

Slovenske smernice za obravnavo diseminiranega plazmocitoma 2015

Slovenian guidelines for the management of multiple myeloma 2015

Samo Zver, Uroš Mlakar –
v imenu Združenja hematologov Slovenije SZD

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

izr. prof. dr. Samo Zver,
dr. med., Klinični oddelek
za hematologijo, Klinični
center Ljubljana,
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Ključne besede:

diseminirani
plazmocitom;
diagnostika; zdravljenje;
slovenska priporočila

Key words:

multiple myeloma;
diagnostics; treatment;
slovenian guidelines

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 335–51

Prispelo: 13. mar. 2015,
Sprajeto: 27. mar. 2015

Izvelek

Diseminirani plazmocitom je druga najpogostejša rakava krvna bolezen. Letno v Sloveniji odkrijemo do 120 novih bolnikov, katerih preživetje se je v zadnjem desetletju značilno podaljšalo. Prvič po letu 2006 predstavljamo nove, letu 2015 prilagojene slovenske smernice, ki zadevajo diagnosticiranje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma v Sloveniji.

Uvod

Prve slovenske smernice za obravnavo bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (DP) so bile objavljene v Zdravniškem vestniku v letu 2006.¹ Z uvedbo novih zdravil v vsakdanje klinično delo so se v zadnjem desetletju spremenili načini zdravljenja. Izboljšal se je odgovor na zdravljenje, trajanje remisije bolezni, najbolj pomembno tudi samo preživetje. Da bi sledili tem spremembam, smo na rednem strokovnem sestanku Združenja hematologov Slovenije v oktobru 2014 obravnavali predlog novih smernic za zdravljenje DP. Predlog je kasneje potrdil tudi strokovni kolegij Kliničnega oddelka za hematologijo UKC Ljubljana. V prenovljenih smernicah smo upoštevali priporočila »International Myeloma Working Group« (IMWG) in različna evropska priporočila.^{2–5} Stopnjo priporočil smo opredelili glede na

Abstract

Multiple myeloma is the second most common hematologic malignancy in western world. There are every year around 120 newly diagnosed patients in Slovenia and their survival is on the path of sustained improvement. After year 2006, we are presenting new 2015 updated new slovenian guidelines, dealing with diagnostics and treatment of multiple myeloma.

kakovost dokazov kot: močno (A) srednjo (B) in šibko (C) (Tabela 1).

Značilnosti

DP je maligna klonška novotvorba imunskih celic usmerjenih v B-limfocitno vrsto. Zanj je značilno razraščanje malignih plazmatk (plazmocitomskih celic) v kostnem mozgu. Glede na način rasti v kostnem mozgu razlikujemo intersticijsko, nodularno in difuzno infiltracijo. DP je citogenetsko heterogena novotvorba, ki se vedno razvije iz predmalignega stanja, ki ga imenujemo monoklonski imunoglobulin nedoločene pomena (MINP). Tveganje za napredovanje MINP v DP je približno 1 % na leto. Plazmocitomske celice v večini primerov izločajo eno samo vrsto imunoglobulina določenega

razreda z določeno podvrsto lahkih verig ali del njegove molekule. Take imunoglobuline imenujemo monoklonski imunoglobulini (MIg). Glede na razred MIg ločimo več vrst DP: IgG, IgA, IgD in IgM. Izločanje MIg vrste IgD in IgM je redko (2 % oz. 0,5 %).⁶ V 20 % primerov plazmocitomske celice proizvajajo samo lahke verige določene podvrste, ki jih najdemo v seču. Govorimo o »Bence Jonesovi« vrsti DP. Količina proizvednega MIg je običajno sorazmerna s številom plazmocitomskih celic v telesu. V približno 1–3 % plazmocitomske celice ne izločajo MIg (nsekrecijski DP).

DP je bolezen starejših ljudi. Najbolj pogost je med 60. in 70. letom starosti. Moški obolevajo nekoliko pogosteje kot ženske. Letna incidenca v Evropi je 5,4/100.000 prebivalcev.⁷ V Sloveniji odkrijemo povprečno 120 bolnikov na leto.

Diagnosticiranje

Klinična slika je lahko posledica: 1. razgradnje okostja (osteolize/osteoporoza) s hiperkalcemijo ali brez nje 2. odpovedi kostnega mozga (anemija, nevtropenija, trombocitopenija), 3. pomanjkljive predvsem humoralne imunske odzivnosti, 4. okvare ledvic, 5. kopičenja MIg (sindrom hiperviskoznosti, primarna amiloidoza, krioglobulinemija, motnje hemostaze). Na DP moramo pomisliti pri bolnikih z bolečinami v kosteh, patološkimi zlomi, nepojasnjeno anemijo in ponavljajočimi se okužbami. Prvi znak bolezni je lahko tudi ledvična odpoved. Nekateri bolniki so brez simptomov. Bolezen ugotovimo slučajno ob drugih preiskavah (npr. močno pospešena sedimentacija, normocitna anemija, povečana koncentracija kreatinina).

Laboratorijske preiskave

Z laboratorijskimi preiskavami potrdimo diagnozo in ocenimo napoved izida zdravljenja. Omogočajo nam tudi spremljanje in oceno uspešnosti zdravljenja. V Tabeli 2 navajamo preiskave, ki so potrebne ob ugotovitvi bolezni. Presejalna preiskava za ugotavljanje prisotnosti MIg v serumu ali urinu je elektroforeza, ki nam omogoči tudi določitev njegove koncentracije v serumu (denzitometrija monoklonskega vrha). Količino v urinu izločenih lahkih verig določimo neposredno s 24-urnim zbiranjem urina ali posredno z izračunom količnika med koncentracijama MIg in kreatinina v naključnem vzorcu urina. Namesto določanja lahkih verig v urinu se vedno bolj uveljavlja določanje prostih lahkih verig (PLV) v serumu in izračun količnika kapa/lambda.⁸ Čeprav citološka analiza punktata kostnega mozga lahko zadošča za potrditev diagnoze, priporočamo, da se ob ugotavljanju DP vedno opravi biopsija kostnega mozga z imunohistokemično preiskavo. Z njo potrdimo in prvi vrsti diagnozo in samo klonalnost plazmatk ter bolje ocenimo stopnjo infiltracije, kar je izhodišče za kasnejšo oceno uspešnosti zdravljenja.⁹ Multiparametrična pretočna citometrija nam poleg klonalnosti omogoča ugotavljanje nenormalnega (aberantnega) fenotipa plazmocitomskih celic, kar je pomembno za ugotavljanje minimalne preostale bolezni po zaključku zdravljenja, ko je delež plazmatk v kostnem mozgu pričakovano majhen.

Za razvrstitev v stadij po mednarodnem sistemu sta potrebni določitvi koncentracije beta2 mikroglobulina in albuminov v serumu. Nekatere citogenetske nepravilnosti imajo neodvisen napovedni pomen. Priporočamo, da se ob ugotovitvi DP s preiskavo FISH (fluorescentna in situ hibridizacija) potrdi prisotnost kromosomskih abnorma-

Tabela 1: Stopnje priporočila.

Stopnja	Dokazi
A	Randomizirane klinične razikave brez pomembnih omejitev
B	Randomizirane klinične razikave s pomembnimi omejitvami ali zelo trdni dokazi iz opazovalnih razikav ali serij primerov
C	Opazovalne raziskave, serije primerov ali mnenje izvedencev

dizacija) ugotovi prisotnost citogenetskih sprememb, ki napovedujejo slabo napoved izida zdravljenja. Po priporočilu »European Myeloma Network« so ključne citogenetske spremembe za oceno napovedi zdravljenja: t(4;14), t(14;16) del(17p13) in nenormalnosti kromosoma 1 (1q21 + in del(1p)).¹⁰ Konvencionalna kariotipizacija nima v vsakdanjem kliničnem delu dodane vrednosti. Morda je izjema edino v primeru, ko s preiskavo FISH ne zaznamo nepravilnosti.

