

Obravnava bolnikov z diseminiranim plazmocitomom v Bolnišnici Celje v petletnem obdobju (2007–2011)

Treatment of multiple myeloma in Celje general hospital in the five-year period from 2007–2011

Mateja Grat, Sokolovič Ivana, Joško Vučković, Tadeja Jelenko, Albina Rezar Planko

Oddelek za hematologijo in onkologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Korespondenca/ Correspondence:

asist. Mateja Grat,
dr. med., Oddelek
za hematologijo in
onkologijo, Splošna
bolnišnica Celje,
Oblakova ulica 5,
3000 Celje,
tel. 03 4233477;
mail: mateja.grat@guest.
arnes.si

Ključne besede:

diseminirani
plazmocitom, obravnava,
PKMC, preživetje,
petletno obdobje

Key words:

multiple myeloma,
treatment, ASCT,
survival, five-year period

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-202–7

Izvleček

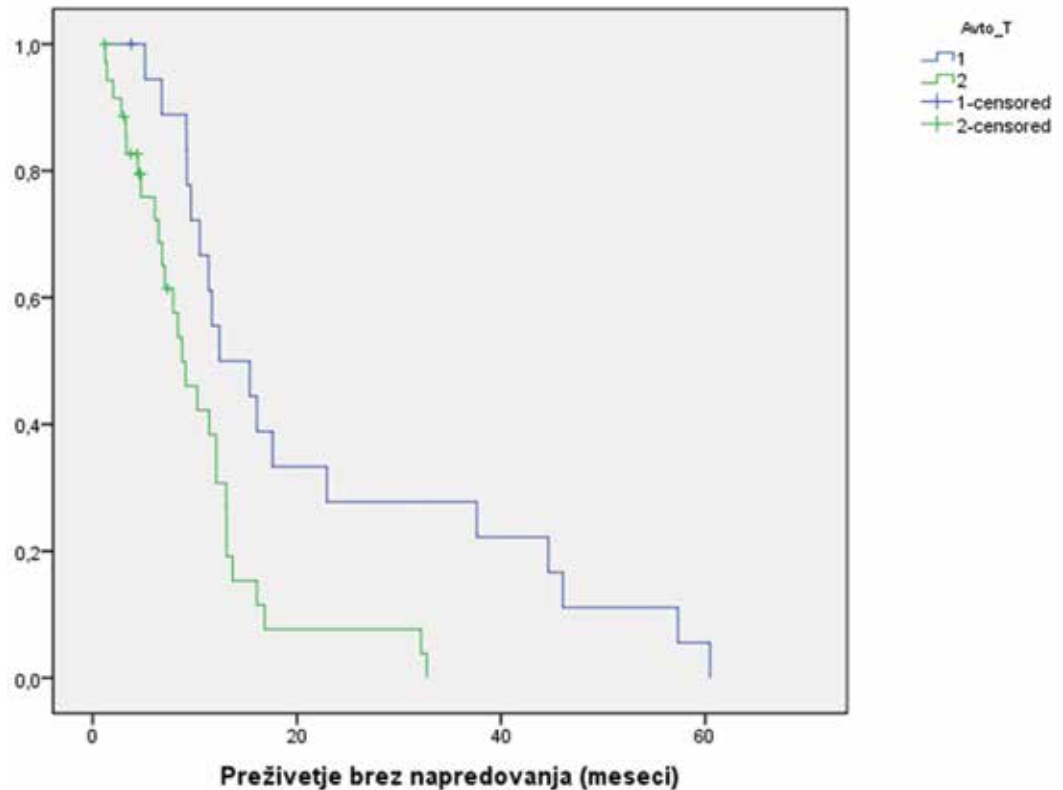
V petletnem obdobju smo v celjski zdravstveni regiji odkrili 55 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, letno 8–13, povprečna starost ob diagnozi pa je bila 67,8 leta. Bolnikov, mlajših od 65 let, je bilo 20/55 (36,4 %), 75 let in več pa je bilo starih 19/55 (34,6 %) bolnikov. Pri 50/55 (90,9 %) smo pred zdravljenjem določili stadij bolezni z mednarodnim prognostičnim indeksom (IPI) in opravili citogenetske analize; rezultati so pomembno vplivali na izbiro indukcijskega zdravljenja, ki temelji na bortezomibu in talidomidu s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali brez nje. Število zdravljenj na osnovi melfalana (melfalan in prednizolon, MP) in farmarubicina (vinkristin, farmarubicin, deksametazon, VAD) je zadnja leta močno upadlo. Tretjino bolnikov (34,6 % oz. 19/55) smo zdravili s PKMC. Pri bolnikih, zdravljenih s PKMC, je bil čas do napredovanja bolezni (mediana 12,4 meseca oz. 8,7 meseca) in preživetje (44,3 meseca oz. 33,3 meseca) znatno daljši. Nova zdravila omogočajo boljši odgovor na zdravljenje (dober odgovor smo dosegli pri 46/55 bolnikov, zelo dober odgovor pa pri 19/55 bolnikov) in podaljšanje preživetja. Umrlo je 18/55 bolnikov, večina zaradi napredovanja bolezni. Kljub novim zdravilom diseminirani plazmocitom ostaja neozdravljiva bolezen.

