

Incidenca in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana v obdobju 2008–2011

Incidence and treatment of multiple myeloma at the Department of Hematology of the University Medical Centre Ljubljana in the period 2008–2011

Samo Zver, Barbara Skopec, Helena Podgornik, Katarina Reberšek, Uroš Mlakar

Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
samo.zver@kclj.si
tel.: 01 522 53 66

Ključne besede:

diseminirani plazmocitom, incidenca, zdravljenje, bortezomib, lenalidomid, presaditev krvotvornih matičnih celic, preživetje

Key words:

multiple myeloma, incidence, treatment, bortezomib, lenalidomid, hematopoietic stem cell transplant, survival

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-65–79

Prispelo: 24. apr. 2012,
Sprejeto: 6. jun. 2012

Izvleček

Izhodišča: Diseminirani plazmocitom (DP) je ena najbolj pogostih limfoproliferativnih bolezní v razvitem svetu. V Sloveniji nimamo zbranih in obdelanih podatkov o bolnikih, ki so zboleli in se zdravijo v Sloveniji.

Metode: Podatke smo zbirali s pomočjo računalniškega programa Excel, analizo preživetja pa smo opravili s programom SPSS 16.0. Podatke smo beležili za obdobje od 01.01.2008 do 31.12.2011. Spremljali smo starost in spol bolnikov, njihovo zastopanost po slovenskih regijah, podvrsto DP in citogenetske nepravilnosti. Bolnike razvrstili v napovedne skupine poteka bolezni (ISS napovednik) 1, 2, 3, beležili smo vrsto indukcijskega zdravljenja in odzivnost na zdravljenje, delež opravljenih avtolognih in alogenih presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) in čas do ponovitve bolezni.

Rezultati: V štiriletnem obdobju se je na KOH z diagnozo DP zdravilo 350 bolnikov, 188 moških (53,7 %) in 162 žensk (46,3 %). 171/350 (49 %) bolnikov je bilo mlajših od 70 let (povprečna starost 59 let) in 179/350 bolnikov (51 %), starejših od 70 let (povprečna starost 79,5 let). 191/350 (54,6 %) bolnikov je bilo iz ljubljanske pokrajine. Incidenca DP za ljubljansko regijo znaša 7,5 novih bolnikov/leto/100.000 prebivalcev. V 56,9 % smo ugotovili DP IgG, z 21,2 % sledi DP podvrste Bence Jones in v 18,9 % DP podvrste IgA. Napovednik ISS smo lahko vrednotili le pri 134/350 bolnikov (38,2 %). 9,4 % bolnikov je sodilo v ISS napovedno skupino 1, 11,4 % v skupino 2 in največ, 17,4 % v skupino 3. 232/350 bolnikov (66,3 %) bolnikov je imelo opravljeno citogenetsko preiskavo FISH (flourescentna hibridizacija *in situ*), ki jo je bilo mogoče vrednotiti pri

213/232 bolnikov. Pri 60/213 (28,2 %) bolnikov s preiskavo FISH nismo ugotovili kromosomskih nepravilnosti. Pri ostalih so prevladovale del(13), amp(15q), amp(1q), del(17p), t(4;14), del(6q), ... (47,9 %, 44,7 %, 33,3 %, 10,4 %, 9,4 %, 9,1 %). V večini primerov ni šlo za izolirane kromosomske preureditve. Praktično edina pogosta izolirana preureditev je bila del(13) pri 61/213 bolnikov (28,6 %), ostale preureditve pa so se pojavljale hkrati.

Pri 209/350 (59,7 %) bolnikov je prvo indukcijsko zdravljenje vključevalo kombinacijo bortezomiba in deksametazona (VD). Sledi shema VAD (vinkristin, farmarubicin, deksametazon) v 17,1 % in shema TD (talidomid deksametazon), AP (melfalan, metilprednizolon) in VMP (bortezomib, melfalan, metilprednizolon) v 6,3 %, 5,4 % in 4,6 %. Celokupno smo z vsemi načini indukcijskega zdravljenja dosegli popolno remisijo (CR) DP pri 7,4 % bolnikov, zelo dober delni odgovor (VGPR) pri 16,3 % bolnikov, delni odgovor (PR) pri 42,3 %. Pri 18,6 % bolnikov je bolezen ostala stabilna (SD), pri 7,1 % bolnikov pa je kljub začetemu zdravljenju napredovala (PD). Po indukcijskem zdravljenju je 125/350 bolnikov (35,7 %) nadaljevalo zdravljenje z avtologno PKMC, 1/350 (0,3 %) pa z alogenično PKMC.

Pri 126/350 bolnikov (36 %) je po indukcijskem zdravljenju, vključujoč PKMC, prišlo do ponovitve bolezni. V sklopu reindukcijskega zdravljenja smo se najpogosteje odločili za shemo VD, sledijo pa RD (lenalidomid, deksametazon), AP in TD. 27/350 bolnikov (7,7 %) smo zdravili z praviloma tandemsko avtologno PKMC, 6/350 (1,7 %) pa z alogenično.

104/350 bolnikov je v opazovanem obdobju umrlo. Povprečno preživetje celotne skupine

bolnikov je bilo 31,6 meseca, ocenjena mediana vrednost preživetja pa 46,1 meseca. Na preživetje statistično močno značilno ($p < 0,0001$) vplivajo in ga podaljšajo ISS napovedna skupina 1, dosežena CR in VGPR po prvem indukcijskem zdravljenju in samo zdravljenje z avtologno PKMC.

Zaključki: Podatki o incidenci in zdravljenju DP v Sloveniji so pričakovani in primerljivi z razvitiimi državami. Opozoriti moramo, da je stanje v veliki meri posledica dostopnosti novih zdravil (bortezomib, lenalidomid, talidomid) v Sloveniji in zdravljenja z avtologno PKMC.

Abstract

Backgrounds: Multiple myeloma (MM) among the most frequent lymphoproliferative disorders in the developed world. As to Slovenia, we have no available data regarding patients who are diseased and are receiving treatment.

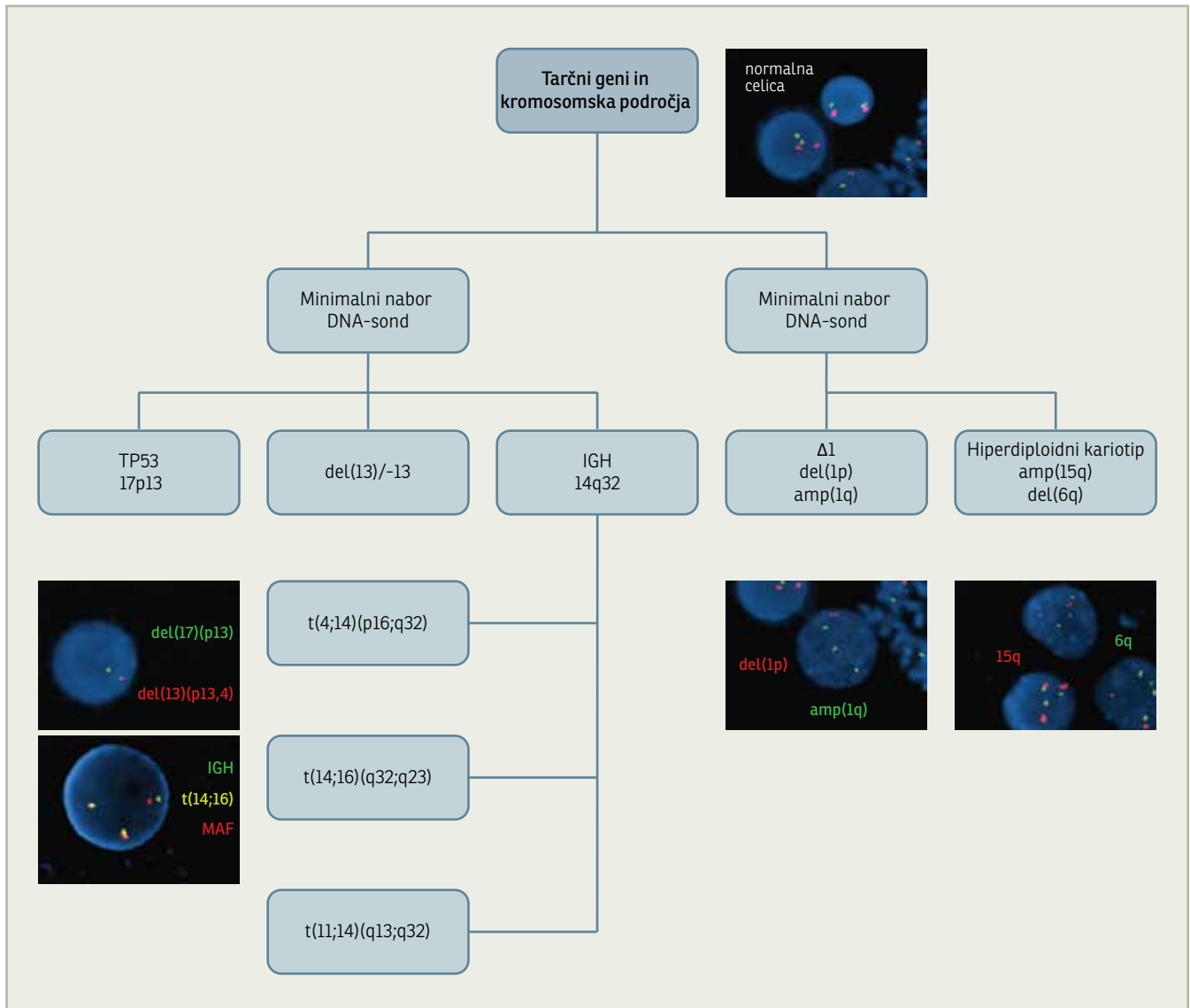
Methods: Data were collected with PC Windows Excel and the survival analysed with SPSS 16.0. Data were collected for the period from 1 January 2008 to 31 December 2011. Patients' age, sex, their distribution among regions in Slovenia, MM subtype and cytogenetic abnormalities were collected. Patients were categorised according to the prognostic ISS international scoring system (score 1, 2 or 3); we collected the type and therapeutic response to MM induction treatment and subsequent autologous or allogenic HSCT if performed.

