

Myelooman muuttuva hoito

Viime vuosina autologinen kantasolusiirto on vakiinnuttanut asemansa nuorempien myeloomapotilaiden hoidossa, ja talidomidia käytetään entistä useammin osana ensilinjan hoitoa. Bortetsomibi saatiin käyttöön muutama vuosi sitten uusiutuneen taudin hoitoon. Sitä tutkitaan nyt ensilinjan hoidossa joko yksin tai yhdistelminä muiden lääkkeiden kanssa. Lenalidomidi on vasta saanut rekisteröinnin Euroopassa. Uudet lääkkeet ovat monipuolistaneet olennaisesti hoitomahdollisuuksia. Autologinen kantasolusiirto säilyttäneen asemansa hoidon tärkeänä elementtinä ainakin osalla nuoremmista potilaista. Allogeenisen kantasolusiirron asema on epäselvä nopeasti muuttuvassa hoitoparadigmassa, mutta se on edelleen vakavasti harkittava vaihtoehto osalle potilaista. Sytogenetiikan keskeinen merkitys myeloomapotilaan ennusteen kannalta on selkiytynyt, ja lähivuosina hoitoratkaisut tehdään entistä useammin sytogeneettisen riskiluokituksen perusteella.

Myelooma on pahanlaatuinen tauti, jossa muuntuneet luuytimen plasmassolut tuottavat monoklonaalista proteiinia ja sytokiineja. Taudin tunnusomaisia piirteitä paraproteiinien lisäksi ovat luustotauti, lisääntynyt infektiotaltius, munuaispulmat ja sytopeniat.

Melfalaani- ja prednisonihoidon keksimisen jälkeen myelooman hoito kehittyi parissa kolmessa vuosikymmenessä suhteellisen vähän. Hoitoa vaativan myelooman ennuste oli keskimäärin 3–4 vuotta. Viime vuosina myelooman hoito on kokenut runsaasti muutoksia (Jantunen ja Nousiainen 2000, Remes 2007). Nopeasti lisääntynyt tieto taudin patogeneesistä ja ennustetekijöistä sekä uudet lääkkeet ovat aikaansaaneet sen, että kehitys jatkuu ripeänä myös lähivuosina.

Uudet ennustetekijät

Uusi myelooman levinneisyysluokittelu (International Staging System, ISS) (Greipp ym. 2005) jaottelee potilaat ennusteen kannalta kolmeen ryhmään diagnoosivaiheessa vallitsevan seerumin albumiinipitoisuuden ja beeta₂-mikroglobu-

liinipitoisuuden perusteella (taulukko 1). Muista ennustetekijöistä erityisesti sytogenetiikka näyttää saavan näkyvän roolin (Fonseca ym. 2003, Fonseca ja Stewart 2007) (taulukko 2). Diagnoosivaiheen tutkimuksiin näyttää olevan tarpeen sisällyttää tavanomainen kromosomitutkimus sekä FISH-tutkimus (fluorescent in situ hybridization), jotta voitaisiin löytää se neljäs potilaista, joiden ennuste on erityisen huono nykyisillä ensilinjan hoidoilla (Stewart ym. 2007). Näillä menetelmillä on toisaalta mahdollista määrittää myös hyväennusteisin potilasryhmä.

TAULUKKO 1. Kansainvälinen myelooman ennusteluokitus (ISS) (Greipp ym. 2005).

Luokka	Kriteeri	Eliniän mediaani (kk)
I	Seerumin beeta ₂ -mikroglobuliini alle 3,5 mg/l ja seerumin albumiini vähintään 35 g/l	66
II	Ei sovi luokkaan I eikä III	44
III	Seerumin beeta ₂ -mikroglobuliini vähintään 5,5 mg/l	29

TAULUKKO 2. Sytogeneettinen löydös ja myelooman ennuste (Fonseca ym. 2003, Avet-Loiseau ym. 2007, Fonseca ja Stewart 2007, Stewart ym. 2007).

