

# Zdravljenje diseminiranega plazmocitoma na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic v letih 2014 in 2015

Treatment of multiple myeloma at Clinical Department of Hematology, University Medical Centre Ljubljana with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in years 2014 and 2015

Samo Zver,<sup>1,2</sup> Enver Melkić,<sup>1</sup> Tanja Radevska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za hematologijo, Klinični Center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof.dr. Samo Zver, dr. med., specialist internist/  
specialist hematolog,  
Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana;  
t: +386 1 522 5366,  
e: samo.zver@kclj.si

## Ključne besede:

diseminirani plazmocitom; avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic; indukcijsko zdravljenje; citogenetika; odziv na zdravljenje

## Izvleček

**Uvod:** V obdobju od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2015 smo na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) UKC Ljubljana s prvo avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) zdravili 73 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (DP).

**Metode in rezultati:** Starost bolnikov je bila v razponu od 27–72 let, mediana je znašala 60 let. Indukcijsko zdravljenje bolnikov ob postavitvi diagnoze je bilo sledeče: VD (bortezomib, deksametazon) 60/73 bolnikov (82 %), VCD (bortezomib, ciklofosfamid, deksametazon) 10/73 bolnikov (14 %) in VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) 3/73 (5 %) bolnikov. V sklopu indukcijskega zdravljenja so bolniki prejeli od 1–10 indukcijskih krogov zdravljenja. Odziv na indukcijsko zdravljenje pred zbiranjem KMC (krvotvornih matičnih celic) je bil sledeč: CR (kompletna remisija) 7/73 (10 %), VGPR (zelo dober delni odgovor) 28/73 (38 %), PR (delni odgovor) 23/73 (32 %), SD (stabilna bolezen) 11/73 (15 %) in PD (napredujoča bolezen) 4/73 (5 %) bolnikov. Odziv na indukcijsko zdravljenje neposredno pred avtologno PKMC: CR 9/73 (12 %), VGPR 32/73 (44 %), PR 17/73 (23 %), SD 8/73 (11 %) in PD 6/73 (8 %) bolnikov. Odziv na indukcijsko zdravljenje in prvo avtologno PKMC na D + 100 po zdravljenju s PKMC: CR 9/67 (13 %), VGPR 34/67 (51 %), PR 12/67 (18 %), SD 3/67 (4 %) in PD 7/67 (10 %) bolnikov (za 6 bolnikov podatki manjkajo, ker ob času poročila še niso dozoreli). Z enojno PKMC je bilo zdravljenih 63, z dvojno oziroma drugo avtologno PKMC pa 10 bolnikov. Celokupna umrljivost zdravljenih bolnikov je bila v času opazovanega obdobja od 1. 1. 2014 do 31. 12. 2015 6/73 bolnikov (8,2 %).

**Zaključki:** Zdravljenje z avtologno PKMC še vedno ostaja steber učinkovitosti, kar je razvidno iz naraščajočega deleža najbolj željenih odzivov na zdravljenje (CR in VGPR). Umrljivost, vezana za zdravljenje, je majhna in v okvirih pričakovanega.

## Abstract

**Introduction:** In the period from 1 January 2014 to 31 December 2015 at the Clinical Department of Hematology, University Medical Centre Ljubljana, we treated 73 multiple myeloma patients with first autologous hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).

**Methods and results:** Patients' age ranged from 27 to 72 years with the median age of 60 years. Induction treatment at the time of diagnosis consisted of: VD (bortezomib, dexamethasone) 60/73 pa-

**Key words:**

multiple myeloma;  
autologous stem-  
cell transplantation;  
induction treatment;  
cytogenetics; treatment  
response

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn. 2016;  
85: 467–75

Prispelo: 6. jun. 2016,  
Sprejeto: 16. avg. 2016

tients (82 %), VCD (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) 10/73 patients (14 %) and VTD (bortezomib, thalidomide, dexamethasone) 3/73 (5 %) patients. As part of induction therapy, patients received from 1 to 10 cycles of treatment. Response to induction therapy prior to HSC (hematopoietic stem cells) collection was as follows: CR (complete remission) 7/73 (10 %), VGPR (very good partial response) 28/73 (38 %), PR (partial response) 23/73 (32 %), SD (stable disease) 11/73 (15 %) and PD (progressive disease) 4/73 (5 %) patients. Response to induction therapy immediately prior to autologous HSCT: CR 9/73 (12 %), VGPR 32/73 (44 %), PR 17/73 (23 %), SD 8/73 (11 %) and PD 6/73 (8 %) patients. Response to induction therapy and the first autologous HSCT at D+100 after HSCT: CR 9/67 (13 %), VGPR 34/67 (51 %), PR 12/67 (18 %), SD 3/67 (4 %) and PD 7/67 (10 %) patients (in 6 patients data are missing, because they have not been mature yet at the time of this report). Sixty-three patients were treated with single HSCT, while 10 patients received double or second HSCT. The overall mortality of patients treated during the period from 1 January 2014 to 31 December 2015 was 6/73 or 8.2 %.

**Conclusions:** The treatment of multiple myeloma with autologous HSCT remains the cornerstone of efficiency, as demonstrated by the increasing share of the most desired responses to treatment, ie. CR and VGPR. The treatment mortality rate was within expectation limits.

