

Marjaana Säily, Raija Silvennoinen, Esa Jantunen, Pekka Anttila, Juha Lievonen ja Mervi Putkonen

Monimuotoinen myelooma

Myeloomassa luuytimen pahanlaatuiset plasmaselot syövyttävät luustoa ja tuottavat poikkeavaa valkuaista, paraproteiinia. Myelooman hoito aloitetaan, mikäli potilaalla todetaan hyperkalsemia, munuaisvaurio, anemia tai lyyttisiä luustopesäkkeitä. Näiden kohde-elinvaurioiden lisäksi tietyt laboratorio- ja luuston kuvantamislöydökset ovat nykyään hoidon aloittamisen aihe. Kliininen taudinkuva vaihtelee paljon ja määräytyy pitkälti tautisolukon geneettisten muutosten mukaan. Vaikka laajasti käytetty autologinen kantasolusiirtohoito ja 15 viime vuoden aikana käyttöön saadut myelooman patofysiologisiin avainkohtiin vaikuttavat lääkkeet ovat parantaneet erityisesti nuorempien potilaiden ennustetta. Yksittäisten potilaiden ennuste on hyvin vaihteleva. Erityisesti suuren riskin potilaille tarvittaisiin nykyistä tehokkaampia hoitoja.

Multippeli myelooma on moni-ilmeinen plasmaselusta lähtöisin oleva syöpätauti, joka muodostaa 1 % kaikista ja 10 % hematologisista syövästä. Myeloomia ilmaantuu vuosittain 6–7/100 000 henkilöä. Potilaiden mediaani-ikä diagnoosivaiheessa on 65–70 vuotta, ja vain noin 10 % potilaista on alle 55-vuotiaita.

Myeloomassa pahanlaatuiset plasmaselot lisääntyvät, valtaavat vähitellen luuytimen terveeltä verenmuodostukselta ja aiheuttavat luiden taudille tyypillisiä syöpymäpesäkkeitä. Myeloomaselot tuottavat monoklonaalista immunoglobuliinia tai sen osaa, jota kutsutaan paraproteiiniksi. Seerumista tai virtsasta mitattua paraproteiinipitoisuutta käytetään sekä diagnostiikassa että seurannassa mittaamaan taudin aktiivisuutta. Paraproteiini saattaa kuormittaa merkittävästi munuaisia ja hyvin suurina pitoisuuksina aiheuttaa myös hyperviskositeetti-oireita, kuten yleistä heikkoutta, päänsärkyä, sekavuutta, näköhäiriöitä ja limakalvojen verenvuotoherkkyyttä (1–3).

Myelooma kehittyy esivaiheen, merkitykseltään epäselvän monoklonaalisen gammapatian (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) kautta (4,5). Yksittäiselle potilaalle MGUS-diagnoosin merkitys selviää vasta seurannan myötä, sillä tila etenee vuosittain myeloomaksi vain 1 %:lla potilaista

(6). Myelooman oireetonta vaihetta kutsutaan kyteväksi myeloomaksi (smoldering myeloma, SMM), ja se etenee hoitoa vaativaksi myeloomaksi yhden seurantavuoden aikana noin 10 %:lla potilaista (7). Myelooma todetaan vain pienellä osalla potilaista MGUS- tai kytevässä vaiheessa, sillä yleensä tauti havaitaan vasta aktiiviseen myeloomaan liittyvien oireiden ja löydösten ilmaantuessa.

Diagnoosi uusituin kriteerein

Tyypillinen myeloomapotilas on potanut pitkään selkäkipua, ja hänellä todetaan anemia sekä usein suurentunut lasko. Anemiasta aiheutuvien oireiden ja etenevien luukipujen lisäksi diagnoosiin saattaa johtaa yllättäen ilmaantunut patologinen murtuma, munuaisten vajaatoiminta, hyperkalsemia tai lisääntynyt infektioalttius.

Nykyiset myelooman diagnostiset kriteerit on muodostettu niin, että hoitoa vaativa myelooma on helppo erottaa pelkkää seurantaa edellyttävästä kytevästä myeloomasta. Kriteerien avulla löydetään myös sellaiset vielä oireettomat suuren riskin potilaat, jotka saavat tautiin liittyvän elinvaurion 80 %:n todennäköisyydellä kahden seuraavan vuoden kuluessa. Kun myelooman hoidon aloittamisen aiheet määriteltiin aiemmin yksinomaan jo ilmen-

TAULUKKO 1. Myelooman diagnostiset kriteerit.

Merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia	Kytevä myelooma	Myelooma
Luutimessä klonaalisia plasmaseluja < 10 % ja seerumin paraproteiinipitoisuus < 30 g/l eikä aktiiviseen myeloomaan liittyviä löydöksiä tai amyloidoosia	Luuytimessä klonaalisia plasmaseluja 10–59 % tai seerumin paraproteiinipitoisuus ≥ 30 g/l tai vuorokausivirtsan paraproteiinipitoisuus ≥ 500 mg eikä aktiiviseen myeloomaan liittyviä löydöksiä tai amyloidoosia	Luutimessä klonaalisia plasmaseluja ≥ 10 % tai kudostäyteessä plasmasytooma ja jokin aktiiviseen myeloomaan liittyvä löydös: CRAB ¹ tai pahanlaatuisuuden biomarkkeri ²
Ei hoideta	Ei hoideta	Hoidetaan

¹ Elinvaurion oireet ja löydökset:

C = Hyperkalsemia: seerumin kalsiumpitoisuus > 2,75 mmol/l tai > 0,25 mmol/l yli viitealueen ylärajan

R = Munuaisten vajaatoiminta: kreatiniinipuhdistuma < 40 ml/min tai seerumin kreatiniinipitoisuus > 177 µmol/l

A = Anemia: veren hemoglobiinipitoisuus < 100 g/l tai > 20 g/l alle viitealueen alarajan

B = Luustomuutokset: yksi tai useampi lyytin muutos (> 5 mm) natiiviröntgenkuvassa tai tietokonetomografiassa

² Pahanlaatuisuuden biomarkkerit:

Luuytimessä klonaalisia plasmaseluja ≥ 60 %

Seerumin vapaiden kevytketjujen suhde ≥ 100 tai ≤ 0,01 (ja tautiin osallisten kevytketjujen pitoisuus ≥ 100 mg/l)

Vähintään kaksi paikallista myeloomamuutosta (> 5 mm) magneettikuvauksessa

neiden elinvaurioiden perusteella, aktiivisen hoitoa vaativan myelooman kriteereiksi luetaan nykyään myös tietyt laboratorio- ja kuvantamistutkimusten löydökset, joita kutsutaan pahanlaatuisuuden biomarkkereiksi. MGUS:n, kytevän myelooman ja oireisen myelooman diagnostiset kriteerit esitetään **TAULUKOSSA 1** (7).

Myeloomaan liittyvä luustotauti todetaan yli 80 %:lla potilaista, ja siihen voi liittyä hyvin merkittävä sairastavuus ja toimintakyvyn heikkeneminen. Kuvantamistekniikoiden kehittyttyä ja niiden saatavuuden parannuttua suositukset myeloomapotilaiden kuvantamistutkimuksista ovat muuttuneet. Röntgenkuvauksessa näkyvät tarkkarajaiset reikämäiset syöpmäpesäkkeet ovat myeloomalle tunnusomaisia. Natiivikuvaus on kuitenkin verraten epäherkkä menetelmä havaitsemaan vähäisempiä muutoksia, sillä luun paikallisen mineraalipitoisuuden pitää pienentyä 70 %:iin erottuakseen kuvassa.

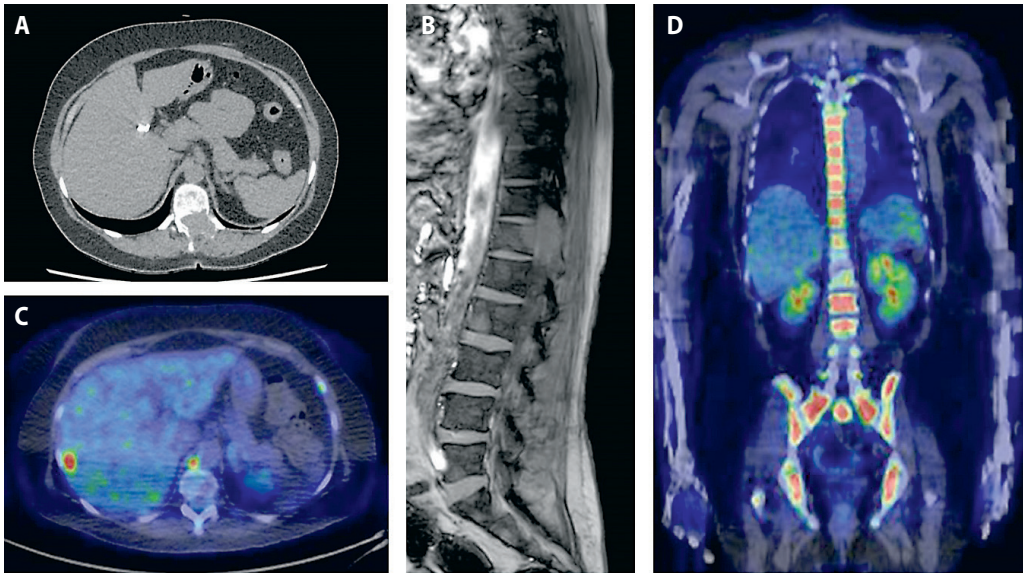
Tietokonetomografialla (TT) löydetään luun kuorikerroksen vaurioalueet herkemmin, ja magneettikuvaus paljastaa luuvaurioiden lisäksi myös luuytimen poikkeavat pesäkkeet sekä mahdolliset pehmytkudosplasmasytomaat. Fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT (FDG-PET-TT) on hyvin herkkä osoittamaan myeloomamuutoksia sekä luustossa että sen ulkopuolella. Se on myös osoittautunut hyödylliseksi myelooman jäännöstaudin

tutkimusmenetelmäksi. Nykyään myeloomapotilaan luuston kuvantamiseen suositellaan koko vartalon pieniannoksista TT:tä tai magneettikuvausta. **KUVASSA 1** esitetään, miten myeloomapotilaan luustomuutokset näkyvät eri kuvantamismenetelmin (8).