Sytogeneettinen löydös	Yleisyys diagnoosi-vaiheessa (%)	Kliininen merkitys
t(4;14)	15	huono ennuste
17p13	10	huono ennuste
del 13q#	50 ¹	huono ennuste
t(14;16)	5	huono ennuste
t(11;14)	15	kohtalainen ennuste
Hyperdiploidinen	50	parempi ennuste

t = translokaatio, del = deleetio, # = usein yhdessä t(4;14):n kanssa

¹Interfaasi-FISH-tutkimuksessa; konventionaalisen karyotyypin analyysin yhteydessä 10–20 %, mitä pidetään huonoon ennusteeseen viittaavana

Hoidon tavoitteet

Keskeinen päämäärä on mahdollisimman pitkä ja laadukas elämä. Tavoitteisiin vaikuttavat potilaan ikä, muut sairaudet sekä yhä enemmän taudin biologiset piirteet. Etenkin nuorempien aiemmin perusterveiden potilaiden hoitoon on tarjolla runsaasti vaihtoehtoja, joiden optimaalista käyttöjärjestystä ei kuitenkaan tunneta. Ensimmäinen tavoite on tautiin liittyvien oireiden lievittäminen ja poistaminen. Yhä useammin päämääränä on remission saavuttaminen tai ainakin mahdollisimman hyvä hoitovaste (taulukot 3 ja 4).

Ensilinjan hoito

Potilaat, joilla kantasolusiirto tulee kyseeseen. Ennen hoidon aloitusta on tärkeää arvioida, sopiiko potilas kantasolusiirtoon, koska kantasoluille toksista hoitoa on syytä tällöin välttää. Tässä potilasryhmässä on VAD-hoito (vinkristiini-dokсорubisiini-deksametasoni) ollut vallalla. Siinä merkittävin teho tulee deksametasonista, joka onkin hyvä ja helposti toteutettava induktiohoito; siihen ei liity sytopenioita eikä mittavassa määrässä myöskään laskimotrombooseja.

Deksametasonin tehoa voidaan parantaa liittämällä siihen talidomidi. Tämä on osoitettu retrospektiivisessä vertailussa (Cavo ym. 2005) ja satunnaistetussa tutkimuksessa (Rajkumar ym.

TAULUKKO 3. Hoitovasteen arviointikriteerit myeloomassa (Durie ym. 2006).

Vasteluokka	Kriteerit
Täydellinen remissio (CR)	negatiivinen immunofiksaatiolöydös (seerumi/virtsan) alle 5 % plasmasoluja luuydinnäytteessä mahdollisen pehmytkudosplasmosytooman häviäminen
sCR (stringent)	täydellinen remissio + normaali vapaaketjusuhde + klonaalisten plasmasolujen puuttuminen luuydinnäytteessä
Erittäin hyvä osittainen hoitovaste (VGPR)	ainakin 90 %:n pienemmän seerumin paraproteiinipitoisuudessa ja paraproteiinin eritysvirtsan alle 100 mg/vrk
Osittainen hoitovaste (PR)	ainakin 50 %:n pienemmän seerumin paraproteiinipitoisuudessa ja ainakin 90 %:n pienemmän proteiinin erityksessä virtsaan tai vuorokausivirtsan paraproteiinimäärä alle 200 mg

2006). Osittainen vaste saavutettiin 63 %:lla potilaista käytettäessä talidomidin (200 mg/vrk) ja deksametasonin yhdistelmää, mutta vain 41 %:lla pelkästään deksametasonia annettaessa (Rajkumar ym. 2006). Täydellisen remission saavutti kuitenkin vain 4 % yhdistelmähoitoa saaneista. Talidomidin liittäminen lääkitykseen lisäsi merkittävästi toksisuutta, ennen muuta laskimotrombooseja (17 % vs 3 %). Optimaalista tapaa vähentää laskimotukosriskiä talidomidihoidon yhteydessä ei tunneta. Suotuisia raportteja on julkaistu asetyylilalisyylihaposta, varfariinista ja pienimolekyylisestä hepariinista (Hussein 2006). Neuropatia on toinen tavallinen talidomidihoidon haitta. Sen kliininen merkitys riippuu paitsi potilaan iästä ja liitännäissairauksista myös kriittisesti hoidon kestosta ja annoksesta. Talidomidin ja deksametasonin yhdistelmä on syrjäyttämässä tai jo syrjäyttänyt VAD:n tämän potilasryhmän ensilinjan hoidossa maassamme.

Proteosomin estäjän bortetsomibin tultua kliiniseen käyttöön uusiutuneen myelooman hoitoon (Richardson ym. 2005) sitä on alettu tutkia myös ensilinjan hoidossa. Ranskan myeloomaryhmän vaiheen II tutkimuksessa bortetsomibin (1,3 mg/m² laskimoon päivinä 1, 4, 8, 11) ja

TAULUKKO 4. Hoitotuloksia lääkkeillä ja lääkeyhdistelmillä myeloomapotilailla.