## Uvod

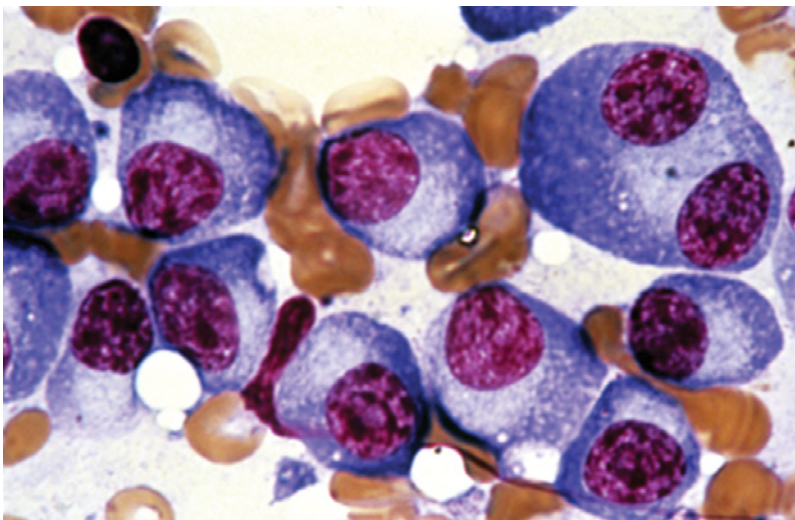
Diseminirani plazmocitom (DP) je neozdravljiva, zato pa neredko tudi za daljše obdobje zazdravljiva, rakava krvna bolezen (Slika 1). Incidenca bolezni je okvirno 60/1.000.000 prebivalcev, po naših izkušnjah pa je odvisna tudi od razvitosti hematološke zdravniške mreže v posamezni zdravstveni regiji.<sup>1</sup> Tam, kjer je ta gosta in razvita, je incidenca bolezni lahko celo večja od omenjene.<sup>1,2</sup> Pred boleznijo nastopi stanje, ki ga poimenujemo monoklonska gamapatija neodrejenega pomena (MINP). Verjetnost prehoda MINP v DP znaša okvirno 1 %

na letni ravni, kar pa je odvisno od nekaterih znanih dejavnikov tveganja.<sup>3,4</sup>

Poleg diseminirane oblike bolezni poznamo še solitarni plazmocitom (medularna in ekstramedularna oblika bolezni), indolentni plazmocitom in plazmacelično levkemijo. Solitarno obliko bolezni ne zdravimo sistemsko, pač pa zgolj kirurško in neredko tudi z ionizirajočim sevanjem. Indolentna oblika bolezni ne zahteva nikakršnega zdravljenja, plazmacelična levkemija pa je redka, a zelo neugodna oblika bolezni, ki zahteva vse poznane in dostopne načine zdravljenja. Kljub temu praviloma pomeni kratko preživetje. Diseminirano obliko bolezni je vedno potrebno zdraviti sistemsko, saj je vedno prizadet vsaj eden od ključnih telesnih organskih sistemov. To so najpogostejše skelet, ledvica in kostni mozeg. Slednje se pokaže s slabokrvnostjo, pogostimi, predvsem bakterijskimi okužbami, krvavitvami in hiperkalciemijo.

V zadnjih letih so na voljo številna nova zdravila iz skupin zaviralcev proteosomalnega encimskega celičnega sistema (PI), imunomodulacijskih zdravil (IMiD-i), zaviralcev histonske deaceti-

**Slika 1:** Klon plazmatk pri diseminiranem plazmocitomu.



laze (HDAC) in monoklonskih protiteles (MAB). Kljub temu je eden ključnih načinov zdravljenja še vedno zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC), s katerim nemalokrat močno zmanjšamo bolnikovo bolezensko breme in tako dosežemo zelo dober odziv na zdravljenje, vključujoč popolno remisijo bolezni (CR).<sup>1,5</sup> V prispevku smo analizirali vse bolnike z DP, ki so se na kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) UKC Ljubljana, v letih 2014 in 2015 zdravili z avtologno PKMC. Ker je KOH UKC Ljubljana edini hematološki transplantacijski center v Sloveniji, analiza zajema vse slovenske bolnike z DP, kar ji daje dodaten pomen. Naj v uvodu omenim še slovenske smernice za zdravljenje DP, ki so bile v Zdravniškem vestniku prvič objavljene v letu 2006 in nato nedavno posodobljene leta 2015.<sup>6,7</sup>

## Metode dela

Zajeli smo vse bolnike z DP, ki so bili v obdobju med 1. 1. 2014 do 31. 12. 2015 na KOH UKC Ljubljana prvič zdravljeni z avtologno PKMC. Zanimalo nas je njihovo predhodno, to je indukcijsko zdravljenje DP pred avtologno PKMC, samo zdravljenje z avtologno PKMC, kot tudi potransplantacijski potek do konca leta

2015. Beležili smo spol, starost in regijsko pripadnost zdravljenih bolnikov.

Citogenetske značilnosti DP smo opredelili kot ugodne, vmesne in neugodne. Uporabljali smo FISH (fluorescenčna in situ hibridizacija) kromosomsko analizo na predhodno izoliranih plazmatkah, kar je novost v slovenskem prostoru. Kot ugodno značilnost smo šteli t(11;14)(q13;q32), hiperdiploidni kariotip in amp(15q). Kot vmesno citogenetično napovedno značilnost kariotip brez sprememb in izolirano del(13)/-13, citogenetično neugodno značilnost pa smo opredelili s prisotnostjo del(17)(p13), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), del(1p), amp(1q), del(6q).