Results: During the four-year period we treated 350 patients with MM, 188 males (53.7 %) and 162 females (46.3 %); 171/350 (49 %) patients were younger than 70 years (mean age 59 years) and 179/350 patients (51 %) older than 70 years (mean age 79.5 years); 191/350 (54.6 %) were from Ljubljana region. MM incidence for Ljubljana is 7.5 patients/year/100,000 inhabitants. In 56.9 % the main subtype was IgG, followed by Bence Jones subtype in 21.2 % and by IgA subtype in 18.9 % . ISS scoring system was evaluable in only 134/350 patients (38.2 %). 9.4 % patients were in group 1, 11.4 % in group 2 and 17.4 % in most unfavourable group 3. In 232/350 patients (66.3 %) the result of FISH (»fluorescent in situ hibridisaton«)

cytogenetics were performed and further evaluated in 213/232 patients. 60/213 (28.2 %) patients had no FISH detected abnormalities. In others, most frequent were del(13), amp(15q), amp(1q), del(17p), t(4;14), del (6q), ... (47.9 %, 44.7 %, 33.3 %, 10.4 %, 9.4 %, 9.1 %). In most patients chromosomal rearrangements were complex and not isolated ones. Among the latter, the most frequent was del(13) in 61/213 patients (28.6 %). 209/350 (59.7 %) patients received a combination of bortezomib and dexamethasone (VD) as first induction treatment, followed by VAD scheme (vincristine, adriamycin, dexamethasone) in 17.1 % and TD (thalidomide dexamethasone), AP (melphalan, methylprednisolone) and VMP (bortezomib, melphalan, methylprednisolone) in 6.3 %, 5.4 % and 4.6 %. With all treatment regimens we achieved a complete remission (CR) of MM in 7.4 % of patients, very good partial response (VGPR) in 16.3 % of patients, partial response (PR) in 42.3 %, but in 18.6 % of patients MM parameters remained stable (SD) or even progressed in 7.1 % of patients (PD). After the induction treatment, 125/350 patients (35.7 %) proceeded to treatment with autologous HSCT and 1/350 (0.3 %) with allogeneic HSCT. 126/350 (36 %) patients relapsed after induction, HSCT-treated patients included. In the context of reinduction treatment, most frequently VD, followed by RD (lenalidomide, dexamethasone), AP and TD were used. 27/350 patients (7.7 %) were at that point treated with tandem autologous HSCT and 6/350 (1.7 %) with allogeneic HSCT.

104/350 patients died. Average survival for the whole group was 31.6 months and median survival 46.1 months. Survival is statistically longer ($p < 0.0001$) in patients who had ISS score 1, achieved CR or VGPR after induction and were treated with autologous HSCT.

Conclusions: The incidence of MM and treatment-related results of MM in Slovenia are expected and comparable with similar data from Western countries. It is important to note that most important contributors are the availability of newer drugs (bortezomib, lenalidomide, thalidomide) in Slovenia and treatment with autologous HSCT.



Slika 1: Nabor DNA-sond za preiskavo FISH (fluorescentna hibridizacija *in situ*), ki jih uporabljamo pri določanju citogenetskih preureditev pri DP.

Uvod

Diseminirani plazmocitom (DP) je ena najbolj pogostih limfoproliferativnih bolezni v razvitem svetu. Okvirno zajema 1 % vseh rakavih bolezni in 13 % vseh rakavih krvnih bolezni.¹ Označuje ga klonski razrast rakavih plazmatk v kostnem mozgu, monoklonalna beljakovina v serumu ali urinu, spremembe v krvni sliki in poškodbe tarčnih organskih sistemov. V zahodnih državah je letna incidenca bolezni 5,6/100.000 prebivalcev, povprečna starost ob diagnosticiranju pa 70 let.² 37 % bolnikov je mlajših ob 65 let, 26 % v starosti 65–74 let in 37 % starejših od 75 let.^{2,3} V luči zdravljenja z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) in novimi zdravili v zadnjih letih beležimo vse boljše rezultate zdravljenja, ki

pomenijo tudi daljše preživetje zdravljenih bolnikov.^{4,5} V Sloveniji nimamo zbranih in obdelanih podatkov za bolnike, ki so zboleli in se zdravijo v Sloveniji. Pregledali smo podatke vseh bolnikov z DP, ki se zdravijo v ljubljanski regiji, vseh bolnikov v Sloveniji, ki so bili zdravljeni z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC), dodali pa smo tudi bolnike iz vse Slovenije, ki smo jim na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) UKC Ljubljana izdali bortezomib, zdravilo pa so nato v obliki intravenskega vbrizgavanja prejeli v področnih slovenskih bolnišnicah.

Stadij 1: mikroglobulin $\beta 2 < 3,5$ mg/L in albumin ≥ 35 g/L.

Stadij 2: vse, kar ne sodi v stadij 1 oziroma stadij 2.

Stadij 3: mikroglobulin $\beta 2 < 5,5$ mg/L.

Slika 2: Napovednik ISS (mednarodni prognostični indeks) poteka bolezni.

Metode

V retrospektivno analizo smo vključili bolnike z diseminirano obliko bolezni, izključili pa bolnike s solitarno, tlečo oz. indolentno obliko bolezni in bolnike z monoklonsko imunoglobulinemijo neodrejenega pomena (MINP). Podatke o bolnikih smo pridobili iz bolnišničnega programa Hipokrat (List d.o.o.) in jih v nadaljevanju zbirali in obdelali s pomočjo računalniškega programa Excel. Analizo preživetja smo opravili s programom SPSS 16.o. Podatke smo zbrali za obdobje od 01.01.2008 do 31.12.2011. Spremljali smo starost in starostne razrede bolnikov, spol, njihovo porazdelitev po slovenskih regijah (tako smo izračunali incidenco za ljubljansko pokrajino), podvrsto DP in citogenetske značilnosti oziroma nepravilnosti. Do leta 2008 smo s

Slika 3: Vrste indukcijskega zdravljenja diseminiranega plazmocitoma.

1. **VD:** bortezomib, deksametazon.
2. **VAD:** vinkristin, adriamicin, deksametazon.
3. **TD:** talidomid, deksametazon.
4. **VTD:** bortezomib, talidomid, deksametazon.
5. **RD:** lenalidomid, deksametazon.
6. **AP:** melfalan, prednizolon.
7. **VMP:** bortezomib, melfalan, prednizolon.
8. **RMP:** lenalidomid, melfalan, prednizolon.
9. **D:** deksametazon.
10. **A:** melfalan.
11. **MPT:** melfalan, prednizolon, talidomid.
12. ni zdravljen.
13. **CK:** ciklofosfamid, kortikosteroidi.