Abstract:

We found 55 newly diagnosed patients with multiple myeloma in the five-year observation period. There were 8 to 13 new patients per year; patient's average age was 67.8 years. 20/55 (36.4 %) of patients were under 65 years old and 19/55 (34.6 %) were 75 years or older. We assessed the international prognostic score (ISS) in most patients (50/55; 90.9 %) and cytogenetic analysis of bone marrow before initial treatment. These findings influenced our choice of regimens for initial therapy based on bortezomib and thalidomide. Treatment regimens based on melphalan and farnarubicin were used less frequently. In 19/55 (34.6 %) of patients the treatment regimen included autologous stem-cell transplantation (ASCT). Patients treated with ASCT have longer time to progression (median 12.4 months versus 8.7 months) and better survival (44.3 months versus 33.3 months). New active agents have changed responses to treatment (partial response in 46/55 and very good partial response in 19/55 patients). In five-year period 18 patients died, most of them due to progression of the disease. Despite the era of new active agents, multiple myeloma is still incurable disease.

Prispelo: 10. apr. 2012,
Sprejeto: 1. okt. 2012

Slika 1: Čas brez napredovanja (PFS) glede na avtologo PKMC.
 Legenda: modra krivulja–zdravljenje s PKMC; zelena krivulja: zdravljenje brez PKMC.



Uvod

Diseminirani plazmocitom je maligna krvna bolezen s klonsko rastjo plazmocitomskih celic in posledično okvaro enega ali več organov.¹ Predstavlja 1 % vseh rakavih bolezni in 13 % primerov krvnega raka. V zahodnih državah je letna incidenca 5,6 primerov na 100.000 prebivalcev, vrh pojavnosti pa je pri približno 70. letu starosti.² Ocenjujemo, da v Sloveniji na leto zbolijo 3–4 bolniki na 100.000 prebivalcev.³ V zadnjih letih je uporaba novih zdravil, predvsem bortezomiba, talidomida, lenalidomida ter predvsem uvedba avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC) spremenila obravnavo bolnikov in podaljšala njihovo preživetje. Danes na izbiro prvega zdravljenja najbolj vplivajo naslednji dejavniki: starost ob diagnosticiranju bolezni in bolnikova biološka starost, stadij bolezni, ocenjen z mednarodnim prognostičnim indeksom (IPI), prisotnost citogenetskih nepravilnosti, hkrati prisotne kronične bolezni in bolnikova kondicija.