Zdravljenje smo razdelili v tri obdobja. Obdobje 1 je vključevalo čas od postavitve diagnoze do zbiranja avtolognih krvotvornih matičnih celic (KMC) potrebnih za zdravljenje z avtologno PKMC. Obdobje 2 (obdobje čakanja na zdravljenje zaradi krajše čakalne vrste) je vključevalo čas od postavitve diagnoze do začetka zdravljenja z avtologno PKMC v bolnišnici. Obdobje 3 je zajemalo čas od postavitve diagnoze, pa vse do dneva +100 od začetka zdravljenja z avtologno PKMC. Časovno smo ovrednotili obdobje ena in dve ter tako dobili vpogled, s koliko krogi zdravljenja in v

**Tabela 1:** Merila za odziv na zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. (SD – stabilna bolezen; PR – delna remisija; VGPR – zelo dober delni odgovor; CR – popolna remisija; sCR – stroga popolna remisija; PLV – proste lahke verige; IF – imunofiksacija; KM – kostni mozeg)

Vrsta odziva	Merila za odziv
sCR (stringent CR)	CR + normalno PLV razmerje in odsoten klon v KM z imunohistokemijo/ imunofluorescenco (biopsija)
CR	Neg. IF seruma in urina, izginotje ekstramedularnih mas in < 5 % plazmatk v KM (biopsija)
VGPR	M beljakovina v urinu/serumu zaznavna – ↓ v serumu za 90 % ali več, v urinu < 100 mg/24 ur
PR	↓ M beljakovine v serumu za ≥ 50 % ali več, v urinu < 200 mg/24 ur (ali M beljakovina v urinu ↓ ≥ 90 %)
SD	Ni meril za CR, VGPR, PR ali napredovanje bolezni

kakšnih časovnih intervalih zdravljenje poteka.

Tandemsko avtologno PKMC smo opredelili kot v naprej načrtovano dvojno PKMC, pri čemer obe PKMC opravimo znotraj obdobja 3–6 mesecev. V nasprotnem primeru smo PKMC opre-

delili kot netandemsko oziroma drugo avtologno PKMC, ki jo opravimo ob napredovanju bolezni.

Uspešnost zdravljenja smo opredelili, kot je zabeleženo v Tabeli 1 in jo določa IMWG (*angl.* International Myeloma Working Group).<sup>8</sup> Rezultate smo izračunali za vsako od omenjenih treh obdobj. Izračunali smo tudi delež umrlih bolnikov, posebej pa nas je zanimalo število umrlih do končanega obdobja tri.

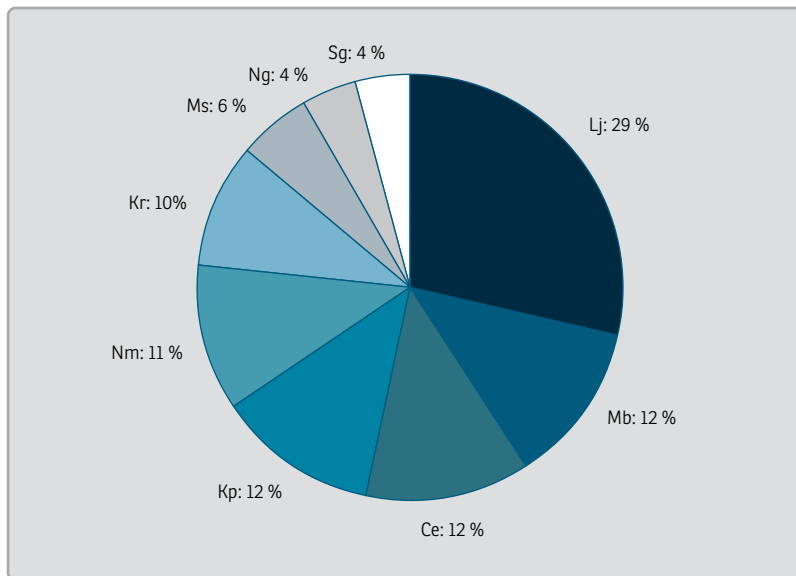
## Rezultati

V omenjenem obdobju smo z avtologno PKMC prvič zdravili 73 bolnikov, 39 moških in 34 žensk. Pri njih smo opravili 63 enojnih avtolognih PKMC in 10 dvojnih, vključujoč tandemске avtologne PKMC. Zastopanost bolnikov upošteva-joč prav vse slovenske regije, prikazuje Slika 2. Starost bolnikov je bila v razpo-nu 27–72 let in z mediano vrednostjo 60 let. Dva bolnika sta bila starejša od 70 let, oba sta imela 72 let.