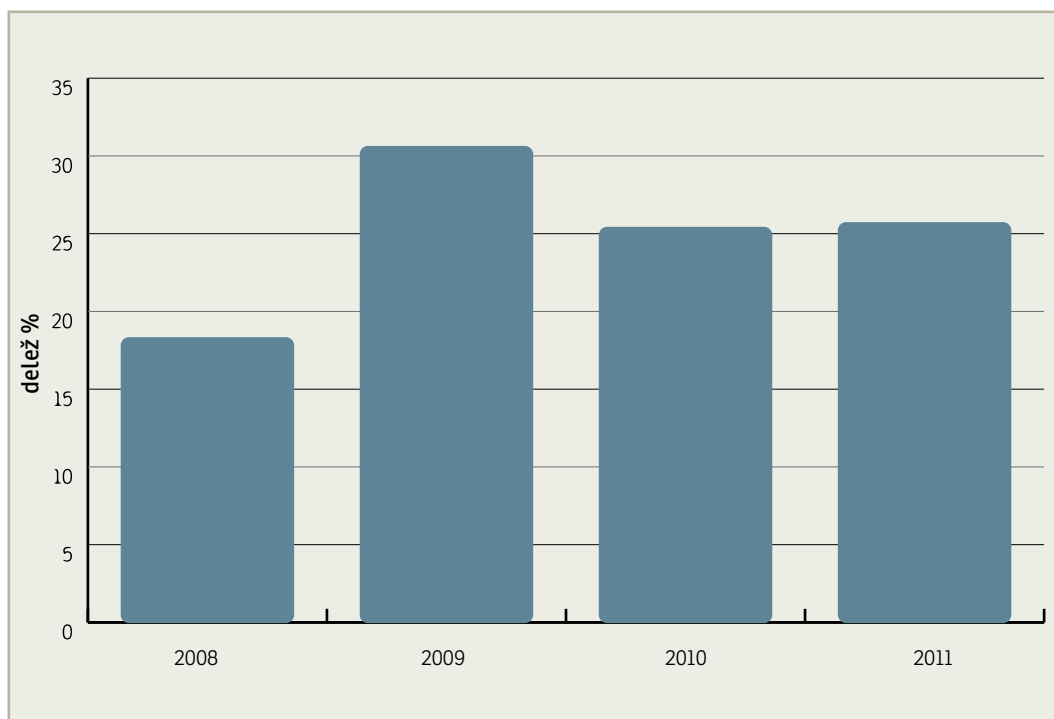
fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH) določali le prisotnost najpogostejše preureditve del.¹³ Odtlej pa smo uporabljali nabor DNA-sond, s katerim smo dodatno določali še prisotnost delecije gena *TP53* na kratkem kraku kromosoma 17 (17p13) ter preureditve gena *IGH* na kromosomu 14 (14q32). Od začetka leta 2010 dalje rutinsko uporabljamo razširjeni nabor DNA-sond, s katerim dodatno ugotavljamo še spremembe na kromosomih 1, 6 in 15 (del(1p), amp(1q), del(6q), amp(15q)) (Slika 1). Če je bilo mogoče, smo bolnike razvrstili v napovedne skupine poteka bolezni (napovednik ISS) 1, 2, 3 (Slika 2).

V nadaljevanju smo beležili vrsto indukcijskega zdravljenja (Slika 3) in odzivnost nanj, v nadaljevanju pa delež opravljenih avtolognih in alogeničnih PKMC in čas do ponovitve bolezni. Beležili smo vrsto in odziv na reindukcijsko zdravljenje drugega, tretjega in četrtega reda, v kolikor je prišlo do ponovitve bolezni. Na vsaki stopnji zdravljenja smo spremljali število bolnikov, ki so zdravljenje nadaljevali z avtologno ali alogenično PKMC. Izračunali smo preživetje vseh zdravljenih bolnikov in tudi posameznih podskupin in upoštevali napovednik ISS poteka bolezni, odziv na prvo indukcijsko zdravljenje in podskupine bolnikov, zdravljenih s PKMC.

Rezultati

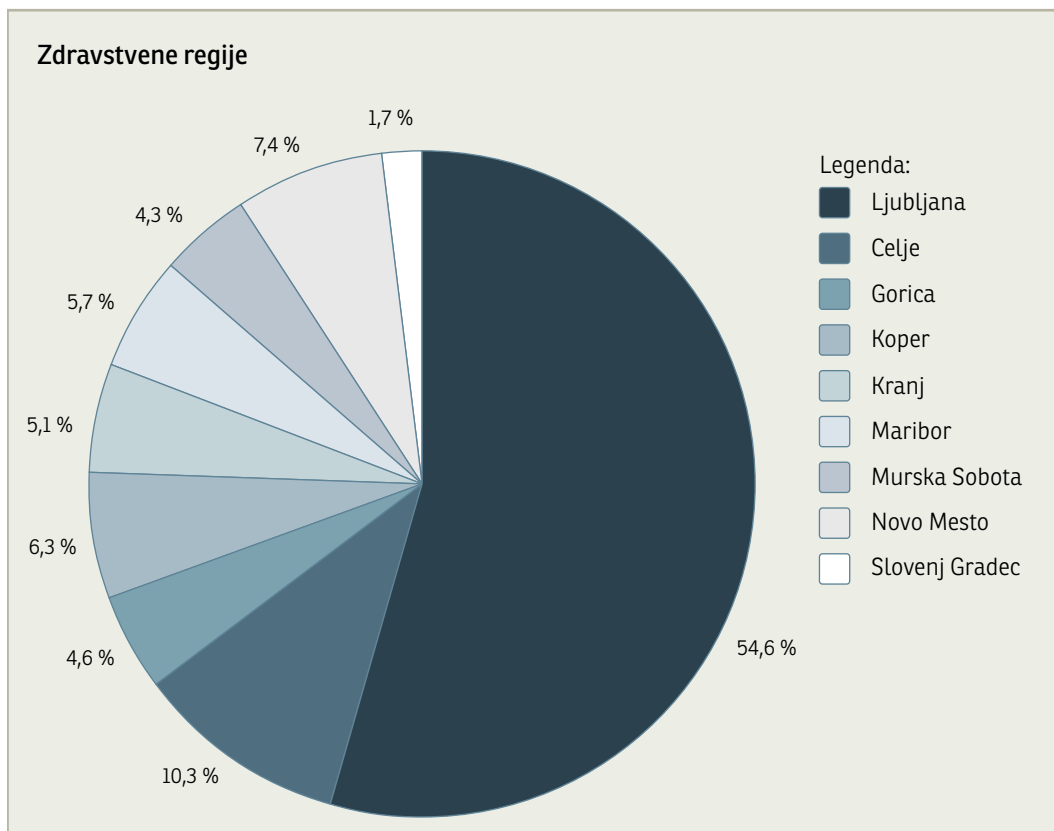
V obdobju od 01.01.2008 do 31.12.2011 se je na KOH z diagnozo DP zdravilo 350 bolnikov, 188 moških (53,7 %) in 162 žensk (46,3 %), katerih povprečna starost je znašala 69,0 let. 171/350 (49 %) bolnikov je bilo mlajših od 70 let (povprečna starost 59,0 let), 179/350 bolnikov (51 %) pa starejših od 70 let (povprečna starost 79,5 let). Število zdravljenih bolnikov v posameznem letu prikazuje Slika 4. 191/350 (54,6 %) bolnikov jih je bilo iz ljubljanske pokrajine. Incidenca DP za ljubljansko regijo tako znaša 75 novih bolnikov/leto/1.000.000 prebivalcev oziroma 93 novih bolnikov/leto/1.000.000 prebivalcev, ki so starejši od 20 let. Ker v ljubljanski regiji spremljajo še vse hematološke bolnike iz kranjske in koprške regije, smo skupaj v teh treh slovenskih regijah spremljali 231/350 (66,0 %) bolnikov z DP (Slika 5). Skupna in-

Slika 4: Delež bolnikov z diseminiranim plazmocitomu v klinični raziskavi po posameznih obravnavanih letih.



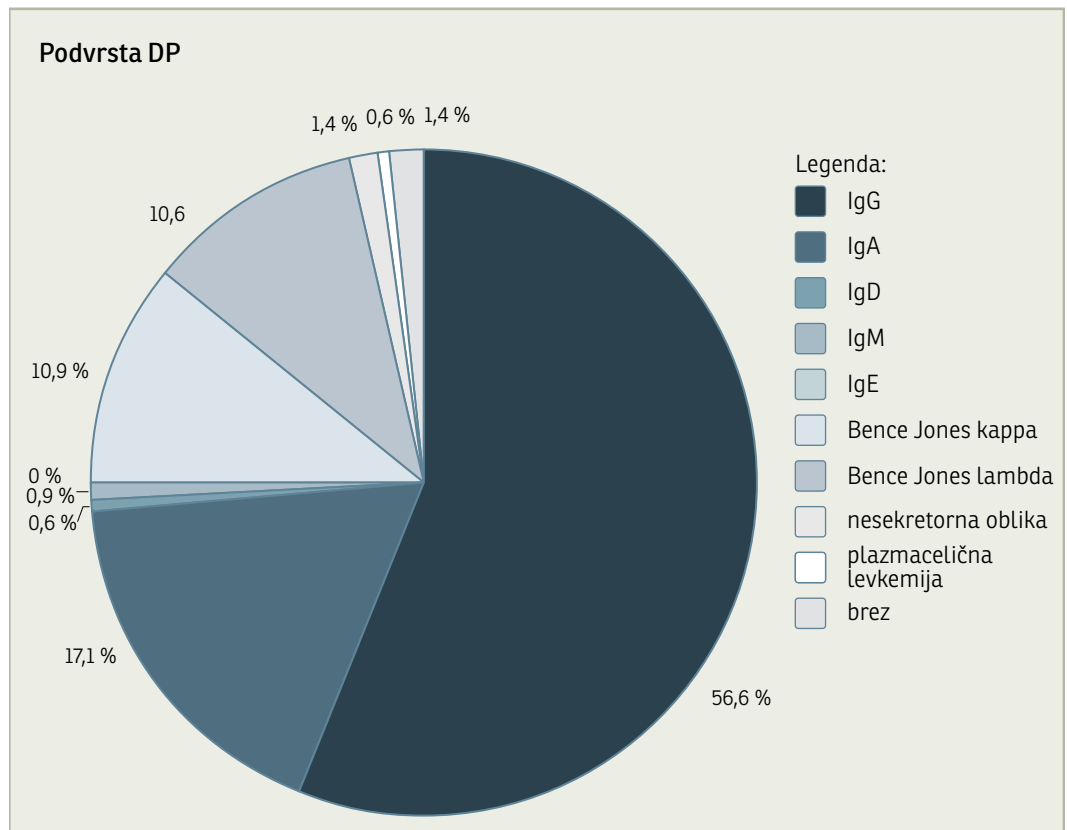
cidenca bolezni tako za omenjene tri regije znaša 58 novih bolnikov/leto/1.000.000 prebivalcev (22 novih bolnikov/leto/1.000.000 prebivalcev za Kranj in 37 novih bolnikov/leto/1.000.000 prebivalcev za Koper). Naj-

pogosteje, v 56,9 % je šlo za DP IgG, sledi pa v 21,2 % DP podvrste Bence Jones in 18,9 % DP podvrste IgA (Slika 6). V 1,4 % primerov je šlo za nesekretorno obliko DP. Napovednik ISS poteka bolezni smo lahko vredno-



Slika 5: Bolniki z diseminiranim plazmocitomom po zdravstvenih regijah v Sloveniji.
 Legenda: 1. Ljubljana, 2. Celje, 3. Gorica, 4. Koper, 5. Kranj, 6. Maribor, 7. Murska Sobota, 8. Novo Mesto, 9. Slovenj Gradec.

