

POGUM.
ZDRAVJE.
ŽIVLJENJE.

Slovensko združenje bolnikov z
limfomom in levkemijo, L&L



Vodnik za bolnike **DISEMINIRANI PLAZMOCITOM**



CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006.44

ZVER, Samo, 1966-

Diseminirani plazmocitom : vodnik za bolnike / [avtor Samo Zver ; soavtorji Matevž Škerget ... [et al.] ; avtorji fotografij Helena Podgornik ... [et al.] ; spremna beseda Kristina Modic]. - 2., posodobljena izd. - Ljubljana : Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, 2022

ISBN 978-961-7042-14-6

COBISS.SI-ID 135251971

Spoštovani,

pred vami je vodnik za bolnike z diseminiranim plazmocitomom, s katerim želimo tako bolnike kot svojce čim bolje seznaniti z najnovejšimi spoznanji o bolezni, njenemu odkrivanju, predstaviti načine zdravljenja, ukrepe ob neželenih stranskih učinkih zdravljenja ter ponuditi pomoč Združenja L&L. Z ozaveščenostjo in pridobljenim znanjem lahko bolnik pri zdravljenju bolezni še bolj dejavno sodeluje s svojim zdravnikom in s tem pomembno prispeva k doseganju skupnega cilja – uspešnemu zdravljenju bolezni.

V vodnik so vključene bogate strokovne izkušnje slovenskih strokovnjakov s področja hematologije, radiologije, onkologije in družinske medicine. Pri nastajanju vodnika so sodelovali tudi bolniki z diseminiranim plazmocitomom in člani Združenja L&L, ki so vsebino pregledali, da bi bila ta čim bolj razumljiva ter pisana na kožo vam in vašim bližnjim. Združenje L&L je na koncu vodnika dodalo osnovne informacije o tem, kje lahko najdete dodatno pomoč, različne strokovne informacije in publikacije.

Želim vam uspešno zdravljenje, veliko pozitivne naravnosti, poguma in zaupanja v uspeh zdravljenja.



*Kristina Modic
Izvršna direktorica Slovenskega združenja
bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L*

Najlepša hvala vsem ustvarjalcem vodnika

V Slovenskem združenju bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L se zahvaljujemo vsem, ki so s svojim znanjem, izkušnjami in osebno zavzetostjo prispevali k izidu Vodnika za bolnike z diseminiranim plazmocitomom.

Posebna zahvala gre specialistu internistu in hematologu, prof. dr. Samu Zveru, dr. med., predstojniku Kliničnega oddelka za hematologijo, UKC Ljubljana, ki je avtor večine poglavij.

Zahvaljujemo se tudi drugim zdravstvenim strokovnjakom, ki so prav tako sodelovali pri nastajanju vodnika, doc. dr. Matevžu Škergetu, dr. med., spec. interne medicine in hematologije, prof. dr. Matjažu Severju, dr. med., spec. interne medicine in hematologije, prof. dr. Heleni Podgornik, spec. med. biok., spec. lab. med. gen., as. dr. Katarini Reberšek, mag. far., spec. med. biok., Gregorju Kosu, dr. med., spec. onkologije in radioterapije in prim. prof. dr. Danici Rotar Pavlič, dr. med., spec. družinske medicine.

Najlepša hvala vsem tistim članom Slovenskega združenja bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, ki so sodelovali pri nastajanju vodnika in si skupaj s strokovnjaki prizadevali za njegovo preglednost, zanimivost ter uporabnost za bolnike.

Zahvala pa gre tudi Fundaciji invalidskih in humanitarnih organizacij ter drugim podpornikom, ki so omogočili izid tega vodnika.

Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L

Uvod

Diseminirani plazmocitom je ena izmed oblik krvnega raka, ki prizadene praviloma starejše ljudi med 65. in 70. letom oziroma še starejše. V Sloveniji vsako leto odkrijemo vsaj 120 novih bolnikov. Za to podvrsto limfatične novotvorbe je značilno nenadzorovano razraščanje rakavih, klonsko spremenjenih plazmatk v kostnem mozgu. Plazmatke so vrsta belih krvnih celic, ki nastanejo iz limfocitov podvrste B in proizvajajo protitelesa. Tako varujejo človekovo telo v prvi vrsti pred različnimi bakterijskimi okužbami. Ker se rakavo spremenjena plazmatka hitro razraste v obsežen klon plazmocitomskih celic, te v nadaljevanju s svojo proliferacijo izpodrivajo zdrave krvne celice kostnega mozga. Posledica so nemoč organizma, da se obvaruje pred najrazličnejšimi okužbami, slabokrvnost in nagnjenost h krvavitvam. Rakave plazmocitomske celice se navadno razširijo po krvi in praviloma prizadenejo skelet (predvsem vretenca hrbtenice, kosti medenice, lobanje, dolge kosti rok in nog, lahko tudi področje glave in žrela, kjer je veliko limfatičnega tkiva). V zgodnjem obdobju lahko bolnik nima nikakršnih simptomov, kasneje pri napredovanju bolezni pa mu še neodkrita bolezen povzroča hude skeletne bolečine, patološke zlome kosti, utrujenost in nemoč, zasoplost, vrtoglavico, pogoste okužbe, krvavitve, okvaro delovanja ledvic in tudi različne nevrološke motnje. Potek bolezni je odvisen od razširjenosti plazmocitoma, ohranjenega delovanja ledvic, odzivnosti na zdravljenje in nenadajne samih bioloških dejavnikov. Izbira zdravljenja je odvisna od podvrste bolezni, kliničnih težav in starosti bolnika. Pri nekaterih bolnikih, ki ob odkritju bolezni nimajo poškodb organskih sistemov, zdravljenje sprva niti ni potrebno in jih le redno ambulantno spremljamo. Bolnike, pri katerih je bolezen lokalno zamejena na eno, največ dve mesti v telesu, lahko zdravimo zgolj kirurško in/ali z obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Diseminirano ali razširjeno obliko bolezni najučinkoviteje zdravimo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic v kombinaciji z visokimi odmerki kemoterapije. To zdravljenje je praviloma primerno za bolnike, mlajše od 70 let. Starejše bolnike zdravimo s klasično kemoterapijo, ki jo kombiniramo z biološkimi, imunomodulatornimi zdravili. Bolniki so deležni tudi podpornega zdravljenja, s katerim blažimo neželene učinke kemoterapije in zdravimo anemijo, preprečujemo okužbe, zaviramo razgradnjo kosti, blažimo bolečine in izboljšamo njihovo počutje ter kakovost življenja.

Čprav pri večini bolnikov dosežemo dober odziv na zdravljenje, velja, da se bolezen slej kot prej povrne. Da bi jo zamejili, preprečili vnovične ponovitve, zmanjšali zaplete in podaljšali bolnikovo življenje, moramo v teh primerih ponovno pričeti z zdravljenjem. Kljub temu da diseminirani plazmocitom

še vedno velja za neozdravljivo bolezen, pri nekaterih bolnikih (10–15 %), ugotavljamo zelo dolga obdobja mirovanja bolezni, tudi dvajsetletne remisije. Domnevamo lahko, da so ti bolniki celo ozdravljeni. Domnevamo tudi, da bomo s sodobnimi načini zdravljenja in učinkovitejšimi zdravili, ki jih imamo v zadnjih letih na voljo tudi v Sloveniji, v prihodnje lahko ozdravili vsaj določeno podskupino bolnikov. Vendar zanesljivih podatkov, ki bi temu pritrjevali, za zdaj še nimamo. Upanje pa ostaja ... In morda bomo uspeli bolezen pozdraviti s celičnim zdravljenjem CAR-T.



Prof. dr. Samo Zver, dr. med., specialist internist, hematolog in klinični farmakolog s Kliničnega oddelka za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Vsebina

Kaj je diseminirani plazmocitom?	6
Simptomi in znaki	8
Odkrivanje bolezni	13
Podvrste in razvojne stopnje bolezni	17
Diseminirani in solitarni plazmocitom	17
Monoklonska imunoglobulinemija nedoločljivega pomena – MINP	17
Indolentni plazmocitom	18
Diseminirani plazmocitom	18
Plazmacelična levkemija	18
Zdravljenje	19
Vrste zdravljenja	20
Zdravila za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma	23
Presaditev krvotvornih matičnih celic	24
Konsolidacijsko in vzdrževalno zdravljenje	25
Podporno zdravljenje	26
Zdravljenje z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic	28
Celično zdravljenje CAR-T pri diseminiranem plazmocitomu	29
Vloga pretočne citometrije v diagnostiki plazmocitoma	31
Genetske preiskave pri plazmocitomu	32
Obsevanje z ionizirajočimi žarki	33
Bolnik z diseminiranim plazmocitomom v ambulanti družinske medicine	35
Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L	40

Kaj je diseminirani plazmocitom?