Myelooman synty ja kloonien välinen kilpailu

Myelooman syytä ei tiedetä. Taudin kehittymisen syöpää edeltävän MGUS-vaiheen ja oireetoman kytevän myelooman kautta on luonut ainutlaatuiset puitteet tutkia ja ymmärtää sen kehityksen biologiaa. Geneettiseltä hierarkialtaan myelooma on monimutkainen ja heterogeeninen tauti. Koska myeloomapotilaiden sukulaisilla on 2–4-kertainen riski sairastua tautiin, alttius pohjautuu osin jo ituradan ominaisuuksiin. Myelooman kehittymisen kannalta kaksi keskeistä ja toisensa poissulkevaa primääristä geneettistä tapahtumaa ovat kromosomiluvun moninkertaistuminen (hyperdiploidia) sekä immunoglobuliinigeeniin liittyvät translokaatiot kromosomissa 14.

Hyperdiploidian arvellaan syntyvän yhden katastrofaalisesti epäonnistuneen mitoosin seurauksena. Translokaatioissa esisyöpägeeni siirtyy immunoglobuliinin raskasketjugeenin säätelyn alaiseksi, mikä johtaa sen yli-ilmentymiseen. B-solujen normaaliin kehitykseen



KUVA 1. Aggressiivista myeloomaa sairastavan 58-vuotiaan naisen kuvantamislöydöksiä eri kuvausmenetelmillä. A) Diagnoosivaiheen TT:ssä rintarangan nikamaan Th XII liittyvä ja selkärangankanavaa ahtauttava myeloomakasvain. B) Säteihoidon jälkeisessä magneettikuvassa kasvain on pienentynyt huomattavasti. C) Säteihoidon ja neljä kuukautta jatkuneen lääkehoidon jälkeen Th XII -nikama on FDG-PET-TT:ssä inaktiivinen, mutta sen vieressä on vielä aktiivinen imusolmuke. D) Lisäksi FDG-PET-TT:ssä on havaittavissa muualla luustossa laaja-alaiset voimakkaat kertymät, paikalliset kertymät ylävatsalla maksassa, pernassa ja mahalaukussa sekä imusolmukkeissa vasemmalla solisluutasolla. Maksan kertymä varmistui biopsiassa plasmasytoomaksi.

kuuluva immunoglobuliinigeenin muokkauksellinen edellyttää katkosten muodostumista kaksijuosteiseen DNA-ketjuun. Näin muodostuu otollinen maaperä virheille ja primaaristen translokaatioiden synnylle.

Jotta tautisolukko saavuttaisi riittävän elinvoiman, tarvitaan lisäksi sekundaarisia geneettisiä muutoksia, joita ovat erilaiset lisätranslokaatiot, kromosomien haarojen ja muut kopiokromosomimuutokset sekä pistemutaatiot. Nämä alkuvaiheen jälkeen ilmaantuvat geneettiset muutokset eivät kerry sattumanvaraisesti vaan määräytyvät pitkälti taustalla olevien primaaristen muutosten mukaan. Varsinaisten geneettisten muutosten lisäksi tautisolukon epigeneettinen säätely on häiriintynyt. Lopputuloksena havaitaan häiriöitä B-solujen keskeisissä solunsisäisissä signaalireiteissä, plasmasolujen erilaistumisessa, solukierron säätelyssä sekä DNA:n korjausmekanismeissa (9).

Myelooman kliininen taudinkuva määräytyy sen taustalla olevien geneettisten muutosten mukaan. Myös yksittäisen potilaan myelooma-

solukko on monimuotoinen ja muuntuva. Myeloomalle tyypillinen klonaalinen evoluutio ilmenee ajan myötä tapahtuvana alakloonien sammumisena ja uusien nousuna. Potilailla on jo taudin toteamisvaiheessa keskimäärin viisi alakloonia. Toisilleen sukua olevat kloonit kilpailevat keskenään luuytimen tarjoamasta suotuisasta kasvuympäristöstä, kunnes ne muuttuvat siitä riippumattomiksi, jolloin tauti voi levitä myös luuytimen ulkopuolelle. Eri puolelle kehoa kertyvä myeloomasolukko saattaa muoutua erilaiseksi. Myeloomahoidot vaikuttavat myös kloonien valikoitumiseen, jolloin taudin uudelleen aktivoitumisen myötä kloonivalikko voi olla muuntunut (10).

Suuren riskin taudin muuttuva määritelmä

Nykyhoidot ovat kaksinkertaistaneet myeloomapotilaan odotettavissa olevan eliniän 7–8 vuoteen. Yksittäisten potilaiden ennuste on kuitenkin hyvin vaihteleva. Pienen riskin mye-

TAULUKKO 2. Myelooman riskiluokituksia.