Lääke/yhdistelmä	Vasteita (%)	Aika taudin etenemiseen	Tutkimus
Ensilinjan hoito			
Deksametasonipulssit	PR 41, CR 0	–	Rajkumar ym. 2006
Talidomidi + deksametasoni	PR 63, CR 4	–	Rajkumar ym. 2006
Melfalaani + prednisoni (MP)	PR 48, CR 7	27 % ilman tapahtumia 24 kk	Palumbo ym. 2006a
	PR 40, CR 2	19 kk	Facon ym. 2006a
MP + talidomidi (MPT)	PR 76, CR 28	54 % ilman tapahtumia 24 kk	Palumbo ym. 2006a
	PR 81, CR 16	28 kk	Facon ym. 2006a
MP + bortetsomibi (MPV)	RR 89, CR 32	83 % ilman tapahtumia 16 kk	Mateos ym. 2006
Bortetsomibi + doksorubisiini + deksametasoni (PAD)	RR 95, CR 24	–	Oakervee ym. 2005
Bortetsomibi + deksametasoni	RR 66, CR 21	–	Harousseau ym. 2006
Deksametasoni + lenalidomidi	PR 85, CR 6	–	Rajkumar ym. 2005
MP + lenalidomidi	RR 81, CR 24	–	Palumbo ym. 2007b
Relapsi/refraktaarinen tauti			
Deksametasonipulssit	PR 18, CR < 1	3 kk	Richardson ym. 2005
Talidomidi	PR 28, CR 2	–	Prince ym. 2007
Bortetsomibi	PR 38, CR 6	6 kk ¹	Richardson ym. 2005
Lenalidomidi	RR 25	8 kk (30 mg/vrk)	Richardson ym. 2006b
MPT + bortetsomibi	PR 67, CR 17	61 % ilman tapahtumia 12 kk	Palumbo ym. 2007a

¹ Vasteen keston mediaani 13 kk (Richardson ym. 2006a), CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste, RR = vasteen (CR tai PR) saavuttaneiden osuus

deksametasonin yhdistelmällä 21 % potilaista saavutti täydellisen remission (Harousseau ym. 2006). Tavallisimpia haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan vaivat, neuropatia ja väsymys; syviä laskimotukoksia ei todettu lainkaan. Parhaita julkaistuja vastelukuja on saavutettu antamalla ensilinjan hoitona PAD-yhdistelmä (bortetsomibi-doksorubisiini-deksametasoni). Oakerveen ym. (2005) tutkimuksessa 95 % potilaista saavutti vähintään osittaisen hoitovasteen (24 % täydellisen remission). Autologisen kantasolusiiron jälkeen peräti 81 % potilaista oli joko täydessä tai erittäin hyvässä osittaisessa remissiossa. Lisätietoja kaivataan siitä, kääntyvätkö bortetsomibia saaneiden suuret remissioluvut myös paremmaksi pitkäaikaistulokseksi. Erityisen houkuttelevaa voisi bortetsomibin käyttö olla potilailla, joilla on huonoon ennusteeseen viittaavia sytogeneettisiä poikkeavuuksia (Stewart ym. 2007) tai jotka osoittautuvat huonosti talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään reagoiviksi tai sietävät tätä hoitoa huonosti.

Talidomidin haittavaikutusten vuoksi on pyritty kehittämään tämän lääkkeen tapaan vai-

kuttavia mutta paremmin siedettyjä valmisteita. Lenalidomidi pääsi ensimmäisenä tämän ryhmän lääkkeenä käyttöön uusiutuneen taudin hoitoon (Richardson ym. 2006b). Lenalidomidia (25 mg/vrk suun kautta kolmen viikon ajan) on annettu yhdessä deksametasonin kanssa aiemmin hoitamattomille potilaille vaiheen II tutkimuksessa (Rajkumar ym. 2005). Vähintään osittainen hoitovaste saavutettiin 91 %:lla ja täydellinen remissio 6 %:lla. Tavallisimmat haittavaikutukset olivat väsymys ja neutropenia. Lenalidomidi tarjoaa haittavaikutusprofiilin osalta joitakin etuja talidomidiin verrattuna. Ennen muuta neuropatiaa esiintyy vähemmän. Laskimotukosriski lienee samanveroinen. Vertailuja muihin ensilinjan hoitoihin on meneillään.

Hoito aloitetaan tässä potilasryhmässä joko pelkästään deksametasonilla tai useimmiten talidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä. Bortetsomibi on tässä vaiheessa toisen linjan hoito tutkimusten ulkopuolella. Satunnaistetut tutkimukset uusista lääkkeistä verrattuna talidomidin ja deksametasonin yhdistelmään olisivat tarpeen.

Potilaat, joille ei suunnitella kantasolusiirotta. Melfalaanin ja prednisonin yhdistelmä (MP) on ollut kultaisena standardina iäkkäämpien myeloomapotilaiden hoidossa. Lääkitys on helposti toteutettava ja hyvin siedetty ja johtaa vähintään osittaiseen vasteeseen noin puolella potilaista. MP on edelleenkin käypä hoito huomattavalle osalle iäkkäämmistä potilaista, joille muut hoidot ovat toksisempia ja elämänlaatua huonontavia. Prednisonin korvaaminen deksametasonilla johtaa suurempaan vasteiden määrään, mutta haittavaikutukset lisääntyvät eikä kokonaiselinaika pitene (Facon ym. 2006).

Talidomidin liittäminen MP:hen (MPT) parantaa hoidon tehoa 60–85-vuotiailla potilailla. Vasteiden määrä oli Palumbon ym. (2006a) aineistossa selvästi suurempi MPT:tä kuin MP:tä saaneilla (76 % vs 48 %). Kahden vuoden kulluttua merkitsevästi suurempi osa MPT:tä saaneista oli välttänyt tautitapahtumat, mutta kolmen vuoden ennusteessa ei ollut merkitsevää eroa. Laskimotukoksia esiintyi enemmän MPT-ryhmässä.

Ranskalaisessa tutkimuksessa 65–75-vuotiaita myeloomapotilaita satunnaistettiin saamaan MP:tä, MPT:tä tai kaksi kantasolusiiirroilla tuettua suonensisäistä melfalaanihoitoa (Facon ym. 2007a). Täydellisiä remissioita esiintyi kahdessa jälkimmäisessä ryhmässä yhtä paljon (16 % vs 17 %), mutta aika taudin etenemiseen (28 kk vs 19 kk) ja kokonaiselinaika olivat MPT-ryhmässä merkitsevästi pidemmät kuin kahdessa muussa.

Kun bortetsomibi liitettiin MP:hen (VMP) ensilinjan hoidossa, vaste todettiin 89 %:lla potilaista ja täydellinen remissio 32 %:lla (Mateos ym. 2006). Satunnaistettu tutkimus, jossa VMP:tä verrataan MP:hen on vielä kesken. Lenalidomidin ja MP:n yhdistelmällä (R-MP) saavutettiin Palumbon ym. (2007b) aineistossa vaste 81 %:lla potilaista ja täydellinen remissio 24 %:lla. Tätä yhdistelmää olisi kiintoisaa verrata esimerkiksi MPT:hen.

Iäkkäämmillä tai muutoin kantasolusiiirtoon soveltumattomilla potilailla hoito voidaan edelleen aloittaa MP-kuurein. Talidomidin lisääminen lääkitykseen parantaa vasteiden määrää ja kestoja ja näyttää lisäävän elinaikaa. Kuitenkin toksisuus erityisesti iäkkäämmillä potilailla on

selvästi suurempaa MPT-hoidossa, ja ratkaisujen on syytä olla yksilöllisiä. Hyväkuntoisilla potilailla hoidon voisi aloittaa suoraan MPT:llä ja huonompikuntoisilla MP:llä ja lähikuukausina myeloomaan liittyvä oireiston lievittyttyä siihen voitaisiin liittää talidomidi. Bortetsomibin ja lenalidomidin osalta tarvitaan jatkotutkimuksia ennen kuin niiden asemaa ensilinjan yhdistelmässä MP:n kanssa voidaan luotettavasti arvioida.

Kantasolusiirot

Autologiset siirrot. Potilaasta aiemmin kerätyillä soluilla tuettua intensiivihoidoa (autologinen kantasolusiiro) on pidetty myelooman käypänä hoitona siihen soveltuvilla potilailla. Vaikka se on vakiinnuttanut asemansa, on käytännön toteutuksessa tapahtunut ja tapahtumassa muutoksia.

Autologisten kantasolusiirojen piiriin kuuluu noin puolet myeloomapotilaista. Satunnaistettuihin hoitotutkimuksiin on otettu vain enintään 65-vuotiaita potilaita, mutta suuriannoksinen melfalaanihoito (200 mg/m²) soveltuu osalle hyväkuntoisista potilaista ainakin 70 ikävuoteen saakka (Jantunen ym. 2006). Hoitotulokset vaikuttavat vertailukelpoisilta samalla tavoin hoidettujen nuorempien potilaiden kanssa.

Kantasolujen mobilisaatioissa saadaan hyvä tulos vähemmällä toksisuudella käyttämällä pienempää syklofosfamidiannosta (1,5–2 g/m²) ja granulosityttikasvutekijää aiemmin käytössä olleen annoksen 4 g/m² sijaan (Jantunen ym. 2003). Intensiivihoidon tukemiseen tarvittava siirre saadaan kerättyä lähes aina. Koska mobilisaatiotarkoituksessa annettu syklofosfamidihoito ei näytä parantavan ennustetta (Dingli ym. 2006), käytetään monessa paikassa nykyään mobilisaatiohoitona pelkästään granulosityttikasvutekijää. Pitkävaikutteinen granulosityttikasvutekijä (pegfilgrastiimi) 12 mg:n kertannoksena näyttää olevan tehokas mobilisoiva hoito myeloomapotilailla (Hosing ym. 2006). Ainakin silloin, kun potilas on nuori, kannattaa harkita riittävän siirteen keräämistä mahdollista kahta intensiivihoidoa varten.

Ranskalaisen myeloomaryhmän satunnaistetussa tutkimuksessa osoitettiin, että kahdesta peräkkäin annetusta intensiivihoidosta (tandem) on hyötyä niille potilaille, jotka eivät saavuta remissiota ensimmäisen intensiivihoidon jälkeen (Attal ym. 2003). Toisaalta talidomidylläpitohoito autologisen kantasolusiirron jälkeen (Attal ym. 2006) näyttää hyödyttävän samaa potilasryhmää. Toistaiseksi ei tiedetä, kumpi menettely antaa paremman pitkäaikaistuloksen. Toisaalta on syytä huomioida, että vaikka talidomidi alusta saakka käytettynä lisäsi hoitovasteiden määrää ja tauditonta elinaikaa tandemiirron saaneilla potilailla, ei kokonaiselinaika ollut pitempi kuin verrokeilla (Barlogie ym. 2006a).

Autologiseen kantasolusiirtoon liittyvä varhainen kuolleisuus on vähäistä, mutta huomattavalla osalla potilaista on kliinisesti merkittävä mukosiitti. Antamalla kerta-annos amifostiinia juuri ennen suuriannoksista melfalaanihoitoa on intensiivihoidon liittyvää toksisuutta voitu jonkin verran vähentää (Spencer ym. 2005). Lumekontrolloitu tutkimus palifermiinin käytöstä suuriannoksisen melfalaanihoidon yhteydessä on meneillään.

Autologinen intensiivihoido säilyttäneen paikansa ainakin nuorempien myeloomapotilaiden hoidossa lähivuosina. Huomattavalle osalle potilaista autologiset kantasolusiirrot antavat varsin lupaavan elinajanodotteen (Barlogie ym. 2006b). Toisaalta jos potilaalla todetaan huonoon ennusteeseen viittaava sytogeneettinen löydös, kuten deleetio 13, translokaatio (4;14) tai translokaatio (14;16), näyttää autologisesta intensiivihoidosta saatava hyöty vähäiseltä (Fonseca ja Stewart 2007). Näille potilaille kokeellisemmat hoidot mukaan luettuina uudet lääkkeet ja allogeeninen kantasolusiirto tuntuvat harkinnan arvoisilta. Bortetsomibihoito näyttää tehoavan varsin hyvin myös potilailla, joilla on kromosomin 13 deleetio (Jagannath ym. 2007).

Allogeeniset kantasolusiirrot. Kudostyyppiltään sopivan toisen ihmisen kantasolujen siirto on nykykäsityksen mukaan ainoa pysyvän paranemismahdollisuuden tarjoava myelooman hoito. Tämä koskee nimenomaan tavanomaisista myeloablatiivisen esihoidon sisältävää siirtoa. Viime vuosina suosituksi tulleista nk. kevytesihoidoista siirroista tällaista tietoa ei vielä ole. Allogeenisten siirtojen pulmana on ollut suuri toimenpidekuolleisuus erityisesti käännteishyljinnän vuoksi. Varhaisvaiheen kuolleisuus on viime vuosina vähentynyt. Allogeenisen siirron mahdollisuuden selvittäminen on aiheellista, kun kyseessä on nuori hyväkuntonen myeloomapotilas, erityisesti jos potilaalla on huonoon ennusteeseen viittaavia biologisia piirteitä. Nuorimmille potilaille olisi syytä antaa myeloablatiivinen hoito. Iäkkäämmille annetaan yleensä kevennettyjä esihoidoja, mutta niitä on pidettävä kokeellisina erityisesti pitkäaikaisen kokemuksen vähäisyyden vuoksi.

Viime vuosina on tehty useita tutkimuksia, joissa autologisen siirron jälkeen potilaille on suoritettu kevytesihoitoinen allogeeninen siirto. Ranskalaisessa satunnaistetussa tutkimuksessa ei saatu merkitsevää eroa kahden autologisen siirron ja autologisen ja allogeenisen siirron yh-

YDINASIAT

- **Diagnoosivaiheen sytogeneettisillä löydöksillä on suuri merkitys myelooman ennusteen kannalta.**
- **Talidomidilääkityksestä on tullut usein osa myelooman ensilinjan hoitoa.**
- **Uudet lääkkeet bortetsomibi ja lenalidomidi lisäävät hoitomahdollisuuksia uusiutuneessa taudissa, mutta niiden asema ensilinjan hoidossa vaatii jatkotutkimuksia.**
- **Uusien lääkkeiden yhdistäminen kantasolusiirtoihin on vilkkaan tutkimuksen kohteena.**
- **Lähivuosina myelooman hoito yksilöllistyy ja ennustekijöiden merkitys korostuu.**

distelmän välille suuren riskin potilailla (Garban ym. 2006). Sen sijaan toisessa tutkimuksessa, johon otettiin muitakin kuin suuren riskin potilaita, autologisen ja kevytesihitoisen allogeenisen siirron yhdistelmä antoi paremman tuloksen kuin kaksi autologista siirtoa alle 65-vuotiailla potilailla (Bruno ym. 2007). Vaikka toimenpitekuolemia esiintyi odotetusti enemmän allogeenisen siirron saaneiden ryhmässä, kokonaiselinaika oli parempi tässä ryhmässä (80 vs 54 kuukautta), sillä myelooman aiheuttamia kuolemantapauksia oli selvästi enemmän kaksi autologista siirtoa saaneiden ryhmässä. Koska allogeenisen siirron jälkeenkin osalle potilaista jää tautia jäljelle ja osalla todetaan varhainen relapsi, on hoitomuodon tuloksia pyritty parantamaan muun muassa antamalla siirron jälkeen talidomidia tai bortetsomibia. Myös luovuttajalta kerättyjen lymfosyyttien siirtoja voidaan käyttää tässä tarkoituksessa.

Relapsin hoito

Relapsin hoitomahdollisuuksista on esitetty tiivistelmä taulukossa 4. Riippumatta siitä, mikä on ollut ensilinjan hoito, relapsi tai taudin eteneminen todetaan valtaosalla potilaista muutaman vuoden kuluessa. Jos aiemman hoidon päättymisestä on kulunut kohtalaisen pitkä aika (esim. 1–2 vuotta) voidaan aiemmin annettu hoito usein uusia menestyksekkäästi. Tosin vasteita ilmaantuu vähemmän ja niiden kesto on yleensä lyhyempi. Ellei potilas ole aiemmin saanut talidomidia, esimerkiksi talidomidin ja deksametasonin yhdistelmä tuottaa vasteita noin puolella potilaista. Vastaavasti voidaan käyttää MPT-hoitoa tässä vaiheessa.

Bortetsomibi on osoittanut tehonsa deksametasoniin verrattuna relapsin hoidossa (Richardson ym. 2005). Vähintään osittainen vaste on saavutettu 38 %:lla potilaista (deksametasonihoidossa 18 %:lla) ja täydellinen remissio 6 %:lla. Liitettäessä deksametasoni mukaan vasteiden määrä lisääntyy (Jagannath ym. 2006). Saavutetut vasteet vaikuttavat pitkäkestoisilta; mediaanielinaikaa ei ollut vielä saavutettu 23 kuukauden kuluttua (Richardson ym.

2006a). Äskettäin on raportoitu lupaavia tuloksia V-MPT-hoidosta, jossa MP:hen on liitetty sekä bortetsomibi että talidomidi (Palumbo ym. 2007a). Vähintään osittaisen vasteen saavutti 67 % potilaista (täydellinen remissio 17 %:lla) ja 83 % potilaista oli elossa vuoden kuluttua.

Kaikkienensa uudet lääkkeet bortetsomibi ja tuoreimpana lenalidomidi (Richardson ym. 2006b) ovat tuoneet lisää yhdistelmähoidon mahdollisuuksia uusiutuneen ja etenevän myelooman hoitoon. Aiemmin autologisen kantasolusiirron saaneille voi toinen siirto olla harkitseminen arvoinen, ja tämän jälkeen kannattaa harkita ylläpitohoitoa esimerkiksi talidomidilla tai bortetsomibilla.

Tukihoidot

Bisfosfonaatit ovat jo pitkään olleet keskeinen osa myeloomapotilaiden tukihoidoa, sillä ne vähentävät tehokkaasti myeloomaan liittyvän luustotaudin komplikaatioita (Jantunen 2002). Parenteraalisista valmisteista pamidronaatti ja tsoledronihappo ja suun kautta otettavista klodronaatti ovat käyttökelpoisia. Tavallisesti hoito aloitetaan parenteraalisella valmisteella samanaikaisesti myelooman muun hoidon kanssa. Hoidon optimaalista kestoja ei tiedetä. Jos potilas on myelooman suhteen seurannassa (tasannevaihe), ovat vaihtoehtoina klodronaatti ja mahdollisesti harvemmin annettava parenteraalinen bisfosfonaatti. Remissiossa olevan hoito voidaan keskeyttää ja aloittaa uudestaan taudin alkaessa taas edetä. Ranskalaisen satunnaistetun tutkimuksen mukaan autologisen siirron jälkeen annetusta bisfosfonaattihoidosta (pamidronaatti) ei näyttänyt olevan hyötyä luustotapahtumien estossa (Attal ym. 2006).

Harkitun ja yksilöllisesti räätälöidyn bisfosfonaattihoidon puolesta puhuvat sekä käytännöllisyysnäkökohdat että erityisesti viime vuosina ilmestyneet raportit leukaluun osteonekrooseista (Badros ym. 2006, Nurmenniemi ym. 2007). Riskitekijöiksi ovat paljastuneet hampaanpoistotoimenpiteet, potilaan korkea ikä sekä pamidronaatin tai tsoledronihapon pitkäaikainen käyttö (Badros ym. 2006). Mayo-klinikan asiantuntijoi-

den laatimassa suosituksessa myelooman bisfosfonaattihoidosta (Lacy ym. 2006) pamidronaattia pidetään suotavampana bisfosfonaattina eikä yli kahden vuoden käyttöä suositella potilaille, jotka ovat remissiossa tai saavuttaneet tasanvaiheen. Tuoreessa ASCOn (American Society of Clinical Oncology) suosituksessa parenteraalisia bisfosfonaatteja ei ole asetettu suosituimmuusjärjestykseen, mutta hoidon lopetusta suositetaan vakavasti harkittavaksi kahden vuoden hoidon jälkeen, jos on saavutettu hoitovaste tai tila on stabiili (Kyle ym. 2007).

Anemia on tavallinen pulma myeloomapotilailla. Sen tausta on monitekijäinen. Osalla potilaista anemia voi merkittävästi heikentää elämänlaatua, ja siihen olisi silloin hyvä puuttua. Erytropoietiini tai darbopoietiini tarjoavat hyvän vaihtoehdon punasolusiiirroille anemian hoidossa. On kuitenkin huomattava, että hemoglobiinipitoisuutta on syytä seurata niiden käytön aikana tarkoin ja hoidossa on syytä olla pidättyväinen talidomidilääkityksen aikana muutoinkin lisääntyneen tukosriskin vuoksi.

Lopuksi

Myelooman perustutkimus kuten kliininen tutkimuskin ovat kokeneet ennen näkemättömän renessanssin viime vuosina. Uusia lääkkeitä on tullut kliiniseen käyttöön useita ja monia lupavia on tutkimusvaiheessa. Nämä lääkkeet ovat varsin kalliita, ja huolellisesti tehtyjä terveystaloudellisia tutkimuksia tarvitaan kliinisen päätöksenteon tueksi.

Myelooman hoitomahdollisuudet ovat nyt olennaisesti monipuolisemmat kuin vielä muutama vuosi sitten. Myeloomasta on tulossa entistä enemmän krooninen tauti, jossa niin hoidon lyhytaikaiset haitat kuin myös kumuloituva toksisuus on huomioitava. Hoidot tulevat yksilöllistymään, ja biologisten ennustetekijöiden merkitys hoitoratkaisuissa tulee korostumaan.

Vaikka myelooman parantuminen on edelleen valtaosalle potilaista vain kaukainen toive, on ilmeistä, että uudet hoidot ja ennen kaikkea eri mekanismeilla vaikuttavien lääkkeiden käyttö yhdessä tai peräkkäin parantavat taudin ennustetta.

Kirjallisuutta

- Attal M, Harousseau JL, Facon T, ym. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–502.
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, ym. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–94.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, ym. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489–95.
- Badros A, Weikel D, Salama A, ym. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945–52.
- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, ym. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006(a); 354:1021–30.
- Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, ym. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006(b);135:158–64.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, ym. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110–20.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, ym. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35–9.
- Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, ym. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6: 384–8.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, ym. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–73.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, ym. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. *Lancet* 2007;370:1209–18.
- Facon T, Mary JY, Pebourie B, ym. Dexamethasone based regimens versus melphalan-prednisone for elderly myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006;107:1292–8.
- Fonseca R, Blood E, Rue M, ym. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–75.
- Fonseca R, Stewart KA. Targeted therapeutics for multiple myeloma: the arrival of risk-adapted approach. *Mol Cancer Ther* 2007;6:802–10.
- Garban F, Attal M, Michallet M, ym. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474–80.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, ym. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–20.
- Harousseau JL, Attal M, Leleu X, ym. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498–505.
- Hosing C, Qazilbash MH, Kebriaei P, ym. Fixed-dose single agent pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;133:533–7.
- Hussein MA. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *Thromb Haemost* 2006;95:924–30.
- Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, ym. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929–34.
- Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, ym. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trial. *Leukemia* 2007;21:151–7.

- Jantunen E. Bisphosphonate therapy in multiple myeloma: past, present, future. *Eur J Haematol* 2002;69:257–62.
- Jantunen E, Kuittinen T, Penttilä K, ym. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (≥ 65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:917–22.
- Jantunen E, Nousiainen T. Myelooman hoidon uusia tuulia. *Duodecim* 2000;116:937–9.
- Jantunen E, Putkonen M, Nousiainen T, ym. Low-dose or intermediate-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor for progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:347–51.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, ym. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464–72.
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, ym. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047–53.
- Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, ym. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165–72.
- Nurmenniemi P, Hannonen P, Tuovinen V. Bisfosfonaattilääkitykseen liittyvä leukojen osteonektoosi. *Duodecim* 2007;123:2443–8.
- Oakervee HE, Popat R, Curry N, ym. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:755–62.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, ym. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007(a);109:2767–72.
- Palumbo A, Falco P, Corradini P, ym. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007(b);25:4459–65.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, ym. Oral melphalan plus prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006(a);367:825–31.
- Palumbo A, Falco P, Benevolo G, ym. Oral lenalidomide plus melphalan plus prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006(b);24:426.
- Prince HM, Schenkel B, Mileskin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:46–55.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, ym. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–6.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, ym. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (REV/DEX) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–3.
- Remes K. Multippleli myelooma ja muut gammapatiat. Kirjassa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R, Porkka K, toim. Veritaudit. Jyväskylä: Kustannusyhtiö Duodecim 2007, s. 454–80.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, ym. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* 2006(a);106:1316–9.
- Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, ym. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006(b);108:3458–64.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, ym. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
- Spencer A, Horvath N, Gibson J, ym. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:971–7.
- Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, ym. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007;21:529–34.

ESA JANTUNEN, dosentti, erikoislääkäri
KYS:n sisätautien klinikka
PL 1777, 70211 Kuopio