Slika 6: Podvrsta diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih. *Legenda:* 1. IgG, 2. IgA, 3. IgD, 4. IgM, 5. IgE, 6. Bence Jones kappa, 7. Bence Jones lambda, 8. neseekretorna oblika, 9. plazmacelična levkemija.



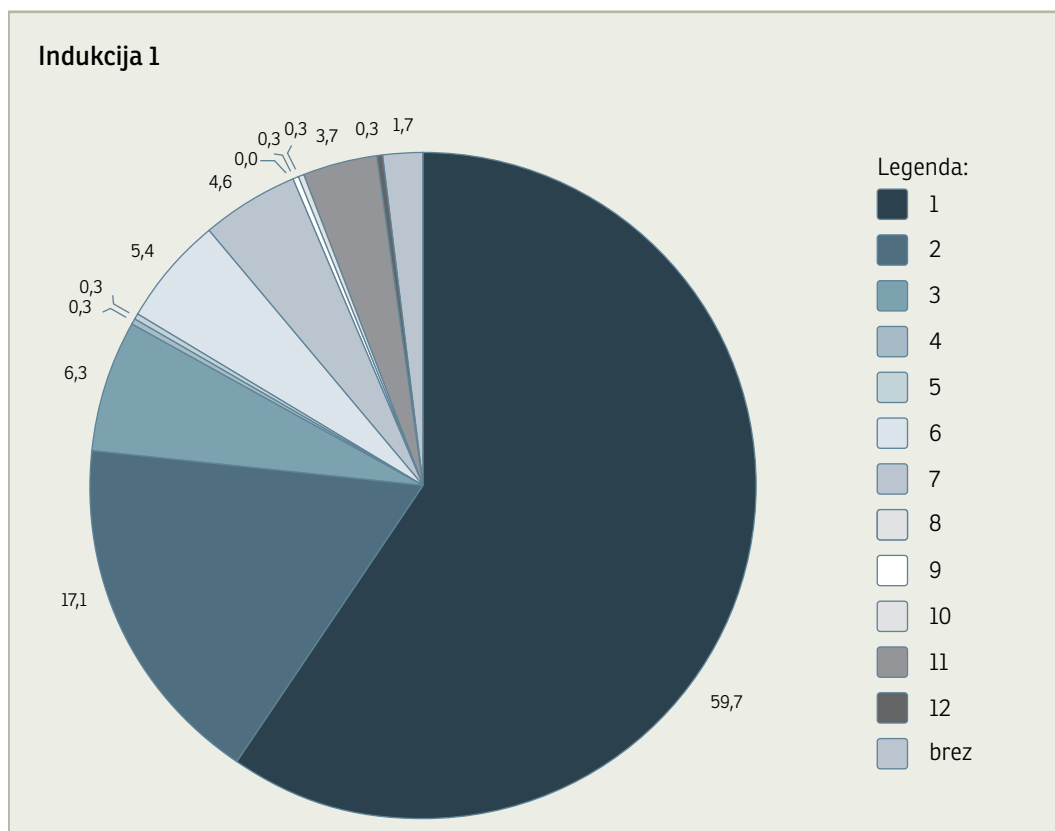
tili le pri 134/350 bolnikov (38,2 %). 9,4 % bolnikov sodi v ISS napovedno skupino 1, 11,4 % v skupino 2 in največ, 17,4 % v skupino 3. Omeniti moramo, da 78/231 (33,8 %) bolnikov, ki jih vodimo v Ljubljani, ni imelo opravljenega napovednika ISS ob odkritju bolezni.

232/350 bolnikov (66,3 %) bolnikov je imelo opravljeno preiskavo FISH. Po izključitvi neustreznih vzorcev (brez infiltracije s plazmocitomskimi celicami) smo rezultate lahko vrednotili pri 213/232 (91,8 %) bolnikov. Razširjeni nabor DNA-sond smo uporabili pri 132 bolnikih (Slika 1). Pri 60/213 (28,2 %) bolnikov s preiskavo FISH nismo zasledili citogenetskih nepravilnosti. Najpogostejša kromosomska nepravilnost je del(13) (47,9 %), ki ji sledijo amp(15q), amp(1q) ter del(17p) (44,7 %, 33,3 %, 10,4 %). Ostale ponavljajoče preureditve smo našli pri manj kot desetini bolnikov. Kot izolirano preureditev smo del(13) našli pri 60/213 bolnikov (28,2 %), medtem ko se preostale preureditve le redko pojavljajo izolirano (Slika 7). Na osnovi napovednega pomena ugotovljenih preureditev smo bolnike razvrstili v 4 skupine (Tabela 1).⁶ Pri 71/213 (33,3 %) bolnikov

smo opravili tudi standardno citogenetsko preiskavo, ki pri 5,5 % ni uspela zaradi odsotnosti metafaz. Pri 40/71 (56 %) bolnikov smo našli normalen kariotip. 20 preurejenih kariotipov smo lahko napovedno opredelili. Pri 6/22 (27,2 %) bolnikov brez ugotovljenih sprememb in pri 3/13 (23 %) bolnikov z izolirano del(13) je kariotip omogočil opredelitev napovednega pomena (Tabela 1). Pri enem bolniku, ki smo ga na osnovi preiskave FISH umestili med napovedno ugodne, je kariotipizacija pokazala kompleksne preureditve, zato je bil napovedni pomen spremenjen.

Pri 209/350 (59,7 %) bolnikov je prvo indukcijsko zdravljenje DP vključevalo kombinacijo bortezomiba in deksametazona (VD). Sledi shema VAD (vinkristin, farmarubicin, deksametazon) v 17,1 % in sheme TD (talidomid, deksametazon), AP (melfalan, metilprednizolon) in VMP (bortezomib, melfalan, metilprednizolon) v 6,3 %, 5,4 % in 4,6 % (Slika 7). Celokupno smo z vsemi načini indukcijskega zdravljenja dosegli popolno remisijo (CR) DP pri 7,4 % bolnikov, zelo dober delni odgovor (VGPR) pri 16,3 % bolnikov, delni odgovor (PR) pri 42,3 %. Pri 18,6 % bolnikov je bolezen ostala stabilna

Slika 7: Izbira prvega indukcijskega zdravljenja pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom.
 Legenda: 1. VD: bortezomib, deksametazon, 2. VAD: vinkristin, farmarubicin, deksametazon, 3. TD: talidomid, deksametazon, 4. VTD: bortezomib, talidomid, deksametazon, 5. RD: lenalidomid, deksametazon, 6. AP: melfalan, prednizolon, 7. VMP: bortezomib, melfalan, prednizolon, 8. RMP: lenalidomid, melfalan, prednizolon, 9. D: deksametazon, 10. A: melfalan, 11. MPT: melfalan, prednizolon, talidomid, 12. CK: ciklofosamid, kortikosteroidi, brez: ni zdravljen.



(SD), pri 7,1 % bolnikov pa je kljub začetemu indukcijskemu zdravljenju napredovala (PD) (Slika 8). Po indukcijskem zdravljenju je 125/350 bolnikov (35,7 %) nadaljevalo zdravljenje z avtologno PKMC, 1/350 (0,3 %) pa z alogenično PKMC.

Pri 126/350 bolnikov (36 %) je po indukcijskem zdravljenju, pri nekaterih bolnikih vključujoč PKMC, prišlo do ponovitve bolezni. V sklopu reindukcijskega zdravljenja smo se najpogosteje odločili za shemo VD (42,8 %), sledijo pa RD (lenalidomid, deksametazon) (19,1 %), AP (melfalan, prednizolon) (11,1 %) in TD (talidomid, deksametazon) (7,1 %). 27/350 bolnikov (7,7 %) smo zdravili s praviloma tandemsko avtologno PKMC, 6/350 (1,7 %) pa z alogenično PKMC. Pri 56/350 bolnikov (16 %) je v opazovanem štiriletnem obdobju prišlo do druge ponovitve bolezni, zato so potrebovali drugo reindukcijsko zdravljenje. V sklopu slednjega smo se najpogosteje odločili za shemi VD in RD. 7/350 bolnikov (2,0 %) smo zdravili s tretjo avtologno PKMC. Pri 18/350 (5,1 %) in 5/350 (1,4 %) bolnikov je prišlo tudi do tretje in četrte ponovitve bolezni.

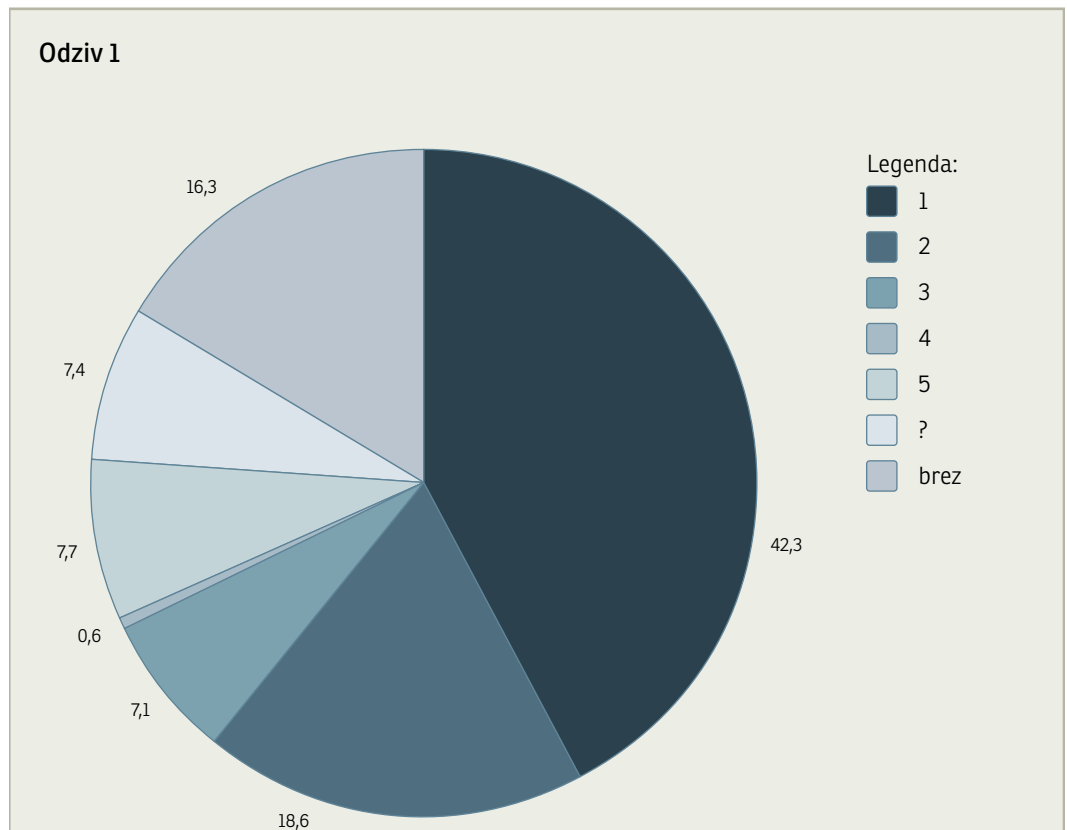
104/350 (30,2 %) bolnikov je v opazovanem obdobju umrlo. Povprečno preživetje celotne skupine bolnikov je bilo 31,6 meseca, ocenjena mediana vrednost preživetja pa 46,1 meseca (Slika 9.). Na preživetje statistično močno značilno ($p < 0,0001$) vplivajo in ga podaljšajo ISS napovedna skupina 1, dosežena CR, VGPR in PR po prvem indukcijskem zdravljenju in zdravljenje z avtologno PKMC (Slika 9, 10, 11, 12).

Za napovedni razred ISS 1 je ocenjeno štiriletno preživetje 45,6 meseca in mediana preživetja ni dosežena, za razred 2 je preživetje 31,5 mesecev, mediana pa 30,6 meseca in za razred 3 preživetje 26,7 meseca in mediana 29,8 meseca. Razlike v preživetju so med napovednimi razredi bolnikov statistično značilne ($p < 0,0001$) (Slika 10).

Pri skupini bolnikov, ki so po indukcijskem zdravljenju dosegli CR, je štiriletno preživetje v opazovanem štiriletnem obdobju 39,9 meseca, mediana preživetja ni dosežena, v skupini z doseženim VGPR je preživetje 39 mesecev in mediana 46,1 meseca, v skupini z CR je preživetje 34,8 meseca in mediana ni dosežena, v skupini s SD preživetje 27,6 meseca ter mediana 29,8 meseca in v

Slika 8: Odziv na prvo indukcijsko zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

Legenda: 1. CR: kompletna remisija, 2.VGPR: zelo dober delni odgovor, 3. PR: delni odgovor, 4. SD: stabilna bolezen, 5. PD: napredujoča bolezen, 6.?: ni podatka, 7. brez: zdravljenje še ni zaključeno.



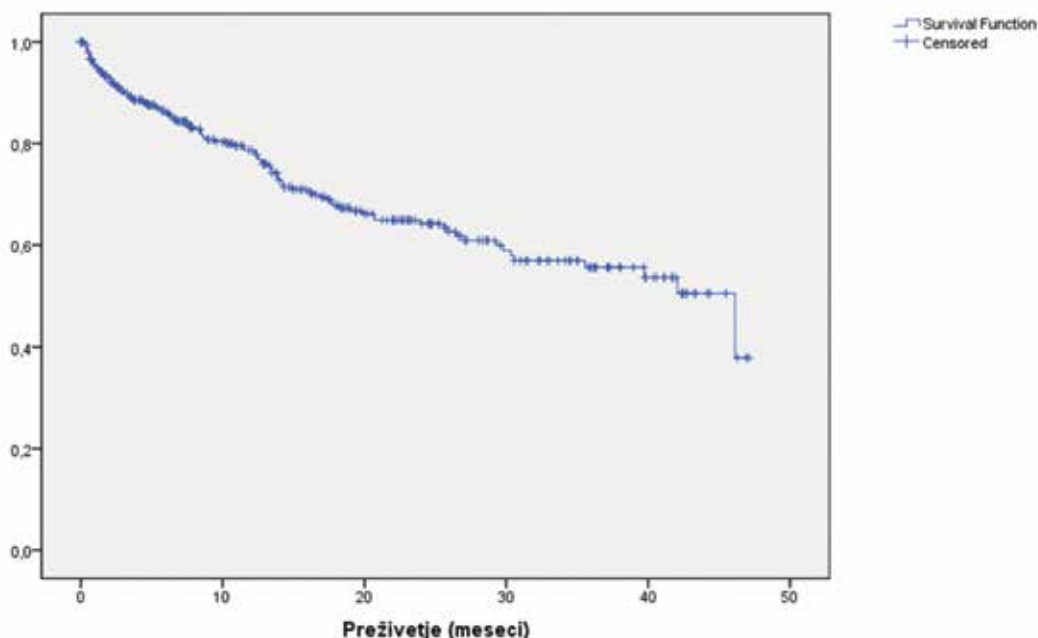
skupini z PD preživetje bolnikov 21,5 meseca in izračunana mediana 16,9 meseca. Razlike v preživetju so med omenjenimi skupinami bolnikov statistično značilne ($p < 0,0001$) (Slika 11). Bolniki, zdravljeni z avtologno PKMC v povprečju živijo 43,9 meseca, mediane preživetja pa niso dosegli. Bolniki, ki niso zdravljeni z avtologno PKMC v povprečju živijo le 23, 5 meseca, mediana njihovega preživetja pa je 19,0 meseca. Razlika v preživetju je močno v prid bolnikom, ki so bili zdravljeni z avtologno PKMC in je statistično močno značilna ($p < 0,0001$) (Slika 12.)

Razpravljanje

DP označuje klonska proliferacija rakavega klona plazmatk v kostnem mozgu, monoklonalna beljakovina v krvi in/ali urinu in posledična okvara organov. Na osnovi podatkov o incidenci DP v ljubljanski zdravstveni regiji, ki znaša 75/1.000.000 prebivalcev, lahko posredno sklepamo o incidenci DP v Sloveniji. Za ljubljansko regijo je incidenca večja kot incidenca DP v razvitem zahodnem svetu.^{1,2,7} Ljubljanski regiji lahko v slovenskih okoliščinah prištejemo

še področji Kranja in Kopa. V omenjenih dveh regijah namreč ni področne hematološke službe in zato se vsi bolniki z DP zdravijo v Ljubljani. Skupna incidenca DP v omenjenih treh regijah je tako 58/1.000.000 prebivalcev (za Kranj 22/1.000.000 in Koper 37/1.000.000 prebivalcev). Na žalost iz naših zbranih podatkov ni moč podati incidence za celo Slovenijo, saj na KOH UKC Ljubljana evidentiramo samo bolnike z DP, ki jih zdravimo z avtologno PKMC, in bolnike, ki se zdravijo z bortezumibom (slednji, z izjemo mariborske zdravstvene regije, dobijo zdravilo v Ljubljani). Veliko incidenco DP v ljubljanski pokrajini si razlagamo z odlično zdravstveno oskrbo na primarni, sekundarni in terciarni ravni in z najlažjim oziroma najhitrejšim dostopom do hematologa v Sloveniji. V zadnjih letih obstajajo pri nas številne nove publikacije, potekajo pa tudi strokovna srečanja, ki obravnavajo bolezen in njene klinične znake. Zato lahko zdravnik pogosto že kmalu po začetku težav upošteva verjetnost, da gre za krvno bolezen, v sklopu diferencialne diagnoze tako klinično, laboratorijsko in nenazadnje radiološko. V

Slika 9: Preživetje vseh bolnikov z diseminiranim plazmocitomom v obdobju 2008–2011.

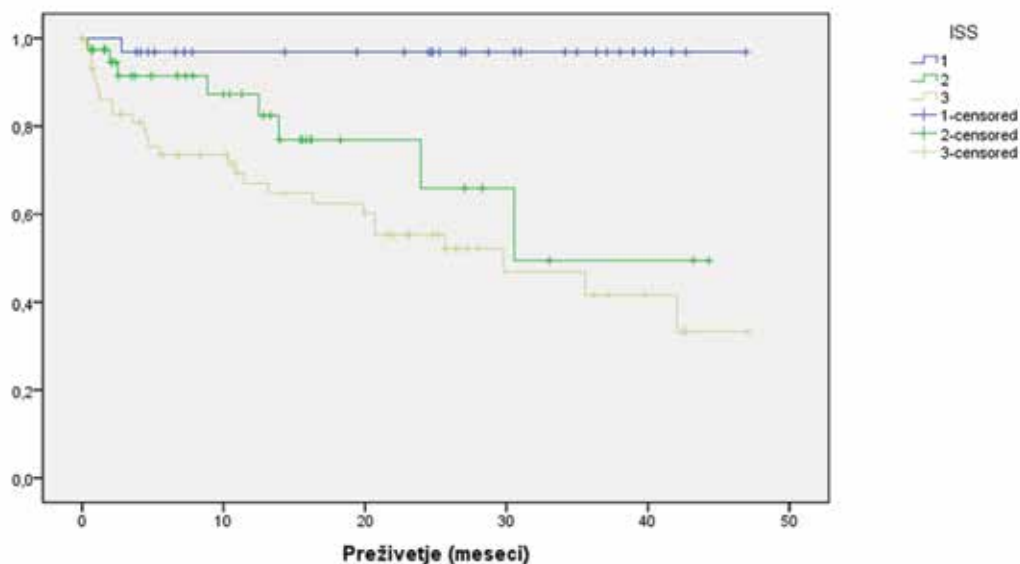


regijah Kranj in Koper majhno incidenco bolezni razlagamo z odsotnostjo stalne hematološke službe.

Bolezen je nekoliko pogostejša pri moških, povprečna starost bolnikov pa je v mejah pričakovanega.^{7,8} Ker smo na KOH zajeli vse bolnike v Sloveniji, ki so bili zdravljeni z avtologno PKMC (in zato mlajši, saj je zdravljenje s PKMC vezano za bolnikovo starost), lahko zaključimo da je dejanska starost bolnikov z DP ob diagnozi še kakšno leto večja kot je navedena. Najpogostejša

podvrsta bolezni je bila skladno s podatki iz literature vrste IgG, sledita pa vrsti Bence Jones in IgA.^{7,8} Opozoriti velja na nesekretorno obliko DP, kjer pri bolniku ni moč najti v serumu ali urinu monoklonalnih beljakovin. Zato bolezen potrdimo samo s citološko ali histološko preiskavo kostnega mozga ali prizadetega organa. V literaturi se delež te podvrste DP giblje okoli 1 %, s čimer so skladni tudi naši podatki (9, 10). Eden ključnih napovednih dejavnikov preživetja pri DP je napovednik ISS, za katerega potrebujemo

Slika 10: Preživetje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, upošteva mednarodni prognostični indeks (ISS).
Legenda: 1.: ISS 1; 2.: ISS 2; 3.: ISS 3.



zgolj vrednost albuminov in mikroglobulina β_2 v serumu.¹¹ Močno narobe je, da so napovednik ISS v Sloveniji določili le pri dobri tretjini vseh analiziranih bolnikov. Tudi v Ljubljani nismo pomembno uspešnejši, saj je imelo napovednik določenih 66,2 % pregledanih bolnikov, morali pa bi ga določiti prav vsakemu ob ugotovitvi bolezni.

Ko se odločamo, katerega od številnih genetskih označevalcev bi določali pri DP, kot minimalni panel FISH priporočajo $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$ ter $del(17)(p13)$ (Slika 1).¹² Te preureditve v našem laboratoriju rutinsko določamo že od leta 2008, medtem ko smo pred tem določali le $del(13)/-13$, ki je v obdobju pred zdravljenjem z bortezomibom veljala za napovedno neugodno.³ Razširjeni paneli FISH naj bi vključevali tudi preureditve kromosoma 1 in dodatne sonde za potrditev hiperdiploidnosti. Takšen panel smo v rutinsko diagnosticiranje uvedli leta 2010, potem ko smo z lastno raziskavo potrdili, da je tako pogostost teh preureditev kot njihovo sopojavljanje tudi pri slovenskih bolnikih primerljivo z objavami v literaturi.¹³ Tudi naša tokratna analiza potrjuje, da je pogostost posameznih ponavljajočih se citogenetskih preureditev pri slovenskih

bolnikih v skladu z navedbami v literaturi (Slika 13).¹⁴ Izstopa le $t(11;14)(q13;q32)$, ki naj bi se pojavljala kar pri 15 % bolnikov, pri nas pa smo jo zasledili pri manj kot 3 % bolnikov. Delno gre tako majhen delež pripisati prezrtju te translokacije v obdobju, ko smo $t(4;14)$ in $t(14;16)$ iskali tarčno in $t(11;14)$ nismo potrjevali. Zdaj diagnosticiranje poteka stopenjsko in šele ob ugotovitvi prisotnosti preureditve gena *IGH* tudi tarčno potrjujemo specifično translokacijo.

Napovedni pomen citogenetskih preureditev se je z zdravljenjem z bortezomibom do neke mere spremenil. Slednji namreč ugodno vpliva na nekatere prej poznane neugodne značilnosti. Z raziskavami genskega izražanja nekateri kar 85 % bolnikov z DP uvrščajo med napovedno ugodne podvrste.¹⁵ Ker tovrstne raziskave izvajajo predvsem v raziskovalne namene, se v Sloveniji držimo trenutno uveljavljenih razvrstitev. Tako literatura uvršča $t(11;14)$ ter hiperdiploidni kariotip med napovedno ugodne, medtem ko prisotnost $t(4;14)$, $t(14;16)$, $del(17)(p13)$ ter hipodiploidni kariotip veljajo za klinično neugodne napovedne spremembe.⁶ Neugodni napovedni pomen pripisujejo tudi spremembam kromosoma

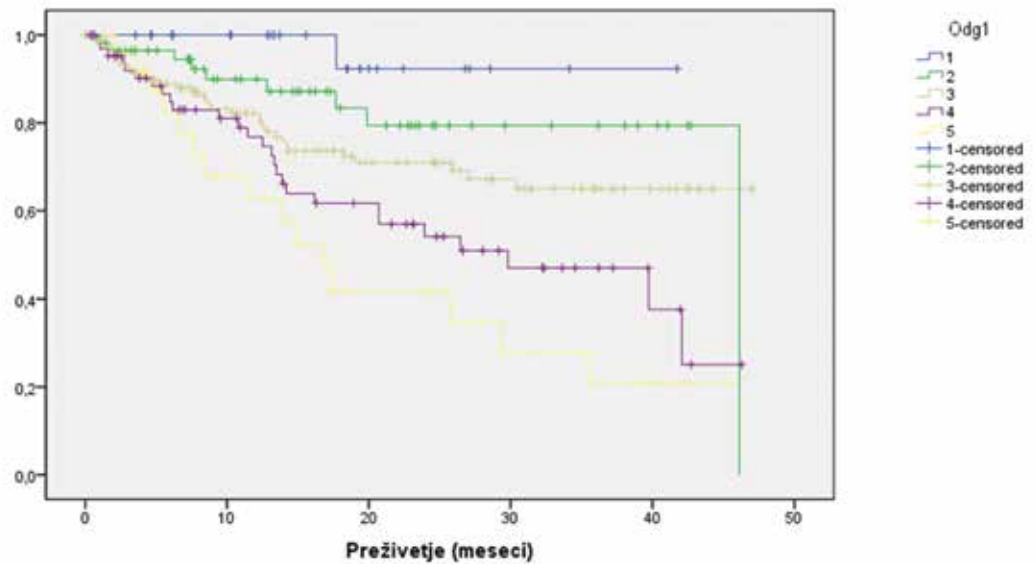
Tabela 1: Porazdelitev bolnikov po napovednem pomenu glede na ugotovljene citogenetske preureditve.

	FISH		Standardna kariotipizacija		
	preureditev	število bolnikov (%)	napovedni pomen	število bolnikov (%)	spremenjeni napovedni pomen
Skupaj		213		71	
Skupina 1	brez sprememb	60 (28,2 %)	vmesni	22 (36,7 %)	ugodni: 1 neugodni: 6
Skupina 2	izolirana $del(13)/-13$	43 (20,2 %)	vmesni	13 (30,2 %)	ugodni: 2 neugodni: 2
Skupina 3	$t(11;14)(q13;q32)$ (hiperdiploidni $amp(15q)^{\#}$)	41 (19,2 %)	ugodni	9 (22,0 %)	neugodni: 1
Skupina 4	$del(17)(p13)$ $t(4;14)(p16;q32)$ $t(14;16)(q32;q23)$ $del(1p)^*$ $amp(1q)^*$ $del(6q)^*$	69 (32,4 %)	neugodni	27 (39,1 %)	/

* izvedeno z razširjenim naborom sond; 132 bolnikov.

Tudi v kombinaciji z $del(13)$.

Slika 11: Preživetje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, upoštevaje odziv na prvo indukcijsko zdravljenje. *Legenda:* 1.: CR (kompletna remisija); 2.: VGPR (zelo dober delni odgovor); 3.: PR (delni odgovor); 4.: SD (stabilna bolezen); 5.: PD (napredujoča bolezen)



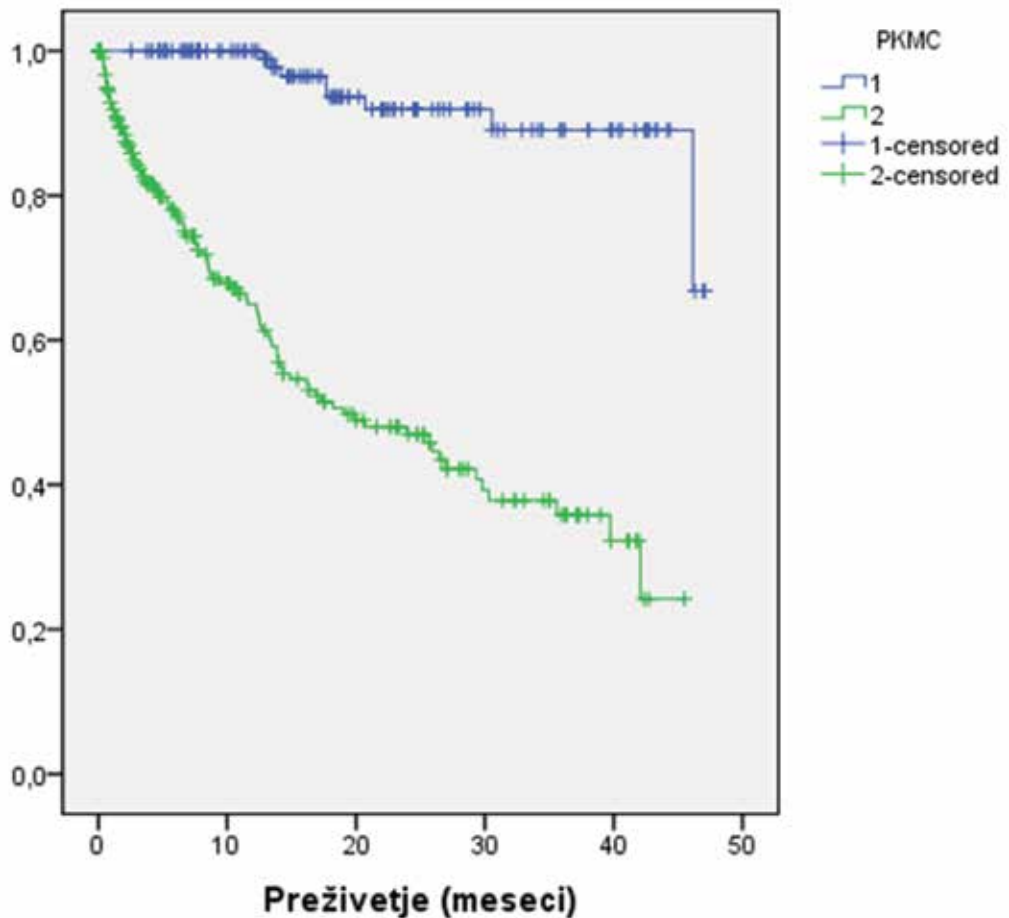
1. Upoštevaje navedena izhodišča lahko na osnovi preiskave FISH bolnike razdelimo v 4 skupine (Tabela 1). Pri skoraj polovici bolnikov (48,4 %) je bila FISH analiza nepovedna, saj nepravilnosti nismo našli ali pa smo našli izolirano del(13)/-13. 19,2 % bolnikov sodi med napovedno ugodne, slaba tretjina bolnikov (32,4 %) pa med napovedno neugodne oblike bolezn. Zaradi prekratkega opazovalnega časa razlika v preživetju med skupinami ni statistično značilna. Kariotipizacijo smo opavili pri tretjini bolnikov in enakomerno po posameznih napovednih skupinah glede na preureditve, ugotovljene s preiskavo FISH (Tabela 1). Pri 7/22 bolnikov, pri katerih nismo našli preureditev FISH, in pri 4/13 bolnikov z izolirano del(13), smo šele s standardno citogenetsko preiskavo opredelili napovedni pomen DP. Pri DP sicer dosegamo dobro uspešnost kariotipizacije (94,5 %), saj moramo upoštevati, da v primeru majhne infiltracije s plazmatkami ocenjujemo druge krvne celice v kostnem mozgu. Zato je normalni kariotip v omenjenih primerih lahko zavajajoč. Prej moramo torej oceniti delež infiltracije kostnega mozga s plazmatkami, če je ta manjši od 10 %, kariotipizacije ne naredimo.

Napovedni pomen posamezne citogenetske preureditve je enak ob diagnozi in ob relapsu DP.⁶ Priporočajo, da preureditve gena *IGH* (14q32), ki jih ob hiperdiploidnem kariotipu uvrščamo med primarne genet-

ske spremembe, določamo zgolj enkrat. Za sekundarne genetske preureditve (del(13), del(17)(p13), spremembe kromosoma 1), ki so povezane z napredovanjem bolezn, je ob napredovanju bolezn preiskavo smiselno ponoviti, tudi če nepravilnosti ob diagnozi DP nismo našli.^{6,12} Vloga standardne citogenetske preiskave pri DP je manj izpostavljena kot napovedni pomen posameznih kromosomskih preureditev, ki jih določamo s tarčno preiskavo FISH. Delno je razlog majhna proliferacijska aktivnost plazmocitovskih celic in njihova neenakomerna infiltracija v kostnem mozgu. Kljub temu so izsledki kariotipizacije pomembna dodatna napovedna informacija o poteku DP. Zato menimo da je prav, da pri bolnikih, pri katerih s preiskavo FISH ne potrdimo citogenetskih preureditev (tako pri novoodkritih kot pri že zdravljenih), opravimo tudi standardno citogenetsko preiskavo. Naši podatki kažejo, da lahko približno tretjini bolnikov opredelimo napovedni pomen bolezn, pri preostalih bolnikih pa potrdimo, da je kariotip normalen.¹³

Izbiro prvega indukcijskega zdravljenja prikazujemo na Sliki 3. Najpogosteje v Sloveniji ob odkritju bolezn zdravimo s kombinacijo VD (bortezomib, deksametazon). Zdravimo tako mlajše bolnike, ki nadaljujejo z avtologno PKMC, kot tudi nekatere starejše, ki niso kandidati za zdravljenje z avtologno PKMC. Pri slednjih se pogosto

Slika 12: Preživetje bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, upošteva zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.
 Legenda: 1.: da, 2.: ne.

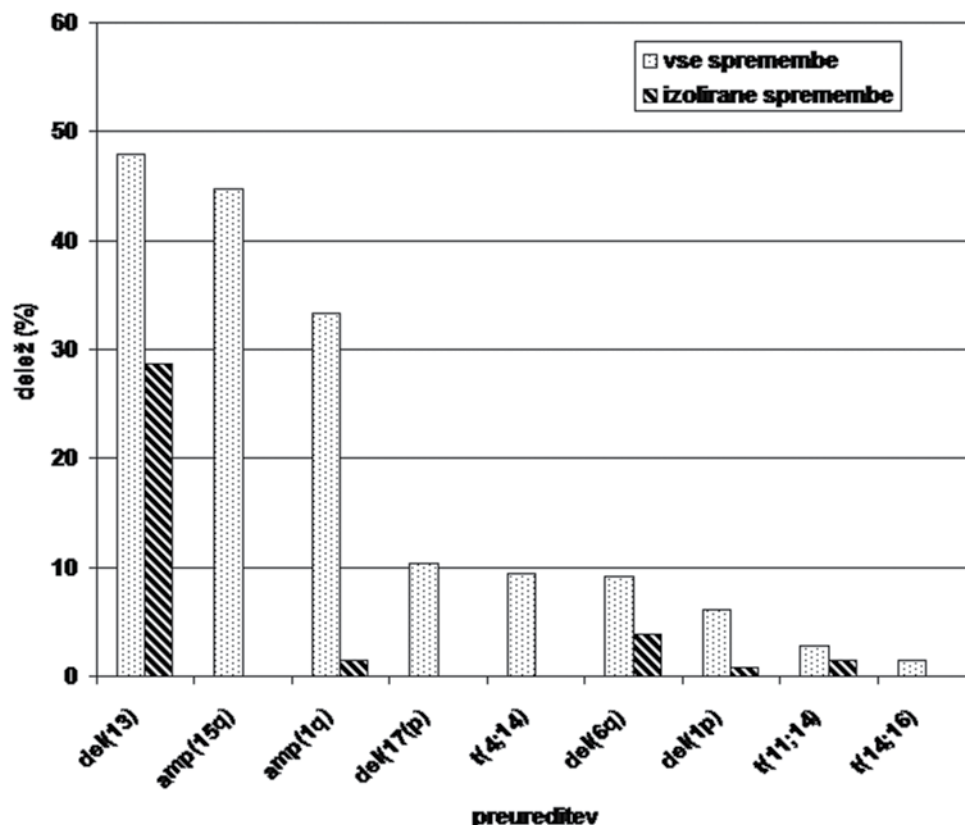


odločamo tudi za shemo VMP (bortezomib, melfalan, kortikosteroidi) ali pa upošteva starost bolnikov tudi za shemi VAD (vinkristin, farmarubicin, deksametazon) in AP (melfalan, prednizolon). Sorazmerno velik delež bolnikov, ki jih indukcijsko zdravimo s shemo VAD, lahko pripišemo zdravljenju v letu 2008. To je bilo obdobje, ko bortezomiba v Sloveniji še nismo vključili v indukcijsko zdravljenje prvega reda. Zdravilo so takrat dobili le bolniki z napredovalo ledvično odpovedjo ob ugotovitvi bolezni, za ostale pa smo kot izbiro indukcijskega zdravljenja uporabili shemo VAD.

