

MULTIPPELIN MYELOOMAN HOITO JA ENNUSTE KYS:SSA VUOSINA
1995–2009 DIAGNOSOIDUILLA POHJOIS-SAVON SAIRAANHOITOPIIRIN
POTILAILLA

Asta Lahtinen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Sisätaudit
Huhtikuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Lahtinen, Asta E.: Myelooman hoito ja ennuste KYS:ssa vuosina 1995–2009 diagnosoiduilla

Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin potilailla

Opinnäytetutkielma, 28 sivua, 1 liite (3 sivua)

Tutkielman ohjaajat: ma. professori Esa Jantunen ja LT Taru Kuittinen

Huhtikuu 2013

Avainsanat: multippeli myelooma, hoito, ennuste, talidomidi, bortetsomibi, lenalidomidi

Multippeli myelooma on klonaalinen plasmaseluauti, jolle on ominaista seerumin tai virtsan paraproteiini, luuytimen plasmaselulylimäärä ja usein lyyttiset luustomuutokset. Myös munuaisten vajaatoiminta, anemia ja heikentynyt infektioiden vastustuskyky ovat tavallisia löydöksiä myeloomapotilailla. Usein tauti diagnosoidaan sattumalta, mutta taustalla voi olla stabiili monoklonaalinen gammapatia. Luustokivut on tyypillinen ensioire. Diagnoosi perustuu verikokeisiin, luuydinnäytteeseen ja luustokuvauksiin. Sairastuneet ovat keskimäärin 65-vuotiaita. Myelooman ilmaantuvuus Suomessa on noin 200–250 uutta tapausta vuodessa.

Vuosikymmeniä myelooman hoidossa on perinteisesti käytetty melfalaanin ja predniso(lo)nin yhdistelmää. 1990-luvulta lähtien on tehty intensiivihoidolla tuettuja autologisia kantasolusiirtoja, mikä on parantanut ennustetta huomattavasti. Kliiniseen käyttöön on viime vuosina tullut uusia lääkkeitä: talidomidi, bortetsomibi ja lenalidomidi. Näitä lääkkeitä on käytetty erilaisina yhdistelminä muiden sytostaattien ja kortikosteroidien kanssa. Tutkimuksissa on havaittu uusien lääkkeiden parantavan erityisesti nuorempien potilaiden ennustetta.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten uudet myeloomalääkkeet ovat juurtuneet Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) hoitokäytänteisiin ja miten uudet lääkkeet ovat vaikuttaneet potilaiden ennusteeseen. Tutkimuksessa vertailtiin kolmea potilaskohorttia: vuosina 1995–1999, 2000–2004 ja 2005–2009 diagnosoituja KYS:ssa hoidettuja Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin potilaita.

Tutkimuksesta selvisi, että KYS:ssa hoidettujen myeloomapotilaiden lukumäärä on lisääntynyt 2000-luvulla verrattuna ensimmäiseen kohorttiin. Aineistossa näkyi uusien myeloomalääkkeiden käytön yleistymisen KYS:ssa, mutta myeloomapotilaiden ennuste ei kokonaisuudessaan ollut parantunut. Autologinen kantasolusiirto paransi potilaiden ennustetta merkittävästi (89 vs. 22 kuukautta, $p < 0,001$). Alle 70-vuotiailla potilailla ennuste oli merkittävästi parempi kuin iäkkäämmillä potilailla (66 vs. 22 kuukautta, $p < 0,001$). Todennäköisesti uusien lääkkeitten parasta hyötyä ei ole saatu esille erityisesti iäkkäämmillä potilailla lääkkeen toksisuuden vuoksi. Lenalidomidia saaneita aineistossa oli varsin vähän, sillä lääke tuli käyttöön vasta 2007. Sen mahdollista vaikutusta ennusteeseen ei siten pystytty tässä tutkimuksessa arvioimaan. Uusia lääkkeitä edelleen tarvitaan tämän vakavan taudin ennusteen parantamiseksi.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

Abstract

School of Medicine

Medicine

LAHTINEN, ASTA: Treatment and outcome of multiple myeloma patients diagnosed by 1995–2009 in Kuopio University Hospital in North Savo Hospital District

Thesis, 28 pages, 1 appendix (3 pages)

Tutors: Esa Jantunen, professor and Taru Kuittinen, MD, PhD

April 2013

Keywords: multiple myeloma, treatment, outcome, thalidomide, bortezomib, lenalidomide

Multiple myeloma is a clonal plasma cell malignancy. Clinical features of myeloma typically includes production of monoclonal proteins, bone marrow plasmacytosis, and osteolytic bone lesions. Renal insufficiency, anemia and immunodeficiency are also common in patients. Myeloma is sometimes diagnosed by chance but there may be monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) on the background. Usually the first symptom of myeloma is skeletal pain. Diagnosis is based on blood and serum samples, bone marrow aspiration and radiological imaging of bones. Newly diagnosed myeloma patients are sixty-five years old on average. The incidence of myeloma is about 200–250 new cases per year in Finland.

A combination of melphalan and prednisone has been used for treatment of myeloma for decades. Autologous stem cell transplantation has been used by 1990s and has resulted in some improvement in the outcome of myeloma patients. New drugs including thalidomide, bortezomib and lenalidomide have been used a couple of years in clinics. Those drugs have been used different combinations with corticosteroids and cytostatic drugs. It has been noticed in recent studies that outcomes of especially younger patients have improved.

This study aimed to find out how the novel drugs have been ingrained in protocol of treatment in Kuopio University Hospital and how outcomes of myeloma patients have changed. In this study we have compared three cohorts from 1995–1999, 2000–2004 and 2005–2009 of newly diagnosed myeloma patients in North Savo Hospital District. Use of novel drugs has increased during the study period but there was no improvement in overall survival between these cohorts. Patients who received autologous stem cell transplantation had significantly better prognosis than those who did not (89 vs. 22 months, $p < 0,001$) Overall survival of younger patients (<70 years) were significantly better than that of older patients have (66 vs. 22, $p < 0,001$). Perhaps the potential of novel drugs could not been fully received because of toxicity of drugs in this population. As lenalidomide became available in 2007, its potential for improvement of outcome could not be fully evaluated in this patient series. New drugs are still needed to improve the outcome of this devastating disease.

SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO.....	5
2.	MYELOOMA	6
2.1	Etiologia ja patogeneesi.....	6
2.2	Kliininen taudinkuva	7
2.3	Diagnostiikka.....	8
2.4	Ennustetekijät	9
3.	MYELOOMAN LÄÄKEHOITO.....	10
3.1	Vanhemmat myeloomalääkkeet	10
3.2	Uudemmat myeloomalääkkeet	10
3.3	Tukihoidot	11
4.	AUTOLOGINEN JA ALLOGEENINEN KANTASOLUSIIIRTO	13
5.	HOIDON VALINTA	14
5.1	Yleistä.....	14
5.2	Hoidon vaste.....	14
6.	TUTKIMUKSEN TARKOITUS	16
7.	AINEISTO JA MENETELMÄT.....	17
8.	TULOKSET	18
8.1	Ilmaantuvuus ja diagnoosivaiheen piirteet.....	18
8.2	Ensilinjan hoito.....	18
8.3	Uusien lääkkeitten käyttö	19
8.4	Kantasolujensiirrot	20
8.5	Elinaika ja siihen vaikuttavat tekijät	20
9.	POHDINTA.....	25
10.	LÄHTEET	27
11.	LIITTEET.....	29

1. JOHDANTO

Multippeli myelooma (myeloma multiplex) on pahanlaatuinen plasmaselutauti, jossa luuytimen plasmaselulylimäärä tuottaa paraproteiinia eli monoklonaalista immunoglobuliinia tai sen osaa. Taudinkuvaan voivat kuulua virtsan ja/tai seerumin paraproteiinin ohella lyyttiset luustomuutokset kipuineen, patologiset murtumat, hyperkalsemia, munuaisten vajaatoiminta ja anemia (Remes 2007, Jantunen 2010). Taudin ilmaantuvuus on 200–250 uutta tapausta vuosittain Suomessa (Oivanen 2010). Myelooma kattaa siten hieman yli prosentin kaikista syövistä. Sairastuneiden keski-ikä on noin 65 vuotta. Myelooman ennuste on melko huono, odotettavissa oleva elinaika on noin 3–4 vuotta diagnoosista. Hoito aloitetaan, kun potilaalla on oireita tai tauti etenee nopeasti. Perinteisesti myelooman hoidossa on käytetty melfalaanin ja predniso(lo)nin (MP) yhdistelmää. Myös muita sytostaatteja, kuten syklofosfamidia, vinkristiiniä ja doksorubisiinia, on käytetty erilaisina yhdistelminä kortikosteroidien kanssa. Viime vuosina käyttöön on tullut vanhojen hoitomuotojen rinnalle uudempiä lääkkeitä, joiden on havaittu parantavan erityisesti nuorempien potilaiden ennustetta. Toisaalta uudet myeloomalääkkeet, talidomidi, bortetsomibi ja lenalidomidi, ovat kalliita ja niillä on potentiaalisesti hankalia haittavaikutuksia. Osaksi myeloomapotilaiden parantuneen ennusteen taustalla on 1990-luvulta lähtien yleistynyt alle 65–70-vuotiaille potilaille annettu autologinen kantasolusiirtohoito (Remes 2007, Jantunen 2010).