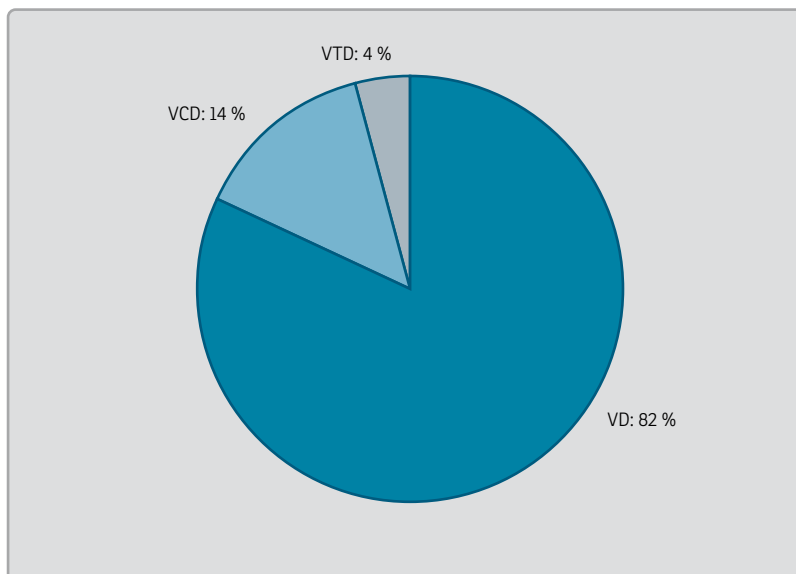
48 % bolnikov je imelo neugodne ci-togenetične značilnosti, 20,5 % vmesne ter 20,5 % bolnikov ugodne citogenetične značilnosti. Za 11 % bolnikov citoge-netični status ni bil opravljen oziroma preiskava ni uspela.

Vrsto indukcijskega zdravljenja pri-kazuje Slika 3. Število prejetih krogov indukcijskega zdravljenja do zbiranja KMC je bilo v povprečju 3,5 z razpo-nom od 1 do 8. Število prejetih krogov indukcijskega zdravljenja do zdravljenja z avtologno PKMC je bilo v povprečju 4 z razponom od 1 do 10. Čas od diagno-ze do zdravljenja z avtologno PKMC je znašal v povprečju 5,7 mesecev (media-na 5,85 meseca) in v razponu od 2 do 33 mesecev. Kar 79 % zdravljenih bolnikov je bilo presajenih znotraj šestih mesecev po postavitvi diagnoze bolezni.

Odgovor na indukcijsko zdravljenje DP, neposredno pred zbiranjem KMC



**Slika 2:** Regijska porazdelitev bolnikov, zdravljenih z avtologno PKMC v Sloveniji. (Lj – Ljubljana; Mb – Maribor; Ce – Celje; Kp – Koper; Nm – Novo mesto; Kr – Kranj; Ms – Murska Sobota; Ng – Nova Gorica; Sg – Slovenj Gradec; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic)



**Slika 3:** Vrsta indukcijskega zdravljenja pri bolnikih z diseminiraneim plazmocitomom, zdravljenih z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. (V – bortezomib; D – deksametazon; C – ciklofosfamid; T – talidomid)

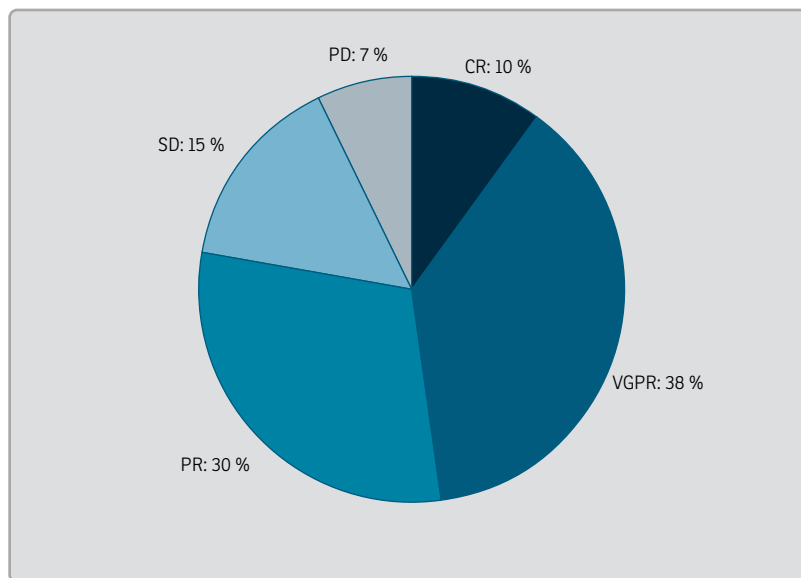
(obdobje ena), prikazuje Slika 4. Dodatno obdobje in učinkovitost zdravljenja, ki poleg že omenjenega indukcijskega zdravljenja, vključuje tudi čas do samega začetka zdravljenja z avtologno PKMC (obdobje dva) prikazuje Slika 5. Zadnja je prikazana Slika 6, ki prikazuje učin-

kovitost zdravljenja v celotnem indukcijskem obdobju z dodatkom avtologne PKMC vse do časovne točke 100 dni po opravljeni PKMC (obdobje tri).

