

Zdravljenje starejšega bolnika z ugodno napovedjo poteka diseminiranega plazmocitoma

Effectiveness of treatment of an elderly patient with good prognosis of multiple myeloma

Peter Černelč,¹ Veronika Kodre²

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Janssen, Division of Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Peter Černelč, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, tel: 041/673 049, e-mail: peter.cernelc@kclj.si

Ključne besede:

diseminirani plazmocitom, učinkovitost zdravljenja, melfalan, VAD, arzenov trioksid, ciklofosfamid, talidomid, lenalidomid, bortezomib

Key words:

multiple myeloma, treatment effectiveness, melphalan, VAD, arsenic trioxide, cyclophosphamide, thalidomide, lenalidomide, bortezomib

Izvleček

Izhodišča: Prikazujemo zdravljenje starejšega bolnika z diseminiranim plazmocitomom (DP) z različnimi zdravili, ki so bila na voljo slovenskim bolnikom v obdobju zadnjih 10 let in vključevanje posameznega zdravila v zdravljenje ter ocena njegove učinkovitosti.

Bolnik in načini zdravljenja: 79-letnemu bolniku smo v starosti 69 let julija 2001 ugotovili DP IgA lambda z ugodno napovedjo poteka bolezni. Glede na starost nad 65 let se za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic takrat nismo odločili. Zdravili smo ga z različnimi protokoli zdravljenja: MP (melfalan, prednisolon), TM (talidomid, metilprednisolon), VAD (vinkristin, doksorubicin zamenjan s farmarubicinom, deksametazon), As₂O₃D (arzenov trioksid, deksametazon), Vel (bortezomib), VelD (bortezomib, deksametazon), Ciklo (ciklofosfamid), LenM (lenalidomid, metilprednisolon), Melfiv (melfalan iv), VelDvzdr (bortezomib in deksametazon, vzdrževalno zdravljenje na 14 dni).

Rezultati: Učinkovitost zdravljenja smo ocenili po prilagojenih merilih skupine Southwest Oncology Group. Pri bolniku smo dosegli popolno učinkovitost zdravljenja le z bortezomibom (Vel), ki je trajala 19 mesecev. Pri drugem zdravljenju z VelD smo dosegli zelo dobro delno učinkovitost, ki je trajala 10 mesecev, pri tretjem zdravljenju z VelD pa 6 mesecev do naslednjega zdravljenja. S četrtem zdravljenjem z VelD smo dosegli majhno učinkovitost. Zadnjih 5 mesecev, ko je bil bolnik neodziven na vsa razpoložljiva

zdravila, prejema VelDvzdr na 14 dni. V tem času je mIgA porastel za manj kot 5g/L. Malo učinkovitost zdravljenja smo dosegli le s prvim zdravljenjem z melfalanom in prednisonom, medtem ko smo po zdravljenju z melfalanom v veno in arzenovim trioksidom dosegli nespremenjeno stanje, zdravljenja z VAD, ciklofosfamidom, talidomidom ter metilprednisolonom in revlimidom ter metilprednisolonom so bila povsem neučinkovita. Pomemben neželeni učinek je bila polinevropatija, s prizadetostjo spodnjih udov in težavami pri hoji. Razvila se je po treh krogih prvega zdravljenja z bortezomibom, pri naslednjih zdravljenjih se ni ponovila.

Zaključki: Starejši bolniki z ugodno napovedjo poteka bolezni so s starejšimi načini zdravljenja (melfalan, farmarubicin, ciklofosfamid, As₂O₃) povprečno preživel le nekaj let. Pri našem bolniku smo po 43 mesecih zdravljenja s starejšimi načini izčrpali odzivnost na zdravljenje, od novih zdravil (talidomid, lenalidomid, bortezomib), ki smo jih uporabili pozneje, pa je bil odziven le na bortezomib, ki mu je omogočil vzdrževanje primerne kakovosti življenja nadaljnjih 72 mesecev, z izboljšanimi in poslabšanimi boleznimi.

Abstract

Background: Case report presents the treatment of a multiple myeloma patient with different schemes used in Slovenia in the last 10 years, the inclusion of different medicines in treatment protocols and the evaluation of their effectiveness.

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-208–15

Prispelo: 2. apr. 2012,
Sprejeto: 17. apr. 2012

Patient and treatment: This 79-year old patient had multiple myeloma IgA lambda with good disease prognosis diagnosed in July 2001 at the age of 69 years. Considering his age > 65 years at the time of diagnosis, patient was not suitable for autologous transplantation and was treated with different treatment schemes: MP (melphalan, prednisone), TM (thalidomide, methylprednisolone), VAD (vincristine, doxorubicine substituted by farmorubicin, dexamethasone), As₂O₃D (arsenic trioxide, dexamethasone), Vel (bortezomib), VelD (bortezomib, dexamethasone), Ciklo (cyclophosphamide), LenM (lenalidomide, methylprednisolone), Melfiv (melphalan iv), VelDvzdr (bortezomib and dexamethasone, maintenance every 14 days).

Results: Treatment effectiveness was evaluated according to modified SWOG criteria. Patient responded to the first Vel treatment with CR that was maintained for 19 months. With the second VelD, VGPR was achieved and maintained for 10 months, and after the third VelD, the response

was maintained for 6 months until subsequent therapy. Patient responded to the fourth VelD with MR. Since the patient is not responsive to previously used treatments, in last 5 months he is receiving VelDvzdr and in this period mIgA value increased by less than 5 g/L. Treatment with MP resulted in MR, with Melfiv and As₂O₃D we achieved SD, while treatments with VAD, Ciklo, TM and LenM were ineffective. Peripheral neuropathy as an important side effect developed after 3 cycles of the first Vel treatment and was resolved in the subsequent cycles.

Conclusions: In older patients with good disease prognosis, treated with older treatment schemes, the expected median survival was few years. After 43 months of treatment with older treatment schemes our patient became refractory and was subsequently treated with new medicines. With bortezomib as the only effective medicine, his disease went through different stages, and he survived another 72 months with good quality of life.

Uvod

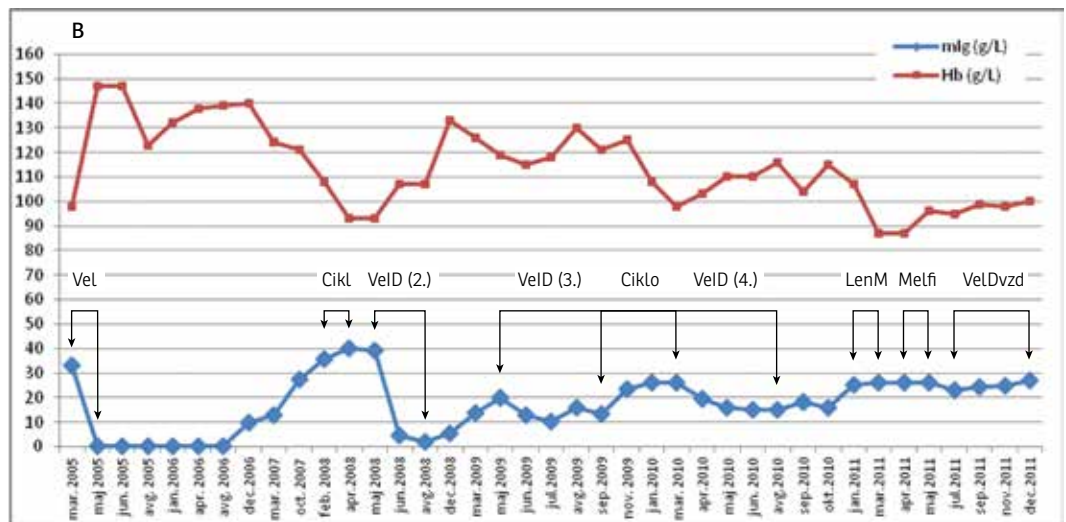
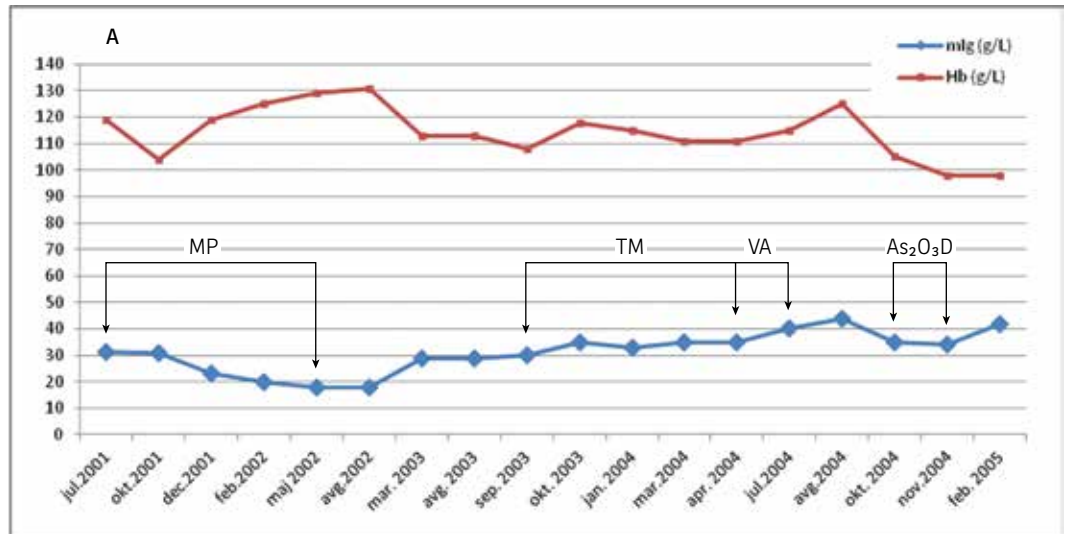
Diseminirani plazmocitom je maligna novotvorba plazmatk, za katero zboli vsako leto, po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije¹ za leto 2008, okoli 112 bolnikov, prevalenca te bolezni v Sloveniji pa je okoli 372 bolnikov. Razrast plazmocitomskih celic, predvsem v kostnem mozgu in tvorba monoklonskega imunoglobulina povzroča pri bolnikih hude zaplete. Aktivno zdravljenje s citostatiki in imunomodulacijskimi zdravili se običajno začne, ko se poslabša krvna slika, kopičijo se plazmocitomske celice v kostnem mozgu, poveča se koncentracija monoklonskega imunoglobulina (mIg) v serumu ali prostih lahkih verig v serumu, pojavijo se težave zaradi sprememb v skeletu, delovanju ledvic in drugih organih. Bolezen je praviloma neozdravljiva in po aktivnem zdravljenju napreduje skozi izboljšanja in poslabšanja. V obdobju aktivnega zdravljenja bolnikom nudimo več vrst podpornega zdravljenja z bisfosfonati, epoetini, analgetiki in obsevanjem z ionizirajočimi žarki večjih in omejenih plazmocitomskih infiltratov ali osteolitičnih žarišč v kosteh.² Smernice za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma v Sloveniji so v skladu s

priporočili, ki veljajo v svetu za zdravljenje te bolezni.³⁻⁶

S časovnim prikazom zdravljenja 79-letnega bolnika, ki smo mu v starosti 69 let julija 2001 ugotovili diseminirani plazmocitom IgA lambda z ugodno napovedjo poteka bolezni, prikazujemo potek bolezni z izboljšanja in poslabšanja, uporabo različnih zdravil in praktični pomen učinkovitosti zdravljenja s posameznimi zdravili v zadnjih 10 letih. Leta 2001, ko je bolnik zbolel, smo vključevali v program avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic (APKMC), kot najučinkovitejši način zdravljenja bolnike do starosti 65 let, medtem ko zadnjih nekaj let vključujemo bolnike do 70 let, če bolnikovo stanje s sočasnimi boleznimi to dopušča. Prav tako v prvih letih zdravljenja našega bolnika še nismo uporabljali novih zdravil, kot sta bortezomib in lenalidomid, medtem ko smo talidomid že uporabljali od leta 2000 prvo za tretji, pozneje pa za drugi način zdravljenja, danes pa v kombinaciji z melfalanom tudi za prvi način zdravljenja. Lenalidomid smo vključili v drugi način zdravljenja leta 2008, za prvi način ga uporabljamo le pri bolnikih s klinično pomembno polinevropatijo. Bortezomib smo začeli uporabljati konec leta 2004, sprva kot samo-

Slika 1: Grafični prikaz spreminjanja koncentracije mlg in koncentracije Hb med različnimi načini zdravljenja: a) zdravljenje v obdobju julij 2001 do februar 2005, b) zdravljenje v obdobju marec 2005 do december 2011.

Legenda: MP–melfalan, prednison, TM–talidomid, metilprednisolon, VAD–vinkristin, farmarubicin, deksametazon, As₂O₃D–arzenov trioksid, deksametazon, Vel–bortezomib, Ciklo–ciklofosfamid, VelD–bortezomib, deksametazon, LenM–lenalidomid, metilprednisolon, Melfiv–melfalan iv., VelDvzdr–bortezomib, deksametazon/14 dni.



stojno zdravilo, pozneje pa vedno v kombinaciji z deksametazonom. Od leta 2008 smo ga za prvi način zdravljenja uporabljali le pri bolnikih z napovedno neugodnim izsledkom citogenetične preiskave in hudim ledvičnim popuščanjem, od leta 2010 pa ga zaradi velike učinkovitosti uporabljamo kot prvi način zdravljenja za vse bolnike z diseminiranim plazmocitomom.

Vključitev novih zdravil (bortezomib, lenalidomid) v prvi način zdravljenja in na koncu za vzdrževalno zdravljenje in APKMC ter uporaba starejših zdravil, ko nova zdravila niso več učinkovita, so tudi pri starejših bolnikih z diseminiranim plazmocitomom v zadnjih letih podvojila ali potrojila povprečno preživetje. Kljub veliki odzivnosti na novejša zdravila, kot so bortezomib, lenalidomid in talidomid, pa je lahko

posamezno zdravilo pri nekaterih bolnikih povsem neučinkovito. Različno odzivnost na preizkušene stare in nove nnačine zdravljenja diseminiranega plazmocitoma prikazujemo pri našem bolniku. Uporabo novega učinkovitega, praviloma dražjega zdravila za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pogojuje vključitev zdravila v nacionalne smernice in zagotovitev finančnih sredstev za zdravilo. Običajno novo zdravilo preiskujemo najprej v tretjem ali drugem načinu zdravljenja in šele čez čas ga vključimo v prvi način zdravljenja, če se učinkovitost zdravila potrdi v mednarodnih raziskavah. V praksi praviloma novo zdravilo vedno kasni z nekaj meseci ali leti z vključitvijo v nacionalne smernice glede na izsledke raziskav o učinkovitosti in varnosti zdravila in finančne zmožnosti države.

Po 9,5 letih zdravljenja ocenjujemo uspešnost posameznih 10 različnih načinov zdravljenja in prikazujemo postopno uvažanje novih zdravil, kot sta lenalidomid in bortezomib v redno zdravljenje.

Bolnik in načini zdravljenja

79-letnemu bolniku smo v starosti 69 let julija 2001 ugotovili diseminirani plazmocitom IgA lambda s 60 % plazmocitomskih celic v kostnem mozgu, koncentracijo hemoglobina 119 g/L, mIgA 31,4 g/L, osteopenijo celotnega skeleta, predvsem pa hrbtenice, in normalnim ledvičnim delovanjem. Leta 2006 smo opravili citogenetično preiskavo, ki pa ni potrdila translokacij ali delecije 13. kromosoma, kar je napovedovalo ugoden potek bolezni. Glede na starost bolnika nad 65 let se kljub dobri telesni zmogljivosti in primerno zdravljeni arterijski hipertenziji za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic takrat nismo odločili. Zdraviti smo ga začeli predvsem zaradi težav v zvezi z anemijo in porastom monoklonskega imunoglobulina po smernicah za diseminirani plazmocitom za starejše bolnike v tistem obdobju z MP (melfalan 0,25 mg/kg/dan 4dni, prednisone 2,5 mg/kg/dan 4 dni, ponovitev na 4–6 tednov). Ob poslabšanjih bolezni smo nadaljevali zdravljenje s TM (talidomid 100 mg/dan neprekinjeno, metilprednisolon 150 mg/dan, 4 dni zapored, enkrat na mesec), VAD (vinkristin 0,4 mg/dan, doksorubicin, zamenjan s farmarubicinom 9 mg/dan, deksametazon 40 mg/dan, 4 dni zapored, ponovimo na 4 tedne), As₂O₃D (arzenov trioksid 10 mg/m²iv./dan, deksametazon 40 mg/dan, 4 dni zapored, enkrat na mesec), Vel (bortezomib 1,3 mg/m²/dan, 1., 4., 8., 11. dan, ponovimo na 3 tedne), VelD (bortezomib 1,3 mg/m²/dan, deksametazon 40 mg/dan 1., 4., 8., 11. dan, ponovimo na 3 tedne), Ciklo (ciklofosfamid 100 mg/dan neprekinjeno), LenM (lenalidomid 15 mg/dan 3 tedne v mesecu, metilprednisolon 32 mg/teden), Melfiv (melfalan iv 20–50 mg), VelDvzdr (bortezomib 1,3 mg/m²/14 dni, deksametazon 20 mg/14 dni).

V obdobju med zdravljenjem s citostatiki je bolnik prejemal več vrst podpernega zdravljenja z bisfosfonati, vitaminom D,

epoetini, transfuzijami eritrocitov in analgetiki.

Huda nevropatija 4. stopnje po lestvici National Cancer Institute⁷ se je pojavila po 3 krogih prvega zdravljenja z bortezomibom in bila razlog, da smo zdravljenje po priporočilih proizvajalca⁸ prekinili.

Učinkovitost zdravljenja smo ocenili po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group (SWOG): popolna učinkovitost (PU); popolno izginotje mIg v serumu in urinu, zelo dobra delna učinkovitost (ZDU); zmanjšanje mIg za 75–99 %, delna učinkovitost (DU); zmanjšanje mIg za 50–74 %, majhna učinkovitost (MU); zmanjšanje mIg za 25–49 %, nespremenjeno stanje (NS); zmanjšanje mIg < 25 %, brez znakov napredovanja bolezni; napredovanje bolezni (NB); porast mIg v serumu ali urinu in drugi znaki napredovanja bolezni.^{9,10}

Rezultati

Pri bolniku smo dosegli popolno učinkovitost zdravljenja le z bortezomibom, ki je trajala 19 mesecev (Slika 1). Pri drugem zdravljenju z bortezomibom, ki smo ga kombinirali z deksametazonom, smo dosegli zelo dobro delno učinkovitost, ki je trajala 10 mesecev, pri tretjem zdravljenju z bortezomibom in deksametazonom pa 6 mesecev do naslednjega zdravljenja, s četrtem zdravljenjem smo dosegli le majhno učinkovitost. Zadnjih 5 mesecev, ko je bolnik slabo odziven na vsa razpoložljiva zdravila, prejema bortezomib in deksametazon vzdrževalno na 14 dni. V tem obdobju je mIgA porastel za manj kot 5g/L. Majhno učinkovitost zdravljenja smo dosegli le s prvim zdravljenjem z melfalanom in prednisonom, medtem ko smo po zdravljenju z melfalanom iv. in arzenovim trioksidom dosegli nespremenjeno stanje, zdravljenja z VAD, ciklofosfamidom, talidomidom ter metilprednisolonom in revlimidom ter metilprednisolonom pa so bila povsem neučinkovita (Tabela 2).

Pomemben neželeni učinek je bila le nevropatija s prizadetostjo spodnjih udov, ki se je razvila po treh krogih prvega zdravljenja z bortezomibom, pri naslednjih zdravljenjih pa se ni ponovila.

Razpravljanje

Cilj zdravljenja pri vseh bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je zagotoviti dolgotrajno kakovostno preživetje, saj je ozdravitev možna le z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC). Izsledki zdravljenja mlajših bolnikov od 65 leta z eno, dvema ali celo tremi avtolognimi PKMC in uporaba novih zdravil, kot sta lenalidomid in bortezumib so znatno podaljšali preživetje bolnikov.¹¹ Te izkušnje smo tudi v Sloveniji uporabili v zadnjih letih pri zdravljenju starejših bolnikov od 65 let, tako da smo starostno mejo za avtologno PKMC pomaknili na 70 let, vključili bortezumib v prvo zdravljenje, lenalidomid pa v drugo in vzdrževalno zdravljenje. Pri zadnjem pregledu¹² 11-letnega zdravljenja od leta 1996 do 2006 na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani 120 starejših bolnikov od 65 let z diseminiranim plazmocitomom se je že prikazalo statistično značilno znatno daljše preživetje (112, 7 mesecev), če so bolniki

časovno razporejeno prejeli poleg starejših zdravil še talidomid, bortezumib ali avtologno presaditev KMC (10 bolnikov). Bolniki, ki smo jih zdravili s starejšimi načini z melfalanom, farmarubicinom, ciklofosfamidom in As_2O_3 , so imeli statistično značilno krajše (33,4 mesecev) povprečno preživetje. Slednje potrjuje, da se pri starejših bolnikih odločamo individualno o načinu zdravljenja, praviloma uporabljamo enake načine kot pri mlajših bolnikih od 65 let, če sočasne bolezni to dopuščajo.

Veliko je dokazov, da je dobra odzivnost (PU ali ZDU) na prvo zdravljenje, ki jo dosežemo z enim ali več zdravili in avtologno presaditvijo KMC pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, povezana z daljšim preživetjem brez ponovitve bolezni in daljšim celukupnim preživetjem.^{13,14} Predvsem je pomembna dobra odzivnost na zdravljenje po možnosti z uporabo le z enega zdravila, saj s kombinacijo dveh ali treh ne prepoznamo deleža učinkovitosti posemeznega zdravila k dobremu odzivu, kot je primer

Tabela 1: Načini in čas zdravljenja, preiskave pred in po zdravljenju ter odzivnost na zdravljenje po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group pri 79-letnemu bolniku z diseminiranim plazmocitomom.

Oznaka zdravljenja	Čas zdravljenja (mesec, leto)	Št. krogov/mesecev	Konc. Hb pred	Konc. Hb po	Konc. mlg pred	Konc. mlg po	Ocena uspešnosti zdravljenja
MP	07.01–05.02	8-krat	119	129	31,4	18,0	MU/MR
TM	09.03–04.04	7m	113	111	29,0	35,0	NB/PD
VAD	04.04–06.04	4-krat	111	115	35,0	40,0	NB/PD
As_2O_3 D	10.04–11.04	2m	105	98	35,0	34,0	NS/SD
Vel (1.)	03.05–05.05	3-krat	98	147	33,0	0	PU/CR
Ciklo	02.08–04.08	3m	108	93	35,9	39,2	NB/PD
VelD (2.)	05.08–08.08	5-krat	93	107	39,2	2,0	ZDU/VGPR
VelD (3.)	05.09–09.09	4-krat	119	121	20,1	13,3	ZDU/VGPR
Ciklo	09.09–03.10	7m	121	98	13,3	26,1	NB/PD
VelD (4.)	03.10–08.10	7-krat	98	116	26,1	14,9	MU/MR
LenM	12.10–03.11	4m	115	87	15,9	26,2	NB/PD
Melfiv	04.11–05.11	2m	87	96	26,2	26,2	NS/SD
VelDvzdr (5.)	07.11–12.11	6m	95	100	22,8	27,1	NS/SD

Legenda: PU–popolna učinkovitost, ZDU–zelo dobra učinkovitost, DU–delna učinkovitost, MU–majhna učinkovitost, NS–nespremenjeno stanje, NB–napredovanje bolezni, MP–melfalan, prednison, TM–talidomid, metilprednisolon, VAD–vinkristin, farmarubicin, deksametazon, As_2O_3 D–arzenov trioksid, deksametazon, Vel–bortezumib, Ciklo–ciklofosfamid, VelD–bortezumib, deksametazon, LenM–lenalidomid, metilprednisolon, Melfiv–melfalan iv., VelDvzdr–bortezumib, deksametazon/14 dni.

pri našem bolniku, ko kombinacije borte-zomiba s talidomidom ali lenalidomidom ne bi povečale učinkovitosti zdravljenja, saj je bil bolnikih neodziven na talidomid in lenalidomid, imel pa bi znatno večjo verjetnost neželenih pojavov, kot so citopenija in nevropatija pri sočasni rabi talidomida. Učinkovitost posameznega zdravila se po ponovitvah zdravljenja zmanjšuje, kot je bilo razvidno pri zdravljenju našega bolnika z borte-zomibom. Ko se odločamo o izbiri in časovni razvrstitvi posameznega zdravila v zdravljenje, je pomembno poznati povprečno odzivnost na način zdravljenja. Danes se priporoča za prvo zdravljenje starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki nimajo predvidene avtologne presaditve KMC, kombinacija dveh zdravil s prednisonom. Dodatek talidomida k melfalanu in prednisonu poveča celotno odzivnost zdravljenja na 76 %, delež popolnih remisij na 13 %, učinek pa traja 27,5 mesecev,¹⁵ dodatek borte-zomiboma melfalanu in prednisonu poveča celotno odzivnost zdravljenja na 71 %, delež popolnih remisij na 30 %, učinek pa traja 24 mesecev,¹⁶ dodatek lenalidomida melfalanu in prednisonu poveča število popolnih in zelo dobrih delnih odzivnosti zdravljenja na 57 % in polovica bolnikov preživi 3 leta.¹⁷ Dobra odzivnost na zdravljenje z melfalanom in talidomidom v kombinaciji s prednisonom in peroralno dajanje učinkovin so razlogi, da se danes najpogosteje uporablja ta način zdravljenja starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki niso kandidati za avtologno presaditev KMC in nimajo

citogenetično neugodnih sprememb in ledvičnega popuščanja.

Učinkovitost zdravljenja našega bolnika smo ocenjevali po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group (SWOG), ki so enostavni in primerni, predvsem za bolnike, pri katerih je poslabšanje in izboljšanje bolezni sorazmerno s koncentracijo monoklonskega imunoglobulina v krvi. Danes za oceno uspešnosti zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmocitomom in različno pojavnostjo bolezni od prizadetosti mehkih tkiv, kosti ali asekrecijske oblike bolezni uporabljamo primernejša merila International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.¹⁸

Bolniki z diseminiranim plazmocitomom prejemajo borte-zomib kot del vsakodnevne klinične prakse in v skladu z zadnjimi smernicami Združenja hematologov Slovenije.^{3,19} Z borte-zomibom smo pri nas začeli zdraviti bolnike konec leta 2004, ko smo jih vključili v mednarodno multicentrično raziskavo. Prejemali so borte-zomib samostojno ali v kombinaciji z deksametazonom na 4 dni, štirikrat. Četrto zdravljenje VelD, ko so ugotovili²⁰ enako učinkovitost zdravljenja z borte-zomibom na 4 ali 7 dni, je prejemal enkrat na teden, štiri tedne zapored in z enotedenskim premorom. S četrtem zdravljenjem VelD smo dosegli majhno učinkovitost. Na koncu prejema bolnik vzdrževalno zdravljenje z borte-zomibom in deksametazonom na 14 dni v običajnih dnevniških odmerkih.²¹ Tudi s tem 5. načinom zdravljenja z borte-zomibom še dosegamo

Tabela 2: Načini zdravljenja in odzivnost po prilagojenih merilih Southwest Oncology Group pri 79-letnemu bolniku z diseminiranim plazmocitomom.

Ocena zdravljenja	Oznaka zdravljenja
Popolna učinkovitost (PU)	Vel (1. zdravljenje)
Zelo dobra delna učinkovitost (ZDU)	VelD (2. zdravljenje), VelD (3. zdravljenje)
Mala učinkovitost (MU)	MP, VelD (4. zdravljenje)
Nespremenjeno stanje (NS)	Melfiv, As ₂ O ₃ D, VelDvzdr (5. zdravljenje)
Napredovanje bolezni (NB)	VAD, Ciklo, TM, LenLM

Legenda: MP–melfalan, prednison, TM–talidomid, metilprednisolon, VAD–vinkristin, farmarubicin, deksametazon, As₂O₃D–arzenov trioksid, deksametazon, Vel–borte-zomib, Ciklo–ciklofosfamid, VelD–borte-zomib, deksametazon, LenM–lenalidomid, metilprednisolon, Melfiv–melfalan iv, VelDvzdr–borte-zomib, deksametazon/14 dni.

minimalno poslabšanje bolezni s porastom mIg za manj kot 5 g/L v 5 mesecih.