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia, miten uudemmat myeloomalääkkeet ovat juurtuneet Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) hoitokäytänteisiin ja miten uudet hoidot ovat vaikuttaneet potilaiden ennusteeseen. Tutkimuksessa vertaillaan kolmea potilaskohorttia: vuosina 1995–1999, 2000–2004 ja 2005–2009 diagnosoituja myeloomapotilaita. Opinnäytetyöhön liittyviä tutkimustuloksia verrattiin muiden myeloomatutkimusten tuloksiin.

2. MYELOOMA

2.1 Etiologia ja patogeneesi

Myelooman etiologia on monelta osin tuntematon. Plasmasolukloonin synty ja proliferaatio ovat todennäköisesti monitekijäinen tapahtuma. Geneettisellä alttiudella lienee merkitystä. Kolmasosalla, ellei kaikilla potilailla, taustalla on stabiili monoklonaalinen gammapatia (MGUS, monoclonal gammopathy of unknown significance), joka myöhemmin etenee myeloomaksi. Suuri säteilyaltistus voi lisätä myelooman ilmaantuvuutta. Pahanlaatuinen plasmasolu on muuntunut luuytimen B-lymfosyyteistä, kuten normaalitkin plasmasolut. Taudin kehitykseen kuuluvat malignissa plasmasolussa tapahtuvat geneettiset muutokset, luuytimen mikroympäristön muuttuminen malignien solujen lisääntymistä suosivaksi sekä elimistön immuunijärjestelmän kyvyttömyys estää solukon kasvua (Remes 2007).

Viime vuosina taudin tarkempi patogeneesi ja molekyylibiologinen tausta on alkanut selvitä. Useissa tutkimuksissa on havaittu, että 30–50 %:ssa myeloomista on todettavissa karyotyypin poikkeavuuksia. Kromosomimuutosten määrä ja laatu vaikuttavat myelooman vaikeusasteeseen, ennusteeseen ja hoitovasteeseen (Mahindra ym. 2010). Esimerkiksi 40 %:ssa myeloomista on primaarinen translokaatio, jossa immunoglobuliinigeenin (14q32) viereen on siirtynyt onkogeneeni ja se häiritsee geenin toimintaa (Remes 2007). Translokaatioita t(4;14) tai t(14;16), deleetioita del(17p) tai del(13q) tai hypodiploidiaa ilmenee neljäsosalla myeloomapotilaista, ja nämä kromosomimuutokset huonontavat sekä kantasolusiirron hoitovastetta että ennustetta (Cavo ym. 2009). Muita myelooman taustalla ilmeneviä geenimuutoksia ovat mm. K- tai N-ras-geenin aktivoiva mutaatio ja tuumorisuppressorigeenien (p53, RB, p16 tai p18) inaktivaatio (Remes 2007). Diagnoosivaiheen tutkimuksiin tulisi sisällyttää tavanomainen kromosomitutkimus sekä FISH-tutkimus (fluorescent in situ hybridization), jotta huonoennusteiset potilaat tunnistettaisiin (Jantunen 2008).

Myelooman progressiossa oleellisia tekijöitä ovat myeloomasolujen tuottamat adheesiomolekyylit ja niiden vuorovaikutus ympäröivien luuytimen stroomasolujen kanssa sekä sytokiinin vaikutus myeloomasoluihin. Myeloomasolun immunofenotyypille on ominaista, että tyypillisten B-solujen pinta-antigeenien sijaan myeloomasolut ilmentävät sytoplasmista immunoglobuliinia sekä pinta-antigeneja (CD38, CD56, CD138 eli syndekaani-1). Esimerkiksi syndekaani 1 - adheesiomolekyylillä on merkittävä rooli myelooman patogeneesissä. Korkea seerumin synde-

kaani 1 -pitoisuus merkitsee suurempaa tuumorisolun määrää, alentunutta metalloproteinaasi-9:n aktiivisuutta ja huonompaa ennustetta (Mahindra ym. 2010). Myös sytokiineillä eli kasvutekijöillä on tärkeä merkitys myelooman kehittämisessä. Tärkeimpänä kasvutekijänä pidetään IL-6:tta (interleukiini-6). Muita tärkeitä sytokiineja ovat mm. IGF-1 (insulin-like growth factor) ja VEGF (vascular endothelial growth factor). Nämä kasvutekijät ovat tärkeitä osteoklasteja aktivoivia tekijöitä, joten ne ovat osaltaan aiheuttamassa lyyttisiä luustomuutoksia seuraamuksineen (Remes 2007).

2.2 Kliininen taudinkuva

Myelooman taudinkuva vaihtelee suuresti. Osalla potilaista tauti on vähäoireinen ja hitaasti etenevä. Toinen ääripää on plasmamoluleukemia. Usein taudin ensioire on selkäkipu, mutta joskus tauti diagnosoidaan oireettomalta potilaalta sattumalöydöksen perusteella. Lähes 70 %:lla potilaista on lyyttisiä luustomuutoksia, yleisimmin niitä on kallossa. Alkuvaiheen myeloomassa voi olla osteoporoosia ilman lyyttisiä luustomuutoksia. Lyyttiset muutokset haurastuttavat luuta ja altistavat patologisille murtumille. Luustokivut ovat myeloomapotilaiden yleisin ensioire. Tavallisimpia ovat selkänikaman kompressiomurtuman aiheuttamat selkäkiput.

Kolmasosalla potilaista on diagnoosivaiheessa hyperkalsemia, johon liittyy tavallisesti luustomuutoksia ja munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten vajaatoiminta on yleistä kevytketjummyeloomassa. Diagnoosivaiheessa anemia on 60 %:lla myeloomapotilaista. Sen taustalla on sytokiiniin aiheuttama erytropoiesin esto, plasmamoluytimäärän aiheuttama luuytimen vajaatoiminta ja joskus munuaisvaurio.

Muita myelooman oireita ovat mm. plasmamolukasvaimen tai kompressiomurtuman aiheuttama hermojuuren pinnetila tai paraplegia. 10–15 %:lla myeloomapotilaista tautiin liittyy amyloidosisi. Osalla myeloomapotilailla esiintyy hyperviskositeettioireilua: väsymystä, sekavuutta, tinnitusta ja lisääntynyttä verenvuototaipumusta. Näitä oireita ilmenee alle 10 %:lla potilaista. Verenvuototaipumus voi hyperviskositeetin lisäksi johtua luuytimen runsaan plasmamolufiltraation tai sytostaattihoidon aiheuttamasta trombositopeniasta. Myelooma altistaa infektiolle, sillä normaaleja immunoglobuliineja syntyy niukasti. (Remes 2007)

2.3 Diagnostiikka

Diagnostiikan kannalta oleellisia perustutkimuksia ovat täydellinen verenk kuva, seerumin kalsium- ja kreatiniinipitoisuus, seerumin ja virtsan proteiinien elektroforeesi ja immunofiksaatio, luustokuvaukset ja luuydinbiopsia tai -aspiraatti (Remes 2007). Elektroforeesitutkimuksessa seerumin proteiinit erotetaan fraktioiksi agaroosigeelillä. Alfa-2-alueelta gamma-alueelle voi esiintyä M-komponenttia, joka tulee varmistaa ja luokitella immunofiksaatiolla. (Itä-Suomen Laboratoriokeskuksen web-ohjekirja). Lisäksi tutkitaan seerumin vapaat kevytketjut ja näiden suhde, S-IgG, S-IgM ja S-IgA. Potilailta kuvataan kallo, lantio, ranka, ortopantomografia ja pitkät luut luustosyöpymien kartoittamiseksi (Remes 2007, Suomen Hematologiyhdistys). Luuydinnäytteestä voidaan määrittää immunoglobuliinigeenien translokaatiot ja deleetiöt FISH-tutkimuksella. Potilailta olisi hyvä määrittää myös seerumin albumiini, beeta2-mikroglobuliini, C-reaktiivinen proteiini ja LD (laktaattihydrogenaasi). (Richardson 2009)

Uusimpien diagnostisten kriteerien mukaan myeloomadiagnoosiin vaaditaan kaikki kolme seuraavaa: luuytimessä on vähintään 10 % monoklonaalisia plasmakomponentteja tai kudosbiopsiassa plasmasytooma, monoklonaalinen paraproteiini virtsassa tai seerumissa sekä myeloomaan liittyvä elinhäiriö (hyperkalsemia, anemia, munuaisinsuffisienssi, lyyttisiä luustomuutoksia tai osteoporoosi) (Oivanen 2010, Palumbo 2009). Myelooma voidaan jakaa alaluokkiin: IgG-, IGA-, IgD-, kevytketju- (kappa tai lamda) ja nonsekretorinen myelooma.