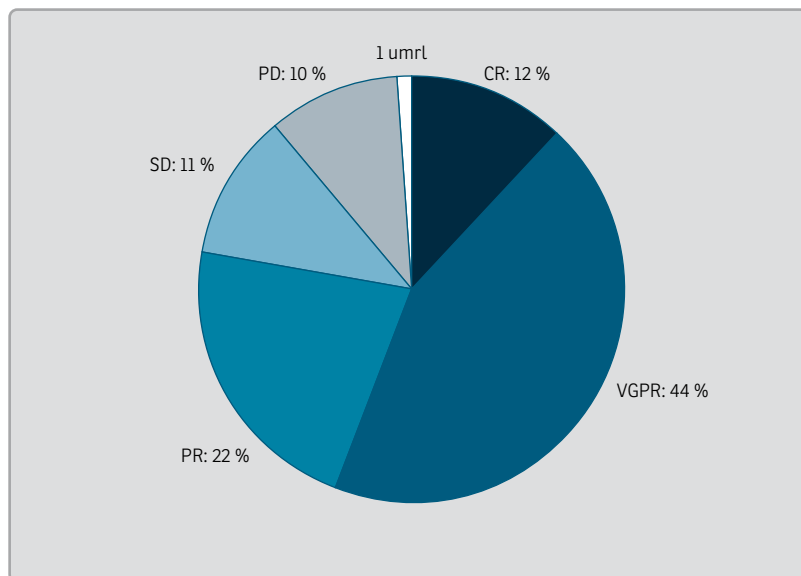
6/73 bolnikov (8,2 %) je v obdobju med 1. 1. 2014 do 31. 12. 2015 umrlo. Trije bolniki so umrli znotraj obdobja do 100 dni po zdravljenju z avtologno PKMC. 1 bolnik je umrl že v obdobju indukcije, razlog pa je bila neopredeljena, verjetno bakterijska okužba. Drugi bolnik je umrl neposredno med samo avtologno PKMC. Razlog je bila dihalna odpoved zaradi okužbe z metapneumovirusom. Tretji bolnik je umrl v obdobju 100 dni po avtologni PKMC, razlog pa je bila neobvladana in na zdravljenje neodzivna, napredovala bolezen. Pri ostalih bolnikih je bil glavni razlog za smrt napredovanje krvne bolezni. Zaradi kratkega obdobja krivulj preživetja nismo naredili.

## Razpravljanje

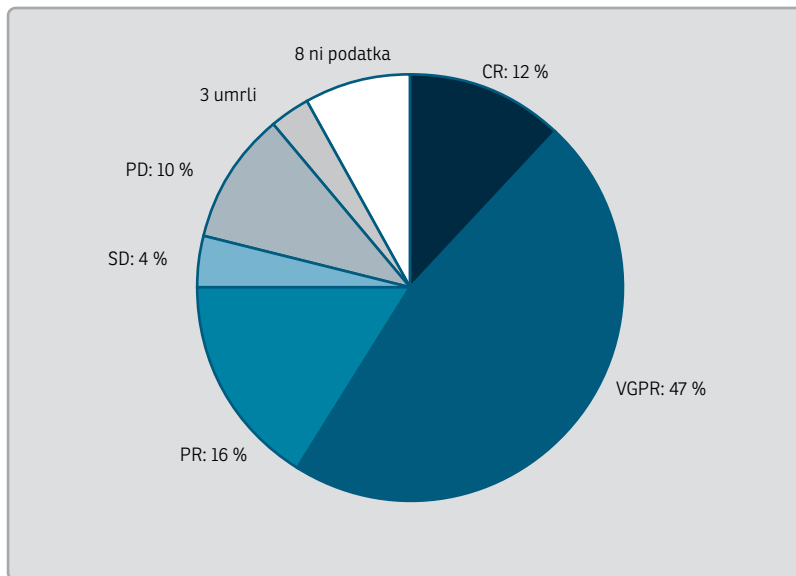
DP je na žalost še vedno neozdravljiva, a zato nemalokrat dobro in za vrsto let zazdravljiva krvna bolezen. V zadnjih dvajsetih letih se je povprečno preživetje zdravljenih bolnikov znatno podaljšalo; z manj kot treh let v izhodišču na skoraj sedem in več let v današnjih dneh.<sup>9</sup> V veliki meri je to zasluga novih zdravil iz skupin, ki smo jih omenili že v uvodu: PI, IMID-ov, zaviralci HDAC in MAB, kot sta daratumomab in elotuzumab.<sup>9-12</sup> Zdravila so izjemno učinkovita, novejša med njimi so učinkovita tudi pri bolnikih z najbolj neugodnimi citogenetičnimi značilnostmi.<sup>10-12</sup> Z vsakim od njih je moč podaljšati življenje zdravljenega bolnika za več mesecev. Glavna težava, ki omejuje njihovo široko uporabo, pa je zelo velika cena, ki nemalokrat lahko dosega tudi 10.000 EUR in več mesečno; toliko bolj, ker omenjenih zdravil praviloma ne uporabljamo v sklopu monoterapije, pač pa praviloma zdravimo z dve-



**Slika 4:** Odgovor na indukcijo z zdravili pred zbiranjem krvotvornih matičnih celic. (CR – popolna remisija; VGPR – zelo dober delni odgovor; PR – delna remisija; SD – stabilna bolezen; PD – napredujoča bolezen)



**Slika 5:** Odgovor na indukcijo z zdravili neposredno pred zdravljenjem z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. (CR – popolna remisija; VGPR – zelo dober delni odgovor; PR – delna remisija; SD – stabilna bolezen; PD – napredujoča bolezen)



**Slika 6:** Odgovor na indukcijo in avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic na D +100 po presaditvi. (CR – popolna remisija; VGPR – zelo dober delni odgovor; PR – delna remisija; SD – stabilna bolezen; PD – napredujoča bolezen)

ma zdraviloma iz različnih skupin, oboje pa kombiniramo s kortikosteroidi.

Tudi zaradi vsega omenjenega, predvsem pa zaradi več desetletij dokazane izjemne učinkovitosti, je avtologna PKMC še vedno eden glavnih stebrov sodobnega zdravljenja DP.<sup>9,13</sup> Prvo avtologno PKMC smo pri bolniku z DP v Sloveniji opravili leta 1996, tako da mineva v letu 2016 dvajset let od prvega zdravljenja. Prvo tandemsko avtologno PKMC, kar pomeni, da vnaprej pri bolniku zaradi medicinskega razloga načrtujemo dve zaporedni avtologni PKMC znotraj treh do šestih mesecev, smo v Sloveniji opravili leta 2003. Danes tandemske avtologne PKMC opravljamo pri mlajših bolnikih z neugodnimi citogenetičnimi značilnostmi.<sup>9</sup> Avtologna PKMC je bila tako že pomemben del smernic o zdravljenju DP, ki so bile prvič objavljene v Zdravniškem Vestniku leta 2006.<sup>6</sup> Danes v zadnjih letih zaradi DP opravimo okvirno 40 avtolognih PKMC letno, vključujoč tandemske in pa tudi tiste »dvojne«. Slednje opravimo, če se bolezen ponovi, vendar ne prej kot

po letu dni od zaključenega zdravljenja, saj tako hitra ponovitev bolezni pomeni neodzivnost na zdravljenje z avtologno PKMC.<sup>14</sup> Podatki o opravljenih tandemskih in dvojnih avtolognih PKMC so navedeni v rezultatih. Za tandemsko avtologno PKMC pri bolniku odločimo v primeru, ko bolezen spremlja neugodna citogenetika in s »tandemom« lahko izboljšamo preživetje zdravljenih bolnikov. Tako namreč okrepimo in poglobimo odgovor na zdravljenje pri bolniku z DP. Verjetno je smiselno s tandemom zdraviti tudi v primeru, ko z indukcijskim zdravljenjem in prvo avtologno PKMC pri bolniku ne dosežemo vsaj VGPR odgovora na zdravljenje, kar pomeni, da je bolezensko breme še vedno veliko.<sup>9</sup>

Med bolniki so bili pogostejši moški, kar je pričakovano in skladno s podatki iz literature.<sup>15</sup> Mediana starost z avtologno PKMC zdravljenih bolnikov je bila 60 let. Sicer je v Sloveniji okvirna starostna meja za zdravljenje 70 let, kar pa je seveda odvisno tudi od biološke starosti bolnikov in morebitnih pridruženih bolezni. Starostna meja 70 let ima svoj pomen. Namreč smrtnost, vezana za zdravljenje do starosti 70 let, znaša 1–2 %, kasneje pa je mnogo večja in lahko znaša tudi 8 % in več.<sup>16</sup> Samo zdravljenje je namreč zelo odločno in naravnano na zgornjo mejo človekovih zmogljivosti. Dva naša bolnika, ki sta bila starejša od 70 let, sta postopek preživela brez večjih zapletov, eden celo brez vročine. Sicer je »slovenski starostni rekord« zdravljenja bolnika z DP z avtologno PKMC 74 let. Bolnik je v nadaljevanju dočakal 80. leta.

Slika 2 prikazuje razporeditev bolnikov po slovenskih regijah. Podatki niso normirani na število prebivalcev. Pričakovano največ bolnikov prihaja iz Ljubljane, pričakovali pa bi morda večji delež bolnikov iz mariborske regije, ki je druga po velikosti v Sloveniji. Verjetno je

razlog v podhranjenosti omenjene regije s specialisti hematologije oziroma specialisti interne medicine, usmerjenimi v hematologijo. Iz prejšnjih objav in analiz podatkov namreč vemo, da je tam, kjer je malo hematologov, tudi incidenca DP manjša, kot bi pričakovali.<sup>1</sup> Veseli dejstvo, da bolniki na zdravljenje prihajajo prav iz vseh slovenskih regij, tudi iz najmanjših. Slednje pomeni, da slovenski hematologi dobro poznajo indikacije in pomen zdravljenja z avtologno PKMC. Cilj Združenja hematologov Slovenije je, da bi v vsaki slovenski regiji delovala vsaj dva specialista hematologije, kar bi zagotavljalo kakovostno obravnavo vseh krvnih bolezni, ne samo DP.

