

Mennyit vár ma Magyarországon egy myelomás beteg a diagnózisig?

Varga Gergely dr.¹ ■ Mikala Gábor dr.²
Andrikovics Hajnalka dr.³ ■ Masszi Tamás dr.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet,
Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

³Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest

Bevezetés: Minden, myelomával foglalkozó orvos közös tapasztalata, hogy ebben a betegségben nem ritka a hosszú várakozási idő az első tünetektől a diagnózisig. Ezzel kapcsolatos vizsgálat Magyarországon eddig nem történt. *Célkitűzés:* A szerzők myelomás betegekben az első tünettől a diagnózisig eltelt idő tanulmányozását tűzték ki célul. *Módszer:* A vizsgálatban a Szent László Kórházban kezelt 193 beteg adatait elemezték. *Eredmények:* A medián várakozási idő 4,1 hónap (0–35,4) volt a diagnózisig és 5,2 hónap (0–35,4) a kezelésig. Hosszabb volt a várakozás a jobb prognózisú (korai stádiumú, alacsony genetikai kockázatú) betegek esetében, illetve nonszekretoros myelomában és az öt, amyloidosisban szenvedő betegnél. A várakozási idő és a betegek túlélése között nem volt szignifikáns összefüggés. *Következtetések:* A szerzők az eredményeket és a témával kapcsolatos szakirodalmat áttekintve közös gondolkodásra hívnak azzal kapcsolatban, hogyan lehetne rövidíteni a várakozási időt. Véleményük szerint a gyors diagnózis kulcsa a háziorvosi szinten van, mert ott dől el, hogy milyen hamar és milyen szakrendelésre kerül a beteg. Ezért a háziorvosok támogatása, diagnosztikus algoritmusok, az elektroforézis elérhetővé tétele, gyorsított betegutak kialakítása segíthet a várakozási idő lerövidítésében. *Orv. Hetil., 2014, 155(39), 1538–1543.*

Kulcsszavak: myeloma multiplex, orvoshoz fordulás, késői diagnózis

How long does a myeloma patient currently wait for the diagnosis in Hungary?

Introduction: Long delays with the diagnosis of myeloma are common. So far there has not been a comprehensive study on this issue in Hungary. *Aim:* The aim of the authors was to analyze the waiting time from their first symptoms to the diagnosis of myeloma. *Method:* 193 myeloma patients treated in one large tertiary referral hematology centre in Hungary were included. *Results:* The median time was 4.1 months (0–35.4) until diagnosis, and 5.2 months (0–35.4) until treatment. The delay was longer in patients with better prognosis (early stage, low cytogenetic risk), in nonsecretory disease and in 5 patients with amyloidosis. There was no significant relationship between the delay and the survival. *Conclusions:* Considering the results of the present study and earlier literature data, the authors look for possibilities to improve the diagnostic delay. They think that the key to an earlier diagnosis is in the hands of the primary care physicians as they see the patients first and decide whether it is necessary to refer them to further test and to which specialty. Helping them with diagnostic algorithms, clear referring pathways, fast tracking patients with urgent problems, and making serum electrophoresis universally available in the primary care could help to reduce the time that myeloma patients spend waiting.

Keywords: multiple myeloma, help-seeking, diagnostic delay

Varga, G., Mikala, G., Andrikovics, H., Masszi, T. [How long does a myeloma patient currently wait for the diagnosis in Hungary?]. *Orv. Hetil., 2014, 155(39), 1538–1543.*

(Beérkezett: 2014. július 1.; elfogadva: 2014. augusztus 3.)

Rövidítések

CR = (complete response) komplett válasz; FISH = (fluorescence in situ hybridisation) fluoreszcens in situ hibridizáció; Ig = immunglobulin; ISS = International Staging System; MGUS = (monoclonal gammopathy of unknown significance) ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia; MM = myeloma multiplex; OS = (overall survival) teljes túlélés; PFS = (progression free-survival) progressziómentes túlélés

Minden, myelomával foglalkozó orvos közös tapasztalata, hogy ebben a betegségben nem ritka az extrém hosszú várakozási idő az első tünetektől a diagnózisig. Az okok is sejthetők. A tipikus első tünetek – a derékfájás és a fáradékonyság – aspecifikusak. A háziorvosi praxisban jelentkező általános betegek között a köhögés, a székletproblémák és a hasfájás után a derékfájás a negyedik leggyakoribb panasz [1], és nincs olyan tünet vagy jel, ami a myelomás betegek derékfájását egyértelműen elkülönítené a szokványos reumatológiai problémáktól.