MGUS, smoldering myelooma, indolentti myelooma sekä plasmasytooma eivät täytä myelooman diagnostisia kriteerejä. Monoklonaalisisessa gammapatiassa (MGUS) luuytimen plasmakomponentteja on alle 10 % ja paraproteiinin määrä on vähäinen. Monoklonaalisisessa gammapatiassa hemoglobiini, kreatiniini, kalsiumtaso sekä luustokuvaukset ovat normaaleja. Smoldering ja indolentti myelomassa seerumin paraproteiinitaso on yli 30 g/l ja luuytimen plasmakomponenttien määrä yli 10 %, mutta plasmakomponenttien elinvaurioit (anemia, munuaisten vajaatoiminta, hyperkalsemia, luustomuutokset) puuttuvat kuten MGUS:ssakin. Plasmasytooma on yksittäinen kasvain eikä lyyttisiä luustomuutoksia ole. Myöskään luuydinnäytteessä ei löydy patologisia plasmakomponentteja ja muut myeloomaan liittyvät elinhäiriöt puuttuvat. Vähäistä seerumin tai virtsan M-komponenttia voi esiintyä. (Palumbo 2009)

2.4 Ennustetekijät

Myelooma jaetaan Durie-Salmon (D-S-luokitus) luokituksen mukaan eri vaikeusasteisiin. Vaikeusasteeseen I kuuluvat myeloomat, jotka täyttävät kaikki seuraavat kriteerit: hemoglobiini >100 g/l, seerumin kalkkipitoisuus on viitealueella, luuston röntgenlöydös on normaali tai todetaan vain yksi osteolyyttinen pesäke ja M-komponentin määrä on matala (S-IgG < 50 g/l, S-IgA < 30 g/l tai virtsassa < 4 g/vrk). Myeloomasolukon määrä on $< 0,6 \times 10^{12}$ solua/m². Vaikeusasteeseen II luetaan tapaukset, joissa myeloomasolukon määrä on $0,6\text{--}1,2 \times 10^{12}$ solua/m² ja jotka eivät sovi vaikeusasteeseen I tai III. Vaikeusasteessa III myeloomasolukon määrä on yli $1,2 \times 10^{12}$ solua/m² ja lisäksi ainakin yksi seuraavista kriteereistä täyttyy: hemoglobiini < 85 g/l, seerumin kalkki $> 3,00$ mmol/l, laajat lyyttiset luustomuutokset, suuri M-komponentti (IgG > 70 g/l, IgA > 59 g/l, virtsassa > 12 g/vrk). Vaikeusasteet I–III jaetaan alaryhmiin munuaisfunktion perusteella: A-ryhmään kuuluvat tapaukset, joissa P-Krea on alle $200 \mu\text{mol/l}$ ja B-ryhmään tapaukset, joissa P-Krea on yli $200 \mu\text{mol/l}$. (Suomen hematologiyhdistys, Durie-Salmon 2013)

Viime vuosina aika pitkään käytössä ollut D-S-luokitus on korvautunut ISS-luokituksella (International Staging System), joka perustuu diagnoosivaiheen β -2-mikroglobuliinin ja seerumin albumiinitason määrittämiseen. Vaikeusasteessa I seerumin β -2-mikroglobuliinipitoisuus on $< 3,5$ mg/l ja albumiini $\geq 3,5$ g/100 ml. Vaikeusasteeseen III kuuluvat potilaat, joilla seerumin β -2-mikroglobuliinipitoisuus on yli $5,5$ mg/l. Vaikeusasteeseen II kuuluvat tapaukset, jotka eivät sovi ryhmään I tai III. (Kyle ja Rajkumar 2009)

Myeloomapotilaiden keskimääräinen odotettavissa oleva elinaika on 3–4 vuotta diagnoosista (Podar 2009, Oivanen 2010). Suomessa ennuste on kaikilla myeloomapotilailla 44 kuukautta; alle 70-vuotiailla 49 kuukautta ja yli 70-vuotiailla 31 kuukautta. Suomalaisilla I-asteen myeloomaa sairastavilla odotettavissa oleva elinaika on 68 kuukautta, II-asteen taudissa 58 kuukautta ja III-asteen taudissa 34 kuukautta. (Remes 2007) Hoitamattomana tauti johtaa kuolemaan noin vuodessa (Oivanen 2010). ISS-luokittelun perusteella mediaanielinaika stage I taudissa on 62 kuukautta, stage II 44 kuukautta ja stage III 29 kuukautta (Richardson 2009).

Täydellisen hoitovasteen eli remission (complete response, CR) saaminen autologisen intensiivihoidon jälkeen on yksi vahvimista pitkäaikaisen selviytymisen ennusteellisista tekijöistä (Cavo ym. 2011).

Sytogeneettiset poikkeavuudet vaikuttavat myelooman ennusteeseen ja niiden määrittämisellä tulee olemaan tulevaisuudessa yhä suurempi merkitys hoidon valinnassa.

3. MYELOOMAN LÄÄKEHOITO

3.1 Vanhemmat myeloomalääkkeet

Oireisen ja etenevän myelooman hoidossa on perinteisesti käytetty erilaisia yhdistelmäsytostaattihoidoja. Melfalaanin ja predniso(lo)nin yhdistelmä (MP) on ollut vuosikymmeniä myelooman standardihoito (Podar 2009). Muita vanhempia myeloomahoitoja ovat mm. MOCCA-hoito ja VAD-hoito. MOCCA-hoidossa annetaan syklofosfamidia, vinkristiiniä, lomustiinia, melfalaania ja metyyliprednisolonia. MOCCA-hoitoa ei enää Suomessa juurikaan käytetä ensilinjan hoitona. VAD-hoidossa sytostaatteina ovat vinkristiini, doksorubisiini ja deksametasoni. (Remes 2007)

3.2 Uudemmat myeloomalääkkeet

Uudempia myeloomalääkkeitä ovat talidomidi, bortetsomibi, lenalidomidi ja pegyloitu liposomaalinen doksirubisiini, jotka usein yhdistetään deksametasoniin tai prednisoloniin sekä sytostaatteihin. Tällaisia yhdistelmähoitoja ovat melfalaani-prednisoloni-talidomidi (MPT), talidomidi-deksametasoni (TD), melfalaani-prednisoloni-bortetsomibi (MPV) ja bortetsomibi-deksametasoni (VD). Lenalidomidia käytetään toisen linjan lääkkeenä. (Remes 2007, Jantunen 2010)

Talidomidi tuli kliiniseen käyttöön 2000-luvun alussa. Se on immunomodulatorinen lääke (ImiD) ja sen tunnettuja vaikutusmekanismeja ovat angiogeneesin esto, apoptoosin käynnistäminen, myeloomasolujen ja stroomasolujen välisen adheesion esto, sytokiinien erittymisen esto ja immuunijärjestelmän toiminnan parantaminen. Talidomidin tavanomainen annos on 100–200 mg/vrk. Talidomidia käytetään nykyään yleisesti yhdessä MP-hoidon kanssa ensilinjan hoidossa. Lisäksi talidomidia käytetään edenneen taudin ja intensiivihoidon jälkeisten relapsien hoidossa. Talidomidi sai Euroopan lääkeviranomaisen (EMA) hyväksynnän vuonna 2009 ja on siitä lähtien ollut peruskorvattava. (Remes 2007, Jantunen 2010)

EMA hyväksyi bortetsomibin vuonna 2004 myelooman hoitoon. Bortetsomibi on proteasominestäjä, joka estää myeloomasolujen adheesiomolekyylien ilmentymistä ja IL-6:n eritystä, käynnistää apoptoosin ja estää angiogeneesiä. Bortetsomibia on käytetty yhdessä deksametasonin kanssa ensilinjan ja edenneen taudin hoidossa. (Remes 2007, Jantunen 2010) Annos on aiemmin ollut $1,3 \text{ mg/m}^2$ laskimonsisäisesti päivinä 1, 4, 8 ja 11 kuurin alusta, minkä jälkeen pidetään 10 vuorokauden tauko. Nykyään bortetsomibi annostellaan ensisijaisesti subkutaani-

sesti, joka on yhtä tehokas kuin laskimonsisäisesti annosteltu lääke, mutta johon liittyy merkittävästi vähemmän neuropatiaa (Moreau ym. 2011). Bortetsomibi-hoitoon tulee liittää herpes simplex ja varicella zoster -infektioiden ehkäisemiseksi esimerkiksi asikloviiri 400 mg x 1–2. Deksametasonihoidon vuoksi annetaan pneumocystis jiroveci -pneumonian profylaksialääkitys. (Suomen Hematologiyhdistys, Myelooman hoito 2013)

Lenalidomidi on immunomodulatorinen lääke kuten talidomidikin. Se sai vuonna 2007 EMA:n hyväksynnän myelooman toisen linjan hoitoon (Jantunen 2010). Lenalidomidia otetaan suun kautta tabletteina, tavallisesti 25 mg/vrk kolmen viikon ajan, minkä jälkeen on viikon tauko. Rinnalla käytetään usein deksametasonipulssihoitoa. (Jantunen 2010)

Vaikka talidomidi, bortetsomibi ja lenalidomidi ovat parantaneet myeloomapotilaiden ennustetta, ei myelooma edelleenkään ole lääkehoidolla parannettavissa. Uudet lääkkeet ovat kalliita ja niiden käyttöön liittyy merkittäviä haittavaikutuksia. Talidomidin haittavaikutuksia ovat mm. väsymys, ummetus ja perifeerinen neuropatia. Vaikka lenalidomidilla ei näitä sivuvaikutuksia olekaan, liittyy sen, kuten talidomidinkin, käyttöön merkittävä tromboembolisten komplikaatioiden riski. Siksi talidomidin ja lenalidomidin käyttöön liitetään antitromboottinen lääkitys. Bortetsomibin haittavaikutuksiin kuuluvat myös perifeerinen neuropatia, gastrointestinaalinen toksisuus ja trombosytopenia (Podar 2009).

Uusia myeloomalääkkeitä tutkitaan parhaillaan. Pomalidomidi kuuluu ImiD-lääkkeisiin, kuten lenalidomidi ja talidomidi. Lacy (2009) tutkimusryhmänsä kanssa on havainnut pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidon tehokkaaksi uusiutuneen myelooman hoidossa. Myös bendamustiinia on tutkittu myelooman hoidossa, mutta myeloomapotilaille sen rinnalle tulisi liittää muita hoitoja, kuten talidomidi tai bortetsomibi (Jantunen 2010). Tutkittavana on useita muita lupaavia myeloomalääkkeitä, kuten elotutsumabi ja dasetutsumabi (Morgan 2010). Myös luustotaudin estossa on bisfosfonaattien rinnalle tulossa uusia lääkkeitä, esimerkiksi denosumabi (Jantunen 2010).

3.3 Tukihoidot

Sytostaattien ohella myelooman hoidossa käytetään sädehoitoa, kirurgiaa ja muuta lääkehoitoa. Sädehoitoa annetaan erityisesti lievittämään myelooman aiheuttamia luustokipuja. Leikkaushoitoa voidaan käyttää murtumien hoidossa. Bisfosfonaatteja, esimerkiksi pamindronaattia, käytetään yleisesti ehkäisemään murtumia, kipuja ja hyperkalsemiaa (Podar 2009). Bisfosfonaattihoi-

don komplikaationa voi ilmetä leukaluun osteonekroosia, jonka riskiä lisää potilaan korkea ikä ja bisfosonaatin pitkäaikainen käyttö. Bisfosfonaatteja käytetään taudin aktiivisessa vaiheessa eikä yli kahden vuoden käyttöä suositella. Anemia on tavallinen myeloomapotilailla ja oireista anemiaa tulisi hoitaa punasolusiirroin. Erytropoietiinia ja darbopoietiinia voidaan myös käyttää anemian hoitoon. Näitä ei kuitenkaan suositella käytettävän yhdessä talidomidilääkityksen kanssa lisääntyneen tukosriskin vuoksi (Jantunen 2008a). Munuaistoiminnan kannalta on tärkeää huolehtia nestetasapainosta. Hyperkalsemia tulee hoitaa, samoin infektiot ja kipu. Pneumokokki- ja influenssarokotukset ovat tärkeitä heikentyneen puolustuskyvyn vuoksi, ja tarvittaessa annetaan tukoksenestolääkitystä. (Oivanen ja Sinisalo 2013)

4. AUTOLOGINEN JA ALLOGEENINEN KANTASOLUSIIIRTO

1980-luvulta lähtien käytössä ollut korkea-annoksinen sytostaattihoito ja kantasolusiirto ovat parantaneet myelooman ennustetta. Autologisen kantasolusiirron (autologous stem cell transplantation, ASCT) saaneet potilaatkin saavat myöhemmin relapsin tai progression (Podar 2009). Autologinen kantasolusiirto ja intensiivihoidoitehtiin aluksi luuytimen kantasoluilla, mutta nykyään pääasiassa veren kantasolusiirteillä. Suomessa autologisia kantasolusiirtoja tehtiin vuosina 1990–2003 lähes 1 500 aikuispotilaalle, joista 528 (35 %) oli myeloomapotilaita (Jantunen 2008b). Ylläpitohoito talidomidilla tai lenalidomidilla autologisen kantasolusiirron jälkeen on parantanut potilaiden ennustetta ja elämänlaatua. (Cavo ym. 2011)

Allogeenisessä kantasolusiirrossa siirretään toisen kudostyyppiltään sopivan ihmisen kantasoluja. Periaatteessa allogeeninen kantasolusiirto on ainoa myelooman hoitomuoto, jolla voisi parantua. Allogeenistä kantasolusiirtoa harkitaan nuorelle ja hyväkuntoiselle potilaalle, erityisesti silloin, kun tautiin liittyy huonoon ennusteeseen viittaavia biologisia piirteitä. Allogeenisten kantasolusiirtohoitojen ongelmana on ensisijaisesti kääntheishyljintään liittyvä huomattava toimenpitekuolleisuus, myös relapsiriski on korkea myeloomapotilailla. (Jantunen 2008a)

5. HOIDON VALINTA

5.1 Yleistä

Myelooman ensilinjan hoidossa standardihoito hyväkuntoisilla alle 65–70-vuotiailla potilailla on induktiohoidon jälkeinen korkea-annoksinen solunsalpaajahoito ja autologinen kantasolusiirto. Uudet myeloomapotilaat tulisi Suomessa ohjata meneillään olevaan Suomen Leukemiaryhmän (SLR) Finnish Myeloma Groupin MM-02-tutkimukseen, johon kuuluu bortetsomibi-lenalidomidi-deksametasoni (VRD) -induktio, satunnaistettu kantasolujen mobilisaatiohoito, autologinen kantasolusiirto sekä ylläpitohoito lenalidomidilla. Mikäli potilas ei jostain syystä tutkimukseen osallistu, on ensilinjan induktiohoitona ennen autologista kantasolusiirtoa bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä, johon voidaan liittää kolmaskin lääke. Vaihtoehtoja ovat bortetsomibi-deksametasoni-syklofosfamidi (VCD), bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni (VTD) ja lenalidomidi-deksametasoni (LEN), joka tosin vaatii ensilinjan hoidossa B-lausunnon. Aggressiivisessa taudissa nuorella potilaalla tai plasmaseluleukemiassa hoitovaihtoehtona on VRD. (Suomen hematologiyhdistys, Myelooman hoito alle 65 (–70) -vuotiailla).

Myelooman hoitolinja yli 65–70-vuotiailla riippuu potilaan yleiskunnosta ja muista sairauksista. Yli 75-vuotiaille ja niille joilla on paljon perussairauksia, suositellaan lääkeannosreduktioita. Uudempien myeloomalääkkeiden liittäminen MP-hoidon rinnalle (MPV, MPT, MPR) on parantanut hoitotuloksia. Ensisijaisesti pyritään MPV- tai MPT-hoitoon. MPV-hoidossa annostelu iäkkäillä on kerran viikossa. TD-hoito on iäkkäillä toksisempaa, joten sitä ei suositella. Toisen linjan hoitovaihtoehtoja ovat esimerkiksi bortetsomibi ja matala-annoksinen deksametasoni, johon voi yhdistää doksorubisiinin. Myös lenalidomidi-matala-annos-deksametasoni ja syklofosfamidi-prednisoloni ovat toisen linjan vaihtoehtoja iäkkäämmillä. (Suomen hematologiyhdistys, Myelooman hoito alle 65 (–70) -vuotiailla 2013)

5.2 Hoidon vaste

Ludwig (2011) ym. ovat koonneet useiden viimeaikaisten tutkimuksien tuloksia. Tutkimuksissa vertailtiin mm. VD- ja VAD-induktiohoitoa 32 kuukauden ajan (N 240 vs. 242) ja havaittiin, että täydellisen remission saaneiden osuus oli VD-hoidon saaneilla suurempi (39,5 % vs. 22,5 %). Myös kokonaiselinaika (overall survival, OS) oli VD-ryhmässä kolmen vuoden kohdalla parempi (68 % vs. 56 %). PAD (bortetsomibi, doksorubisiini, deksametasoni) ja VAD -

induktiohoitojen vertailussa CR oli bortesomibia saaneilla parempi (49 % vs. 34 %), myös OS oli parempi bortetsomibia saaneilla.

Hulin (2009) ym. ovat vertailleet MPT- ja MP-hoitoja yli 75-vuotiailla myeloomapotilailla. Talidomidia saaneiden OS oli merkittävästi pidempi kuin MP-ryhmässä (mediaani 44 vs. 29,1 kuukautta). Vertailussa syklofosfamidi-talidomidi-deksametasonia (CyTD) MP-hoitoon sellaisilla potilailla, jotka eivät soveltuneet autologiseen intensiivihoitoon, ei OS eronnut ryhmien välillä, vaikka hoitovaste CyTD-hoidon avulla saatiin merkittävästi useammin kuin MP-hoidolla (Morgan ym. 2011).

Erityisesti nuorempien potilaiden ennuste on viime vuosina parantunut (Jantunen 2010). Brennerin tutkimusryhmän (2009) mukaan viiden vuoden kuluttua alle 45-vuotiaista myeloomapotilaista on elossa 68 %. Kymmenenkin vuoden kuluttua elossa on noin 55 % potilaista. Viisivuotisennuste kaikenikäisille potilaille tässä aineistossa oli 32 %.

6. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten uudet myeloomalääkkeet (talidomidi, bortetso-mibi, lenalidomidi) ovat juurtuneet KYS:n hoitokäytänteisiin ja miten ne ovat vaikuttaneet myeloomapotilaiden ennusteeseen.

7. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineistoon kerättiin tarvittavat tiedot kaikista vuosina 1995–2009 diagnosoiduista Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) hoidetuista Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin myeloomapotilaista. Tutkimuksen ulkopuolelle rajattiin sellaiset myeloomapotilaat, jotka oli diagnosoitu ennen vuotta 1995 tai vuoden 2009 jälkeen. Sellaisia sairaanhoitopiirin ulkopuolisia myeloomapotilaita, jotka ovat saaneet KYS:ssa vain sädehoitoa tai autologisen kantasolusiirron, ei otettu potilasaineistoon mukaan. Tutkimukseen ei otettu mukaan plasmasytoomapotilaita, vaikka heillä olisivat täyttyneet myöhemmin myös myelooman diagnostiset kriteerit. Sairauskertomustietojen käyttöä varten pyydettiin kirjallinen lupa KYS:n johtajaylilääkäriltä. Tutkimuksessa tarvittavat tiedot kerättiin 17-kohtaisen lomakkeen avulla (LIITE 1). Potilastiedot kerättiin helmikuun 2011 ja helmikuun 2013 välisenä aikana. Durie-Salmon I-III-luokittelu tehtiin lähinnä hemoglobiinin, kalkkiarvon, luustokuvauslöydösten, kreatiniinipitoisuuden ja paraproteiinimäärän pohjalta. Kuolinsyiksi laitettiin myelooma, jos myeloomahoidot oli huonon tilanteen vuoksi lopetettu ja hoito siirtynyt terveyskeskukseen. Myeloomakuolemaksi tulkittiin myös potilaat, jotka kuolivat hoidosta johtuviin infektioihin, kuten sepsikseen. Jos kuolintodistus oli käytettävissä, kuolinsyy merkittiin kuolintodistuksen peruskuolinsyyn mukaan.

8. TULOKSET

8.1 Ilmaantuvuus ja diagnoosivaiheen piirteet

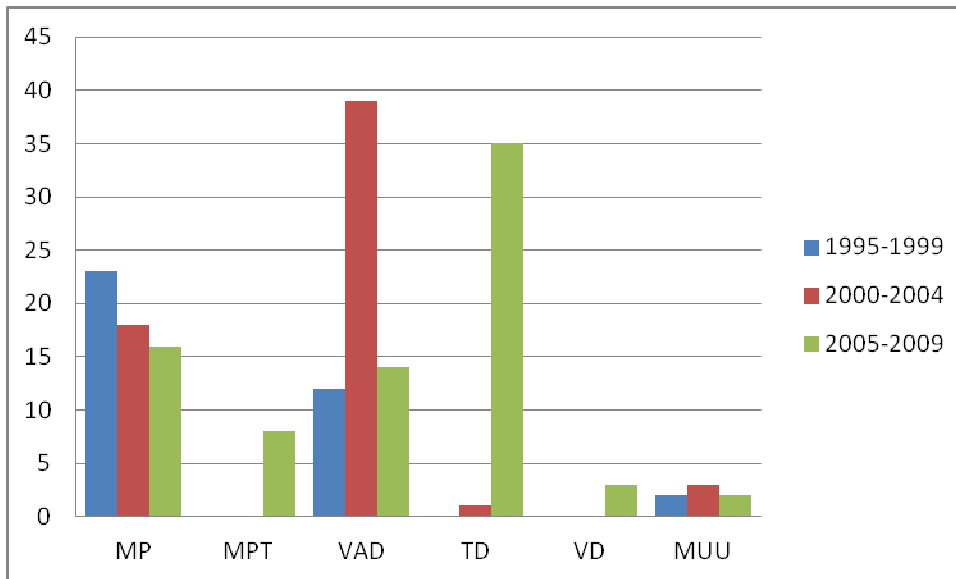
Yhteensä aineistoon kuuluvia myeloomapotilaita oli 176, joista miehiä 97 (55,1 %) ja naisia 79 (44,9 %). Kohortissa I oli 37 potilasta, kohortissa II 61 potilasta ja kohortissa III 78 potilasta. Taudin ilmaantuvuus aineiston perusteella oli vuosina 1995–1999 3,0/100 000/vuosi, 2000–2004 4,9/100 000/vuosi ja 2005–2009 6,2/100 000/vuosi. Potilaat olivat diagnoosivaiheessa keskimäärin 68-vuotiaita (38–90 v), mediaani-ikä oli 70 vuotta. Diagnoosivaiheen iän suhteen kohortit eivät merkitsevästi eroa toisistaan. Alle 70-vuotiaita potilaita oli 86 ja yli 70-vuotiaita 90. Alle 70-vuotiaita oli kohortissa I 17 (46 %) potilasta, kohortissa II 28 (46 %) ja kohortissa III 41 (52 %). **Taulukossa 1** on esitetty kohorteittain myeloomapotilaiden lukumäärä, mediaani-ikä diagnoosivaiheessa sekä D-S-luokitus. Yhdeltä potilaalta ei D-S-luokitusta voitu määrittää, sillä kaikkia luokitteluun vaadittavia tutkimuksia ei ollut tehty.

TAULUKKO 1 Myeloomapotilaiden lukumäärät, mediaani-ikä diagnoosivaiheessa, Durie-Salmon -luokka ja kantasolusiirron saaneiden potilaiden lukumäärät kohorteittain.

	KOHORTTI 1995-1999	KOHORTTI 2000-2004	KOHORTTI 2005-2009	Yhteensä
Myeloomapotilaiden lukumäärä	37	61	78	176
Mediaani-ikä	71	69	67	70
Durie-Salmon I	13 (35%)	13(21%)	13(17%)	39
Durie-Salmon II	13 (35%)	24(40%)	31(40%)	68
Durie-Salmon III	11 (30%)	23(38%)	34(44%)	68

8.2 Ensilinjan hoito

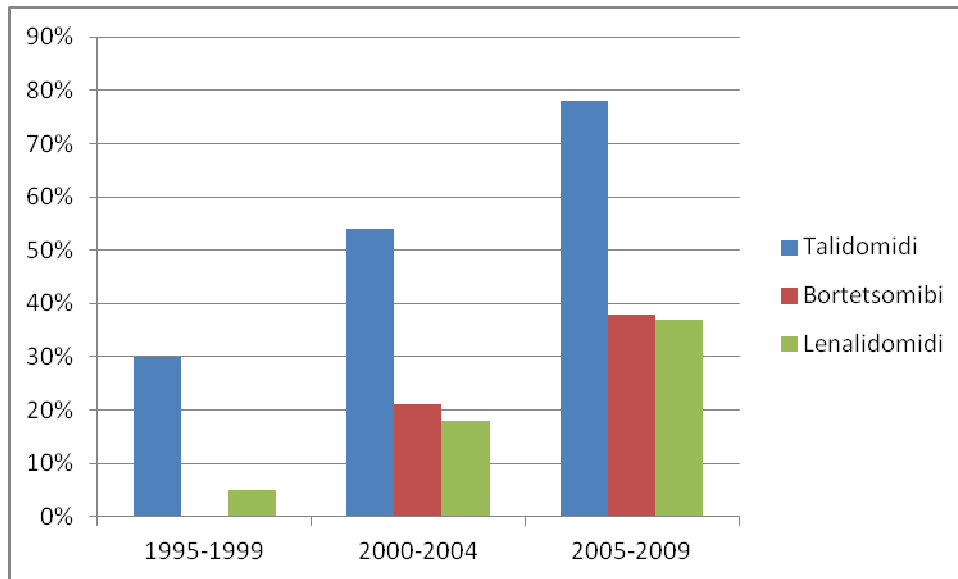
Ensilinjan hoitona 57 potilaalla oli MP-hoito (32 %), 8 potilaalla MPT-hoito (5 %), VAD-hoito 65 potilaalla (37 %), TD-hoito 36 potilaalla (20 %), VD-hoito 3 potilaalla (2 %). 7 potilasta (4 %) sai vain tukihoidoja ja kivun hoitoa. Ensilinjan hoidot kohorteittain on esitetty **Kuviossa 1**.



KUVIO 1 Myeloomapotilaiden ensilinjan hoito vuosina 1995–2009 KYS:ssä.

8.3 Uusien lääkkeitten käyttö

Talidomidia sai yhteensä 105 (60 %) potilaista, bortetsomibia 43 (24 %) ja lenalidomidia 42 (24 %). Kohorteittain uusien lääkkeiden käyttö on esitetty **Kuviossa 2**.



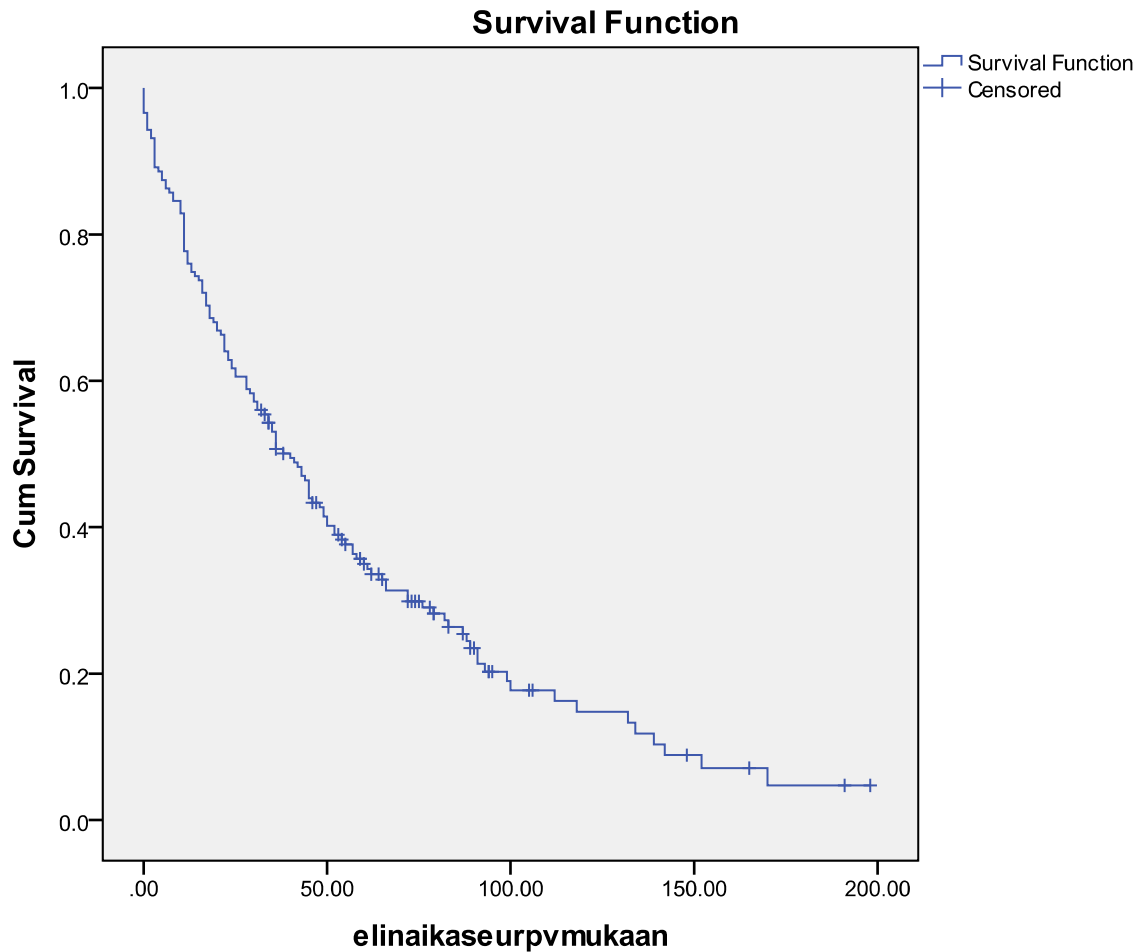
KUVIO 2 Uusia myeloomalääkkeitä saaneiden PSSHP:n potilaiden prosenttiosuudet kohorteittain.

8.4 Kantasolujensiirrot

Kaikkiaan 61 potilasta (35 %) sai ainakin yhden autologisen kantasolujensiirron. Autologisen siirron saaneitten osuus lisääntyi vuosien 1995–1999 kohortin 13 %:sta (21 potilasta) vuoden 2005–2009 kohortin 45 %:iin (35 potilasta). 9 potilaalle tehtiin kaksi autologista kantasolujensiirtoa. 5 potilaalle (3 %) tehtiin allogeeninen kantasolujensiirto, useimmiten autologisen siirron jälkeen.

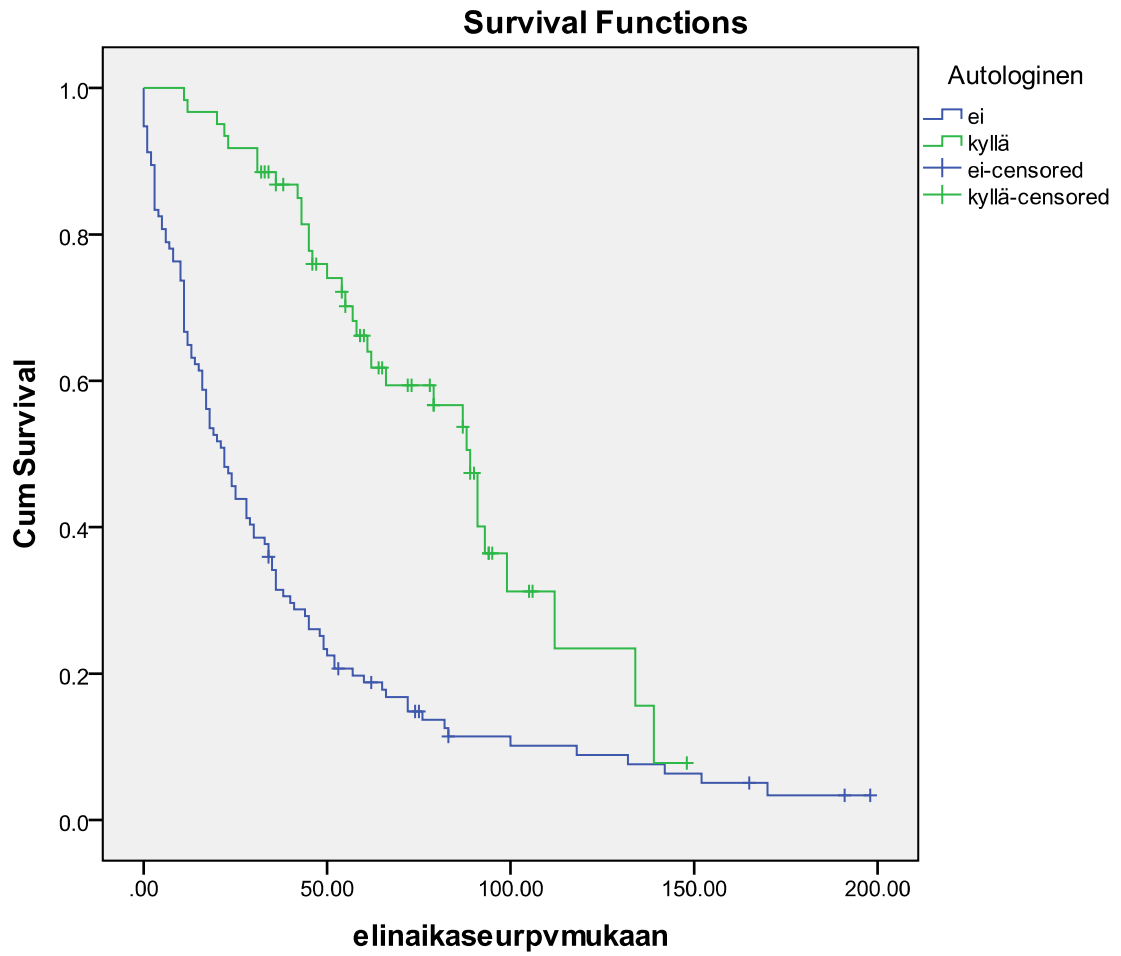
8.5 Elinäika ja siihen vaikuttavat tekijät

Mediaani elinikä diagnoosista koko aineistossa oli 40 kuukautta (**Kuvio 3**). Kohorteittain mediaanielinikä diagnoosista oli 40, 35, 44 kuukautta. Vastaavat keskimääräiset elinajat olivat 67, 44, 49 kuukautta. Kohorteittain potilaiden elinajat eivät merkitsevästi eronneet toisistaan. Myöskään sukupuolten välillä ei ollut merkitsevää eroa elinajanodotteessa. Miesten mediaanielinikä diagnoosista oli 40 kuukautta ja naisten 38 kuukautta.

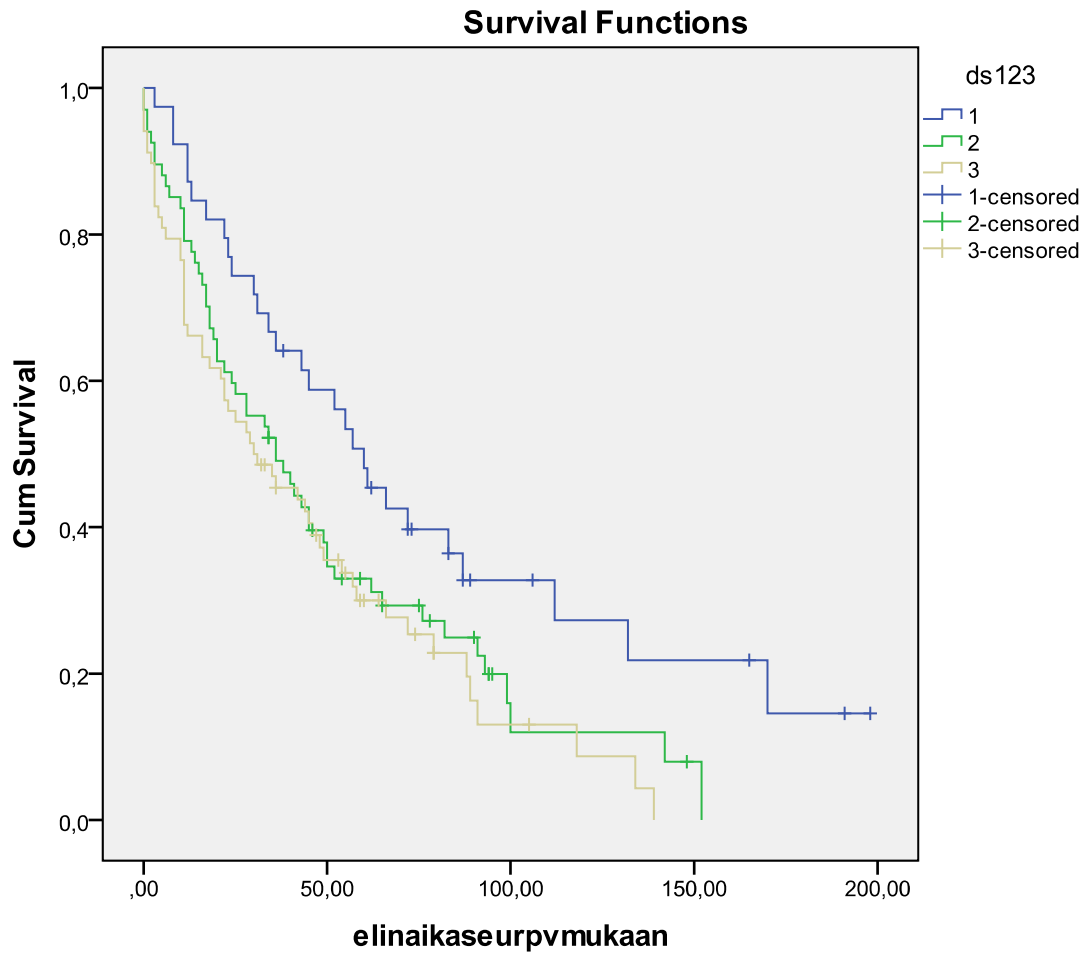


KUVIO 3 P-SSHP:n vuosina 1995–2009 diagnosoitujen myeloomapotilaiden kokonaiselinaika diagnoosista laskettuna.

Jos potilas oli saanut autologisen kantasolusiirron, mediaanielinaika oli 89 kuukautta. Niillä, jotka eivät autologista kantasolusiirtoa saaneet, mediaanielinaika oli vain 22 kuukautta ($p < 0,001$) (**Kuvio 4**). D-S I -potilaiden mediaanielinaika koko aineistossa oli 60 kuukautta, D-S II -potilaiden 36 kuukautta ja D-S III -potilaiden 30 kuukautta ($p = 0,039$ ryhmien I ja III välillä) (**Kuvio 5**).

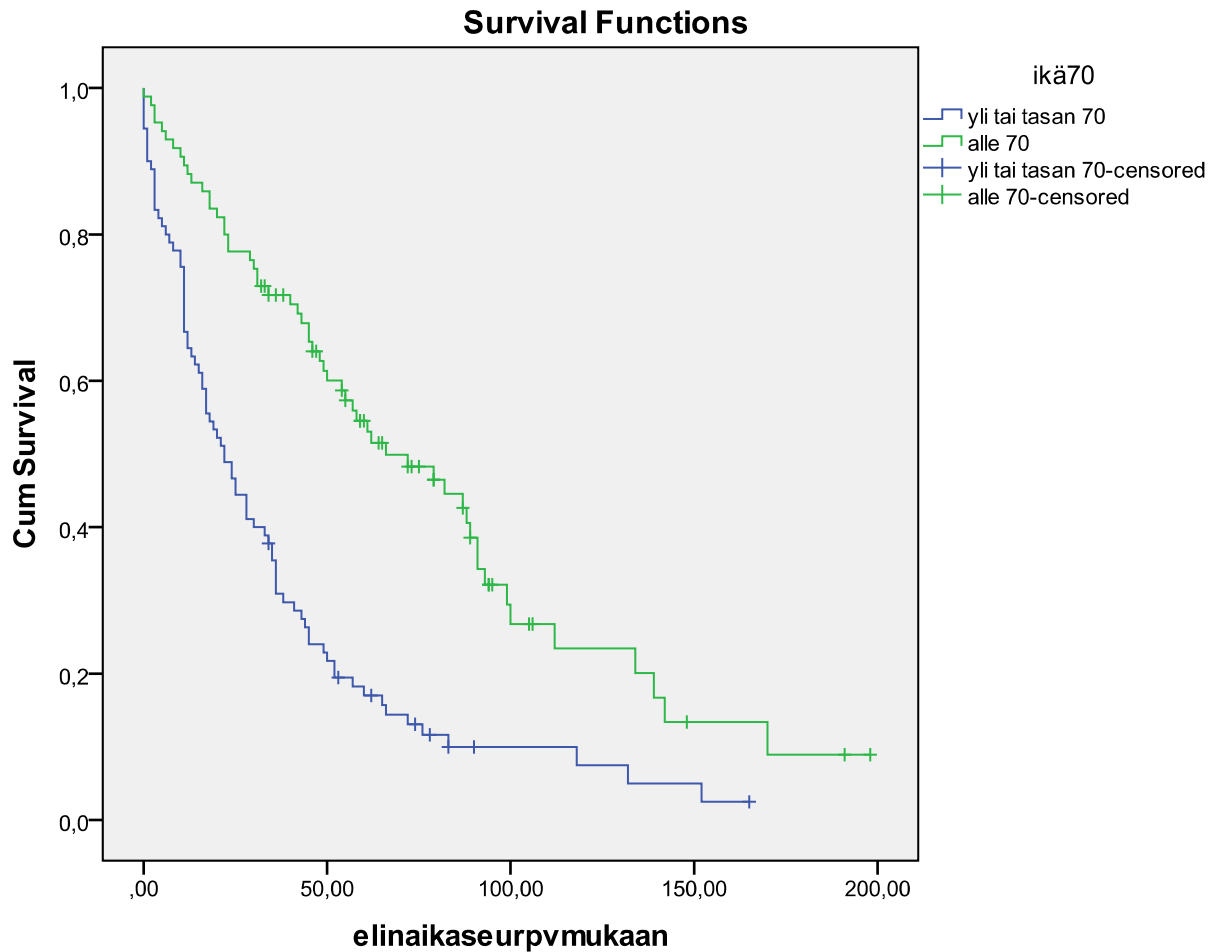


KUVIO 4 Autologisen kantasolusiirron saaneiden ja muiden myeloomapotilaiden kokonaiselinajat Kaplan-Meierin käyränä.



KUVIO 5 Myeloomapotilaiden kokonaiselinajat Kaplan-Meierin käyränä D-S-luokituksen mukaan.

Alle 70-vuotiaiden myeloomapotilaiden mediaanielinaika diagnoosista oli 66 kuukautta, kun se yli 70-vuotiailla potilailla oli vain 22 kuukautta ($p < 0,001$) (**Kuvio 6**).



KUVIO 6 Kaplan-Meierin käyrät yli ja alle 70-vuotiaille myeloomapotilaille.

Elossa viimeisenä seuranta-päivänä oli 37 potilasta. Myelooma oli kuolinsyynä 105 potilaalla, 16 potilaalla muu. 17 potilaalla kuolinsyystä ei ollut tietoa. 16:sta muun syyn vuoksi kuolleesta 9 kuoli tautiin (mm. sepelvaltimotauti, sydäninfarkti, muusta kuin myeloomasta johtuva munuaisten vajaatoiminta), 2 kuoli infektiin, 3 muuhun syöpään (prostata-syöpä, keuhkosyöpä, lymfooma), 1 kuoli suolenkiertymään ja 1 aivoverenvuotoon.

9. POHDINTA

Tästä retrospektiivisestä aineistosta käy ilmi, että myelooma näyttää hieman yleistyneen P-SSHP:n alueella. Yleistyminen voi olla myös näennäistä, sillä aluesairaaloissa ei nykyään hoideta myeloomapotilaita yhtä paljon kuin aiemmin. Mediaanielinaika diagnoosista oli tässä aineistossa samaa suuruusluokkaa kuin aiemmissa tutkimuksissa. Ennuste ei tämän tutkimuksen perusteella ole uusien lääkkeiden myötä parantunut. Osasyynä saattaa olla se, että vain pieni osa potilaista sai kaikkia uusia lääkkeitä ja vain neljäsosa koko potilasjoukosta oli saanut lainkaan lenalidomidia. Talidomidihoito on usein huonosti siedettyä varsinkin iäkkäillä potilailla ja hoitoajat jäävät helposti lyhyiksi; tämän vuoksi iäkkäämmillä tulos voi jäädä vaatimattomaksi. Lenalidomidi on paremmin siedetty pitkäaikaisessa käytössä. Laskimonsisäisesti annettu bortetomibi on myös huomattavan toksista; nyttemmin käytössä on siirrytty paremmin siedettyyn subkutaaniannosteluun. Lisäksi vanhimmassa kohortissa oli selvästi enemmän hyväennusteisia tauteja, mikä on ilmeinen selitys sille, että uudemmissa kohorteissa elinaikaennusteen parane- mista ei nähty huolimatta uusien lääkkeiden käytöstä.

Tuloksista käy selkeästi ilmi, että autologisella kantasolusiirrolla tuettu intensiivihoido pidentää mediaanielinaikaa merkittävästi. Koko elinajanpidentymä ei varmaankaan johdu autologisesta kantasolujensiirrosta vaan huomattavalta osalta muusta hoidosta. Kantasolusiirtohoidon käyttö lisääntyi tutkimusajanjaksolla selvästi ensimmäisen kohortin 13 %:sta kolmannen kohortin 45 %:iin. Nykyisin pyritään ensilinjan hoidossa yleensä kolmen lääkkeen induktiohoitoon ja auto- logisen kantasolujensiirron jälkeen mahdollisesti ylläpitohoitoon, jolla ennuste voisi parantua entisestään (Attal ym. 2012).

Ikä vaikuttaa hoidon valintaan ja siten myelooman ennusteeseen tämänkin tutkimuksen perusteella. Taudin vaikeusaste (D-S-luokka) vaikuttaa myös ennusteeseen. Tulokset ovat samansuuntaiset aiempiin tutkimuksiin verrattuna. Uusien lääkkeiden käyttö on tutkimuksen perusteella yleistynyt, kuten kuvasta 1 käy ilmi. Uusia lääkkeitä saaneiden potilaiden ennusteista ei voitu tehdä johtopäätöksiä, sillä aineistossa ei ollut eroteltu, ketkä olivat saaneet uusia lääkkeitä ensilinjan ja ketkä edenneen taudin hoidossa. Osittain ensimmäisen kohortin suhteellisen hyvän ennusteen taustalla voi olla se, että osa heistä on myös saanut uusia lääkkeitä niiden tultua kliiniseen käyttöön. Tosin kohorttien välillä ei ennusteessa ollut merkittävää eroa. Potilasaineistossa oli myös potilaita, joille ei huonon kokonaistilanteen tai komplianssin vuoksi annettu sytostaat-

teja lainkaan. Tällaisia potilaita oli yhteensä viisi. Muutenkin potilasaineisto oli valikoimatonta. Se voi huonontaa koko potilasaineiston mediaanielinaikaa.

Sytogenetiikka on jo nyt merkittävässä roolissa suunniteltaessa myelooman hoitoa, mutta tulevaisuudessa voidaan todennäköisesti antaa entistä täsmällisempää hoitoa potilaan taudin ominaisuuksien mukaisesti. Jatkossa saattaisi olla hyötyä potilaan suorituskykyluokan liittamisestä ennusteluokituksiin hoitoja valittaessa. Useita uusia myeloomalääkkeitä on tulossa kliiniseen käyttöön jo parin vuoden aikana. Mielenkiintoista on jatkossa verrata seuraavan viisivuotiskohortin myeloomapotilaiden hoitoa ja ennustetta tämän tutkimuksen tuloksiin.

10. LÄHTEET

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1782–91

Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006–2010. *Haematologica* 2009;94:270–75

Cavo M, Rajkumar S, Palumbo A ym. International myeloma working group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patient who are candidates for autologous stem cells transplantation. *Blood* 2011; 117(23):6063–73

Hulin C, Facon T, Rodon P ym. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patient older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(22):3664–70

Itä-Suomen Laboratoriokeskuksen web-ohjekirja, luettu 4.4.2013, <https://ekstra1.kuh.fi/csp/islabohje/labohje.csp?tutkimus=2522>

Jantunen E. Aikuispotilaiden autologiset kantasolusiirrot. *Suomen Lääkärilehti* 2008b;63(12–13):1171–77

Jantunen E. Myelooman muuttuva hoito. *Duodecim* 2008a; 124(1):59–66

Jantunen E. Myeloomapotilaiden uudet lääkkeet. *Suomen Lääkärilehti* 2010;65(48):3971–76

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3–9

Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA ym. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:5008–14

Ludwig H, Beksac M, Blade J ym. Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents in 2011: A European Perspective. *The Oncologist* 2011;16(4),388–403

Mahindra A, Hideshima T, Anderson K. Multiple myeloma: biology of the disease. *Blood review* 2010; (4):5–11

Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S ym. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology* 2011;12(5):431–40

Morgan G, Davies F, Gregory W ym. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011;118(5):1231–38

Morgan G. Future drug developments in multiple myeloma: an overview of novel lenalidomide-based combination therapies. *Blood Reviews* 2010;24:27–32

Oivanen P ja Sinisalo M; Myelooma. Lääkäriin käsikirja, päivitetty 28.3.13

Oivanen P. Myelooma ja muut monoklonaaliset gammapatiat. Kirjassa Vilpo J, toim. Ilmari Palvan veritaudit. Medivil Oy 2010:136–42.

Palumbo A, Sezer O, Kyle R ym. 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;23:1716–30

Podar K, Tai Y, Hideshima T, Vallet S, Richardson P, Anderson K, Emerging therapies for multiple myeloma, *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2009;14:99–127

Remes. K. Multippeli myeloma ja muut gammapatiat. Kirjassa Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R, Porkka K, toim. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim 2007:454–80.

Richardson P, Mitsiades C, Laubach J ym. Lenalidomide in multiple myeloma: an evidence-based review of its role in therapy. *Core Evidence* 2009;4:215–45

Suomen Hematologiyhdistys ry, Myelooman hoito alle 65 (–70) -vuotiailla, päivitetty 12.2.2013, <http://hematology.fi/node/610>

Suomen Hematologiyhdistys ry, Diagnoosi, luettu 4.4.2013, <http://hematology.fi/node/143>

Suomen Hematologiyhdistys, Myelooman hoito yli 65–70-vuotiailla, päivitetty 12.2.2013, <http://hematology.fi/node/611>

Suomen Hematologiyhdistys. Durie-Salmon, päivitetty 12.2.2013, <http://hematology.fi/durie-salmon>,

11. LIITTEET

LIITE 1. Tiedonkeruulomake

Myelooman ennuste ja hoito KYS:ssa vuosina 1995–2009 diagnosoiduilla P-SSHP:n potilailla.

1. Potilaan nimikirjaimet _____
2. Syntymäaika (ppkkvv) _____
3. Diagnoosipäivä (aspiraationäytteenottopäivämäärä) (ppkkvv) _____
4. Aikakohortti (dg-vuoden mukaan)
 - a) 1995-1999
 - b) 2000-2004
 - c) 2005-2009
5. Ikä dg –vaiheessa (v) _____
6. Sukupuoli
 - a) nainen
 - b) mies
7. Durie-Salmon –luokka
 - a) I
 - b) II
 - c) III
8. Durie-Salmon-luokka
 - a) a
 - b) b
9. Ensilinjan hoito:

- a) MP (melfalaani-prednisoloni)
- b) MPT (melfalaani-prednisoloni-talidomidi)
- c) VAD (vinkristiini-doksorubisiini-deksametasoni)
- d) TD (talidomidi-deksametasoni)
- e) VD (bortetsomibi-deksametasoni)
- f) muu, mikä _____

10. autologinen kantasolusiirto

- a) ei
- b) kyllä, päivämäärä (ppkkvv) _____

11. allogeninen kantasolusiirto

- 1. ei
- 2. kyllä, päivämäärä _____

12. Talidomidihoido

- 1. ei
- 2. kyllä, hoidon kesto (kk) _____

13. Bortetsomibihoito

- 1) ei
- 2) kyllä, hoidon kesto _____

14. Lenalidomidihoido

- 1) ei
- 2) kyllä, hoidon kesto (kk) _____

15. Ennuste

- 1) viimeinen seuranta päivä (ppkkvv) _____
- 2) potilaan tila viimeisenä seuranta päivänä
 - 1. elossa
 - 2. kuollut (ppkkvv) _____

16. Kuolinsyy

- 1. myelooma
- 2. muu, mikä _____

17. elinaika diagnoosista

(kk): _____