Slikovna diagnostika

Rentgenska preiskava skeleta je zlati standard za oceno prizadetosti skeleta. Slikamo prsni koš, hrbtenico (vratno, prsno in ledveno), stegenici, nadlaktnici, lobanjo in medenico (plazmocitomska serija). Računalniška tomografija (CT) je dopolnilna preiskava in se uporablja za natančnejši prikaz sumljivih osteolitičnih sprememb, posebno v predelih, ki jih standardna rentgenska preiskava težko prikaže. CT je tudi zlati standard za oceno stabilnosti sesednih vretenc in ugotavljanja grozečih zlomov. Ker občutljivost rentgenske preiskave skeleta ni dovolj velika za ugotavljanje zgodnjih osteolitičnih sprememb, se namesto nje v zadnjem času vse pogosteje uporablja CT celega telesa z majhnim odmerkom sevanja

(*angl.* low dose CT).¹¹ Magnetnoresonančno slikanje (MRI) omogoča oceno vrste in obsega prizadetosti mehkih tkiv in kostnega mozga. Občutljivost je podobna kot pri CT. MRI omogoča razlikovanje maligne od benigne osteoporoze in je obvezna preiskava pri sumu na kompresijo hrbtenjače. Preiskava celotnega telesa s pozitronsko emisijsko tomografijo hkrati z računalniško tomografijo (PET-CT) omogoča prikaz skeletne in ekstramedularne razširjenosti plazmocitoma in oceno metabolne aktivnosti bolezni. Uporabo slikovnih preiskav, kot sta MRI (celega telesa ali hrbtenice z medenico) ali PET-CT priporočamo za potrditev diagnoze solitarnega in asimptomatskega plazmocitoma.¹²

Priporočila:

- Za potrditev diagnoze asimptomatskega DP se priporoča dodatna slikovna preiskava z MRI ali PET-CT.(stopnja C)

Diagnostična merila in ocena napovedi izida

Diagnozo DP običajno potrdimo, če ugotovimo Mlg v serumu ali urinu hkrati s povečanim številom plazmatk (več kot 10 %) v kostnem mozgu. V diferencialni diagnostiki moramo upoštevati predvsem druga stanja, pri katerih je lahko prisoten Mlg. Sem sodijo: MINP, amiloidozaAL (primarna amiloidoza), solitarni plazmocitom in nekatere novotvorbe zrelih celic B (limfoplazmocitni limfom, kronična limfocitna levkemija). Pri večini oseb, pri katerih slučajno ugotovimo majhno koncentracijo Mlg (< 30g/L), gre običajno za MINP. Vzrok je v pogost pojav MINP pri starejših (3,2 % pri starejših od 50 let in 5,3 % pri starejših od 70 let).¹³ Da bi čim lažje razlikovali MINP in posamezne vrste DP, je leta 2003 IMWG izdelala merila za klasifikacijo teh stanj.¹⁴ Poleg meril za MINP so podali tudi merila za asimptomatski (indolentni), simptomatski (aktivni) in nesekrecijski DP.

Z natančnejšo opredelitvijo okvare tarčnih organov zaradi DP so omogočili razlikovanje med asimptomatskim in simptomatskim DP. Štiri glavne okvare so: [H]

Tabela 2: Preiskave ob ugotovitvi diseminiranega plazmocitoma.

Klinični pregled
Celotna krvna slika
Kreatinin in kalcij v serumu
Elektroforeza in imunofiksacija beljakovin v serumu
Kvantitativna določitev imunoglobulinov z nefelometrijo
Elektroforeza in imunofiksacija beljakovin v urinu
Proste lahke verige v serumu
Punkcija in biopsija KM za FISH in imunofenotipizacijo
RTG plazmocitomska serija (CT, MRI, PET-CT)
B ₂ M, albumini (CRP, LDH)

KM – kostni mozeg, FISH – fluorescentna in situ hibridizacija, CT – računalniška tomografija,

MRI – magnetnoresonančno slikanje, PET – pozitronska emisijska tomografija,

B₂M – beta2 mikroglobulin.

CRP – C reaktivni protein, LDH – laktat dehidrogenaza.

Preiskave v oklepajih niso obvezne, so pa v določenih primerih koristne.

hiperkalcemija, [A] anemija, [L] ledvično odpovedovanje in [O] osteolize/osteoporoza (kratica HALO). Za diagnozo asimptomatskega plazmocitoma je ključna odsotnost meril HALO. Na osnovi teh meril sodi približno 14 % bolnikov z DP v skupino asimptomatskega DP. Celotno tveganje za napredovanje iz asimptomatskega v simptomatski DP prvih 5 let po diagnozi je okvirno 10 % na leto, nato se v naslednjih letih tveganje postopoma zmanjša.¹⁵ Skupina z asimptomatskim DP je biološko heterogena. Vanjo so vključeni tudi bolniki z velikim tveganjem za prehod v simptomatsko obliko bolezni. To so bolniki, pri katerih je 80-odstotna ver-

jetnost, da se bo v 2 letih razvil simptomatski DP. Z določitvijo deleža plazmatk v KM, razmerja PLV v serumu in žariščnih sprememb, ugotovljenih z MRI lahko ugotovimo, kateri bolniki sodijo v to skupino. Podatki kažejo, da zgodnje zdravljenje takih bolnikov podaljša preživetje.¹⁶ Z namenom omogočiti zdravljenje tudi tem bolnikom, je nedavno IMWG revidirala diagnostična merila za DP. Poleg meril HALO so uvedli še dodatna merila (označevalce malignosti), s pomočjo katerih so prej omenjeni bolniki uvrščeni med bolnike s simptomatskim (aktivnim) DP. Po novih diagnostičnih merilih je za diagnozo simptomatskega DP potrebna tudi $\geq 10\%$

Tabela 3: Diagnostična merila IMWG za diseminirani plazmocitom (DP) in monoklonski imunoglobulin nedoločene pomena (MINP).²⁰

Simptomatski (aktivni) DP
Klon plazmatk* v KM $\geq 10\%$ in eden ali več plazmocitom opredeljujočih dejavnikov:
<ul style="list-style-type: none"> • Okvare tarčnih organov zaradi plazmocitoma (HALO): <p>[H] Hiperkalcemija: $>2,75$ mmol/L ali $0,25$ mmol/L nad zgornjo normalno mejo; [A] Anemija: Hb <100 g/L ali 20 g/L pod spodnjo normalno mejo; [L] Ledvično popuščanje: ECC <40 mL/min ali kreatinin >173 mmol/L; [O] Osteolize: ena ali več (ugotovljene z RTG skeleta, CT ali PET-CT**).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Označevalci malignosti: <ul style="list-style-type: none"> • delež klonskih plazmatk* v KM $\geq 60\%$; • količnik koncentracije prizadete/nep prizadete PLV v serumu ≥ 100; • pri tem mora biti koncentracija prizadete lahke verige ≥ 100 mg/L; • z MRI ugotovljena >1 žariščna sprememba***.
Asimptomatski (indolentni) DP (zahtevani obe merili)
<ul style="list-style-type: none"> • Mlg (IgG ali IgA) v serumu ≥ 30 g/L ali lahke verig v urinu ≥ 500 mg/24h in/ali klon plazmatk v KM $10-60\%$; • odsotnost plazmocitom opredeljujočih dejavnikov ali amiloidoze.
Nesekrecijski DP (zahtevani obe merili)
<ul style="list-style-type: none"> • merila za simptomatski ali asimptomatski DP; • v serumu in urinu ni Mlg (imunofiksacija).
Monoklonski imunoglobulin nedoločene pomena (MINP) (zahtevani vsi kriteriji)
<ul style="list-style-type: none"> • Mlg v serumu ali nenormalen količnik PLV v serumu, če ni težkih verig z imunofiksacijo; • Mlg v serumu <30 g/L ali PLV v urinu <500 mg/24h; • klon plazmatk (limfoplazmocitov pri IgM) v KM $<10\%$; • ni plazmocitom opredeljujočih dejavnikov ali znakov za amiloidozo ali za drugo novotvorbo celic B.

* Klonskost se ugotovi z restrikcijo κ/λ lahkih verig (imunohistokemija ali pretočna citometrija). Delež plazmatk v KM se določi iz biopsije KM. Če se deleža plazmatk v aspiratu in biopsiji KM razlikujeta, naj se uporabi največja vrednost. ** Če je klon plazmatk v KM $<10\%$ je za Dg DP potrebna >1 osteoliza. *** vsaka žariščna sprememba mora biti >5 mm. IMWG – International Myeloma Working Group, KM – kostni mozeg, PLV – proste lahke verige, Mlg – monoklonski imunoglobulin.

infiltracija KM s plazmocitomskimi celicami (Tabela 3).

DP je neozdravljiva bolezen, katere potek je različen. Nekateri bolniki umrejo kljub zdravljenju v nekaj tednih ali mesecih. Pri drugih je potek počasen in živijo tudi mnogo več kot 10 let. Nakazuje se morda celo nekakšen plato na krivulji preživetja. Ocena napovednih dejavnikov je nujna pri bolnikih, ki so vključeni v različne terapevtske raziskave, zaradi primerjave z drugimi kliničnimi raziskavami. Koristna je tudi ocena predvidenega preživetja pri posameznem bolniku. Pomembna neodvisna napovedna dejavnika sta koncentraciji albuminov in beta-2 mikroglobulina v serumu.⁴ Preživetje bolnikov s povečano koncentracijo beta-2 mikroglobulina in zmanjšano koncentracija albuminov v serumu je krajše. Negativno napovedno vrednost imajo tudi že omenjene citogenetske spremembe. Za oceno napovedi izida bolezni se uporablja mednarodni sistem razvrščanja v stadije (International Staging System, ISS) (Tabela 4). Po tem sistemu bolnike glede na koncentracijo albuminov in beta-2 mikroglobulina v serumu razvrstimo v tri stadije (17). Ugotovitve novejših raziskav kažejo, da se s kombiniranjem stadijev ISS in neugodnih citogenetskih sprememb izboljša ocena napovedi izida bolezni. Zato IMWG za v bodoče priporoča uporabo kombiniranega genetičnega-ISS napovednega sistema. Z njim opredelimo tri prognostične skupine, in sicer: skupina z velikim, skupina s srednjim in skupina z majhnim tveganjem. Mediane preživetja teh skupin so dve leti, sedem let in nad deset let (Tabela 5).