Incidenca DP v Sloveniji je znašala 68,3/1.000.000 prebivalcev. V bistvu gre zgolj za približek incidence za celotno državo, ki temelji na pojavnosti DP v gorenjski in ljubljanski regiji. Ker v gorenjski regiji še ni vzpostavljene hematološke službe (kaže pa, da bo tem časom kmalu odklenalo), se vsi bolniki z DP, tako tisti, ki so, kot tudi tisti, ki niso kandidati za zdravljenje z avtologno PKMC, zdravijo v Ljubljani. Tako imamo v Ljubljani jasen pregled nad pojavnostjo bolezni tudi v gorenjski regiji. Omenjena incidenca je velika in celo nekoliko večja od tiste, ki se navaja v slovstvu in znaša okvirno 60/1.000.000 prebivalcev.<sup>17</sup> Slednje lahko govori v prid dejstvu, da slovenski zdravniki tudi na primarni ravni dobro poznajo klinične in laboratorijske značilnosti te krvne bolezni.

Skoraj polovica bolnikov je imela neugodne citogeneske značilnosti, okvirno 20 % pa vmesne ali ugodne. Le majhen delež bolnikov ni imel izvida citogenetike, v večini primerov zaradi tehničnih zapletov, zaradi katerih preiskava vedno ne uspe. Če primerjamo sedanje rezultate s tistimi, ki smo jih objavili za obdobje 2008–2011, vidimo, da je delež bolnikov z neugodno citogenetiko porasel.<sup>1</sup> V

omenjenem obdobju je imelo neugodno citogenetiko 32,4 % bolnikov, vmesno 48,4 % in ugodno 19,2 %, šlo pa je za skuppek bolnikov, ki so in niso bili zdravljeni z avtologno PKMC. Pravega razloga za neskladje rezultatov nimamo, razen dejstva, da v zadnjih letih na KOH opravljamo t.i. FISH-analizo (fluorescenčna in situ hibridizacija) na izoliranih plazmatkah, kar poveča »izplen« citogenetičnih nepravilnosti in zmanjša delež neuspešnih preiskav.<sup>18</sup> Starejši bolniki, ki jih ne zdravimo z avtologno PKMC, imajo praviloma v večjem odstotku neugodno citogenetiko, kot mlajši, ki so kandidati za PKMC, saj s starostjo pogostnost citogenetičnih nepravilnosti narašča.<sup>18</sup> Mlajše bolnike z DP, ki imajo neugodno citogenetiko, zdravimo s tandemsko avtologno PKMC. V prihodnje si v kontekstu neugodne citogenetike veliko obetamo od novih zdravil, kamor sodijo že omenjeni karfilzomib, ixazomib in pomalidomid. Najnovejše klinične raziskave namreč kažejo, da so ta zdravila enako učinkovita, neupoštevaje citogenetični status bolnika.<sup>10-12</sup> Slednje predstavlja velik korak pri izboljšanju preživetja te skupine bolnikov, ki so do danes imeli najslabšo dolgoročno napoved izida zdravljenja.

Pred avtologno PKMC je vsak bolnik z DP deležen indukcijskega zdravljenja, s katerim nekako spravimo bolezen »pod kontrolo«. Upoštevajoč slovenske smernice iz leta 2015, je to zdravljenje sestavljeno iz kombinacije treh zdravil.<sup>7</sup> Hrbtenico predstavlja bortezomib (V), ki mu dodamo bodisi talidomid (T) ali ciklofosfamid (C), seveda pa ne gre brez deksametazona (D).<sup>7</sup> Shemi VTD in VCD je v tem obdobju prejelo samo 18 % bolnikov, kar je moč razložiti s kasnim sprejetjem slovenskih smernic v letu 2015, praktično proti koncu našega opazovanega obdobja. Sicer podatki iz literature retrospektivnih kot prospektivnih kliničnih raziskav kažejo, da je

shema VTD učinkovitejša kot shema VCD in ima, razen polinevropatije, tudi znatno manj neželenih sopojavov.<sup>19,20</sup> Pri shemi VCD ostaja glavna težava velik odmerek ciklofosfamida, ki je potreben, da dosežemo z VTD primerljive rezultate zdravljenja. Velik odmerek ciklofosfamida pomeni velik delež hudih nevtropenij, trombocitopenij in anemij, kar neposredno ogroža bolnika. 82 % bolnikov je prejelo shemo zdravljenja VD, ki jo na oddelku uporabljamo od leta 2008 dalje. A pravega razloga za to ni moč navesti. Zelo verjetno gre zatežave pri uvajanju prenovljenih slovenskih smernic.

V povprečju so bolniki do avtologne PKMC prejeli dobre štiri kroge indukcijskega zdravljenja in imeti presaditev prej kot v šestih mesecih po odkritju bolezni. Slednje je skladno s podatki v razvitih zahodnih državah oziroma z njihovimi smernicami.<sup>9</sup> Delež bolnikov, ki so dosegli VGPR in CR, je nekje linearno naraščal, začeni od obdobja ena (48 %) do obdobja tri (59 %). Slednje je zelo pomembno, saj se omenjeni delež doseženih CR in VGPR prevede v obdobje brez napredovanja bolezni (PFS) in v celokupno preživetje zdravljenih bolnikov (OS), kar smo dokazali že za obdobje 2008–2011.<sup>1</sup> V času slednjega smo zdravili 123 bolnikov in pri 79 (64 %) smo dosegli CR ali vsaj VGPR. Ti starejši rezultati so primerljivi s sedanjimi, kar je razložljivo, saj so bolniki prejeli enako vrsto indukcijskega zdravljenja (VD) in tudi postopek same avtologne PKMC je ostal enak. V prihodnjih letih bi bilo moč povečati delež CR in VGPR na več načinov:

- z dosledno trojno indukcijo z zdravili (VTD oziroma v nekaterih primerih VCD), namesto dosedanjega VD;
- z dodatkom nekaj indukcijskih krogov zdravljenja po zaključeni avtolo-

gni PKMC (konsolidacija po avtologni PKMC), skupaj okvirno šest;

- z dosledno tandemsko PKMC pri neugodni citogenetiki (in morda tudi v primerih, ko bi dosegli po prvi PKMC manjši odziv kot VGPR);
- z vzdrževalnim zdravljenjem z novimi zdravili (lenalidomid, bortezomib, ixazomib ...), če je dosežen manj kot VGPR;
- z indukcijo in vzdrževanjem z novimi zdravili, kot so karfilzomib, ixazomib, daratumomab, pomalidomid, panabinostat;
- z zdravljenjem vseh bolnikov z DP in neugodno citogenetiko z novimi zdravili: karfilzomib, ixazomib in pomalidomid;
- z alogensko PKMC "v zgodnjem obdobju zdravljenja" pri skrbno izbranih bolnikih.

Zavedamo se, da je naloga zahtevna. Velika težava bo predvsem zagotoviti izjemna finančna sredstva, ki bi omogočila zdravljenje z najnovejšimi zdravili, s katerimi bi nedvomno bistveno izboljšali rezultate zdravljenja. Ostale navedene alineje so lažje uresničljive in odvisne predvsem od »zdravnikove volje« oziroma doslednosti pri upoštevanju slovenskih priporočil.<sup>7</sup>

V opazovanem obdobju je umrlo 8,2 % zdravljenih bolnikov. Trije bolniki so umrli v prvih 100 dneh po zdravljenju z avtologno PKMC, en bolnik že v začetnem indukcijskem obdobju zaradi okužbe, en bolnik med samo PKMC, prav tako zaradi okužbe in en bolnik po PKMC v obdobju do D+100 zaradi napredovale bolezni. Tudi ostali trije bolniki izmed šestih, ki so umrli, so umrli zaradi napredovale bolezni, neodzivne na zdravljenje. Danes okvirno pri 10 % bolnikov na nobeni točki zdravljenja ne dosežemo zadovoljivega nadzora nad napredovanjem bolezni.<sup>9</sup>



Zaključimo lahko, da lahko na področju DP še veliko postorimo in da smo na točki, na kateri z uporabo novih zdravil lahko računamo na značilno podaljšanje preživetja zdravljenih bolnikov. Kljub temu pa je zdravljenje z avtologno

PKMC še vedno temeljni kamen dolgoročnega preživetja. Ne samo slednje, postaja namreč tudi eden najcenejših načinov zdravljenja te krvne bolezni, upošteva ceno mesečnega zdravljenja s kombinacijami novih zdravil.

## Literatura:

1. Zver S, Skopec B, Podgornik H, Reberšek K, Mlakar U. Incidenca in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana v obdobju 2008–2011. *Zdrav Vestn.* 2012; 81 Supl 2: II-65–79.
2. Skopec B, Pretnar U, Mlakar U, Zver S. Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom na kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana. *Zdrav Vestn.* 2012; 81 Supl 2: II-80–86.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010; 24 (6): 1121–7.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354 (13): 1362–9.
5. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood.* 2014; 124 (6): 822–90.
6. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljčič T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn.* 2006; 75 (1): 3–8.
7. Zver S, Mlakar U. Slovenske smernice za obravnavo diseminiranega plazmocitoma 2015. *Zdrav Vestn.* 2015; 84 (5): 335–51.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (12): e538–e48.
9. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccardo M, Cavo M, et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist.* 2014; 19 (8): 829–44.
10. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372 (2): 142–52.
11. San Miguel J, Weisel K, Morreau P. Pomalidomide plus low dose dexamethasone versus high dose dexamethasone alone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a randomised open label phase III trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (11): 1055–66.
12. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour N. Oral Ixazomib, Lenalidomide and Dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374 (17): 1621–34.
13. Attal M, Harousseau JL, Facon T. IGFM single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 349 (26): 2495–2502.
14. Jimenez-Zapeda VH, Mikhael J, Winter A. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression free survival and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplantation.* 2012; 18 (5): 773–79.
15. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2014; 99 (2): 232–42.
16. Chang WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014; 28 (2): 269–77.
17. Palumbo A, Anderson K. Medical progress: Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (11): 1046–60.
18. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutierrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica.* 2012; 97 (8): 1272–7.
19. Leiba M, Kedmi M, Duek A, Friedman T, Weiss M, Leiba R. Bortezomib-Cyclophosphamide. Dexametasone versus Bortezomib-Thalidomide Dexametasone based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with MM: a meta analysis. *British J Haematol.* 2014; 166 (5): 702–710.
20. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillet D, Chaleteix C, Roussel M. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013–04 trial. *Blood.* 2016; 127 (21): 2569–76.