Riskiluokitus	Kriteerit	Elosaalo-osuus		Elinajan odotteen mediaani
		4 v	5 v	
ISS (International Staging System) -riskiluokitus (12)				
I	Seerumin beeta ₂ -mikroglobuliinipitoisuus < 3,5 mg/l ja seerumin albumiinipitoisuus ≥ 35 g/l			62 kk
II	Muut			44 kk
III	Seerumin beeta ₂ -mikroglobuliinipitoisuus ≥ 5,5 mg/l			29 kk
R-ISS (Revised ISS) -riskiluokitus (11)				
I	ISS-aste I eikä suuren riskin sytogeneettisiä muutoksia ¹ eikä suurentunutta seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuutta		82 %	Ei saavutettu
II	Muut		62 %	83 kk
III	ISS-aste III ja suuren riskin sytogeneettinen muutos tai suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus		40 %	43 kk
IMWG (International Myeloma Working Group) -riskiluokitus (13)				
Pieni riski	ISS-aste I tai II ja ikä < 55 v eikä suuren riskin sytogeneettisiä muutoksia ² eikä 1q+	76 %		> 10 v
Standardiriski	Muut	45 %		7 v
Suuri riski	ISS-aste II tai III ja suuren riskin sytogeneettinen muutos	33 %		2 v

¹R-ISS-riskiluokituksen suuren riskin sytogeneettiset muutokset: Del17p (≥ 20 % interfaaseista), t(4;14), t(14;16)

²IMWG-riskiluokituksen suuren riskin sytogeneettiset muutokset: Del17p, t(4;14)

loomapotilailla on yli 50 %:n mahdollisuus elää yli kymmenen vuotta, kun taas suuren riskin potilaiden keskimääräinen elinajan odote on vain 2–3 vuotta (11).

Myelooman ISS-riskiluokitus (International Staging System) ja sen uusittu versio R-ISS (R = revised) muodostavat myelooman riskin-arvion kultaisen standardin (11,12). Ne jakavat myeloomapotilaat kolmeen ennusteeltaan eroavaan ryhmään tautimassaa heijastavien yksinkertaisten verikokeiden avulla. R-ISS-luokitus huomioi lisäksi suuren riskin sytogeneettiset muutokset. Kansainvälisen myeloomaryhmän (International Myeloma Working Group, IMWG) laatima riskiluokitus pohjautuu ISS-luokitukseen, ottaa huomioon potilaan iän ja määrittelee suuren riskin sytogeneettiset muutokset osittain eri tavoin (13). Nämä riskiluokitukset esitetään **TAULUKOSSA 2**.

Kromosomien G-raita-järjestyksellä ja FISH-tekniikalla (fluoresenssi in situ -hybridisaatio) löytyvät tunnetut suuren riskin sytogeneettiset muutokset ovat hypodiploidia (alle 45 kromosomia), primaariset translokaatiot t(4;14), t(14;16) ja t(14;20) sekä taudin etenemisen

myötä ilmaantuvat muutokset, joita ovat kromosomiin 13 liittyvät deleetiot, kromosomin 1 lyhyen haaran (1p) deleetio, kromosomin 1 pitkän haaran (1q) lisä sekä kromosomin 17 lyhyen haaran (17p) deleetio, kun se esiintyy yli 20 %:ssa soluista (10).

Myelooman genomisen kompleksisuus on kuitenkin paljon monimutkaisempi kuin tavanomainen sytogenetiikka ja FISH osoittavat. Kahden sytogeneettisesti normaalin ISS I-luokan potilaan taudin ennuste voi olla hyvin erilainen. Geenien ilmentymisen profiloinnilla myelooma on voitu jakaa molekulaarisiin ryhmiin, joiden avulla voidaan erottaa ne suuren riskin potilaat, joilla on varhaisen taudin uusiutumisen ja kuoleman riski (14,15).

Kun myelooman geenitutkimus etenee, suuren riskin myelooman määritelmä muuttuu ja tarkentuu koko ajan yksityiskohtaisemmaksi. Tuore koko genomien eksomianalyysi osoitti, kuinka riittävän suurella aineistolla tehdyt tutkimukset kirkastavat asteittain eri mutaatioiden merkitystä. Tutkimuksen mukaan kaikista huonoennusteisimman potilasryhmän muodostivat ne myeloomapotilaat, joiden *TP53*-geenin

molemmat alleelit olivat inaktivoituneet ja ne ISS III -luokan potilaat, joiden kromosomi-alueen 1q21 *CKS1B*-geeni oli moninkertaistunut (vähintään neljä kopiota) (16).

Myelooman riskiluokka ei määrydy pelkästään genomisten muutosten tai suuren tautimassan perusteella. Suuren riskin merkkejä ovat myös myeloomasolukon esiintyminen luuytimen ulkopuolella, plasmasytoma tai veressä plasmaseluleukemiana sekä puutteellinen tai nopeasti ohi menevä hoitovaste. Potilaan kannalta kaikki tehokkaiden hoitojen käyttöä rajoittavat potilaskohtaiset tekijät, kuten iäkkyyys, huono toimintakyky ja muut sairaudet, johtavat suuren riskin tautiin (10).

Hoidon valinta

Myelooma on pääosin iäkkäiden tauti, sillä joka kolmas potilas on yli 75-vuotias taudin toteamishetkellä. Hoitotavoitteet ovat yksilöllisiä ja voivat vaihdella oireiden lievittämisestä taudin parantamisyriytykseen. Vaikka hoidot ovatkin kehittyneet ripeästi, myelooma on edelleen yleensä parantumaton tauti. Poikkeuksen tähän muodostavat yksittäiset allogeenisella eli terveen luovuttajan kantasolusiirrolla parantuneet nuoremmat potilaat. Yleensä potilaiden hoidossa tavoitellaan taudin etenemättömyysajan ja elinajan odotteen pitenemistä.