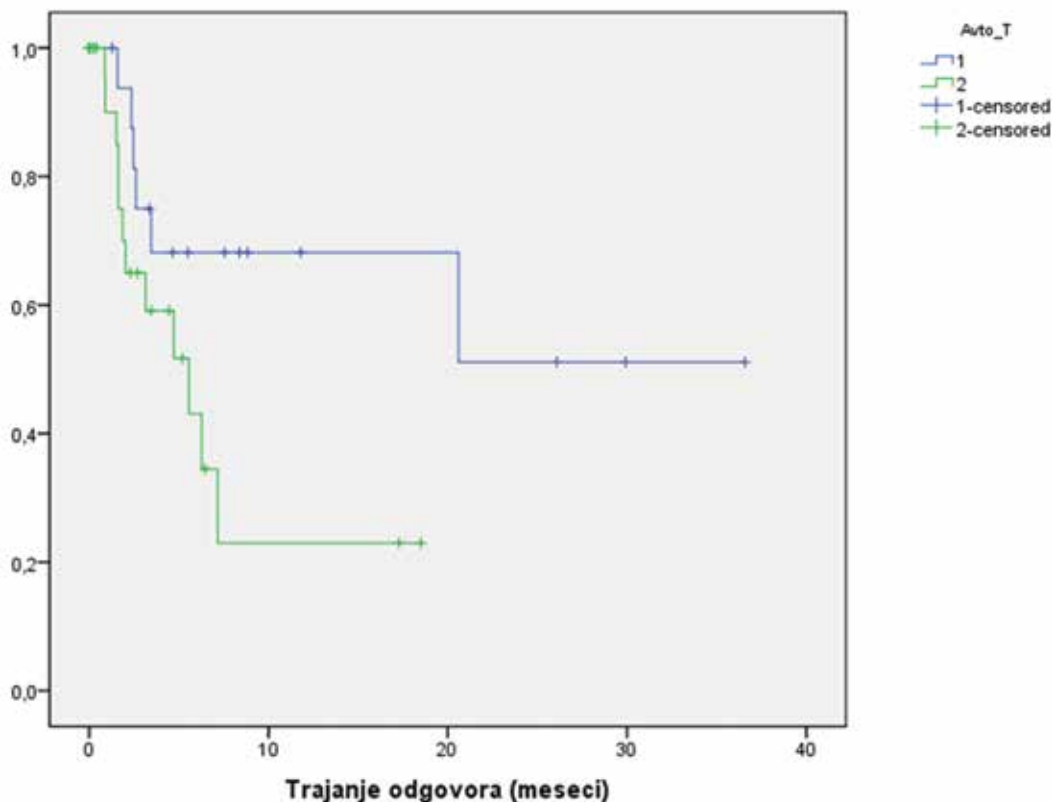
Z našo analizo smo želeli oceniti načine obravnav in njihovo učinkovitost ter predvsem naše lastno delo.

Bolniki in metode

V analizo smo vključili vse bolnike z novoodkritim diseminiranim plazmocitomom v obdobju med 1.1.2007 in 31.12.2011. Podatke smo pridobili iz dokumentacije arhiva bolnišnice Celje, del pa iz Kliničnega oddelka za hematologijo KC Ljubljana, kjer poteka PKMC po indukcijskem zdravljenju. V petletnem obdobju smo odkrili 55 novih bolnikov. Podatke smo obdelali s statističnimi metodami. Raziskovali smo: letno incidenco ter starost ob diagnosticiranju bolezni (mlajši od 65 let, starejši). Bolnike smo razporedili po spolu ter glede na stadij IPI (v skupine standardnega (=1), zmerne (=2) in visokega (=3) tveganja na osnovi serumske koncentracije albumina pod vrednostjo 35 g/L, ob vrednosti 35 g/L ali nad njo in na osnovi serumske koncentracije beta2mikroglobulina (B2Mi) pod vrednostjo 35 g/L, enako 35 g/L ali nad njo).

Bolnike smo razporedili po citogenetskih izsledkih (kariotip in fluorescenčna hibridizacija *in situ* (FISH) kostnega mozga) v tri skupine: neugodna (prisotnost del17p14, t (14;16), t (14;20), ampl 1q, hipoploidija); srednje neugodna (t (4;14) in standardna skupi-

Slika 2: Trajanje odgovora pri bolnikih z DP glede na avtologno PKMC.
 Legenda: modra krivulja – trajanje odgovora pri bolnikih s PKMC; zelena krivulja – trajanje odgovora pri bolnikih brez PKMC.



na ob prisotni del₁₃ ali t(6;14)) ali t(11;14) ali hiperploidno število kromosomov. Bolnike s kompleksnimi preureditvami smo ob mnemu citogenetika uvrstili v neugodno skupino.

Zapisovali smo si izbiro prvega zdravljenja s časovno analizo: 1 – Vd (bortezomib, deksametazon) in VMP (bortezomib, melfalan, prednizolon); 2 – VAD (vinkristin, farmarubicin, deksametazon) in MP (melfalan, prednizolon); 3 – Td (talidomid, deksametazon) in MPT (melfalan, prednizolon, talidomid). Ugotavljali smo tudi delež bolnikov, napotenih na avtologno PKMC, in doseženi odgovor: popolni odgovor (CR; ni znakov bolezni), zelo dober delni odgovor (VGPR; znaki bolezni, zmanjšani za 95 % ali več), delni odgovor (PR; znaki bolezni, zmanjšani za več kot 50 %), ni pričakovanega odgovora (NO), kar pomeni manj kot PR v skladu z veljavnimi merili ocenjevanja uspešnosti zdravljenja.³

Na koncu smo izračunali preživetje, obdobje brez napredovanja bolezni in trajanje odgovora po začetnem zdravljenju

Rezultati

Na leto smo odkrili 8 do 13 novih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom.