Tabela 4: Mednarodni sistem razvrščanja v stadije (ISS) za diseminirani plazmocitom.

Stadij	Merila
1	B2M < 3,5 mg/L in albumin ≥ 35 g/L
2	B2M < 3,5 mg/L in albumin < 35 g/L ali B2M 3,5–5,5 mg/L
3	B2M > 5,5 mg/L

B2M – beta-2 mikroglobulin

Priporočila:

- Za diagnozo DP naj se uporabljajo popravljena diagnostična merila mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG). (Stopnja priporočila A)
- Bolnikom s simptomatskim DP je potrebno določiti stadij ISS in ključne citogenetske spremembe. (Stopnja priporočila C)

Spremljanje in ocena uspešnosti zdravljenja

Uspešnost zdravljenja praviloma spremljamo z določanjem koncentracije Mlg v serumu ali izločanja Mlg v urinu. Pri približno 5–10 % bolnikov je že ob ugotovitvi bolezni koncentracija ali izločanje Mlg na meji občutljivosti preiskave. V takih primerih ocena uspešnosti zdravljenja s to preiskavo ni možna. Zaradi večje občutljivosti se uporablja določanje PLV v serumu. Če tudi ta preiskava ne ustreza merljivosti bolezni, nam preostane v primerih z dovolj velikim izhodiščnim deležem plazmatk v kostnem mozgu spremljanje deleža plazmatk. Za merljivo bolezen so prikazana merila v Tabeli 6. Za oceno uspešnosti zdravljenja se uporabljajo prenovljena enotna merila odgovora (Tabela 7).^{18,19} Priporočamo, da se odgovor na zdravljenje ocenjuje na 1–2 meseca. Spremljanje bolnikov brez simptomov naj poteka na 3 mesece.

Priporočila:

- Uspešnost zdravljenja naj se oceni po merilih IMWG. Odgovor se ocenjuje na 1–2 meseca. (Stopnja priporočila B)
- Bolniki z asimptomatskim DP naj se redno spremljajo (običajno na 3 mesece). (Stopnja priporočila A)

Zdravljenje

Zdravljenje DP se je v zadnjih letih v obdobju novih zdravil spremenilo, predvsem pa je postalo bolj učinkovito. Nekakšen temelj, če je le mogoča, še vedno ostaja avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), katere klinični začetki segajo v 80.

leta. Novo »hrbtenico« zdravljenja pa tvorijo imunomodulacijska zdravila (talidomid, lenalidomid in pomalidomid) in zaviralci proteosomov (bortezomib, karfilzomib, ixazomib).

Pred začetkom zdravljenja je ključno opredeliti dejavnike tveganja pri posameznem bolniku. Sem sodi obvezna opredelitev ISS, določitev ravni laktatne dehidrogenaze (LDH), prisotnost ekstramedularne bolezni ali plazmacelične levkemije; upoštevamo pa seveda tudi za bolnika značilne klinične in osebnostne značilnosti. Če je bolnik mlajši (praviloma s tem razumemo starost pod 70 let) in ima na voljo široko paleto načinov zdravljenj, vključujoč avtologno PKMC, je potrebno poznati tudi njegov »citogenetični status«. Posebna pozornost velja t(4;14), t(14;16), t(14;20) del17p, amp1q/del1p. Ti veljajo kot napovedno zelo neugodne citogenetske spremembe. Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo zdravljenje potrebno prilagajati omenjenim dejavnikom tveganja, vključujoč citogenetiko. Izjemo morda predstavlja podaljšano zdravljenje z zaviralci proteosomov pri bolnikih s t(4;14) in z del17p s predhodnim dodatkom tandemske avtologne PKMC pri bolnikih, ki so za to primerni.²² Morda tudi pomalidomid v kombinaciji z DMT kaže aktivnost pri bolnikih s ponovitvijo ali za predhodno zdravljenje neodzivnim DP in del17p; potrebne pa so seveda še dodatne raziskave v tej smeri.^{23,24}

V osnovi ločimo med indukcijskim in konsolidacijskim zdravljenjem, ki mu lahko dodamo še vzdrževalno zdravljenje. Naj še enkrat omenimo, da pred začetkom sistemskega zdravljenja DP izključimo indolentne oblike DP, solitarne kostne in ekstramedularne oblike bolezni ter seveda klinično

nepomembno MINP. Smiselno je ločeno obravnavati bolnike, ki so/ali pa niso kandidati za zdravljenje z avtologno PKMC.

Tabela 7 prikazuje parametre in njihove vrednosti, s katerimi vrednotimo uspešnost zdravljenja pri bolnikih. Cilj indukcijskega zdravljenja, kasneje pa tudi konsolidacije, če se zanjo odločimo, in vzdrževanja je doseči vsaj zelo dober delni odgovor (VGPR).

Priporočilo:

- Asimptomatski (indolentni) DP in solitarna oblika bolezni ne potrebuje sistemskega zdravljenja. (Stopnja priporočila A)

Bolniki z DP, ki so primerni za zdravljenje z avtologno PKMC

Okvirno gre za bolnike, ki so stari do 70 let. Seveda je meja zgolj arbitrarna. Predvsem je pomembna bolnikova biološka starost in delovanje ključnih organskih sistemov. Razlog za avtologno PKMC je podaljšanje preživetja tako zdravljenih bolnikov. Indukcijsko zdravljenje pred PKMC vključuje tri izmed štirih skupin zdravil: kortikosteroide, imunomodulacijska zdravila, zaviralce proteosomov in alkilirajoče citostatike. Svetovne smernice narekujejo, da se odločimo za kombinacijo treh zdravil. Osnova je zaviralec proteosomov bortezomib v kombinaciji s kortikosteroidi. Rezultati raziskav so namreč pokazali, da je kombinacija dveh zdravil, v Sloveniji je to praviloma bortezomib/deksametazon (VD) slabše učinkovita kot kombinacija treh ali več zdravil iz omenjenih skupin.²⁵ Tako velja priporočilo, da je shemi VD potrebno dodati imunomodulacijska zdravila ali alkilirajoči oziroma an-

Tabela 5: Kombinirani genetični-ISS prognostični sistem.²¹

Tveganje	Kazalci	Mediana preživetja	Delež bolnikov
majhno	ISS 1/2 in starost < 55 let in odsotna t(4;14), del17p13, amp1q21	>10let	20 %
srednje	drugo	7 let	60 %
veliko	ISS 2/3 in t(4;14) ali del17p	2 leti	20 %

ISS–Mednarodni sistem razvrščanja v stadije

traciklinski citostatik (npr. doksorubicin ali farmarubicin). Sheme zdravljenja s kombinacijo treh zdravil prikazuje Tabela 8.

V Sloveniji prihajata v poštev predvsem shemi bortezomib/talidomid/deksametazon (VTD) in bortezomib/ciklofosfamid/deksametazon (VCD). Na voljo je rezultat metaanalize, ki je vključila osem posameznih kliničnih raziskav, ki so medsebojno primerjale VCD in VTD.²⁶ Metaanaliza je pokazala, da je zdravljenje z VTD statistično značilno mnogo bolj učinkovito v smeri doseženih popolnih remisij (CR) in tudi zelo dobrih delnih odgovorov (VGPR) na zdravljenje krvne bolezni, kot zdravljenje po shemi VCD. Dodatno so tudi neželjeni sopojavi zdravljenja hude stopnje (gradus 3 in 4) manj izraziti s shemo VTD kot s shemo VCD. Izjema je zgolj polinevropatija, ki je pri shemi VTD pogostejša. Slednje je razumljivo, saj VTD vključuje kar dve nevrotoksični zdravili: bortezomib in talidomid. Za slovenske razmere lahko zaključimo, da je VTD ustrežnejša izbira kot VCD, razen za bolnike, ki že imajo polinevropatijo ali pa imajo večjo verjetnost, da se razvije (npr. bolniki s sladkorno boleznijo). Zaradi trombogenega učinkovanja talidomida v shemi VTD velja pazljivost pri bolnikih z novoodkritim DP in znaki sindroma hiperviskoznosti. Odmerek talidomida titriramo na 50–200 mg na dan, kar je odvisno od bolnikovih težav z zdravilom. Odmerek ciklofosfamida v VCD je različen. Najbolj ustrezna pa se zdita odmerka, ki sta navedena v Tabeli 8, to je 300 oziroma 500 mg/m² peroralno (lahko tudi intravensko). Odmerek ciklofosfamida je potrebno zmanjšati v primeru ledvičnega odpovedovanja; če je očistek kreatinina 10–50 ml/min za 25 %, če pa je manjši od 10 ml/min pa za 50 %. V kombinacijah VCD navajajo tudi različne odmerke deksametazona. V Sloveniji zdravilo večinoma da-

jemo v odmerku 40 mg intravensko na D 1, 4, 8 in 11 pri 21-dnevem ciklusu. Menimo, da je prav, da bolnik z novoodkritim DP v prvem krogu zdravljenja vedno prejme deksametazon v ponavljajočih se štiridnevih intervalih (D1–4; D9–12; D17–20), nato pa nadaljnje odmerke prilagodimo učinkovitosti zdravljenja in morebitnim neželenim sopojavom. Učinkovita alternativa je tudi deksametazon 40 mg. intravensko na D 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