Potilaan ensilinjan hoitoa valittaessa päätetään potilaan iän, yleiskunnon ja muiden sairauksien perusteella siitä, edetäänkö hoidossa omien kantasolujen siirrolla tuettavaan suuriannoksiseen melfalaanihoitoon eli autologiseen kantasolusiirtohoitoon vai hoidetaanko potilasta pelkillä lääkekuureilla. Ensilinjan autologinen kantasolusiirtohoito on alle 70–75-vuotiaiden hyväkuntoisten potilaiden standardihoito myös uusien lääkkeiden aikakaudella (17).

Lääkehoidon lisäksi osa myeloomapotilaista tarvitsee luustopesäkkeiden sädehoitoa, joskus hyvinkin kiireellisesti. Myeloomasolukon hävittämiseen tähtäävän hoidon lisäksi huolehditaan tehokkaasta kipulääkityksestä, ja kaikille potilaille käynnistetään luustoa vahvistava bisfosfonaatti-, kalsium- ja D-vitamiinilääkitys sekä tarvittaessa muu tukilääkitys, kuten vyöruusun ja *Pneumocystis*-keuhkotulehduksen estolääki-

Ydinasiat

- ▶ Myeloomapotilaalla on usein luustokipuja, anemiaa ja suurentunut lasko.
- ▶ Myeloomaepäilyn herätessä etsitään paraproteiinia tutkimalla seerumin ja vuorokausivirtsan proteiinifraktiot.
- ▶ Myelooman hoito aloitetaan jo ilmenneiden elinvaurioiden lisäksi myös, jos potilaalta löytyy pahanlaatuisuuden biomarkkereita.
- ▶ Myelooman elinvaurioita ovat taudista johtuvat hyperkalsemia, munuaisvaurio, anemia ja luustopesäkkeet.
- ▶ Taudin uusiutuessa hoitojen aloittamisajankohta arvioidaan yksilöllisesti.
- ▶ Myelooman tehokkaimmat hoidot otetaan käyttöön 1.–3. hoitolinjassa.

tys. Pneumokokkrokotuksen ja vuosittaisen kausi-influenssarokotuksen antamista kaikille potilaille suositellaan.

Hoito

Myelooman hoito on muuttunut ratkaisevasti reilun 15 viime vuoden aikana, kun useita myelooman patofysiologian avainkohtiin vaikuttavia lääkkeitä on saatu käyttöön epäspesifisesti vaikuttavien solunsalpaajien rinnalle ja tilalle (18). Nykyään myelooman lääkehoidon perustan muodostavat proteasomin estäjä bortetsomibi ja immunomodulaattoreiden (immunomodulatory drugs, IMiDS) ryhmään kuuluva lenalidomidi yhdistettynä glukokortikoidiin ja mahdollisesti solunsalpaajaan. Myeloomasoluihin kohdistuvat vasta-aineet ovat viimeisin käyttöön saatu lääkeriittä (19).

Hoidoilla tavoitellaan mahdollisimman hyviä pitkäkestoisia hoitovasteita, sillä tautisolukko muuntuu taudin jokaisen uusiutumiskerran myötä vastustuskykyisemmäksi ja vaikeammaksi hallita. Tämän vuoksi uusia tehokkaimpia ja myös kalliimpia lääkeyhdistelmiä tulee pääasiassa käyttää taudin alkuvaiheissa eli

TAULUKKO 3. Myelooman hoidossa käytetyt lääkkeet.

Lääke	Antotapa	Lääkkeen käytössä huomioitavaa
Proteasomin estäjät		
Ensimmäinen polvi Bortetomibi (V)	Ihon alle tai laskimoon	Vyöruusun estolääkitys tarpeen (ryhmäominaisuus) Palautuvaa trombosytopeniaa esiintyy kuurien lopussa (ryhmäominaisuus)
Karfiltsomibi (K) Iksatsomibi (I)	Laskimoon Suun kautta	Neuropatiaa ilmaantuu osalle potilaista (V, I) Sydänsairauksien arviointi tarpeen ennen hoidon aloitusta: pumppauskyky, sepelvaltimotauti, rytmihäiriöt, verenpaine (K)
Immunomodulaattorit		
Ensimmäinen polvi Talidomidi	Suun kautta	Teratogeenisia, raskaudenehkäisyohjelman noudattaminen käytön edellytys (ryhmäominaisuus)
Toinen polvi Lenalidomidi	Suun kautta	Verisuonitukosten estolääkitys tarpeen (ryhmäominaisuus) Neutropenia ja trombosytopenia tavallisia (ryhmäominaisuus)
Kolmas polvi Pomalidomidi	Suun kautta	Neuropatiaa ilmaantuu suurelle osalle talidomidin käyttäjistä, muille harvoin Talidomidilla sedatiivinen vaikutus Lenalidomidi kumuloituu munuaisten vajaatoiminnassa, annoksen säätäminen
Glukokortikoidit		
Deksametasoni	Suun kautta	Metaboliset ja muut tunnetut haittavaikutukset (ryhmäominaisuus)
Prednisoloni ja prednisoni	Suun kautta	
Solunsalpaajat		
Melfalaani	Suun kautta tai laskimoon	Luuydinlamasta johtuvat sytopeniat (ryhmäominaisuus)
Syklofosfamidi	Suun kautta tai laskimoon	Pahoinvointilääkitys usein tarpeen (ryhmäominaisuus)
Doksorubisiini	Laskimoon	
Bendamustiini	Laskimoon	
Vasta-aineet		
Daratumumabi	Laskimoon	Infuusioreaktiot tavallisia erityisesti hoidon alussa (ryhmäominaisuus)
Elotutumabi	Laskimoon	Daratumumabin vaikutus veriryhmämäärityksiin huomioitava ennen aloitusta