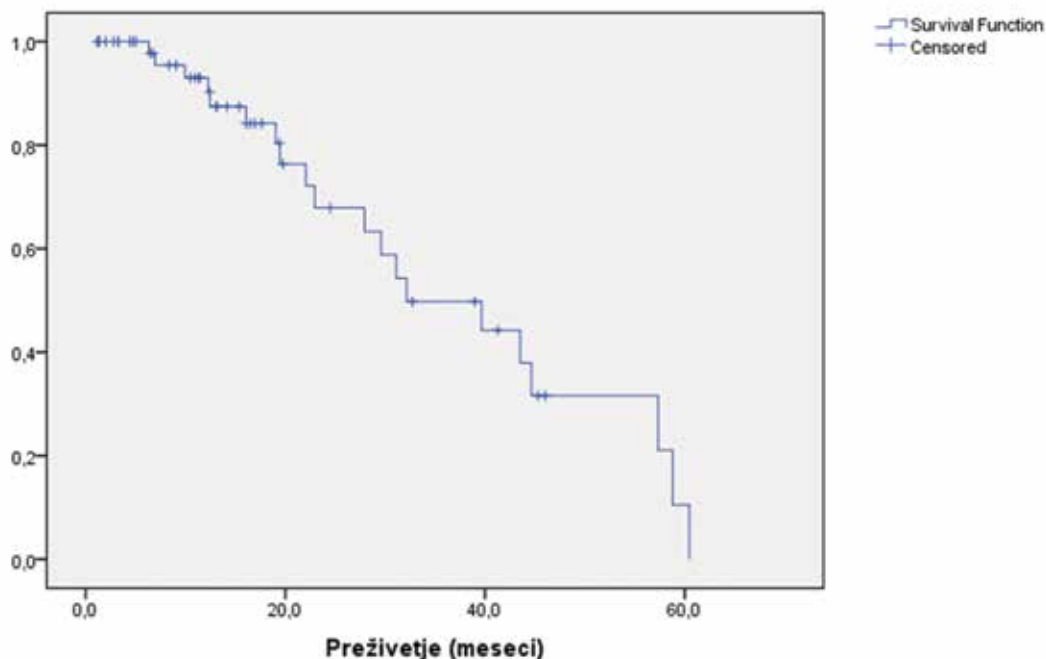
Žensk je bilo nekoliko več (30/55; 54,5 %) kot moških (25/55; 45,5 %). Starost ob diagnozi je bila 42–86 let, v povprečju 67,81 let. Manj kot 65 let je bilo starih 20 bolnikov (36,4 %), 19 bolnikov (34,6 %) je predstavlja le podskupina bolniki, stari 75 let in več.

Ob diagnozi smo določili stadij po IPI pri 50/55 (90,9 %) bolnikov, pri preostalih 9,1 % pa to ni bilo mogoče, ker vrednost B2Mi ni bila določena. V stadiju I je bilo 12/55 (21,8 %) bolnikov, v stadiju II 21/55 (38,2 %) bolnikov ter v stadiju III 17/55 (31 %) bolnikov.

Neugodni citogenetski napovedni pomen je imelo 11/55 (20 %) bolnikov, zmereno neugoden 8/55 (14,5 %) bolnikov, 18/55 (32,7 %) bolnikov pa ni imelo neugodnih nepravilnosti. Citogenetske analize nismo opravili pri 18/55 (32,7 %) bolnikov.

Pri začetnem zdravljenju smo pri 27/55 (49 %) bolnikov izbrali shemo Vd ali shemo VMP, pri 16/55 (29,1 %) shemo MP ali shemo VAD in pri 12/55 (21,9 %) shemo Td ali shemo MPT.

Slika 3: Preživetje pri vseh bolnikih z DP.



S presaditvijo KMC smo zdravili 18/55 (32,7 %) bolnikov.