Huda nevropatija, ki se je pojavila po 3 krogih zdravljenja, je bila razlog, da smo zdravljenje po priporočilih proizvajalca prekinili. Pozneje se po 4 ponovitvah zdravljenja z borteomibom in deksametazonom nevropatija ni pojavila. Menili smo, da so na pojav nevropatije vplivala druga dotedanja zdravljenja, predvsem vinkristin v kombinaciji VAD in talidomid. Pri uporabi borteomiba za prvo zdravljenje je delež bolnikov s klinično pomembno nevropatijo perifernih živcev med 6–7 %, ¹¹ medtem ko je po zdravljenju s talidomidom 12–17 %. ²² V raziskavah, kjer so uporabili borteomib kot prvo zdravljenje, so potrdili, da zmanjševanje odmerka ali podaljšanje intervala med dnevnimi odmerki od 4 na 7 dni in podkožno dajanje pripravka namesto intravensko znatno zmanjšata stopnjo in delež tega neželenega učinka. ^{23,24}

Zaključki

Pri starejših bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in ugodno napovedjo poteka bolezni, le-to dosežemo s časovno razporejeno uporabo, novih učinkovitejših načinov zdravljenja z borteomibom in lenalidomidom in avtologno presaditvijo KMC, pa tudi z vključitvijo starejših načinov zdravljenja. Na ta način podvojimo ali celo potrojimo preživetje bolnikov ob dobri kakovosti življenja.

Izjava o konfliktu interesov

Soavtorica članka, dr. Veronika Kodre, dr. vet. med., izjavljam, da sem pri članku sodelovala le pri obdelavi retrospektivnih podatkov in njihovi pripravi za objavo. Podatki in njihova interpretacija zrcalijo klinično prakso in strokovno mnenje zdravnikov KO za hematologijo, UKC Ljubljana. Članek ne vsebuje sporočil podjetja Janssen.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2008, Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka Republike Slovenije, 2010. Dostopno na: http://www.onko-i.si/dejavnosti/epidemiologija_in_register_raka/registri_raka/register_raka_rs/index.html
2. Černelč P. Diseminirani plazmocitom In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P. *Interna medicina*, Ljubljana: Založba Littera Picta, d.o.o., Slovensko medicinsko društvo 2011; XII: 1331–5.
3. Mlakar U. Dopolnitev smernic za odkrivanje in zdravljenje DP (2009). Dostopno na: http://www.hematologija.org/sreca.php?subaction=showfull&id=1242216870&archive=&start_from=&ucat=2&
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V. 3. 2010. Dostopno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp
5. Ludwig H, Beksac M, Blade J, Cavenagh J, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents in 2011: A European Perspective *Oncologist* 2011; 16: 388–403.
6. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009, 23 (10): 1716–30.
7. National Cancer Institute (NCI) common terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 3.0. Dostopno na: <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/>
8. Janssen-Cilag. Povzetek glavnih značilnosti zdravila bortezomib (Velcade). Dostopno na: www.zdravila.net
9. Kraut EH, Crowley JJ, Wade JL, Laufman LR, Alsin M, Taylor SA, et al. Evaluation of topotecan in resistant and relapsing multiple myeloma: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 589–92.
10. Mikhael JR, Belch AR, Prince MH, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. Safety and efficacy results from a large (N=638) international phase 3b study for expanded access to bortezomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009; 144 (2): 169–75.
11. San Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 555–65.
12. Kabaklić A. Černelč P. Ocena uspešnosti zdravljenja starejših bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. *Zdrav Vestn* 2008; 77:I-81–6.
13. Van de Velde H, Liu X, Cheng G, Chen G, Cakana A, Deraedt W, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1399–406.
14. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosinol L, Sureda A, de la Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5775–82.
15. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduce-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–18.
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–17.
17. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
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; 117: 4691–5.
19. Černelč P, Kodre V. Ocena učinkovitosti prvega zdravljenja z bortezomibom pred avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri diseminiranem plazmocitomu. *Zdrav Vestn* 2012; 81: 304–11.
20. Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma: Can therapy be attenuated in older patients? *Blood Rev* 2011; 1–11. Dostopno na: doi: 10.1016/j.blre.2011.03.005.
21. Benevolo G, Larocca A, Gentile M, Pregno P, Gay F, Botto B, et al. The efficacy and safety of bortezomib and dexamethasone as a maintenance therapy in patients with advanced multiple myeloma who are responsive to salvage bortezomib containing regimen. *Cancer* 2011; 117: 1884–90.
22. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009; 144(6): 895–903.
23. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5101–9.
24. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116(5): 679–86.