Samo enega bolnika smo primarno zdravili z lenalidomidom, ki pa zaenkrat še nima uradno veljavne indikacije kot zdravilo prve izbire za zdravljenje DP. Poleg tega lahko neugodno vpliva na zbiranje krvotvornih matičnih celic (KMC) v sklopu zdravljenja z avtologno PKMC.¹⁶ Zato priporočajo, da bolnik prekine zdravljenje z lenalidomidom vsaj mesec dni pred zbiranjem KMC.¹⁷ Od-

ziv na prvo indukcijsko zdravljenje prikazujemo na Sliki 8. CR in VGPR smo kot želeni rezultat zdravljenja skupaj z vsemi načini indukcijskega zdravljenja dosegli pri 23,7 % bolnikov. Če k temu prištejemo tudi delež bolnikov, ki so dosegli vsaj PR, pa pri 66,0 % bolnikov. Pri 7,1 % bolnikov je bilo zdravljenje neučinkovito. Pri dobri tretjini bolnikov smo prvo indukcijsko zdravljenje nadaljevali z avtologno PKMC. Vse bolnike smo kondicionirali z mieloablativnim odmerkom melfalana, ki smo ga prilagodili očistku kreatinina. Pri podskupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z avtologno PKMC, smo CR in VGPR dosegli pri 64,0 % bolnikov, če pa jim dodamo še bolnike z PR, pa pri 96,0 %. Le pri 2,5 % bolnikov zdravljenje z avtologno PKMC ni vplivalo na izboljšanje DP ali vsaj stabiliziralo bolezenskih kazalnikov. Gledano v celoti so rezultati indukcijskega zdravljenja dobri in primerljivi z drugimi v literaturi.¹⁸⁻²⁰ Napredek je posledica novih zdravil (bortezomib, lenalidomid, talido-

Slika 13: Pogostost ponavljajočih se kromosomskih nepravilnosti, ki jih pri diseminiranem plazmocitomu določamo s preiskavo FISH (fluorescentno hibridizacijo in situ).



mid) in uveljavljenega zdravljenja z avtologno PKMC. Za slednjega velja poudariti, da se z leti povišuje tudi okvirna starostna meja za ta način zdravljenja. Koncem leta 2010 in predvsem v letu 2011 smo začeli tudi z vzdrževalnim zdravljenjem po avtologni PKMC. Vključili smo bolnike, pri katerih po zdravljenju nismo dosegli CR. V veliki večini bolniki prejema lenalidomid.^{2,21}

V primeru tako prvega kot tudi drugega reindukcijskega zdravljenja je bila izbira podobna kot pri indukcijskem zdravljenju, z izjemo zdravljenja z revlimidom (v kombinaciji z deksametazonom).^{16,22} Izbira zdravljenja je odvisna od trajanja remisije krvne bolezni in od zdravnikove presoje, ki mora vedno upoštevati tudi neželene učinke zdravljenja. Če je do ponovitve bolezni prišlo po letu ali dlje po zaključenem predhodnem zdravljenju, je smiselno poskusiti z zdravilom/kombinacijo zdravil, ki je bilo prej učinkovito. Če bolnik izbere zadostno število KMC, reindukcijskemu zdravljenju lahko sledi tandemska ali tretja avtologna PKMC, ki jo pogosto uporabimo tudi v Sloveniji in vedno upoštevamo že, ko zbiramo in shra-

njujemo KMC za avtologne PKMC. Bolnike s tretjo ali četrto ponovitvijo bolezni smo sorazmerno pogosto zdravili tudi z enkratnimi majhnimi mesečnimi intravenskimi odmerki melfalana ali pa s tabletami ciklofosfamida, v odmerku 50 ali 100 mg dnevno.

Celokupno preživetje bolnikov prikazuje Slika 9. Povprečje 31,6 meseca in mediana 46,1 meseca sta primerljiva s podatki iz literature.^{23,24} V krivuljo preživetja so zajeti vsi bolniki, tako mlajši, zdravljeni z avtologno PKMC, kot tudi starejši, pri katerih zdravljenje s PKMC ni bilo mogoče. Zato je za oceno preživetja zdravljenih bolnikov bolj povedna Slika 12, ki okvirno začrta starostno mejo 70 let. To je orientacijska kronološka starost, ko se odločamo za zdravljenje z avtologno PKMC. Pri končni odločitvi o zdravljenju upoštevamo stanje vitalnih organskih sistemov oziroma biološko starost bolnika. Najstarejši bolnik, ki smo ga zdravili z avtologno PKMC, je bil star 75 let. Danes pri 80 letih živi kakovostno življenje. Krivulja preživetja (Slika 12) jasno kaže v prid mlajšim bolnikom ($p < 0,0001$), zdravljenim s PKMC. Zato je prav, da bolnika,

če je le mogoče, usmerimo v zdravljenje z avtologno PKMC. Povprečno preživetje s PKMC nezdravljenih bolnikov je namreč le 23,5 meseca (mediana 19,0 meseca), kar je dejansko slabo.

Pričakovano je, da pri naših bolnikih na preživetje močno statistično značilno vplivata napovednik ISS in doseženi odgovor po indukcijskem zdravljenju ($p < 0,0001$). Ker za ISS napovednik potrebujemo samo vrednost serumskih albuminov in mikroglobulina β_2 ob ugotovitvi bolezni, ni prav nobenega razloga, da ga ne določimo prav vsakemu bolniku. Z novimi zdravili vse več bolnikov že v obdobju indukcijskega zdravljenja doseže CR ali vsaj VGPR, dodatni delež bolnikov nato tudi po zdravljenju z avtologno PKMC ali potem, ko nadaljujejo z vzdrževalnim zdravljenjem DP. Zato je ključno, da dostopnost novih zdravil v Sloveniji še naprej ostaja takšna, kot je bila v opisanem štiriletnem obdobju.

Literatura

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–73.
2. Palumbo A, Anderson R. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046–60.
3. Durie GM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from IMF. *Haemazol J* 2003; 4: 379–98.
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispanzieri A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–20.
5. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2561–6.
6. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, Fonseca R, Stewart AK, Harousseau JL, Dimopoulos M, Jagannath S, Hajek R, Sezer O, Kyle R, Sonneveld P, Cavo M, Rajkumar SV, San Miguel J, Crowley J, Avet-Loiseau H; International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011; 117(18): 4696–700.
7. The UK myeloma forum. Guideline diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522–40.
8. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljic T et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 3–8.
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
10. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Canc Netw* 2009; 7: 908–42.
11. Battaile R, Boccadoro M, Klein R, Durie B, Pileri A. CPR and beta-2-microglobulin produce simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733–7.
12. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23(12): 2210–21.
13. Reberšek, K., Černelč, P., Podgornik, H. Pogostost in sopojavljanje ponavljajočih se kromosomskih sprememb pri bolnikih s plazmocitomom = Frequency and coexistence of recurrent chromosomal aberrations in multiple myeloma patients. *Zdrav Vestn*, 2010, 79, 11, 764–768.
14. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet*. 2011 Jan; 204(1): 3–12.2.
15. Waheed S, Shaughnessy JD, van Rhee F, Alsayed Y, Nair B, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, Crowley J, Barlogie B. International staging system and metaphase cytogenetic abnormalities in the era of gene expression profiling data in multiple myeloma treated with total therapy 2 and 3 protocols. *Cancer*. 2011; 117(5): 1001–9.
16. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M. Lenalidomid plus dexamethason for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–32.
17. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispanzieri A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516–20.
18. Attal M, Harousseau J-L, Facon T. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–502.
19. Harousseau JL, Attal M, Leleu X. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 1498–1505.
20. Anderson KC. Proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Semin Oncol* 2009; 36 (Suppl 1): S20–6.
21. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualising treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2761–6.
22. Kastritis E, Palumbo A, Dimopoulos MA. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009; 46: 143–57.
23. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure versus control. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1142–5.
24. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: 3139–46.