Odgovori, ki smo jih dosegli z indukcijskim zdravljenjem, so bili: zelo dober pri 19/55 (34,6 %) bolnikov, delni pri 27/55 (49 %) bolnikov, slab oziroma nezadosten pa pri 9/55 (16,4 %) bolnikov. Mediana preživetja bolnikov je bila 32,1 meseca. S statistično analizo smo pri skupini, zdravljenih s kemoterapijo in avtologno PKMC (KT+PKMC), ugotovili značilno daljše obdobje brez napredovanja bolezni (mediana 12,4 meseca proti 8,7 meseca; v povprečju 22,4 meseca proti 10,5 meseca; $p = 0,004$) (Slika 1) in povprečno trajanje odgovora na zdravljenje (23 mesecev proti 7,1 meseca; $p = 0,053$) (Slika 2). Povprečno preživetje je prav tako daljše pri skupini, zdravljeni s PKMC, vendar razlike niso statistično značilne (44,3 meseca oz. 33,3 meseca; $p = 0,262$) (Slika 3).

V opazovanem obdobju je umrlo 18/55 (32,7 %) bolnikov.

Razpravljanje

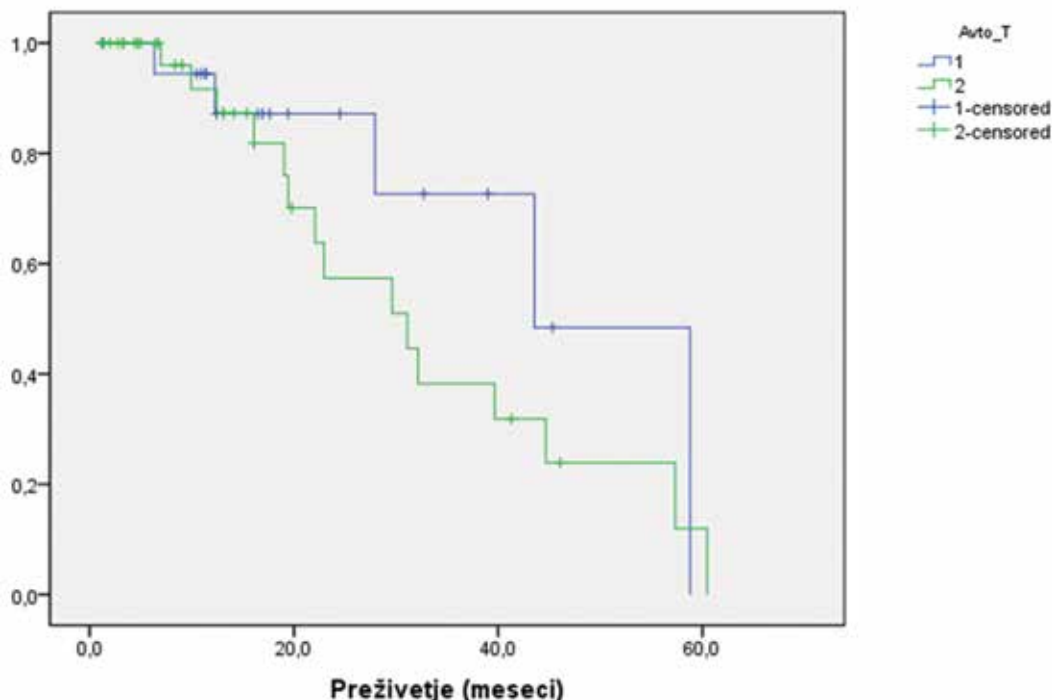
V bolnišnici Celje, zdravstvena regija Celje (220 tisoč prebivalcev), smo v opazovanem obdobju v povprečju odkrili 11 novih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom na leto. Ocenjujemo, da je letna incidenca v celjski regiji približno 5 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev. Te ugotovitve so pri-

merljive s podatki zahodnoevropskih držav, ki navajajo letno incidenco 5,6 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev.

Pred pričetkom zdravljenja smo določili stadij bolezni pri 90,9 % bolnikov, citogenetske analize pa opravili pri 67,3 % bolnikov. Podatki so nam bili v pomoč pri optimalni izbiri indukcijskega zdravljenja. Glede na pričakovani izid bolezni lahko opredelimo tri skupine bolnikov: skupino z visokim tveganjem (prisotnost $t(4;14)$, $del17p14$, hipoploidni kariotip, visoka raven beta2mikroglobulina v serumu, visoka raven LDH v serumu, IPI – stadij III), skupino z zmernim tveganjem (prisotnost $t(4;14)$) in skupino z standardnim tveganjem.⁴ Pričakovano preživetje je pri skupinah z visokim in zmernim tveganjem znatno slabše (povprečno približno 3 leta v primerjavi z več kot 5 let pri skupini s standardnim tveganjem). Bolniki z visokim tveganjem ob diagnosticiranju bolezni zato potrebujejo bolj intenziven pristop, če seveda njihovo stanje to dopušča. V indukcijskih in konsolidacijskih shemah zdravljenja uporabljamo kombinacijo dveh ali treh vrst zdravil.