Na voljo sta še shemi bortezomib/doksorubicin/deksametazon (PAD) in lenalidomid/bortezomib/deksametazon (RVD). Sheme PAD v Sloveniji ne uporabljamo brez znanega pravega razloga. Odmerek doksorubicina je enak kot v »stari« shemi VAD (vinkristin/doksorubicin/deksametazon), krog zdravljenja pa traja 28 dni (Tabela 8). RVD smo do sedaj uporabljali v Sloveniji takrat, ko po krogu ali dveh zdravljenja po shemi VD nismo dosegli pravega odgovora, to je vsaj delne remisije bolezni. Gre za najbolj učinkovito kombinacijo treh zdravil, ki je danes v Sloveniji na voljo rutinsko. Omenimo naj, da Angleži uporabljajo shemo CTD (ciklofosfamid, talidomid, deksametazon), razlog pa se skriva, ker ne uporabljajo bortezomiba v sklopu zdravljenja prvega reda.

Z vsemi omenjenimi shemami dosežemo popolno remisijo v 11–33 %, še mnogo večji delež bolnikov pa doseže vsaj zelo dober delni odgovor na zdravljenje.³ Okvirno je vsaj 90 % bolnikov odzivnih na zdravljenje z omenjenimi kombinacijami. V sklopu indukcijskega zdravljenja pred PKMC zadoščajo 3–4 krogi zdravljenja. Starost nad 70 let ni absolutna kontraindikacija za zdravljenje s PKMC kot tudi ne ledvična insuficienca.

Pred nadaljevanjem zdravljenja z avtologno PKMC je potrebno zbrati krvotvorne matične celice (KMC). Dejavniki, ki lahko napovedujejo težave pri mobilizaciji in zbira-

Tabela 6: Merila za določanje merljivosti bolezni (obvezno eno od meril).

Monokloski imunoglobulin: v serumu ≥ 10 g/L, v urinu ≥ 200 mg/dan

Proste lahke verige v serumu: nenormalen količnik (< 0.26 or > 1.65) in izhodiščna koncentracija prizadete lahke verige ≥ 100 mg/L v odsotnosti hudega ledvičnega odpovedovanja

Delež plazmatk v KM: izhodiščni delež ≥ 30 %

KM – kostni mozeg

nju KMC, so napredovala starost, zmanjšano število trombocitov ob začetku zbiranja in predhodno zdravljenje z lenalidomidom. Če je indukcijsko zdravljenje DP učinkovito in smo dosegli vsaj delni odgovor (PR), bolnika stimuliramo samo s pomočjo ravnih dejavnikov za celice granulocitne vrste (G-CSF) s filgrastimom ali pegfilgrastimom. Oba načina mobilizacije se zdita enakovredna in primerljiva, o čemer pa poteka v Sloveniji tudi randomizirana klinična raziskava.²⁷ Če je

odziv na zdravljenje DP slab in smo dosegli manj kot delen odgovor (ali pa je predhodno zbiranje samo z ravnimi dejavniki neučinkovito), je na mestu mobilizacija s ciklofosfamidom in G-CSF. Odmerek ciklofosfamida, ki ga uporabljamo v Sloveniji, je 4 g/m² bolnikove telesne površine. Dodatno možnost pri težavnem zbiranju KMC predstavlja tudi dodatek pleriksatorja, ki onemogoči vezavo KMC na elemente strome v kostnem mozgu in jih tako sprosti v periferno kri. Za eno av-

Tabela 7: Merila uspešnosti zdravljenja (IMWG).

Odgovor	Merila odgovora (vsaj 2 zaporedni meritvi)
Molekularni popolni odgovor	Merila sCR in negativni izsledki alelni-specifične verižne reakcije s polimerazo (AS-PCR) (občutljivost 10 ⁻⁵)
Imunofenotipski poponi odgovor	Merila sCR in odsotnost fenotipsko aberantnega klona v KM (analiza ≥ 10 ⁶ celic z > 4 barvno večparametrično pretočno citometrijo)
Strog popolni odgovor (sCR)	Merila CR in normalni kvocient PLV in odsotnost klona v KM (imunohistokemična preiskava ali 2–4 barvna pretočna citometrija)
Popolni odgovor (CR)	Odsotnost Mlg v serumu ali urinu (imunofiksacija) in odsotnost ekstramedularnih plazmocitov in <5 % plazmatk v KM Če je Mlg nemerljiv, dodatno: normalen kvocient PLV
Zelo dober delni odgovor (VGPR)	Ugotovitev Mlg v serumu ali urinu z IFE in ne z elektroforezo ali ≥90 % zmanjšanje Mlg v serumu in < 100 mg/24h Mlg v urinu Če je Mlg nemerljiv dodatno: ≥90 % zmanjšanje razlike med prizadeto in neprizadeto PLV
Delni odgovor (PR)	>50 % zmanjšanje Mlg v serumu in 90 % zmanjšanje izločanja lahkih verig v urinu ali na < 200 mg/24h Če je Mlg nemerljiv: ≥50 % zmanjšanje razlike med prizadeto in neprizadeto PLV Če so tudi PLV nemerljive: ≥50 % zmanjšanje deleža plazmatk v KM pri tem mora biti izhodiščni delež ≥ 30 % Če je ob ugotovitvi ekstramed. plazmocitov dodatno: >50 % zmanjšanje velikosti
Stabilna bolezen (SD)	ni meril za CR, VGPR, PR ali PD
Napredovanje bolezni (PD)	>25 % porast od najnižje vrednosti pri enem od naštetih: <ul style="list-style-type: none"> Mlg v serumu, če je absolutni porast > 5g/L lahkih verig v urinu, če je absolutni porast > 200 mg/24h razlike med prizadeto in neprizadeto PLV, če je absolutni porast > 100mg/L deleža plazmocitovskih celic v KM, če je abs. porast > 10 % Nove kostne ali ekstramedularne lezije ali povečanje obstoječih Pojav hiperkalcemije, če je posledica DP

IMWG – International Myeloma Working Group, KM – kostni mozeg, Mlg – monoklonski imunoglobulin, PLV – proste lahke verige

tologno PKMC potrebujemo vsaj $2,0 \times 10^6$ /kg bolnikove telesne teže KMC. Večje število vrnjenih KMC (večje od $3,0 \times 10^6$ /kg bolnikove telesne teže) pomeni predvsem hitrejšo regeneracijo trombocitne vrste po PKMC, ne vpliva pa na regeneracijski čas nevtrofilnih granulocitov. Za optimalno regeneracijo celic granulocitne vrste zadošča že število KMC, ki je večje od $2,5 \times 10^6$ /kg bolnikove telesne teže. Pri bolnikih, mlajših od 65 let, je prav, da poskusimo zbrati zadostno število KMC za 3 avtologne PKMC, morda pri zelo mladih bolnikih tudi za štiri. Pri starejših od 65 let je cilj zbrati KMC za dve avtologni PKMC, pri tistih, ki so nekje na meji 70 let, pa zadošča zbiranje za eno samo PKMC.

Ko KMC zberemo, se v dobi novih zdravil postavi vprašanje, kdaj zdraviti z PKMC. Neposredno po končani indukciji z novimi zdravili ali pa z novimi zdravili nadaljevati in zdraviti s PKMC ob napredovanju bolezni? Na ti vprašanji še ni dokončnega odgovora. Dobri rezultati, ki govorijo proti nujnosti takojšnje (*angl.* upfront) avtologne PKMC, se nanašajo predvsem na lenalidomid v kombinaciji z novimi zdravili, kot sta karfilzomib in ixazomib.²⁸ Tudi sicer je v teku več kliničnih raziskav, ki bodo poskušale odgovoriti na to klinično dilemo.⁵ Za enkrat velja znotraj stroke širok konsenz, da je potrebno bolnike, ki ustrezajo merilom, zdraviti z avtologno PKMC takoj po zaključenem indukcijskem zdravljenju DP. Tako v veliki meri povečamo delež popolnih odgovorov (CR) in zelo dobrih delnih odgovorov (VGPR). Tako CR kot VGPR sta kazalca, ki dobro korelirata s časom napredovanja brez bolezni (PFS) in celokupnim preživetjem (OS).