A myeloma multiplex (MM) incidenciája 5–7/100 000, férfiakban valamelyest gyakoribb. Negyvenéves kor alatt nagyon ritkán fordul elő, ezután a korról párhuzamosan nő a gyakorisága. A várható túlélés az utóbbi évtizedekben megjelent számos új, potens kezelési lehetőség eredményeképpen sokat javult, a jó prognosztikai csoportban csontvelő-átültetéssel kezelve eléri a 10 évet [2]. Az irodalom szerint a betegek 55–60%-a csontfájdalmakkal, leggyakrabban derék- vagy hátfájással fordul orvoshoz. Nemritkán patológiás fractura az első tünet, és a stabilizációs műtét során vett szövettani minta adja a diagnózist. Más esetben a csontvelő-elégtelenség (anaemia, thrombocytopenia) vagy az immunszuppresszió okozta infekciók a vezető tünetek, és a csontrendszeri eltérések hiányoznak [3]. Az esetek 10%-ában veseelégtelenség az első tünet, amibe a könnyűláncok kicsapódása miatti cylinder nephropathia mellett a fokozott osteoclast-tevékenység okozta hypercalcaemiának is szerepe lehet.

A fő probléma a hosszú várakozással az, hogy attól a ponttól fogva, hogy a myeloma elkezd tüneteket okozni, folyamatosan és egyre erősödően jelen van a veszélye annak, hogy visszafordíthatatlan szervkárosodások is kialakulnak. A csontfájdalmakat fracturák, kompressziós csigolyatörések követhetik, a kezdetben reverzibilis nephropathia súlyos, irreverzibilis veseelégtelenségbe csaphat át, amelyeket a korai diagnózis megelőzhetne.

A jelen vizsgálat célja annak tisztázása volt, hogy Magyarországon a myelomás betegek az első tünetektől kezdve ténylegesen mennyit várnak a diagnózisra. A Szent László Kórház Magyarország legnagyobb csontvelő-transzplantációs központja, amelynek ellátási területe gyakorlatilag az egész országot lefedi. Cikkünkben az itt ellátott myelomás betegek adatait használtuk fel. Részletesen ismertetjük az eredményeket, áttekintjük a témával kapcsolatos nemzetközi irodalmat, és közös

gondolkodásra hívunk azzal kapcsolatban, hogy hogyan lehetne elősegíteni, hogy a myelomás betegek hamarabb jussanak el a hematológushoz.

Betegek és módszerek*Egy jellegzetes eset bemutatása*

A 67 éves férfi derékpanaszokkal kereste fel háziorvosát, aki nem szteroid gyulladáscsökkentőket, izomrelaxáns és gyógytornát javasolt. A panaszok inkább fokozódtak, azonban az aktívan dolgozó férfi egy teljes hónapig nem ment vissza kontrollra. Ekkor felső légúti hurut és láz jelentkezett, amelyek miatt ismét ellátogatott a háziorvoshoz, aki tüneti kezelést, lázcsillapítást javasolt. A fokozódó általános tüneteket, a levertséget az infekciónak tulajdonították. A láz ugyan elmúlt, de fokozatosan újabb tünetek jelentkeztek progresszív lábdagadás, majd fokozódó nehézlégzés képében. Ekkor a beteget (két hónappal a kezdeti tünetek után) beutalták a területi belgyógyászati osztályra. Felvételi laboratóriumi leleteiben mérsékelt anaemia (hemoglobin: 113 g/l, MCV: 97 fl) mellett normális fehérvérsejt- és thrombocytaszám volt észlelhető, a szérumkreatinin-szint 145 μ mol/l volt, a kalciumot nem határozták meg. Kardiológiai osztályra került, mellkasröntgen, szívultrahang történt, vízajtót kapott. A következő héten a tünetek mérsékelt javulást mutattak, azonban a következő kontroll alkalmával a szérumkreatinin-szint 200 μ mol/l fölé emelkedett, ekkor nefrológus segítségét kérték. Szérumelektroforézis és kalciumszint-meghatározás történt, utóbbi 3,4 mmol/l volt, de ezzel kapcsolatban nem történt lépés, az elektroforézis eredménye egy hét után lett meg és 4 g/l IgG kappa-paraproteint mutatott. Ennek alapján merült fel a myeloma lehetősége és került sor a hematológiai konzíliumra, majd telefonos megbeszélés után a beteg azonnali átvételére. Átvételkor a kreatininszint 485 μ mol/l, a kalciumszint 3,8 mmol/l volt, a vizelet-könnyűlánc-ürítés (Bence–Jones-proteinuria) 2,3 g/24 h. Gyors csontvelővizsgálat után a beteg még aznap megkapta bortezomibbázisú kezelésének első dózisát. A következő három hétben a kreatinin 180 μ mol/l-re, a felvételkor 23 000-es szérum szabad kappa könnyűlánc értéke 1100-ra, a Bence–Jones-proteinuria pedig 300 mg/24 h-ra csökkent. Még nem világos, hogy a kreatininérték hosszabb idő alatt teljesen normalizálódni fog vagy ezen az értéken stabilizálódik, a terv a kezelés folytatása a legjobb eredményig, majd őssejtátültetés.