Polovica bolnikov, pri katerih smo opravili citogenetsko analizo, je imela slabo napoved izida bolezni. Citogenetskih preiskav v večini primerov nismo opravili pri starejših bolnikih s hkratnimi drugimi boleznimi, vendar smo lahko tudi brez njih izbrali

Slika 3a: Preživetje bolnikov z DP glede na avtologno PKMC.
Legenda: modra krivulja – preživetje bolnikov s PKMC; zelena krivulja – preživetje bolnikov brez PKMC



ustrezno zdravljenje. Velik pomen citogenetskih analiz za optimalno vodenje zdravljenja v vseh fazah zdravljenja terja od nas, da tovrstne raziskave opravimo pri večini novih bolnikov.

V zadnjih letih se je izbira indukcijskega zdravljenja postopno spreminjala. Večkrat smo izbrali načine zdravljenja, ki temeljijo na bortezomibu (Vd, VMP) (49 %) in talidomidu (21,8 %) ter vedno manj načinov zdravljenja po shemah MP in VAD (29 %). V letih 2009–2011 smo se za MP ali VAD odločili le pri dveh bolnikih (pod 4 %). V letu 2011 shem VAD in MP pri začetnem zdravljenju nismo več uporabili, povečalo pa se je število bolnikov zdravljenih s talidomidom (Td, MPT). Izbira sheme indukcijskega zdravljenja je povezana tudi z načrtovanjem PKMC. Pred PKMC ne izbiramo tistih shem zdravljenja, ki vključujejo melfalan, zaradi njegove toksičnosti za PKMC. Na zdravljenje z PKMC smo napotili tretjino bolnikov (32,7 %). Napotili smo vse bolnike, mlajše od 65 let, ki so bili sposobni za bolj intenzivni način zdravljenja.

Z indukcijskim zdravljenjem smo dosegli VGPR in PR pri 83,5 % bolnikov, pri 34,5 % VGPR. Popolnega odgovora (CR) ni dosegel noben bolnik. Vzroki za nedoseganje CR niso jasni, zato jih bomo dodatno

raziskali. Bolniki, zdravljeni s PKMC, so dosegli statistično daljše trajanje odgovora (Slika 1) in daljše obdobje brez napredovanja bolezni (Slika 2). Pri tej skupini je bilo tudi celokupno preživetje daljše, vendar razlike v preživetju niso statistično značilne. Pri 16 % bolnikov nismo dosegli želenega odgovora. Tretjina bolnikov jih je v opazovanem obdobju umrla (32,7 %). Pri večini umrlih je bolezen napredovala ob resnih okužbah in v enem primeru zaradi krvavitve v centralno živčevje. Ena bolnica je med postopkom PKMC zaradi okužbe umrla.

Če po zaključenem uvodnem zdravljenju ne dosežemo CR ali VGPR (predvsem pri skupini z visokim tveganjem), priporočamo 1- do 2-letno vzdrževalno zdravljenje.⁵ Sistematično ga v Sloveniji še ne izvajamo. Za vzdrževanje uporabljamo nova zdravila (talidomid, lenalidomid, bortezomib),⁶ ki izboljšajo odgovor na zdravljenje ter skupaj s podpornim zdravljenjem (uporaba rastnih faktorjev, bisfosfonatov, preprečevanje in zdravljenje okužb, nadzor nad bolečino) izboljša kakovost bolnikovega življenja in vpliva na daljše preživetje.⁷ Pričakujemo, da se bo uspešnost zdravljenja diseminiranega plazmocitoma v naslednjih letih zaradi navedenega povečevala.

Literatura

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1860–73.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1046–60.
3. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljč T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn.* 2006; 75: 3–8
4. 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; 23: 3412–20.
5. Ludwig H, Adam Z, Tothova E, Hajek R, Labar B, Egyed M, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Hematologica.* 2010; 95: 1548–54.
6. Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 577. abstrakt.
7. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111: 2516–20..