Okvirna kronološka starost, ki še dopušča zdravljenje z avtologno PKMC, je 70 let. Seveda je še primerneje upoštevati stanje ključnih organskih sistemov, kot so srce, pljuča, ledvice in jetra, oziroma bolnikovo biološko starost kot tako. Okvirna smrtnost, vezana za zdravljenje, je 1–2 %. Če so bolniki starejši kot 70 let, ta lahko znaša tudi 8 % in več.²⁹ Ledvično odpovedovanje ni zadržek za avtologno PKMC. Odzivnost na zdravljenje je enaka kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Zato pa imajo bolniki z ledvičnim odpovedovanjem večjo umrljivost,

tako celokupno kot tisto znotraj prvih 100 dni po avtologni PKMC. Daljše je tudi obdobje trombocitopenije po presaditvi. Za kondicioniranje sicer standardni odmerek melfalana 200 mg/m^2 bolnikove telesne površine zmanjšamo na $100\text{--}140 \text{ mg/m}^2$. Avtologna PKMC ne vodi v neodvisnost od dializnega zdravljenja.³⁰ Zdravilo, ki ima med vsemi najbolj ugodno učinkovanje v sklopu zdravljenja čepne nefropatije, je bortezomib.

Nekatere klinične raziskave so pokazale korist tandemske avtologne PKMC. Prvi podatki pa sežejo v leto 2003.³¹ V omenjeni klinični raziskavi so imeli korist v sklopu celokupnega preživetja bolniki, ki po prvi avtologni PKMC niso dosegli vsaj VGPR. Kot tandem razumemo vnaprej načrtovani zaporedni avtologni PKMC znotraj časovnega intervala 3–4 mesecev. V nadaljevanju metaanaliza kliničnih podatkov bolnikov zdravljenih s tandemsko PKMC ni razkrila podaljšanja preživetja.³² Zato danes tandemska PKMC ni standardni način zdravljenja DP. Morda so izjema bolniki z neugodnimi citogenetičnimi značilnostmi kot t(4;14) in/ali del17p, ki bi lahko imeli korist od takšnega zdravljenja. Dodaten dejavnik za netransplantacijo so dandanes tudi nova zdravila.

Po opravljeni avtologni PKMC je ena od možnosti, kako povečati delež bolnikov, ki lahko dosežejo popolno remisijo ali vsaj zelo dober delni odgovor, »konsolidacija« z novimi zdravili. Pod tem razumemo, da bolnik po zaključeni avtologni PKMC prejme še nekaj krogov zdravljenja po enaki shemi kot prej v sklopu indukcije. Velja pravilo 6; če je npr. pred PKMC prejel 4 kroge zdravljenja, bo po PKMC prejel še dva. Omenjeni pristop zaenkrat ne pomeni rutine v klinični praksi in tudi ni del evropskih priporočil.⁵ Tudi v Sloveniji ga rutinsko ne izvajamo, je pa mogoč pri določeni podskupini bolnikov, pri katerih poskušamo učinek zdravljenja dodatno izboljšati.

Eden od načinov, kako izboljšati uspešnost zdravljenja, je tudi vzdrževalno zdravljenje z novimi zdravili: talidomidom, lenalidomidom in bortezomibom. Za vsa nova zdravila je bilo v tej smeri opravljenih več kliničnih raziskav in prav vse so pokazale podaljšanja časa do napredovanja bolezni (PFS).⁵ Za vsako novo zdravilo pa obstajajo

tudi raziskave, ki so pokazale celo podaljšanje celokupnega preživetja (OS) pri teh bolnikih.³³ Opozoriti velja na talidomid, pri katerem so v sklopu vzdrževanja pri bolnikih z neugodno citogenetiko zabeležili celo krajše celokupno preživetje bolnikov!³⁴ Kljub sorazmerno zelo ugodnim podatkom za vsa nova zdravila, vzdrževalno zdravljenje ni del priporočil za zdravljenje DP tako v Evropi kot tudi v Sloveniji. Smiselna pa je individualna presoja možnih koristi za posameznega bolnika. Morda bodo ustrezni kandidati tisti bolniki, ki po indukciji, vključujoč avtologno PKMC, niso dosegli vsaj zelo dobrega delnega odgovora na zdravljenje. Ali pa na primer bolniki z neugodno citogenetiko, ki so lahko primerni za dolgotrajno vzdrževanje z bortezomibom.

Avtologna PKMC je učinkovit način zdravljenja ponovitve (relapsa) DP. Obstajajo namreč močni argumenti v literaturi, ki govorijo v prid učinkovitejšega zdravljenja s ponovno avtologno PKMC kot če zdravimo z zdravili.³⁵ S PKMC se priporoča zdraviti v primeru, če je od prve PKMC minilo vsaj 12 mesecev (nekateri postavljajo tudi mejo 9 oziroma 18 mesecev). Učinek druge, reševalne PKMC je namreč pomembno boljši, če

je odziv po prvi presegl čas 18 mesecev.³⁶ Če pa je odziv po prvi trajal manj kot 12 mesecev, nasprotno velja, da se druga avtologna PKMC ne priporoča kot učinkovit način reševalnega zdravljenja.³⁷ Tako tudi v Sloveniji menimo, da je smiselno ponovno zdraviti s PKMC le v primeru, če je učinek PKMC vztrajal vsaj slabo leto dni. Izjema so morda bolniki, ki bi jih s ponovno avtologno PKMC pripravili na alogenično PKMC tako, da bi jim kar najbolj zmanjšali bolezensko breme.

Alogenična PKMC je način zdravljenja, s katerim lahko del bolnikov z DP morda celo pozdravimo. Zadržek zanjo predstavlja visoka smrtnost, povezana z zdravljenjem, kljub nemieloablativni naravi kondicioniranja za poseg. Privlačna strategija se zdi kombinacija avtologne PKMC, s katero prvo zmanjšamo tumorsko bolezensko breme, tej pa sledi alogenična PKMC, katere cilj je učinkovanje »presadka proti plazmocitomu«. Dve šestini opravljenih kliničnih raziskav so pokazale korist omenjenega pristopa, 4/6 pa koristi niso razkrile, prej nasprotno.³⁸ S takim pristopom je sicer moč doseči večji delež popolnih remisij kot npr. s tandemsko avtologno PKMC, vendar je večja tudi smrtnost

Tabela 8: Sheme zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom s kombinacijo treh zdravil, če so kandidati za zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Shema VCD (21 dni)
<i>Bortezomib:</i> 1,3 mg/m ² s.c., na dan 1, 4, 8, 11 <i>Ciklofosamid:</i> 500 mg/m ² i.v. ali p.o. na dan 1, 8, (15) ali 300 mg/m ² D 1, 8, 15 <i>Deksametazon:</i> 40 mg i.v., na dan 1, 4, 8, 11 (prvi krog zdravljenja 40 mg, na dan 1–4, 9–12 ali dan 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12)
Shema VTD (21 dni)
<i>Bortezomib:</i> 1,3 mg/m ² s.c., (1mg/m ²) na dan 1, 4, 8, 11 <i>Talidomid:</i> 100 mg/dan p.o. (razpon od 50 do 200 mg/dan odvisno od neželenih pojavov) <i>Deksametazon:</i> 40 mg/dan i.v. 1–4, 9–12 (ali dan 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12) v prvem krogu, v kasnejših krogih na dan 1, 4, 8, 11
Shema PAD (21 dni)
<i>Bortezomib:</i> 1,3 mg/m ² s.c. (1mg/m ²) na dan 1, 4, 8, 11 <i>Doxorubicin:</i> 9 mg/m ² i.v. na dan 1–4 <i>Deksametazon:</i> 40 mg/dan i.v. 1–4, 9–12 (ali dan 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12) v prvem krogu, v kasnejših krogih na dan 1, 4, 8, 11
Shema RVD (28 dni)
<i>Lenalidomid:</i> 5–25 mg/dan p.o. od dneva 1.–21. (odvisno od ledvičnega delovanja in neželenih pojavov) <i>Bortezomib:</i> 1,3 mg/m ² s.c. (1mg/m ²) na dan 1, 4, 8, 11 <i>Deksametazon:</i> 40 mg/dan i.v. 1–4, 9–12 (ali dan 1 + 2, 4 + 5, 8 + 9, 11 + 12) v prvem krogu, v kasnejših krogih na dan 1, 4, 8, 11

na račun zdravljenja z alogenično PKMC. Zato s tem neredko zmanjšamo preživetje bolnikov. Trenutno velja, da je mesto alogenične PKMC le v sklopu kliničnih raziskav. Izjemo morda predstavlja skupina z velikim tveganjem po genetično-ISS napovednem sistemu, ob seveda bolnikovem dobrem telesnem stanju in pred zdravljenjem s sorazmerno majhnim tumorskim bremenom. Navedenega se držimo tudi v Sloveniji, kjer letno opravimo nekaj alogeničnih PKMC.