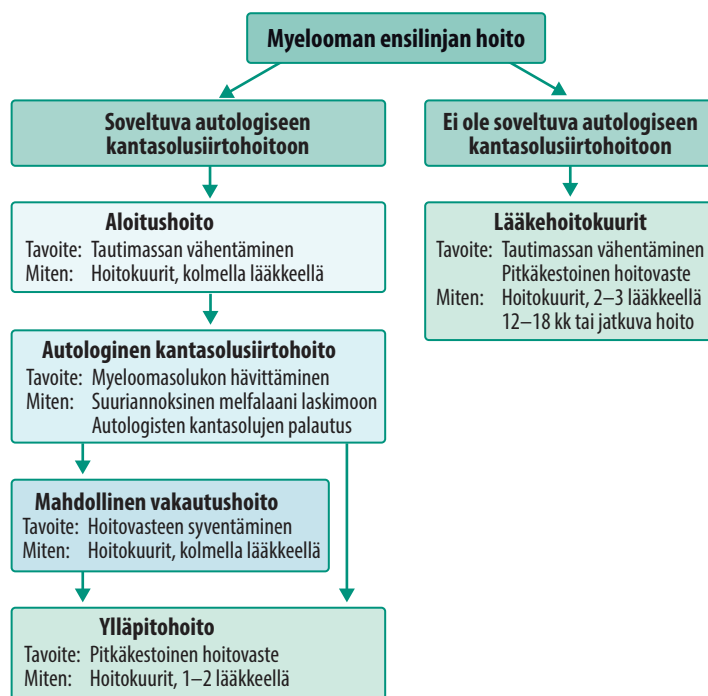
1.–3. hoitolinjassa. Monien uusimpien lääkkeiden virallinen käyttöaihe on rajattu ensilinjan jälkeisiin hoitoihin. Erityisesti nuorempien suuren riskin potilaiden hoidossa otetaan käyttöön tehokkaimmat saatavilla olevat lääkkeet viimeistään ensimmäisen uusiutumisen yhteydessä. Myelooman hoidossa käytetyt lääkeryhmät ja lääkkeet esitetään **TAULUKOSSA 3**. Samaan lääkeryhmään kuuluvien lääkkeiden teho, antotapa ja haittavaikutukset vaihtelevat.

Autologinen kantasolusiirtohoito muodostaa aloitus-, vakautus- ja ylläpitohoitovaiheen yhden hoitolinjan. Aloitushoidon kulku on varsin yhtenevä, ja vasta kantasolupalautushoidon jälkeisissä vaiheissa tehdään yksilöllisiä hoitoratkaisuja saavutetun hoitovasteen ja diagnoosivaiheen riskiluokituksen mukaan. Erityisesti nuorempien suuren riskin potilai-

den hoidossa tavoitellaan mahdollisimman syvää täydellistä hoitovastetta (20). Herkimmillä laboratoriomenetelmillä osoitetun minimaalisen jäännöstaudin (minimal residual disease, MRD) häviäminen liittyy taudin parempaan pitkäaikaisennusteeseen, mutta sen testaaminen tutkimusten ulkopuolella ei vielä ole kliinistä rutiinia (21).

Vakauttavan hoidon rooli on vielä epäselvä, etenkin jos potilas on täydellisessä hoitovasteessa autologisen kantasolusiirtohoidon jälkeen ja jos hänelle aloitetaan ylläpitohoito (22). Lenalidomidiylläpitohoidon on todettu pidentävän etenkin standardiriskin potilaiden elinajan odotetta, mutta suuren riskin potilaiden ylläpitohoitona se on riittämätön (23). Myelooman ensilinjan hoito esitetään **KUVASSA 2**.

Myelooman uudet lääkkeet ovat mahdol-



KUVA 2. Myelooman ensilinjan hoito. Aloitusohjelmalla pyritään mahdollisimman hyvään hoitovasteeseen antamalla neljä lääkehoitokuuria, joiden runkona on proteasomin estäjä bortetomibi sekä deksametasoni yhdistettynä syklofosfamidiin (VCD-hoito) tai immunomodulaattoriin lenalidomidiin (VRD-hoito). Melfalaania ei saa käyttää tässä vaiheessa. Ennen suuriannoksista solunsalpaajahoidoa potilaan omat kantasolut mobilisoidaan lääkkeen luuytimestä verenkiertoon, josta ne kerätään soluerottelijalla ja pakastetaan 1–3 kantasolusiirtoa varten. Melfalaanin lamaaman luuytimen toiminta korjataan palauttamalla omat kantasolut. Erityisesti suuren riskin potilaille ja vajaan hoitovasteen saavuttaneille voidaan antaa 2–3 kk:n kuluttua kantasolusiirrosta vakautushoitona kaksi lisähoitokuuria, joissa ovat mukana bortetomibi, immunomodulaattoreista talidomidi tai lenalidomidi sekä deksametasoni (VTD- tai VRD-hoito).