Retrospektív vizsgálat

A közelmúltban 441, a Szent László Kórházban kezelt myelomás beteg adatait néztük át retrospektív módon. A betegek egy részénél eleve itt diagnosztizálták a betegséget, másokat transzplantáció vagy mentő kezelés, klinikai vizsgálatban való részvétel céljából irányítottak ide.

A kórlap alapján 193 esetben volt egyértelműen tisztázható a panaszok kezdete és típusa. Vizsgáltuk az összefüggéseket a várakozási idő és a prezentációs paraméterek (immunoglobulin-alcsoport, ISS-stádium, FISH-alcsoport) valamint a túlélés (PFS és OS) között. A PFS és OS, valamint a kezelésre adott válaszok definícióit a nemzetközi szakirodalomban szokásos módon alkalmaztuk [4].

A számításokhoz az SPSS statisztikai program 20. verzióját használtuk. A kétértékű változók esetében Fisher-féle egzakt tesztet, a folyamatos változók összehasonlításához Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk. A PFS és OS összehasonlításához log-rank tesztet használtunk.

Eredmények

Az 1. táblázat a 193 beteg diagnóziskori jellemző paramétereit mutatja be. A medián életkor 60 (28–84) év, a betegek fele férfi és fele nő volt. Körülbelül felük bortezomibkezelést, a többi beteg thalidomidot, vincristin-doxorubicin-dexamethason (VAD) vagy melphalan-prednisolont (MP) kapott. A betegek felénél került sor őssejtátültetésre.

Az átlagos és medián várakozás a tünetek kezdetétől a diagnózisig 6,3 és 4,1 hónap (0–35,4 hónap), az első kezelésig eltelt idő átlagosan 7,4 hónap, a medián 5,2 hónap (0–35,4 hónap) volt.

Nem mindegy, hogy milyen tünettel jelentkezik a beteg az orvosnál (2. táblázat). A legtöbb beteg csontfájdalommal fordult orvoshoz, náluk a medián várakozási idő 4,8 hónap volt, ennél kevesebbet vártak az anaemiával és veseelégtelenséggel jelentkező betegek (medián 2,5, illetve 3,0 hónap), mert az előbbieket feltehetően eleve hematólogushoz kerültek, az utóbbiak pedig nefrológushoz, aki ilyen esetben automatikusan végez elektroforézist. Kiemelnék hét beteget, akiket hosszan vizsgáltak belgyógyászati osztályon multiplex csontáttét miatt, me-

1. táblázat | A betegek diagnóziskori adatai és kezelési módszerek

Nem (férfi/nő %)	49,2/50,8
Medián életkor (év)	60 (28–84)
Paraprotein IgG/IgA/LC/NS (%)	50,8/18,1/23,3/3,1
ISS 1/2/3 (%)	27,5/23,8/39,9
FISH LR/HR* (%)	68,9/25,4
Kezelés VTD/PAD/MPV	24,4/7,3/13,5
Thalidomid/VAD/MP (%)	20,5/14,5/10,4
ASCT igen/nem	48,2/51,8

*HR (high risk, nagy rizikócsoporthoz): t(4;14), t(14;16), del17p, 1q amplifikáció; LR (low risk, alacsony rizikócsoporthoz): minden más.

ASCT = (autologous stem cell transplantation) autológ őssejtátültetés; FISH = fluoreszcens in situ hibridizáció; ISS = International Staging System; LC = (light chain) könnyűlánc; MP = melphalan, prednisolon; MPV = melphalan, prednisolon, bortezomib; NS = nonszekretoros; PAD = bortezomib, doxorubicin, dexamethason; VAD = vincristin, doxorubicin, dexamethason; VTD = bortezomib, thalidomid, dexamethason.

2. táblázat | Az első tünet és a medián várakozási idő összefüggése

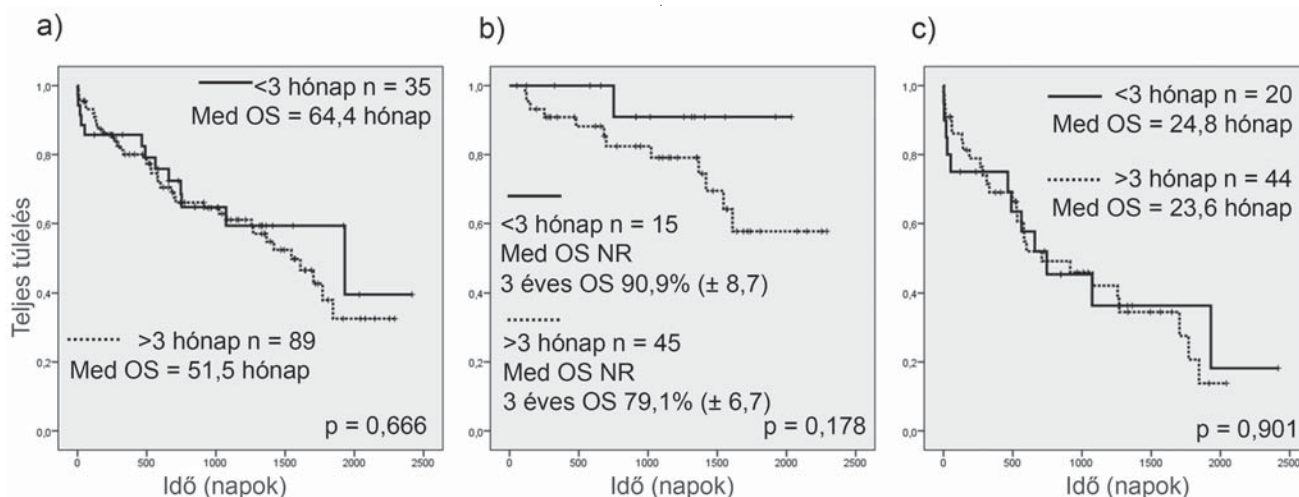
Kezdeti probléma	n	Várakozási idő (hónap)			p
		Átlag	Medián	Minimum–maximum	
Csontrendszeri	122	6,2	4,8	0,6–35,5	0,547
Anaemia	17	5,1	2,5	1–20,3	0,055
Veseelégtelenség	14	6,4	3,0	0,9–30,5	0,442
Terime	7	8,5	4,1	1,6–23,3	0,762
Általános tünetek	16	6,0	4,1	0–25,4	0,863
Tumorkeresés	7	7,2	6,6	2,5–15,2	0,212
Egyéb	10	6,5	4,7	0–17,3	0,652
Összes	193	6,3	4,1	0–35,4	

3. táblázat | A prognosztikai paraméterek és a várakozási idő összefüggése (A szignifikáns p-értékek kiemelve)

Paraprotein	n	Várakozási idő (hónap)		p
		Medián	Minimum–maximum	
IgG	98	4,3	0,6–35,5	0,505
IgA	42	3,4	0,0–25,4	0,148
Könnyűlánc	45	5,0	1,0–27,3	0,444
Nonszekretoros	6	8,1	1,9–21,9	0,152
ISS				
1	53	5,9	0,6–21,8	0,031
2	46	4,0	0,9–35,5	0,301
3	77	3,7	0,9–30,5	0,411
Csontlaesiók				
Nincs	14	3,0	0,0–21,9	0,232
Osteoporosis	21	4,2	1,0–25,4	0,716
Lyticus laesiók	109	4,3	0,6–35,5	0,240
Kiterjedt törések	39	4,4	0,9–15,2	0,662
FISH				
Normális	57	5,4	0,9–27,4	0,016
Hyperdiploid	44	4,7	0,0–35,5	0,675
Del 13	36	3,1	0,6–30,5	0,163
t(11;14)	28	3,7	1,0–19,0	0,648
t(4;14)	25	3,0	0,9–19,3	0,013
t(14;16)	3	2,1	2,1–3,7	0,162
del17p	2	8,1	3,1–13,2	0,665
1q amplifikáció	25	3,6	0,9–19,0	0,474