Priporočila:

- Standard indukcijskega zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic, je kombinacija treh zdravil. (Stopnja priporočila A)
- V Sloveniji je najbolj primerno zdraviti z bortezomibom in deksametazonom, ki mu kot tretje zdravilo priključimo talidomid ali ciklofosfamid.
- V nadaljevanju je standard zdravljenja avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic. (Stopnja priporočila A)

Bolniki z DP, ki niso primerni za zdravljenje z avtologno PKMC

Uporaba novih zdravil je tudi v tej skupini bolnikov ključnega pomena, saj pomeni boljše rezultate zdravljenja, kar se pokaže tudi v celokupnem preživetju. Kombinacij zdravil, kot so bile shema melfalan/prednizolon (MP), vinkristin/doksorubicin/deksametazon (VAD), pa tudi zdravljenje samo s kortikosteroidi, danes v Sloveniji praktično več ne uporabljamo. Izjemo predstavljajo zelo krhki, starejši bolniki, ki niso kandidati za odločnejši režim zdravljenja.

Skupina bolnikov je zelo heterogena. Biološka starost še zdaleč ni edino merilo. Pred začetkom zdravljenja je zato pri starejšem bolniku potrebno individualno oceniti delovanje ključnih organskih sistemov in druge zanj pomembne okoliščine. To so pridružene kronične bolezni, socialni in psihosocialni status, njegove želje in pričakovanja, oceniti je potrebno raven »krhkosti« in raven aktivnosti v dnevnem življenju. Eno-

tnega pristopa (nekakšen točkovalnik) za oceno navedenega v Sloveniji ni oziroma ga ne uporabljamo. Večinoma se poslužujemo individualnih ocen. Optimalno zdravljenje starejših bolnikov je ključnega pomena, saj se tako kot pri mlajših, delež doseženih popolnih remisij (CR) prevede v podaljšan čas do napredovanja bolezni (PFS) in v celokupno preživetje.³⁹

Odločamo se med zdravljenji po shemah melfalan/prednizolon/bortezomib (MPV), bortezomib/talidomid/deksametazon (VTD), bortezomib/ciklofosfamid/deksametazon (VCD), melfalan/prednizolon/talidomid (MPT), včasih tudi za samo kombinacijo dveh zdravil bortezomib/deksametazon (VD) (Tabela 9). Ključno zdravilo v omenjenih shemah je bortezomib, s katerim zdravimo v tedenskem intervalu. Bortezomib damo dvakrat tedensko le pri ledvičnem odpovedovanju (ugoden terapevtski učinek v sklopu čepne nefropatije) in hudi skeletni prizadetosti. Bortezomib ni primerna izbira zdravljenja DP pri bolnikih z že znano polinevropatijo (PNP), kot so npr. ljudje z znano sladkorno boleznijo ali s pridruženo primarno amiloidozo. Zdravilo vedno damo v obliki podkožne (in ne več intravenske) injekcije.

Med vsemi možnostmi zdravljenja se zdi ob upoštevanju kliničnih podatkov najbolj primerna shema zdravljenja MPV. MPV je pokazal značilno razliko v preživetju že, ko so ga primerjali z MP v sklopu klinične raziskave VISTA.⁴⁰ Velja, da je potrebno za polno klinično učinkovanje s shemo MPV zdraviti devet zaporednih krogov. V prid učinkovitosti MPV je nedavno na voljo klinična raziskava, v kateri so primerjali 6 krogov zdravljenja MPV proti bortezomib/talidomid/prednizolonu (VTP) (verjetno lahko rezultate prenesemo tudi za primer, ko bi zdravili v MPV oz. VTP namesto s prednizolonom z deksametazonom).⁴¹ Raziskava je pokazala statistično značilno korist zdravljenja z MPV tako v sklopu medianega PFS (32 napram 23 mesecev) kot tudi korist v smeri OS (63 napram 43 mesecev).

Če se pri starejšem bolniku odločimo za zdravljenje po shemi VCD, je potrebno odmerke zdravil prilagoditi starosti bolnika (Tabela 9). Zdravimo z največ osmimi krogi

zdravljenja, ki si sledijo v 21-dnevnem intervalu, oziroma dodamo še dva kroga zdravljenja po dosežnem največjem odgovoru na zdravljenje.

V letu 2014 so objavili rezultate klinične raziskave, ki je med seboj primerjala zdravljenje po shemi MPT (72 tednov) z zdravljenjem po shemi lenalidomid/deksametazon (Len/Dex).⁴² En krak Len/Dex je trajal 18 zaporednih krogov (72 tednov), drugi krak pa je bil kontinuiran, to je do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih sopojavov ali neučinkovitosti samega zdravljenja (Tabela 9). Kontinuirani Len/Dex se je izkazal učinkovitejši od obeh primerjav v sklopu PFS, glede na MPT pa je bila prisotna tudi statistično značilna razlika v preživetju. Upoštevajoč rezultate opisane klinične raziskave, je EMA (Evropska medicinska agencija) v februarju 2015 odobrila shemo kontinuirani Len/Dex v Evropi kot enakovredno možnost prvega zdravljenja za bolnike z DP, ki niso primerni za zdravljenje z avtologno PKMC. Posebno

primerna bi bila shema pri bolnikih, ki že imajo polinevropatijo ali pa prisotne dejavnike tveganja za njen verjetnejši nastanek. Dodatna prednost sheme kontinuirani Len/Dex je, da zdravljenje praviloma poteka v domačem okolju in so obiski v bolnišnici mnogo bolj redki, kot je pri zdravljenju z bortezomibom.

Klinične raziskave z vsemi novimi zdravili obravnavajo tudi vzdrževanje z novimi zdravili pri starejših bolnikih po zaključnem indukcijskem zdravljenju. Največ podatkov iz kliničnih raziskav vključuje lenalidomid. Gre za shemo melfalan/prednizolon/lenalidomid (MPR) z nadaljevanjem lenalidomida v sklopu vzdrževanja in za že omenjeno shemo kontinuiranega zdravljenja Len/Dex. Zaenkrat velja, da vzdrževalnega zdravljenja ni moč v splošnem priporočiti za bolnike, ki niso primerni za zdravljenje z avtologno PKMC, lahko pa predstavlja možnost zdravljenja v nekaterih primerih. Kdo so ti bolniki, zaenkrat še ni jasno, je pa prav,

Tabela 9: Sheme zdravljenja starejših bolnikov z disemiranim plazmocitomom s kombinacijo treh zdravil, če niso kandidati za zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Shema VCD starejši (21 dni) (največ 8 krogov oz. še 2 po CR)
<i>Bortezomib: 1,3 mg/m² s.c., dan 1, 8, 15</i> <i>Ciklofosamid: 500 mg/m² p.o./i.v. dan 1, 8, 15 ali 50 mg/dan po. kontinuirano (verjetno primerneje)</i> <i>Deksametazon: 12–20 mg i.v./p.o., dan 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16</i>
Shema LEN-DEX (28 dni)
<i>Lenalidomid: 25 mg/dan po. 1–21 dan 28-dnevnega kroga (modifikacija LEN glede na starost, soobolevnost 5–25 mg)</i> <i>Deksametazon: 40 mg i.v./p.o. na dan 1, 8, 15, 22 (12–20 mg DMT upošteva starost, soobolevnost)</i>
ShemaMPT (42 dni)
<i>Melfalan: 0.25 mg/kg/ p.o. na dan 1–4</i> <i>Prednizolon: 2 mg/kg/ p.o. na dan 1–4 ali deksametazon 12–40 mg i.v./p.o. dan 1–4 glede na soobolevnost</i> <i>Thalidomid: 200 (100) mg/dan p.o.</i>
ShemaMPR (28 dni)
<i>Melfalan: 0.18 mg/kg/dan p.o. na dan 1–4</i> <i>Prednizolon: 1–2 mg/kg dan 1–4 p.o. ali deksametazon 12–40 mg dan i.v./p.o. 1–4 glede na komorbidnosti</i> <i>Lenalidomid: 10 mg/dan p.o. (modifikacija LEN glede na starost, soobolevnost 5–25 mg)</i>
ShemaMPV(35 dni)
<i>lfalan: 9 mg/m² p.o. na dan 1–4</i> <i>Prednizolon: 60 mg/m² p.o. na dan 1–4 ali deksametazon 12–40 mg dan i.v./p.o. 1–4 glede na starost in soobolevnost</i> <i>Bortezomib: 1.3 mg/m² s.c. na dan 1, 8, 15 in 22</i>

da odločitev temelji na individualnih značilnostih bolezni in vključuje oceno možnih koristi oziroma tveganj za zdravljenje.