Vakautushoitona voidaan toteuttaa myös toinen kantasolusiirtohoito. Ylläpitohoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka, elleivät haittavaikutukset sitä estä. Standardiriskin potilaille annetaan lenalidomidia ja suuren riskin potilaille vuoden ajan lenalidomidin ja bortetomibin yhdistelmää ja sen jälkeen lenalidomidia. Jos potilas ei sovellu kantasolusiirtoon, lääkekuureja pyritään jatkamaan pitkään. Tällöin on keskeisen tärkeää seurata lääkkeiden haittavaikutuksia ja muuttaa tarvittaessa lääkitystä, annoksia tai antotapaa. Hyväkuntoisille potilaille voidaan antaa kuureina muun muassa bortetomibin, prednisolonin ja melfalaanin yhdistelmää (VMP-hoito), lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (RD-hoito) tai viimeksi mainittua yhdistettynä bortetomibiin (VRD-hoito). Huonokuntoisia tai hyvin iäkkäitä (yli 85-vuotiaita) potilaita voidaan hoitaa esimerkiksi melfalaanin tai syklofosfamidin ja prednisolonin yhdistelmällä (MP- ja CP-hoito).

listaneet hyväkuntoisille yli 70–75-vuotiaille potilaille pääsemisen lähes yhtä hyvin hoitovasteisiin kuin autologisella intensiivihoidolla päästään (24). Lääkeyhdistelmissä voidaan käyttää samoja kahden tai kolmen lääkkeen yhdistelmiä kuin nuorempienkin hoidossa. Sytogeneettisesti suuren riskin potilaiden tulisi saada proteasomin estäjään pohjautuvaa hoitoa (25,26). Lääkehoito jatkuu pitkään, ja puhutaankin jopa jatkuvan hoidon periaatteesta

(27). Siksi on keskeisen tärkeää seurata huolellisesti lääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia ja räätälöidä yksittäisen potilaan hoitoa tarpeen mukaan mahdollisimman hyvin siedettäväksi (28).

Uusiutuneen myelooman hoidon valinnassa huomioitavia tekijöitä esitetään **TAULUKOSSA 4**. Hoitojen uudelleen käynnistämisen kriteerit vaihtelevat potilaskohtaisesti ja riippuvat muun muassa uusiutuneen taudin aggressiivisuudesta

TAULUKKO 4. Uusiutuneen myelooman hoidon valintaan vaikuttavat tekijät.

Arvio taudin biologian aggressiivisuudesta
Sytogeneettiset löydökset ¹
Esiintykö luuytimen ulkopuolista tautia (plasmasytomia tai plasmaluleukemiaa)
Etenemisnopeus
Arvio tautitaakan suuruudesta
Luustotaudin laajuus
Munuaisia kuormittava vaikutus
Sytopeniat
Yleisoireet
Aikaisemmat hoidot
Ensimmäinen vai myöhempi uusiutuminen?
Millä lääkkeillä, millä annoksilla ja kuinka pitkään tautia on hoidettu?
Kuinka syvä ja kuinka pitkäkestoinen hoitovaste oli saavutettu?
Liittyikö lääkitykseen haittavaikutuksia?
Uusiutuiko tauti aktiivihoidon aikana vai seuranta-vaiheessa?
Potilaan ominaisuudet ja toiveet
Ikä
Suorituskyky, hauraus
Muut sairaudet
Elinten toimintakyky (neuropatia, sytopeniat, infektiot)
Hoidon tavoite

¹Tapauskohtaisesti uusitaan FISH (fluoresenssi in situ hybridisaatio), jolla tutkitaan vähintään 17p-deleetio

ta, potilaan oireista ja taudin riskiluokasta (29). Nuoren suuren riskin potilaan hoidossa ei pidä jäädä odottamaan oireisuutta, vaan hoito käynnistetään jo taudin biokemiallisen relapsin ai-

kana (30). Nykyaikaisten lääkeyhdistelmien tehoerojen osoittaminen on vaativaa. Erityisesti elinajan odotteen arviointi on mutkikasta, sillä taudin uusiutuessa potilas saa uusia hoitoja ja ennuste määräytyy pitkälti sen mukaan, kuinka paljon eri lääkehoitovaihtoehtoja on vielä käytettävissä ja saatavilla.

Lopuksi

Monet myelooman nykyhoidoista ovat varsin hyvin siedettyjä ja kuuluisivat tehonsa puolesta kaikille potilaille. Myelooman lääkkeet ovat merkittävän kalliita, ja hoitovaihtoehtojen punnitseminen taudin eri vaiheissa edellyttää huomattavaa asiantuntemusta. Suurin osa potilaista hyötyy pitkään jatkuvasta hoidosta, mikä on johtanut paitsi aktiivisen hoidon piirissä olevien potilaiden määrän jatkuvaan lisääntymiseen, myös potilaskohtaisten hoitokustannusten merkittävään lisääntymiseen.