Del = deletio; ISS = International Staging System; t: = transzlokáció.

tasztikus daganat diagnózissal, primer tumor keresése céljából. Az ő medián várakozásuk 6,6 hónap volt. Ez ugyan statisztikailag nem volt szignifikánsan hosszabb a többi betegénél ($p = 0,212$), a két hónap plusz mégis jelentős eltérésnek tűnik, és arra figyelmeztet, hogy ez egyfajta diagnosztikus zsákutca, ahol a betegek túlságo-



1. ábra A Szent László Kórházban diagnosztizált betegek túlélése a diagnózis idejétől függően, 3 hónapot alatti és feletti várakozási idő szerint szétválasztva. a) Összes beteg, b) ISS-1 és ISS-2 csoport, c) ISS-3 csoport

Folyamatos vonal: 3 hónapot kevesebbet, szaggatott vonal: 3 hónapot többet várakozó betegek. Medián követési idő: 30 hónap. ISS = International Staging System; Med = medián, OS = (overall survival) teljes túlélés

san sok időt töltenek képalkotó vizsgálatokra (CT, csontszcintigráfia) és eszközös vizsgálatokra (endoszkópia) várakozva, a diagnózis pedig sokszor csak további progresszió (anaemizálódás, veseelégtelenség megjelenése) után születik meg. Amyloidosisban (5 beteg) az átlagos várakozás 14,2 hónap volt, a medián 8 hónap (3–30,5 hónap).

Vizsgáltuk, hogy a kezdeti paraméterek, úgymint immunoglobulin-altípus, ISS, FISH, befolyásolták-e a diagnózisig eltelt időt (3. táblázat). Az immunoglobulin-altípus nem volt szignifikáns hatással a várakozási időre, de kivehető egy trend, hogy a nonszekretoros betegek lényegesen többet várakoznak. A myelomások 1%-a valódi nonszekretoros, itt a szokványos plazma- és vizelelektroforézis és könnyűláncvizsgálat nem mutat kórosat, és csak csontvelővizsgálat vagy a csonttumorokból vett céltzott biopszia adhat diagnózist. A másik megfigyelés egy szintén nem szignifikáns trend, hogy az IgA-betegek hamarabb jutottak diagnózishoz. Ennek magyarázata lehet, hogy közöttük több volt a súlyosabb, anaemiával jelentkező myeloma (17,1% vs. 8,2%, $p = 0,121$), és gyakoribb volt a magas rizikójú FISH-eredmény (41,4% vs. 22,2%, $p = 0,001$), mindkettő általában gyorsabban progrediáló, súlyosabb betegséget jelez.

A három ISS-stádium közül az ISS-1 csoportba tartozó betegek szignifikánsan többet várakoztak, mint a másik két csoportban ($p = 0,031$). A valószínű magyarázat, hogy a korábbi stádiumba tartozó, kevésbé tünetes betegeket ambulánsan vizsgálták, gyakrabban háziorvosi körülmények között, míg a tünetesebb, ISS-2 és ISS-3 stádiumú betegek hamarabb kórházba kerültek panaszaikkal.

Nem találtunk olyan trendet, hogy a hosszabb várakozási idő több csonttöréshez, csontlaesióhoz vezetne. Ellenkezőleg, a töréssel jelentkező beteg valamivel hama-

rabb jut diagnózishoz, ami logikus, hiszen a törés miatt kórházba kerül, és képalkotó vizsgálatok történnek, amelyek jó eséllyel felvetik a myeloma lehetőségét.