Priporočila:

- Standard indukcijskega zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic, je v Sloveniji shema MPV (bortezomib, melfalan in deksametazon). (Stopnja priporočila A)
- Enakovredna alternativa shemi MPV je od začetka leta 2015 dalje kontinuirano zdravljenje po shemi lenalidomid/deksametazon (Len/Dex).
- Izbiro zdravljenja vedno prilagodimo bolnikovi starosti in njegovim pridruženim boleznim. (Stopnja priporočila A)

Zdravljenje relapsa DP

Gre za zelo heterogeno klinično entiteto, ki zato zahteva v prvi vrsti individualen pristop. Pomembno je ločiti med biokemičnim relapsom bolezni, ki ne povzroča kliničnih težav, in med kliničnim relapsom bolezni, ki vedno pomeni eno ali več kliničnih pojavov krvne bolezni (Tabela 10). Biokemičnega relapsa bolezni ni vedno potrebno zdraviti, zato pa je potrebno bolj pogosto sledenje bolnika v ambulantni. Na drugi strani klinični relaps DP vedno zahteva takojšnje zdravljenje. Obvezno vrednotimo tudi za bolnika individualne kazalce bolezni, kot so agresiven klinični potek ob ugotovitvi bolezni, neoptimalen odziv na predhodno zdravljenje, neugodna citogenetika, veliko tveganje za okvaro organskih sistemov. Pri prisotnosti slednjih je prav, da vedno zdravimo že biokemični relaps DP.

Odločitev glede izbire vrste zdravljenja je odvisna od različnih dejavnikov. Če ima bolnik shranjene KMC za ponovno avtologno PKMC, potem je to dobra izbira, če je od prve minilo vsaj 12 mesecev. Čim daljši je interval brez bolezni, tem boljša je možnost zdravljenja z avtologno retrensplantacijo. Opravimo jo lahko takoj, brez predhodnega reindukcijskega zdravljenja. Slednje je po-

trebno takrat, ko je čakalna doba na poseg predolga, napredovanje bolezni pa hitro.

Če retransplantacija ni mogoča, je smiselno zdraviti s skupino zdravil, ki ni bila uporabljena v prvi indukciji (npr. z imunomodulatornimi zdravili, če smo sprva zdravili z zaviralci proteosomov). Na ta način bomo v večini primerov učinkoviteje delovali na s predhodnim zdravljenjem selekcioniran in neodziven klon rakavih plazmatk. Sicer tudi ponovno zdravljenje z že prej uporabljenim zdravilom ni napačna izbira, kolikor je bil predhodni odgovor na zdravljenje dober, predvsem pa dolgotrajen. Slednje potrjujejo tudi klinične raziskave ponovnega zdravljenja z bortezomibom in lenalidomidom.^{43,44} Poleg že omenjenih dveh se v Sloveniji velikokrat poslužujemo tudi talidomida in bendamustina. Slednjega je moč dajati v monoterapiji ali v kombinaciji z lenalidomidom in/ali kortikosteroidi. Veliko si v letih od 2015 dalje obetamo od pomalidomida (v kombinaciji z majhnimi odmerki deksametazona). Omenjena kombinacija se zdi enako učinkovita pri bolnikih brez del17p in z njim. Priporočeni dnevni odmerek pomalidomida je 4 mg, sheme zdravljenja pa se ne razlikujejo od tistih, ki jih uporabljamo pri zdravljenju z lenalidomidom. V naslednjih letih, nekje od leta 2016 dalje, bodo v Sloveniji za te bolnike na voljo tudi nova zdravila iz skupine zaviralcev proteosomov, karfilzomib in oralni zaviralec ixazomib. Ključne pa bodo še naprej kombinacije omenjenih zdravil.

Priporočilo:

- Relaps bolezni je smiselno zdraviti s skupino zdravil, s katerimi nismo zdravili v indukcijskem obdobju. (Stopnja priporočila B)
- Dobra izbira zdravljenja je tudi ponovna avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, če je od prve minilo več kot 12 mesecev. (Stopnja priporočila A)

Simptomatsko zdravljenje

Sem sodi zdravljenje skeletnih zapletov, ledvičnega odpovedovanja, anemije, zdravljenje in preprečevanje bakterijskih, glivič-

nih, virusnih okužb, nenazadnje tudi sindroma hiperviskoznosti.

Skeletna prizadetost je prisotna kar pri 85 % bolnikov z DP. Bisfosfonata v intravenski obliki (pamidronat in zolendronat) sta ključni zdravili, s katerima zmanjšamo pogostost skeletnih zapletov pri bolnikih z DP in zato izboljšamo telesno zmogljivost in samo kakovost bolnikovega življenja. Zolendronat ima večje nefrotoksično učinkovanje kot pamidronat (zato je potrebno spremljati delovanje ledvic), sicer pa sta zdravili v kontekstu zmanjšanja skeletne obolevnosti primerljivi.^{45,46} Pomembno je opozoriti, da nosi zolendronat kar 9,5-krat večje tveganje za nastanek aseptične nekroze čeljusti v primerjavi s pamidronatom.⁴⁷ Pogostost zapleta lahko pomembno zmanjšamo s preventivnimi ukrepi in redno ustno higieno. Potrebno je omeniti klinično raziskavo MRC IX, ki je primerjala zolendronat s kloridromatom.⁴⁶ Pokazalo se je, da bolniki, zdravljeni z zolendronatom, živijo dlje in imajo daljši čas do napredovanja bolezni. Zaključimo lahko, da zolendronat neposredno učinkuje proti rakavim plazmocitomskim celicam. Denosumab, monoklonalno protitelo za ligand RANK, zaenkrat nima mesta pri zdravljenju skeletnih zapletov pri bolnikih z DP. V manjši klinični raziskavi se je namreč izkazal slabše v primerjavi z zolendronatom.⁴⁸ Veljavno priporočilo je, da morajo vsi bolniki s simptomatskim, aktivnim DP, neupoštevajoč skeletno prizadetost, prejemati enega od bisfosfonatov i.v. (zolendronat ali

pamidronat). To velja za čas aktivne bolezni kot tudi za ponovno zdravljenje pri ponovitvi bolezni. Pri bolnikih z asimptomatskim (indolentnim) DP jasnih smernic zaenkrat ni. Obstaja možnost opsijskega zdravljenja z bisfosfonati.

Če skeletna bolečina kljub zdravljenju osnovne bolezni in analgetikom vztraja, je prav, da bolnika napotimo k ortopedu/travmatologu, ki lahko s kirurškim posegom bistveno omili težave in izboljša bolnikovo kakovost življenja. Nema lokrat zadošča že kifoplastika ali vertebroplastika vretenc hrbtenice. Predhodno je seveda potrebno opraviti slikovno diagnostiko, s katero ocenimo morebitno nestabilnost zlomov vretenc hrbtenice ali odkrijemo morebitne grozeče zlome nosilnih delov skeleta. Če kirurški poseg ni mogoč, je moč pomagati s paliativnim obsevanjem prizadetega in bolečega dela skeleta v odmerku 10–30 Gray-ev. Indikacija zanj je lahko tudi grozeči patološki zlom prizadetega skeleta ali klinični znaki pritiska plazmocitomske tumorske mase na hrbtenjačo. Slednje sicer sodi med urgentna stanja v hematologiji.

Posledica povečanega skeletnega metabolnega obrata je lahko hiperkalcemija, ki sodi med nujna stanja. Zdravimo z obilno hidracijo ob dodatku furosemda, bisfosfonatov (pozor na ledvično delovanje!), kortikosteroidov in kalcitonina, če je potrebno. Sočasno začnemo aktivno zdraviti tudi DP.

Klinično sliko sindroma hiperviskoznosti zdravimo s plazmaferezo, ki mora biti v

Tabela 10: Merila za klinični in biokemični relaps pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (DP).¹⁸

Klinični relaps (zahtevano eno od meril):

- nastanek novih ekstramedularnih infiltratov ali kostnih sprememb;
- povečanje znanih ekstramedularnih infiltratov ali kostnih sprememb*;
- hiperkalcemija ($\geq 2,75$ mmol/L);
- padec koncentracije Hb ≥ 20 g/L ali pod 100 g/L zaradi DP;
- porast koncentracije kreatinina (≥ 177 mmol/L) zaradi DP;
- sindrom hiperviskoznosti, ki potrebuje zdravljenje.

Biokemični relaps (zahtevani dve zaporedni meritvi znotraj 2 mesecev)

- podvojitve koncentracije Mlg (izhodiščna vrednost vsaj 5 g/L) ali
- porast koncentracije Mlg ≥ 10 g/L ali povečanje izločanje Mlg v urinu za ≥ 500 mg/24 urah ali povečanje koncentracije klonalne PLV za ≥ 200 mg/L (ob nenormalnem razmerju PLV).

*50 % (in najmanj 1 cm) povečanje vsote produkta prečnih premerov lezij, DP – diseminirani plazmocitom, Mlg – monoklonski imunoglobulin, PLV – proste lahke verige

tem primeru takojšnja. Ledvično odpovedovanje je pri bolniku z DP najpogosteje posledica čepne nefropatije, svoje pa lahko prispeva še dehidracija, sindrom hiperviskoznosti, hiperkalcemija in nenazadnje še pridružena primarna amiloidoza. Pri akutni ledvični odpovedi je nemalokrat potrebno zdraviti z osnovnemu zdravljenju DP pridruženo hemodializo. Pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem je med novimi zdravili najbolj učinkovit bortezomib.⁴⁹ S hemodializo pa iz krvi ne odstranimo presežka PLV, ki so glavni substrat za nastanek čepne nefropatije. V Sloveniji imamo na voljo posebne dializne membrane »thera-light«, s katerimi je moč odstraniti PLV iz bolnikove krvi. Zato je prav, da v Sloveniji bolnika z DP in pridruženim akutnim ledvičnim odpovedovanjem, ki ni iz širšega področja Ljubljane, premestimo na klinični oddelek za hematologijo v Ljubljani, kjer lahko osnovnemu, bortezomib vključujočemu zdravljenju DP, priključimo tudi zdravljenje z dializnimi membranami »thera-light«. Omeniti velja, da v svetovnem merilu zdravljenje z dializnimi membranami »thera-light« še ni del rednega ukrepanja pri teh bolnikih in se zaenkrat uporablja zgolj v raziskovalne namene.

Bakterijske okužbe, ki so zelo pogost zaplet, zdravimo z antibiotiki. Neredko so te zaradi narave bolezni in zdravljenja resne in se ponavljajo (ob praviloma prisotni hipogamaglobulinemiji). Eden od ukrepov je preventivno zdravljenje s poliklonskimi intravenskimi imunoglobulini (IVIG). Odmerek je 0,4 g/kg bolnikove telesne teže, ponavljamo pa ga vsake 3–4 tedne, skozi daljše obdobje, dokler se bolnik imunsko ne opomore. V primeru nevtropenije, posebej ob pridruženih okužbah ali nevtropeniji zaradi zdravil, lahko zdravimo z dodatkom G-CSF. Bolniki, ki jih zdravimo z bortezomibom,

prejemajo zaščito z aciklovirjem ali valciklovirjem v sklopu preprečevanja reaktivacije herpetičnih virusnih okužb. Zdravljenje z eritropoetini je mogoče pri bolnikih s pridruženo anemijo, posebno pri pridruženem odpovedovanju ledvic. Za odločitev o zdravljenju koristi tudi določitev ravni endogenega eritropoetina v serumu.

Omenimo naj, da morajo bolniki, ki jih zdravimo z imunomodulacijskimi zdravili, prejemati preventivno zdravljenje z zdravili, s katerimi zmanjšamo pojavnost trombocitopeničnih zapletov. Pri večini bolnikov zadošča zgolj redno jemanje acetilsalicilne kisline (100 mg/dan), pri bolj ogroženih se odločimo za nizkomolekularne heparine ali varfarin.⁵⁰ Pri bolnikih, zdravljenih z bortezomibom in/ali talidomidom, je pogosta težava polinevropatija (PNP). PNP ima lahko več kot 50 % bolnikov, odvisno od odmerka zdravila in kumulativne narave. Praviloma je nepovratna. Predvsem v sklopu imunomodulacijskega zdravila lenalidomid se omenja porast incidence sekundarnih rakavih bolezni.⁵¹ Zdi se, da je slednje bolj kot posledica samega zdravila posledica zdravljenja z melfalanom (posebno v peroralni obliki) in ionizirajočega sevanja.⁵ Imunomodulacijska zdravila imajo teratogeno učinkovanje, zato je potrebno izvajati vse postopke v smeri preprečevanja nosečnosti pri bolnicah v rodni dobi oziroma pri plodnih moških bolnikih.

Priporočilo:

- Vsi bolniki s simptomatsko, aktivno obliko diseminiranega plazmocitoma morajo ne glede na skeletno prizadetost prejemati enega od bisfosfonatov i.v.; zoledronat ali pamidronat. (Stopnja priporočila A)

Literatura

1. 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: 3–8.
2. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi133–7.
3. 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 Feb; 99(2): 232–42.

4. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlovski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9; 117(23): 6063–73.
5. 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 Aug; 19(8): 829–44.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan; 78(1): 21–33.
7. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11; 116(19): 3724–34.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009 Feb; 23(2): 215–24.
9. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2001 Dec; 68(4): 269–75.
10. 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 Aug; 97(8): 1272–7.
11. Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1; 20(23): 5888–97.
12. 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 Jun; 24(6): 1121–7.
13. 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 Mar 30; 354(13): 1362–9.
14. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003 Jun; 121(5): 749–57.
15. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21; 356(25): 2582–90.
16. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Lopez Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. Aug 1; 369(5): 438–47.
17. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20; 23(15): 3412–20.
18. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5; 117(18): 4691–5.
19. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20; 32(6): 587–600.
20. 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 Nov; 15(12): e538–e48.
21. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28(2): 269–77.
22. Cavo M, Salwender H, Rosinol L. Double versus single autologous stem cell transplantation after bortezomib based induction regimens for multiple myeloma: an integral analysis of patient level data from phase III European studies. *Blood* 2013; 122: 767a.
23. San Miguel J, Weisel K, Morreau P. Pomalidomide plus low dose dexamethason versus high dose dexamethason alone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a randomised open label phase III trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055–66.
24. Leleu X, Karlin L, Macro M. Pomalidomide plus low dose dexametasone in relapsed or refractory MM with del17 and/or translocation (4; 14). *Blood* 2013; 122: 689a.
25. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L. Bortezomib based versus non-bortezomib based induction treatment before autologous SCT in patients with previously untreated MM : a meta analysis of phase III randomised, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3279–87.
26. 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: 702–710.
27. Costa LJ, Nista EJ, Buadi FK. Prediction of poor mobilisation of autologous CD34+ cells with growth factor in multiple myeloma patients: implications for risk stratifications: *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(2): 222–28.
28. Kumar SK, Lacey MQ, Dispanzieri A. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer* 2012; 118: 1585–92.

29. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2014; 124(6): 822–90.
30. 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: 773–79.
31. Attal M, Harousseau JL, Facon T. IGFM single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(269): 2495–2502.
32. Kumer A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegović B. Tandem versus single autologous HSCT for treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 10(2): 100–106.
33. Gay F, Cavallo F, Caravita F. Maintenance therapy with lenalidomide significantly improved survival of young newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2013; 122: 2089a.
34. Morgan GJ, Davies FE, Gregory FE. Long term follow up of MRC Myeloma trial IX: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 6030–38.
35. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R. Factors influencing the outcome of the second ASCT in relapsed multiple myeloma: a study from the british society of blood and marrow transplantation registry. *Biol Blood Marrow Transpl* 2011; 17: 1638–45.
36. Yhim HY, Kim K, Kim JS. Matched pair analysis to compare the outcomes of the second salvage auto HSCT to systemic chemotherapy alone in patients with MM who relapsed after front line auto HSCT. *Bone Marrow Transpl* 2013; 48(3): 425–32.
37. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in MM. *Br J Haematol* 2013; 163(5): 565–72.
38. Giaccone L, Storer B, Patriarca F. Long term follow up of a nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117: 6721–27.
39. Bringhen S, Mateos MV, Zweegmann S. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: a meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomised trials. *Haematologica* 2013; 98: 980–987.
40. San Miguel J, Schlag R, Kuagheva NK, Dimopoulos M. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–17.
41. Mateos MV, Oriol A, Lopez JM, Teruel AI, Guia AL, Lopez E. GEM 2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need ankyrators? *Blood* 2014; 124(12): 1887–94.
42. Benboubker L, Dimopoulos M, Dispanzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K. Lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371(10): 906–17.
43. Knopf KB, Duh MS, Lafaille MH. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib retreatment in patients with multiple myeloma. *Leuk* 2013, 13(suppl 1): P-228a.
44. Dimopoulos MA, Petrucci MT, Foa R. Analysis of lenalidomide second line following initial relapse in MM-015 trial. *Blood* 2012; 120: 944a.
45. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev* 2012; 5: CD003188.
46. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM. First line treatment with zoledronic acid compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1989–99.
47. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma; a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620–23.
48. Henry DH, Costa L, Goldwasser L, Hirsh V, Hungria V, Prausova J. Randomised double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastasis with advanced cancer or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1125–32.
49. Palumbo A, Anderson K. Medical progress: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046–60.
50. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F. Aspirin, warfarin or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III open label randomised trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 986–93.
51. Engelhardt M, Wasch R, Landgreen O, Kleber M. Multiple myeloma and secondary malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14(2): 98–101.