Myelooman hoitoon tulossa olevien uusimpien lääkkeiden saaminen osaksi tavanomaista hoitoa on pitkä prosessi. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuvia potilaita voidaan hoitaa uusimmilla lääkkeillä jopa vuosia ennen kuin se muutoin olisi mahdollista. Kalliiden tutkimuslääkkeiden saaminen ilmaiseksi tuo myös erittäin merkittäviä säästöjä sairaaloille. Tutkimuksiin osallistuminen edellyttää riittävään henkilöstöresurssiin panostamista hoitoyksiköissä. ■

SUMMARY

Multiple myeloma

Multiple myeloma is characterized by proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow with monoclonal protein in the serum and/or urine. Active treatment of the disease is initiated when associated with specific biomarkers or end-organ damage, i.e. anemia, renal insufficiency, lytic bone lesions or hypercalcemia. Genetic background of the disease has a substantial impact on the clinical course. Although overall survival of younger patients has increased with the wide use of autologous stem cell transplantation and the introduction of novel drugs, new therapeutic strategies are needed for patients with high-risk disease.

KIRJALLISUUTTA

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046–60.
2. Putkonen M, Silvennoinen R. Multippleli myelooma ja muut gammopatiat. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R, toim. Veritaudit. 4. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 403–34.
3. Sinisalo M, Laine O. Myelooma. *Duodecim* 2016;132:1379–80.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, ym. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412–7.
5. Weiss BM, Abadie J, Verma P, ym. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418–22.
6. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, ym. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241–9.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, ym. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538–48.
8. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood* 2019;133:644–51.
9. Manier S, Salem KZ, Park J, ym. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:100–13.
10. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2017;17:543–56.
11. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, ym. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863–9.
12. Greipp PR, San MJ, Durie BG, ym. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–20.
13. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, ym. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269–77.
14. Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era. *Leukemia* 2009;23:1941–56.
15. Chng WJ, Chung TH, Kumar S, ym. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. *Leukemia* 2016;30:1071–8.
16. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia* 2019;33:159–70.
17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, ym. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017;376:1311–20.
18. Silvennoinen R, Jantunen E. Kalliit myeloomalääkkeet käyttöön – mutta miten? *Suom Lääkäril* 2017;72:633.
19. Touzeau C, Moreau P, Dumontet C. Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31:1039–47.
20. Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG. How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood* 2018;132:1114–24.
21. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, ym. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:28–35.
22. Kumar K, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of frontline autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. *Blood* 2019;133:652–9.
23. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, ym. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:3279–89.
24. Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:498–507.
25. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, ym. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955–62.
26. Avet-Loiseau H, Facon T. Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. *Leukemia* 2018;32:1267–76.
27. Facon T, Anderson K. Treatment approach for the older, unfit patient with myeloma from diagnosis to relapse: perspectives of a European hematologist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:83–7.
28. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, ym. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:2068–74.
29. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:508–17.
30. Usmani SZ, Seifter E. Treatment approach for young, fit, newly diagnosed multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:97–102.

MARJAANA SÄILY, dosentti, osastonylilääkäri

Hematologian toimiala, syöpätautien ja hematologian vastualue, medisiininen tulosalue, OYS ja Oulun yliopisto

RAIJA SILVENNOINEN, LT, erikoislääkäri

Hematologian klinikka, Syöpäkeskus, Helsingin yliopisto ja HYKS
KYS, medisiininen keskus, hematologia

ESA JANTUNEN, professori, osastonylilääkäri

Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö
Sisätautien klinikka, Siun sote, Joensuu

PEKKA ANTILA, LL, erikoislääkäri

Hematologian klinikka, Syöpäkeskus, Helsingin yliopisto ja HYKS

JUHA LIEVONEN, LL, erikoislääkäri

Hematologian klinikka, Syöpäkeskus, Helsingin yliopisto ja HYKS

MERVI PUTKONEN, LT, erikoislääkäri

Kliinisen hematologian ja kantasolusiirtoyksikkön vastualue, medisiininen toimialue, TYKS

SIDONNAISUDET

Marjaana Säily: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Abbvie, Celgene, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Pfizer, Takeda, Janssen-Cilag, Teva), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Abbvie, Celgene, Roche, Sanofi-Genzyme, Pfizer, Takeda, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim)

Raija Silvennoinen: Apuraha (Tutkimusapuraha Suomen myeloomaryhmä; Amgen, BMS, Celgene, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, Celgene, Sanofi, Takeda)

Esa Jantunen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Sanofi, Takeda), luentopalkkio (Sanofi, Amgen, Celgene), muut sidonnaisuudet (advisory board: Amgen, Takeda, TEVA)

Pekka Anttila: Apuraha (Celgene, Sanofi, Takeda, Amgen, BMS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Abbvie, Roche, Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (Celgene, Takeda, Janssen, Amgen), muut sidonnaisuudet (Janssen, advisory board)

Juha Lievonen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Janssen-Cilag, Celgene, Amgen, Novartis, TEVA, Takeda, Roche, Abbvie, Pfizer), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Novartis, Syöpäjärjestöt)

Mervi Putkonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Janssen Cilag, Amgen, Takeda, Celgene), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Celgene, Sanofi, Janssen)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen