragment (often postero-superior)	Convex posterior cortex



## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Jałowa martwica kości (AVN) wywołana jest zaburzeniami ukrwienia nasad kości długich.
- Większość przypadków spowodowana jest urazami (głównie złamania z przemieszczeniem) ale może być wywołana terapią glikokortykosterydami, radioterapią, alkoholizmem, chorobami tkanki łącznej, niedokrwistością sierpowatą.

VOLUME 23 · NUMBER 22 · AUGUST 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Avascular Necrosis of Femoral and/or Humeral Heads in Multiple Myeloma: Results of a Prospective Study of Patients Treated With Dexamethasone-Based Regimens and High-Dose Chemotherapy

*Giampaolo Talamo, Edgardo Angtuaco, Ronald C. Walker, Li Dong, Marisa H. Miceli, Maurizio Zangari, Guido Tricot, Bart Barlogie, and Elias Anaissie*



## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

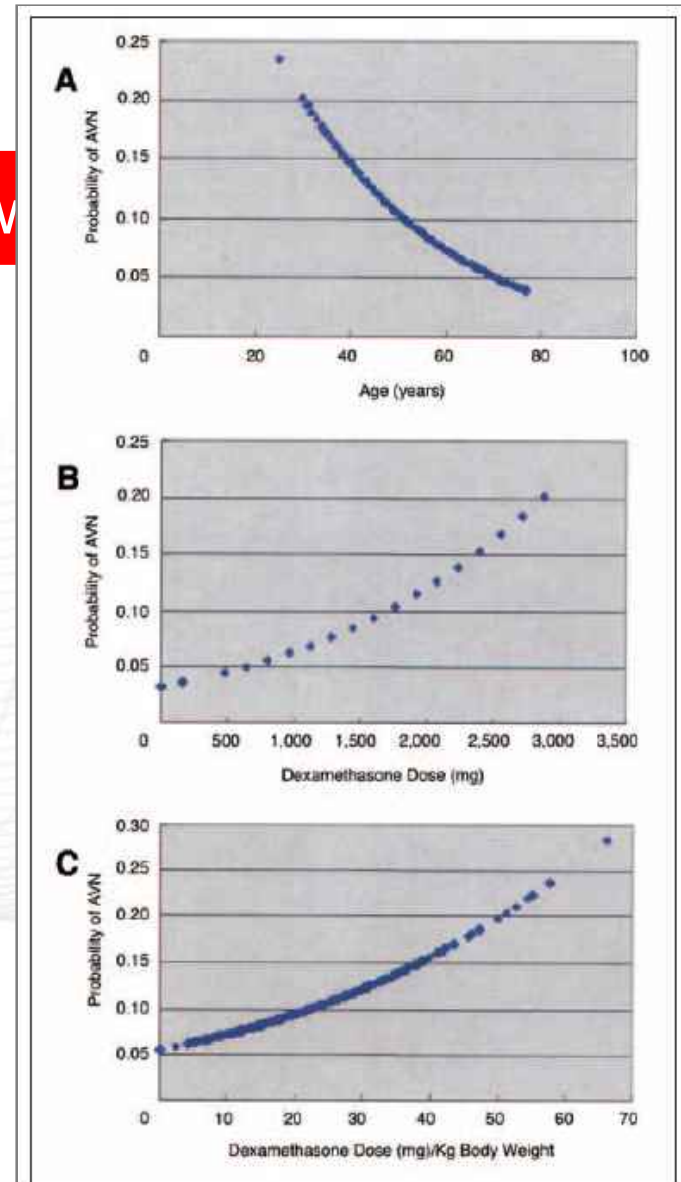
- **AVN** głowy kości udowej spotykamy u **9%** chorych z **MM**.
- Średnio od początku leczenia **MM** do wystąpienia **AVN** upływa **12** miesięcy (zakres **2-41** miesięcy).
- **AVN** może występować wielomiejscowo, najczęściej w obu stawach biodrowych (średnio w **82%**) i pozostaje bezobjawowa u większości pacjentów.
- **AVN** obu głów kości udowej jednocześnie występuje w **79%**, w pozostałych pojawia się średnio **8** miesięcy później (zakres **3-19** miesięcy).

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Ból związany z **AVN** w trakcie **MM** obserwujemy u **18%** pacjentów.
- Przebieg **AVN** pozostaje stabilny u **77%** chorych, poprawił się w **3%** i pogorszył u **20%**.
- Leczenia endoprotezą stawu biodrowego (**THR**) wymaga **3%** wszystkich chorych z **MM**.
- **THR** wymaga **31%** chorych z **AVN** w przebiegu **MM**.
- **AVN** częściej występuje wśród mężczyzn, ale o niższym stosunku mężczyzn do kobiet (**2.7:1**) niż w populacji ogólnej (**8:1**).

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Zależności pomiędzy rzeczywistą dawką **Deksametazonu** a prawdopodobieństwem wystąpienia **AVN**.



**Fig 1.** Predicted probability of avascular necrosis (AVN) of bone (univariate logistic regression analysis) among 553 patients with multiple myeloma receiving dexamethasone-containing antineoplastic therapy.

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Pacjent z łączną dawką **Deksametazonu 2 880 mg** miał **20%** prawdopodobieństwo rozwoju **AVN**.
- Chory **25** letni w czasie leczenia **MM** miał **24%** prawdopodobieństwo pojawienia się **AVN**.
- Jest ono **6x** wyższe niż w przypadku **77** letniego pacjenta.
- Związek ten może wynikać ze spadku liczby receptorów glucocorticoidowych wraz z starzeniem się chorych.

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Trzy podstawowe czynniki ryzyka rozwoju **AVN**:
- skumulowana dawka **Deksametazonu**
- płeć męska
- młody wiek

**Table 2.** Risk Factors for AVN of Bone (multivariate logistic regression analysis) in 553 Patients With Multiple Myeloma, Receiving Dexamethasone-Containing Antineoplastic Therapy

Parameter	df	Maximum Likelihood Estimates			
		Estimate	Standard Error	Wald $\chi^2$	P
Intercept	1	-1.2548	0.9123	1.8920	.1690
Age, years	1	-0.0402	0.0160	6.2870	.0122
Dexamethasone, 40 mg	1	0.0273	0.00795	11.8233	.0006
Sex, F	1	-0.4714	0.1804	6.8265	.0090

Effect	Odds Ratio Estimates	
	Point Estimate	95% CI
Age, years	0.961	0.931 to 0.991
Dexamethasone, 40 mg	1.028	1.012 to 1.044
Sex, F v M	0.390	0.192 to 0.790

NOTE. Dexamethasone dose per kilogram of body weight was not tested in the final multivariate logistic regression model because of its strong collinearity with dexamethasone dose in milligrams.

Abbreviations: AVN, avascular necrosis; df, degrees of freedom.

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- **GVHD** można uważać za istotny czynnik ryzyka **AVN** ze względu na konieczność stosowania wysokich dawek kortykosterydów.
- Osteopenia, **BMD**, cytogenetyki i **Talidomid** nie zwiększają ryzyka **AVN**.
- Ważnym stwierdzeniem jest że **Talidomid** nie zwiększa istotnie ryzyka **AVN**.

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Lecząc **MM** należy rozważyć obniżenie skumulowanej dawki z kortykosteroidów u młodych mężczyzn (grupa wysokiego ryzyka wystąpienia **AVN**).
- Objawy bólowe stawu biodrowego powinny być poddane ocenie **MRI** w celu wykluczenia **AVN**.
- **Talidomid** może być łączony z **Deksametazonem** bez obawy o zwiększenie ryzyka **AVN**.

## Jałowa Martwica Głowy Kości Udowej

- Typowy pacjent z **AVN** w trakcie leczenia **MM**:
- diagnoza średnio po **12** miesiącach od początku leczenia
- najczęściej dotyczy obu stawów biodrowych
- pozostaje bezobjawowy u większości chorych





James R. Berenson<sup>1</sup>

Lakshmi Rajdev<sup>2</sup>

Michael Broder

### ABSTRACT

Multiple myeloma is the malignant proliferation of plasma cells involving more than 10% of the bone marrow. The bone complications associated with multiple myeloma include bone pain, pathologic fractures, hypercalcemia of malignancy and cord compres-

# Bifosfoniany

- Bisfosfoniany jako silne inhibitory osteoblastów mogą być pomocne w zapobieganiu powikłaniom kostnym w przebiegu **MM**.
- Nie ma różnic w przeżywalności pomiędzy chorymi leczonymi bifosfonianami i bez nich.
- Podawanie bifosfonianów zmniejszyło częstość występowania hiperkalcemii, bóli kostnych oraz złamań kręgow w **MM** poprawiając w ten sposób jakość życia chorych.

# Bifosfoniany

Table 1 Major double-blind, placebo-controlled trials of bisphosphonates in multiple myeloma.

Author(s)	Type of bisphosphonate	Dosage	No. of MM patients	Reduction of pain	Reduction of SREs	Survival Benefit
Belch et al., 1991	Etidronate	5 mg/kg/d; PO PO	173	No	No	No
Daragon et al., 1993	Etidronate	10 mg/kg/d; PO for four months	94	Yes	No	No
Lahtinen et al., 1994	Clodronate	2.4 g/d; PO, for two years	350	Yes	Yes	NE
McCloskey et al., Brincker et al., 1998	Clodronate	1600 mg/d; PO	536	Yes	Yes	+/- <sup>b</sup>
Berenson et al., 1996, 1999	Pamidronate	300 mg/d; PO	300	Yes	No	No
	Pamidronate	90 mg; IV, every four weeks for nine cycles	392	Yes	Yes	+/- <sup>c</sup>
Menssen et al., 2002 <sup>1</sup>	Ibandronate	2 mg; IV, monthly	198	No	No	No
Berenson et al., 2001 <sup>a</sup>	Zoledronic acid	2 or 4 mg; IV, monthly	108	Yes	Yes	NE
Rosen et al., 2001, 2003 <sup>a</sup>	Zoledronic acid	4 or 8 mg; IV, monthly	513	Yes	Yes	Yes

<sup>a</sup>Pamidronate-controlled trial; <sup>b</sup>In a post hoc analysis, patients without vertebral fracture at entry survived significantly longer on clodronate (median survival was 23 months longer than in similar patients receiving placebo); <sup>c</sup>Survival in the patients with more advanced disease was significantly increased in the pamidronate group (median survival 21 versus 14 months;  $P=.041$  adjusted for baseline serum  $\beta_2$ -microglobulin and Eastern Cooperative Oncology Group performance status). SRE indicates skeletal-related event (eg, new lytic lesion, vertebral and nonvertebral fracture, need for radiation or surgery to the bone); NE, not evaluated. Adapted from Terpos E, Dimopoulos MA. *Ann Oncol* 2005; 16:1223-31.

## Bifosfoniany

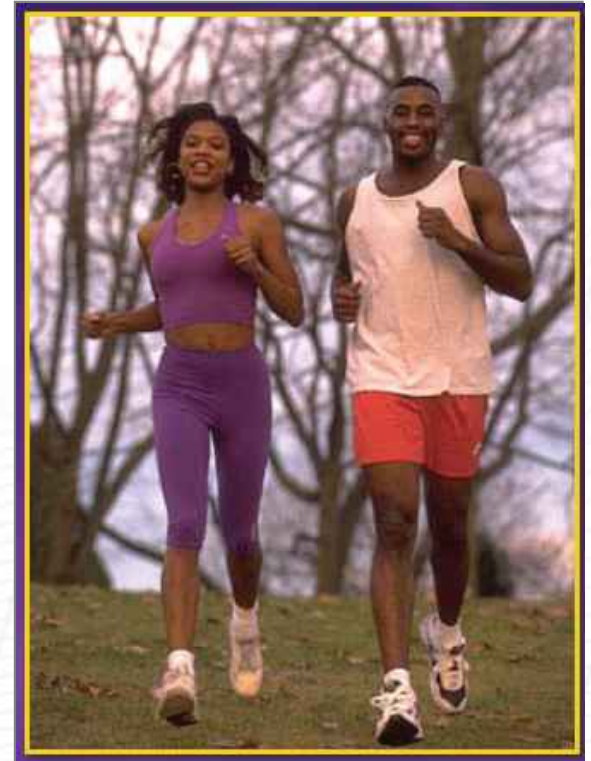
- **Etidronate** jest nieskuteczny w zapobieganiu bólom kości, złamaniom patologicznym, **HCM** i zmianom osteolitycznym w przebiegu **MM**.
- **Ibandronate**. (**Bondronat®**) skutecznie leczy hiperkalcemię złośliwą (**HCM**).
- **Clodronate** (**Bonefos®**) zmniejsza o **50%** liczbę nowopowstających zmian osteolitycznych u chorych z **MM**.

## Bifosfoniany

- **Pamidronate (Aredia®)** zmniejsza liczbę złamań oraz towarzyszący im ból poprawiając jakość życia. Brak działania przy podawaniu doustnym.
- **Kwas zoledronowy (Zometa®) 4 mg** był tak samo skuteczny i dobrze tolerowany, jak **90 mg Aredia**.
- Po **25** miesiącach **Zometa** była bardziej skuteczna niż **Aredia** w zmniejszaniu ryzyka powikłań kostnych u chorych z **MM**.

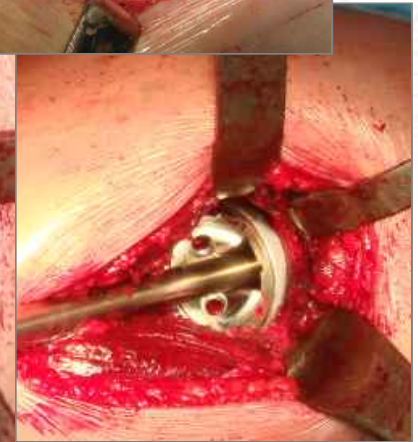
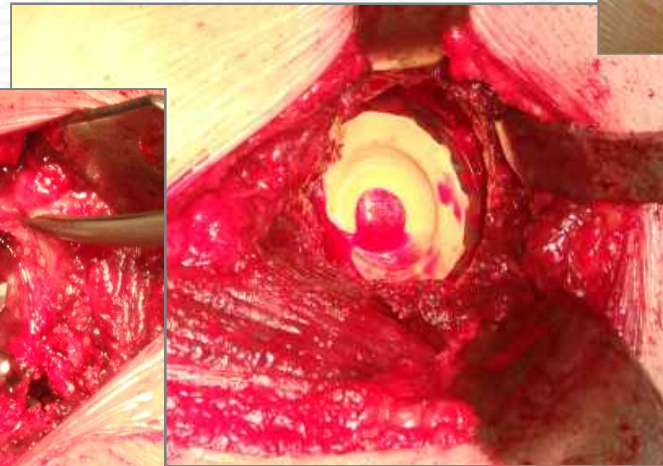
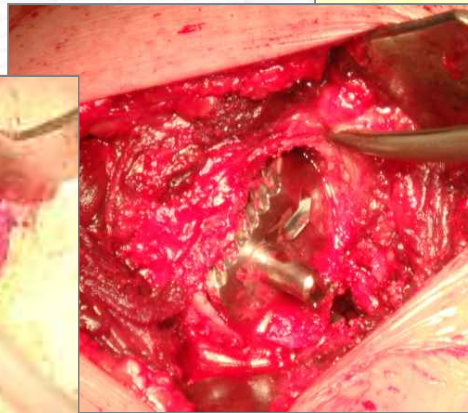
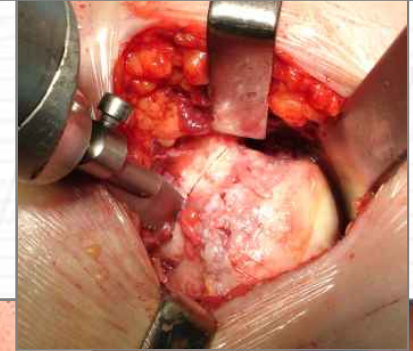
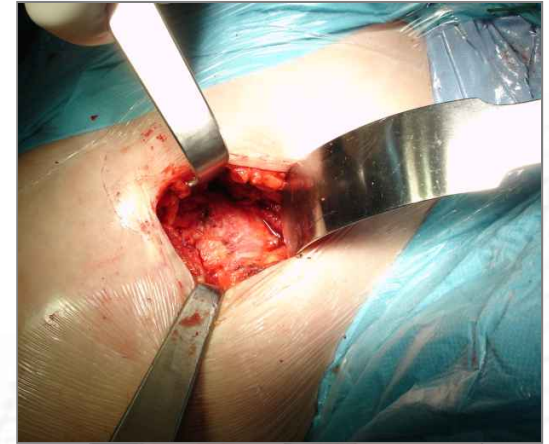
## Endoprotezy stawu biodrowego

- Nadmierna i nieodpowiedzialna reklama firm w internecie.
- Problem uprawiania sportu.



## Endoprotezy stawu

- Dostęp małoinwazyjny przedni (MIS).



# Zalety endoprotez stawu biodrowego



## Hip Portfolio



## Powikłania endoprotez stawu

- Jałowe obluzowanie.
- Septyczne obluzowanie.
- Złamania okołoprotezowe.
- Migracja panewki.
- Zużycie powierzchni tocznych.
- Choroba małych cząsteczek.

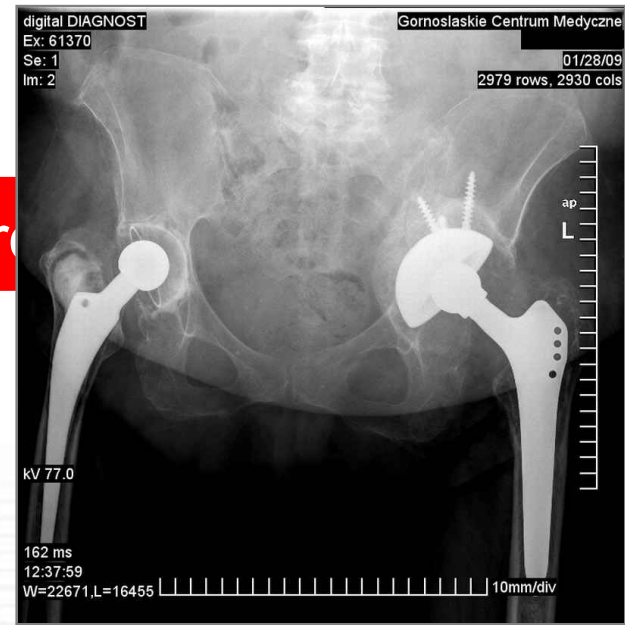
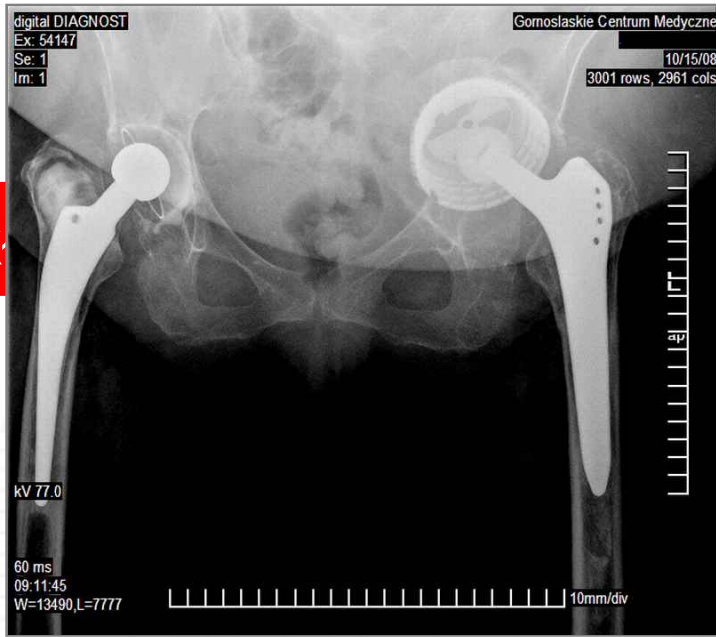






Powik

odro





- Chory J. M. lat 37 . Obustronna AVN.

digital DIAGNOST  
Ex: 44653  
Se: 1  
Im: 1

Gomoslaskie Centrum Medyczne  
JANIK MARIUSZ  
05/28/08  
2394 rows, 3001 cols



- Chory J. M. lat 37. Obustronna AVN.

digital DIAGNOST  
Ex: 6112  
Se: 7720  
Im: 0

kV 77.0

7 ms  
13:28:35  
W=7797,L=13477

Gornoslaskie Centrum Medyczne  
PENKALA KARINA  
04/04/07  
1737 rows, 3000 cols

10mm/div

digital DIAGNOST  
Ex: 6114  
Se: 7721  
Im: 0

Gornoslaskie Centrum Medyczne  
PENKALA KARINA  
04/04/07  
1803 rows, 1817 cols

med = lat

5,L=14216 | 10mm/div

Gornoslaskie Centrum Medyczne  
PENKALA KARINA  
04/04/07  
1614 rows, 1874 cols

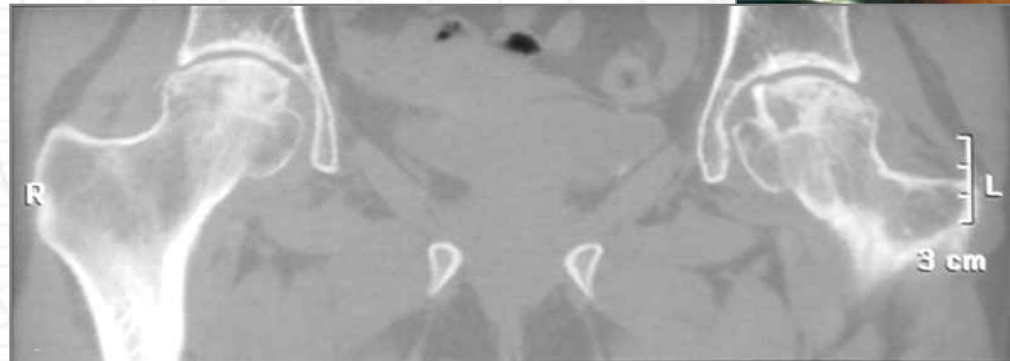
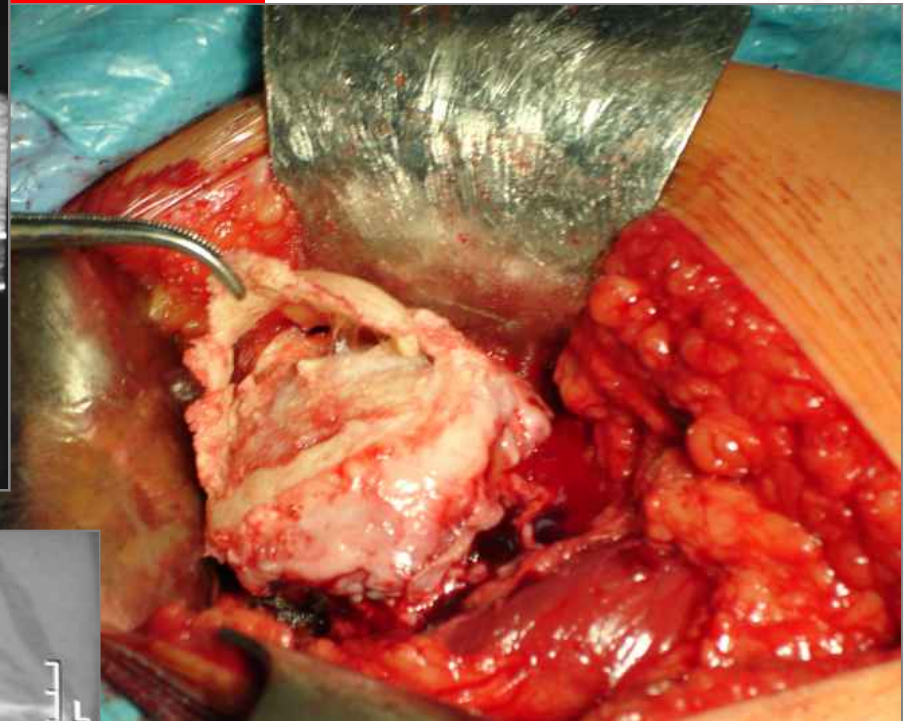
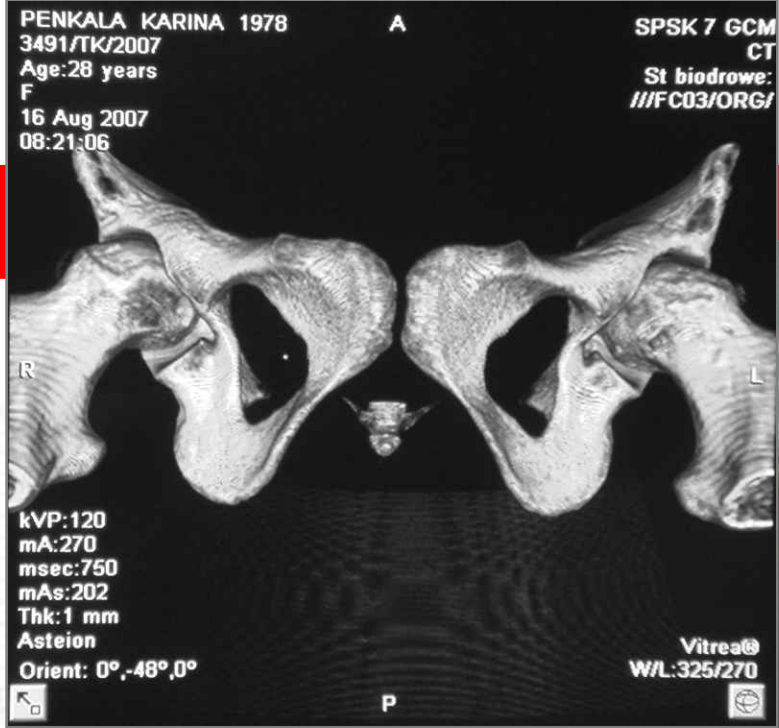
lat

kV 77.0

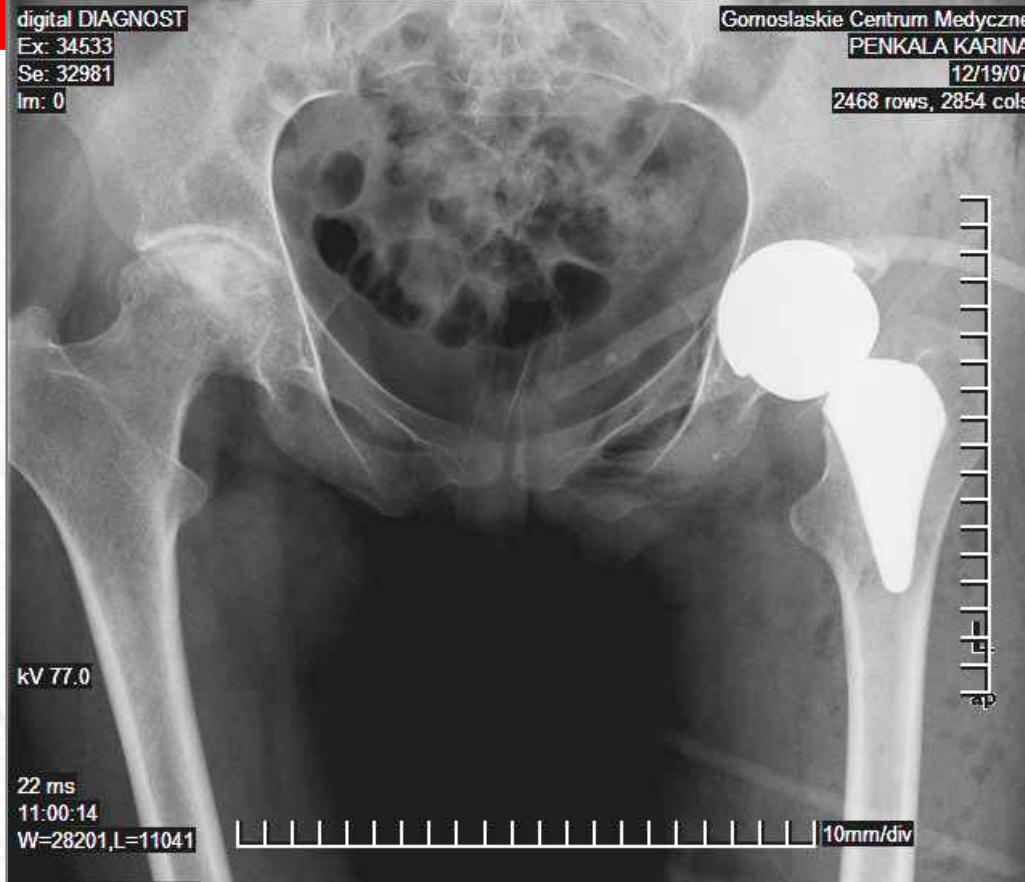
24 ms  
13:31:59  
W=23886,L=9905

10mm/div

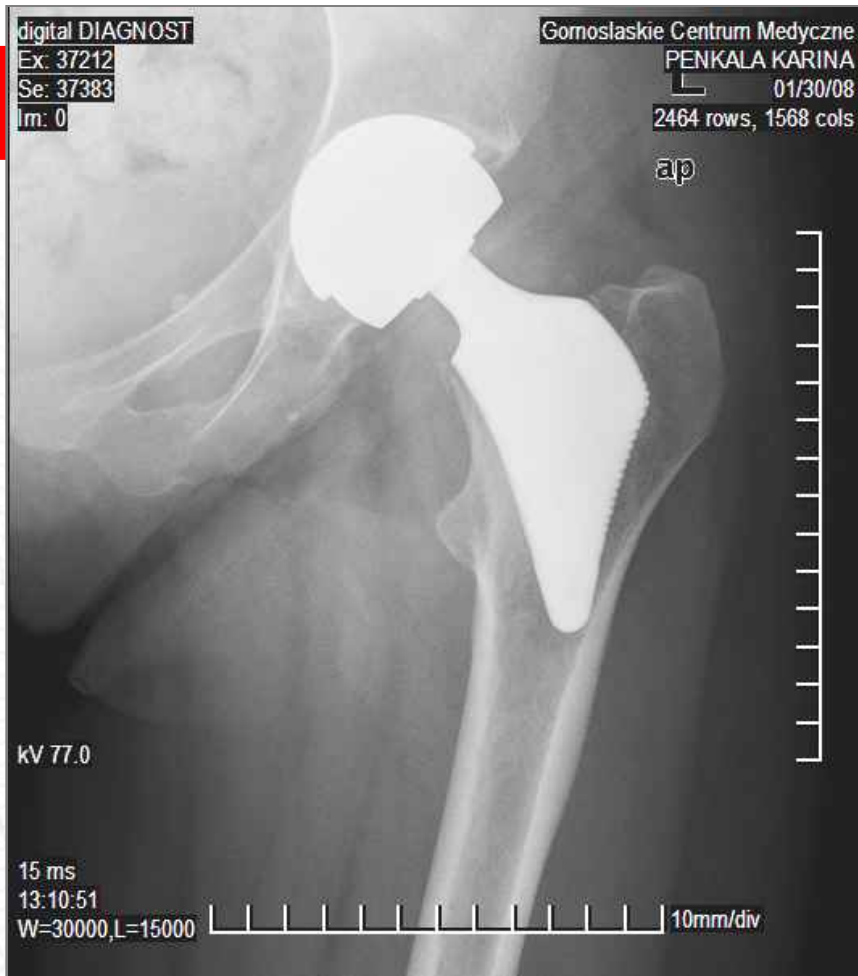
- Chora P. K. lat 31. Obustronna AVN.



- Chora P. K. lat 31. Obustronna AVN.



- Chora P. K. lat 31. Obustronna AVN.



- Chora P. K. lat 31. Obustronna AVN.



- Chora K. J. lat 32. Lewostronna AVN.





- Chora K. J. lat 32. Lewostronna AVN.



- Chory K.-Sz. B. lat 71. Złamanie patologiczne (spontaniczne, bez urazu) lewej kości ramiennej..



Dziękuję za uwagę 😊