A FISH-vizsgálat az utóbbi évtizedben alapvető prognosztikai markerré vált myelomában. Bizonyos genetikai eltérések (például hyperdiploiditás) jó prognózisa, hosszú várható PFS-re utalnak már a diagnóziskor, mások (például 4;14-transzlokáció vagy 17p-deletio) jellemzően agresszív, gyorsan progrediáló lefolyást jeleznek előre. Vizsgáltuk, hogy a FISH-altípus és a várakozási idő összefügg-e, és két szignifikáns eltérést igazoltunk. Egyrészt a jellemzően agresszív lefolyású t(4;14) myelomás betegek szignifikánsan hamarabb kerülnek diagnosztizálásra, másrészt a normál karyotipusú, kisebb rizikójú betegek többet várnak. Más nagy rizikójú csoportokban [t(14;16) 1q amplifikáció] is rövidebb volt a várakozás, de ez nem volt szignifikáns, ami valószínűsíthetően a kis esetszámmal függött össze.

A nem és az életkor nem mutatott összefüggést a várakozási idővel ($p = 0,455$ és $0,721$), hasonlóképpen nem volt hatása a várakozási időnek a diagnóziskori vesefunkcióra és arra sem, hogy milyen kemoterápiát alkalmaztak, illetve hogy kaptak-e a betegek transzplantációt.

A legfontosabb kérdés természetesen az, hogy az elkésett diagnózis hatással van-e a betegek túlélésére. Ebből a vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiket nem eleve a Szent László Kórházban diagnosztizáltak, mivel vizsgálatunk szempontjából nagy jelentősége volt a korai halálzásnak, ami myelomában éppen a felvételtől már meglévő szövődmények miatt nagyon jellemző, és amit a más kórházakból transzplantációra vagy további kezelésre küldött betegeknél nem lehetett vizsgálni.

A Szent László Kórházban diagnosztizált 124 betegben sem a PFS, sem az OS tekintetében nem volt szigni-

fikáns különbség a 3 hónapnál többet, illetve kevesebbet várakozó csoportok között (PFS $p = 0,399$, OS $p = 0,666$), bár a medián OS hosszabb volt a kevesebbet várakozók esetében (64,4 és 51,5 hónap, 1. a) ábra), ez – talán a rövid (30 hónapos) követési idő miatt – nem érte el a szignifikanciahatárt. Hozzá tartozik, hogy a hamarabb diagnosztizált csoportban a fentebb már tárgyalt okokból több volt a magasabb ISS-ű, nagy rizikójú FISH-csoportba tartozó, tehát súlyosabb beteg, ami elképzelhető, hogy elnyomta a hamarabb felállított diagnózis feltételezett jótékony hatását. Ha csak az ISS-1 és ISS-2 csoporton vizsgáltuk az OS-t, akkor csökkent a p -érték ($p = 0,178$), de továbbra sem érte el a szignifikanciahatárt (1. b) és c) ábra). Ennek alapján azt mondhatjuk, hogy a jelen vizsgálat nem igazolta, hogy a hosszabb várakozás szignifikánsan befolyásolná a PFS-t és az OS-t, de látható egy tendencia, amiről elképzelhető, hogy nagyobb esetszám és hosszabb követés után valódi különbséggé érik. Vizsgálatunkat limitálta, hogy minthogy csak a kórlapokat és a felvételtori leleteket tudtuk átnézni, a házi orvosi dokumentációt pedig nem, azt nem volt módunk elemezni (hacsak az adat nem került be a kórlapba is), hogy a betegek paraméterei mennyit romlottak a várakozás alatt. Elképzelhető, hogy ha ki tudtuk volna választani azokat a betegeket, akiknek bizonyíthatóan a várakozás során jelentkeztek szövődményei, azaz a szövődmények elkerülhetőek lettek volna, ott már szignifikáns lett volna a túléléssel való összefüggés.

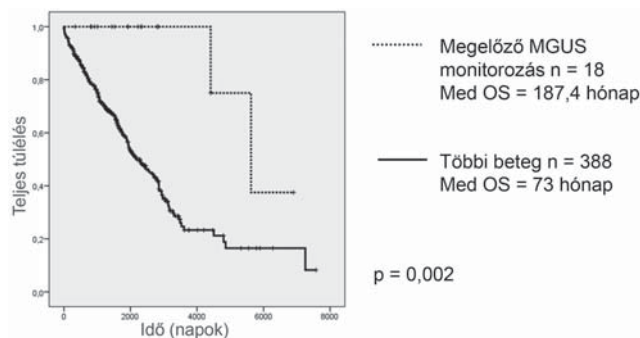
A 441 átnézett kórlap alapján mindössze 18 beteg esetében volt egyértelmű, hogy a beteget korábban MGUS-sal követték. Az ő esetükben az OS igen szignifikánsan jobb volt (medián OS 187,4 vs. 73 hónap, $p = 0,002$) (2. ábra). Ez az arány, összevetve a Kyle és mtsai által publikált nagy myelomastatistikával, ahol a betegek 20%-ánál volt ismert a korábbi MGUS, jelentős különbséget jelent, noha az ő vizsgálatukban a megelőző MGUS-hoz tartozó túléléselőny nem volt szignifikáns [3].

Megbeszélés

Nemzetközi összehasonlítás

Az irodalomban három nagy vizsgálat található, ami ki-mondottan azt vizsgálja, hogy mennyi idő alatt jutnak a myelomás betegek diagnózishoz.

Egy brit kérdőíves felmérésben, melyben postán vették fel a kapcsolatot lymphomás, leukaemiás és myelomás betegekkel, 493 myelomás beteg vett részt. Az általuk megadott adatok alapján a medián várakozás a tünetek kezdetétől a diagnózisig 163 nap volt. A betegek 46%-ánál fájdalom, 22%-ánál fáradtság, 12%-ánál csonttörés volt az első panasz. Vizsgálták, hogy a tünetek mennyiben feleltek meg azoknak a guideline-oknak, amelyek a házi orvosokat hívatották segíteni, hogy a betegeket megfelelő helyre irányítsák. A szerzők a konklúzióban elsősorban ezeknek a guideline-oknak a fino-



2. ábra

A korábban MGUS miatt követett és nem követett betegek túlélése

Szaggatott vonal: MGUS miatt korábban monitorizált betegek.
Folyamos vonal: MGUS miatt nem monitorizált betegek.
Med = medián; OS = (overall survival) teljes túlélés

mításától, illetve a házi orvost segítő egyéb lehetőségek kifejlesztésétől várják a helyzet javulását [5].

Egy amerikai felmérés biztosítói adatok alapján vizsgálta a betegek első myelomaspecifikus problémával (anaemia, csontfájdalom) való orvoshoz fordulásától a diagnózisig eltelt időt. Eszerint a medián várakozás az első orvoshoz fordulástól a diagnózisig 99 nap volt. Ez a felmérés jellegéből adódóan azt nem vizsgálta, hogy mennyi idő telt el a panaszok kezdetétől az orvoshoz fordulásig. A diagnózis elhúzódása a felmérés szerint nem rontotta a betegek életkilátásait és nem fokozta a komplikációk valószínűségét [6].

Egy harmadik, a londoni Royal Free Hospitalból származó vizsgálat 92 myelomás beteg korábbi ellátásainak adatait kutatta fel. A betegek 70%-ánál találtak 3 hónapot meghaladó és 40%-ánál 6 hónapot meghaladó várakozást. Azt tapasztalták, hogy azoknál a betegeknél, akiket házi orvos, ortopédus vagy nefrológus vizsgált először, hosszabb a várakozás, mint azoknál, akiket hematológus. E szerint a vizsgálat szerint szignifikánsan több volt a komplikáció (fractura, veseelégtelenség) a többet várakozóknál, és ezenfelül szignifikánsan rövidebb PFS-t is tapasztaltak az ő esetükben. Az OS-ben is jelen volt a különbség, de nem volt szignifikáns [7].

Hogyan lehetne rövidíteni a várakozási időt?

Vajon lehet-e ezen az eredményen javítani? A betegek legnagyobb része mozgásszervi panasszal fordult a házi orvoshoz, náluk a várakozás hosszabb volt, mint a másik két nagyobb csoportnál, akik veseelégtelenséggel, illetve anaemiával jelentkeztek. A probléma az, hogy a mozgásszervi fájdalom az egyik leggyakoribb panasz, amivel a betegek felkeresik a házi orvosukat, és csak ritkán nyilvánvaló azonnal, hogy melyik beteg igényel további vizsgálatokat. Szokványos kezelésre nem reagáló gerincfájdalom esetén, vagy ha egyéb tünetek (például levertség, fáradékonyság) is fennállnak, mindenképpen indokolt laboratóriumi vizsgálat.

Anaemia, veseelégtelenség, hypercalcaemia esetén a tünetek súlyosságától függően azonnali kórházi/hematológiai vizsgálat indokolt. A legfontosabb tényező a veseelégtelenség, mert itt napok alatt változhat a helyzet, és a jelzetten emelkedett kreatininszintből irreverzibilis, dialízist indokoló veseelégtelenség fejlődhet ki. Az ilyen beteg esetében leghelyesebb azonnal telefonon konzultálni hematológussal, ha van erre bejárattott út.

Mi a teendő, ha ezek a paraméterek normálisak? A mai helyzetben nagyon nehéz a háziorvos dolga, mivel jellemzően nem kérhet elektroforézist, vagyis saját hatáskörében nincsenek meg az eszközei, hogy tovább vizsgálja a gyanús betegeket, és így kell eldöntenie, hogy továbbküldi-e szakvizsgálatra a nem javuló betegét, és azt is, hogy hova: reumatológiára, nefrológiára vagy hematológiára. Az elektroforézis vizsgálat sok belgyógyászati osztályon is csak speciális engedéllyel érhető el, és akkor még nem beszélünk a könnyűlác-myeloma vizsgálatához elengedhetetlen szofisztikáltabb tesztekéről (szérum szabad könnyűlác és a vizelet Bence-Jones-fehérje meghatározása).

Érdekes, hogy az itt vizsgált 441 beteg közül mindössze 18-nak (4,1%) az előzményében szerepelt követés MGUS miatt, ami alig különbözik az MGUS átlagpopulációban mért gyakoriságától ebben a korcsoportban. Ez, összevetve a *Kyle* által tapasztalt 20%-kal, felveti, hogy az MGUS Magyarországon aluldiagnosztizált, ami nem volna meglepő az elektroforézis hozzáférhetőségével kapcsolatos fentebb taglalt problémák alapján [3]. Az MGUS miatt megfelelő módon követett betegek rizikóstatusuknak megfelelően rendszeres laboratóriumi vizsgálaton esnek át, és megfelelő edukáció esetén tisztában vannak a myeloma tüneteivel, jeleivel. Így egy esetleges progresszió sokkal hamarabb kerülhet felismerésre.

Problémát jelenthet még a hematológiai rendelések hosszú várakozási ideje, az interdiszciplináris területekből adódó problémák (például a célzott csontbiopszia nem szokványos vizsgálat egy belgyógyászatban), illetve a gyorsított betegutak hiánya akut esetekben (például veseelégtelen myelomás beteg azonnal hozzájuthasson a kezeléshez).

Következtetések

A vizsgálat fő tanulsága, hogy Magyarországon is, hasonlóan más országokhoz, a myelomás betegek sokszor túlságosan sokat várnak, amíg végül kiderül a diagnózis.

Ez részben a betegségnek és tüneteinek jellegéből, részben viszont az ellátórendszer gyengeségeiből fakad. Egy jellegzetes magyar sajátosság, hogy az elektroforézis vizsgálat nem elérhető háziorvosok számára. Az a véleményünk, hogy indokolt lenne ennek az alapvető vizsgálatnak a megfelelő indikációval való elérhetővé tétele.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. G.: Ötlet, adatgyűjtés, a szöveg megírása. M. G., M. T.: A szöveg megírása. A. H.: Statisztikai analízis. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Murtagh, J.*: General practice. 5th edition. McGraw-Hill Education – Europe, 2011.
- [2] *Engelhardt, M., Terpos, E., Kleber, M., et al.*: European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2014, 99(2), 232–242.
- [3] *Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., et al.*: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, 78(1), 21–33.
- [4] *Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., et al.*: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006, 20(9), 1467–1473.
- [5] *Howell, D. A., Smith, A. G., Jack, A., et al.*: Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematology*, 2013, 13, 9.
- [6] *Friese, C. R., Abel, G. A., Magazu, L. S., et al.*: Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*, 2009, 50(3), 392–400.
- [7] *Kariyawasan, C. C., Hughes D. A., Jayatilake, M. M., et al.*: Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *Q. J. Med.*, 2007, 100(10), 635–640.

(Varga Gergely dr.,
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125
e-mail: vargager@gmail.com)