Diseminirani plazmocitom je bolezen celic limfatične vrste, ki jo povzročijo rakavo spremenjene plazmatke. Plazmatke so bele krvne celice, levkociti, ki nastanejo iz limfocitov podvrste B. Nastajajo v kostnem mozgu in tvorijo protitelesa ali imunoglobuline. Njihova naloga je zagotavljati zadostno protitelesno imunost, kar praktično pomeni, da človekov organizem v največji meri varujejo pred bakterijskimi okužbami, na primer pljučnicami. Za celično imunost pa so zadolženi limfociti T, ki organizem branijo predvsem pred okužbami z virusi, glivami in paraziti.

V zdravem telesu se celice nadzorovano delijo, v primeru rakave spremembe pa postane razmnoževanje celic nenadzorovano, klonalno. To pomeni, da so vse rakave celice potomke ene same, prvotno spremenjene rakave celice. Zdrav imunski sistem rakavo spremenjene celice praviloma prepozna in jih uniči. To se v človekovem telesu dogaja vsak dan. Včasih pa se te iz neznanega razloga obrambnemu mehanizmu nekako izmuznejo in se nenadzorovano množijo. S tem izpodrivajo zdrave krvne celice kostnega mozga, ki jih potrebujemo za življenje.

Čeprav vzrok za rakavo preobrazbo plazmatk v klon plazmocitomskih celic ni povsem pojasnjen, poznamo nekatere dejavnike tveganja. Mednje med drugim sodita predhodno zdravljenje z ionizirajočimi žarki in izpostavljenost organskim topilom.

Za diseminirani plazmocitom je torej značilno nenadzorovano razraščanje rakavo spremenjenih plazmatk oziroma plazmocitomskih celic. Iz samo ene rakavo spremenjene plazmatke nastane »rod« ali klon plazmocitomskih celic, ki nato proizvajajo enako beljakovino, monoklonski imunoglobulin, ali pa le del nje. Odveč je pripomniti, da omenjena beljakovina človeškemu telesu ne koristi.

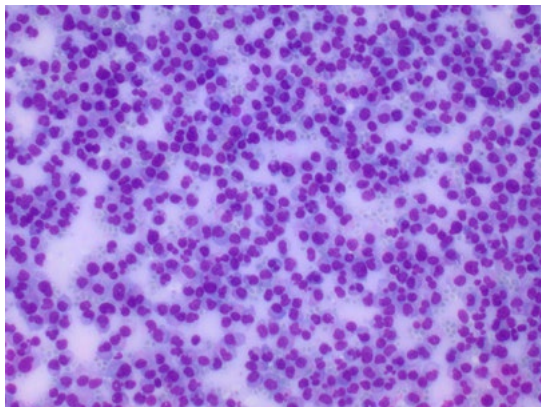
Rakavo spremenjene plazmatke čezmerno proizvajajo monoklonski imunoglobulin, ki mu pravimo tudi paraprotein, izrivajo zdrave plazmatke in posledično povzročijo pomanjkanje drugih, »zdravih« protiteles, ki jih potrebujemo za obrambo pred okužbami, zato se organizem pred njimi vse težje brani. Pri zdravih ljudeh je delež plazmatk v kostnem mozgu od 0,3 do 5 %, pri bolniku z diseminiranim plazmocitomom pa vedno več kot 10 %, včasih celo več kot 80 ali 90 %.

Plazmocitomske celice izločajo tudi citokine, ki povzročajo in močno pospešijo razgradnjo kosti (interlevkin-6 itd.). Te postajajo posledično vse

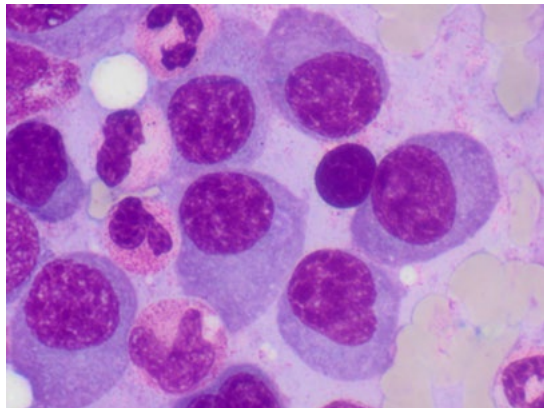
bolj krhke in že neznamenat grob gib ali že manjša poškodba lahko povzroči grde patološke zlome okostja.

Diseminirani plazmocitom je oblika malignega limfoma, ki se navadno razširi po vsem skeletu oziroma v kosteh, ki vsebujejo kostni mozeg. To so predvsem nosilni deli človekovega skeleta. Vretenca v hrbtenici, kosti medenice, dolge kosti rok in nog, prsnica, lobanja in rebra. Plazmocitomske celice se lahko sicer kopičijo tudi izven skeleta, kjerkoli v človekovem telesu, najpogosteje v ustni votlini, žrelu in prebavilih, kjer ni kostnega mozga, je pa veliko limfatičnega tkiva (po domače bezgavk, kjer se nahajajo limfociti B). Povprečna starost bolnikov ob odkritju bolezni je 70 let. Okvirno je tretjina bolnikov mlajših od 65 let, približno tretjina med 65. in 75. letom, drugi pa so starejši od 75 let. Zbolijo pa lahko tudi mlajši ljudje. Naš najmlajši bolnik je imel komaj dobrih dvajset let. Pravil v medicini namreč ni! So pa podobni primeri na srečo izjemno redki in diseminirani plazmocitom velja za bolezen starostnikov.

Incidenca ali pojavnost bolezni je dobrih 60 bolnikov na milijon prebivalcev. V Sloveniji imamo vsako leto okvirno vsaj 120 novih bolnikov. Incidenca bolezni je sicer precej odvisna od razvitosti/dostopnosti hematološke službe. Kjer je hematološka služba bolj razvita in širše dostopna, je incidenca večja. Pred nekaj leti smo opravili raziskavo, ki je pokazala, da je pojavnost bolezni največja v ljubljanski pokrajini, bistveno manjša pa v Izoli in na Gorenjskem, kjer hematološke službe sploh ni ali pa deluje okrnjeno. Ker pojavnost bolezni močno sovпада z njeno prepoznavnostjo, smo začeli z dodatnim izobraževanjem zdravnikov v osnovnem zdravstvenem varstvu in področnih regijskih bolnišnicah. Prepoznavnost diseminiranega plazmocitoma se odtlej izboljšuje.



Rakave plazmatke v kostnem mozgu pri DP (mala mikroskopska povečava)



*Rakave plazmatke v kostnem mozgu pri DP
(velika mikroskopska povečava)*

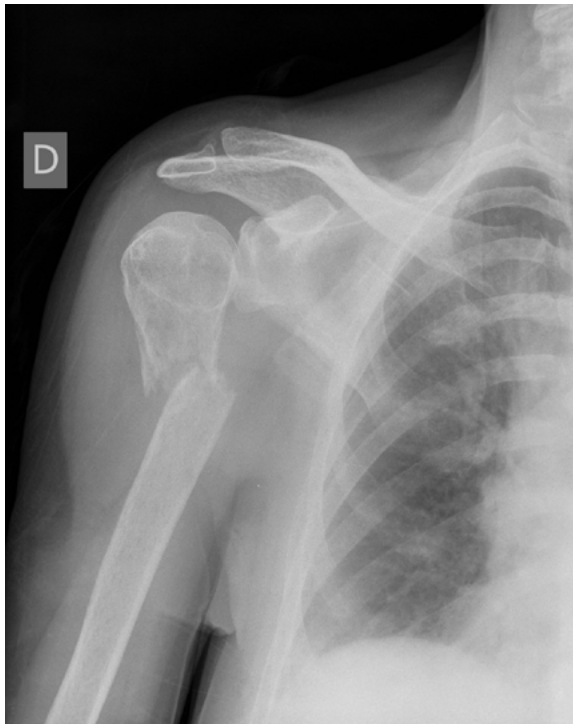
Simptomi in znaki diseminiranega plazmocitoma

Potek diseminiranega plazmocitoma je odvisen od razširjenosti bolezni, delovanja ledvic, učinkovitosti zdravljenja in tudi samega biološkega naravnega poteka bolezni. Slednja je lahko več let povsem brez simptomov in na nekakšnem platoju – nekako »stoji«. Simptomi diseminiranega plazmocitoma se pojavijo šele, ko je bolezen že razširjena in prizadene katerega od organskih sistemov, ki so navedeni v nadaljevanju.

1. Bolečine v kosteh

Bolečine v kosteh so posledica stimulirajočega delovanja rakavo spremenjenih plazmatk, plazmocitomskih celic na osteoklaste, tj. celice, ki razgrajujejo kostnino. V kosteh so namreč ves čas dejavne celice, ki gradijo kostnino (osteoblasti) in celice, ki jo v sorazmernem delu razgrajujejo (osteoklasti). Pri zdravih ljudeh sta oba procesa uravnotežena in končna bilanca je ničelna. Ker plazmocitomske celice v pribitku izločajo določene beljakovine – citokine (interlevkin-6 idr.), ki stimulirajo razgradnjo kosti, te postajajo vse bolj krhke. Bilanca je pomaknjena v smeri razgradnje. Zaradi povečane razgradnje kostnine se v organizmu sprošča tudi povečana količina kalcija, kar lahko okvari različne organe. Stanje kostnine pri bolniku z diseminiranim plazmocitomom je sprva na videz podobno osteoporozi,

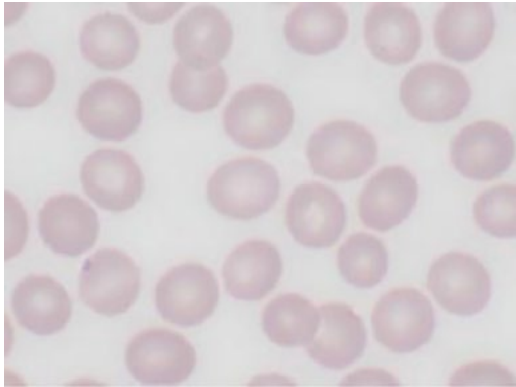
ki pogosto spremlja starostnike. V nadaljevanju postajajo kosti vse bolj krhke, proces poteka neenakomerno in pri bolniku se lahko pojavljajo patološki zlomi kosti. Takrat je npr. morda dovolj, da bolnik močneje kihne ali se rahlo poškoduje in že utrpi serijski zlom reber. Plazmocitom prizadene predvsem nosilne dele skeleta, ki so najbolj obremenjeni: dolge kosti nog, medenico ter vretenca prsne in ledvene hrbtenice. To bolniku povzroča hude in nepojasnjene bolečine v kosteh. Bolečina se nemalokrat oglasi nenadno, najpogosteje v predelu hrbtenice, lahko izžareva v rebra, vrat in medenico. Prisotna je v mirovanju in se stopnjuje med gibanjem. Na skeletno bolečino moramo biti zlasti pozorni pri ljudeh, ki v preteklosti podobnih težav niso imeli ali pa, če se težave stopnjujejo. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom sta pogosta tudi zdrs medvretenčnih ploščic in rast plazmocitomskih celic proti sami hrbtenjači. Slednje lahko vodi v nenadno ohromelost dela telesa ter motnje v odvajanju vode in blata.



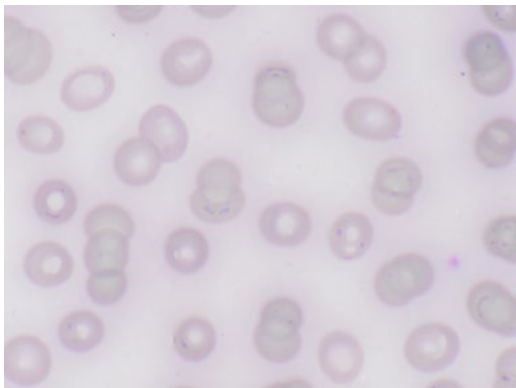
Bolezni zlom

2. Slabokrvnost ali anemija

Slabokrvnost nastane zaradi pomanjkanja rdečih krvnih celic in izrivanja celic eritrocitne vrste iz kostnega mozga, kjer se razraščajo rakavo spremenjene plazmatke. Do 75 % bolnikov z diseminiranim plazmocitomom je ob odkritju bolezni slabokrvnih. Slabokrvnost povzroča zaspanost, nemoč in utrujenost, slabo telesno zmogljivost, zasoplost že pri blagih telesnih naporih, hiter utrip srca, vrtoglavico, izgube zavesti, glavobol in šumenje v ušesih. Svojci opazijo, da je bolnik bled.



Eritrociti



Eritrociti in za DP značilne rolo formacije eritrocitov

3. Pogoste okužbe

Zaradi razraščanja rakavo spremenjenih plazmatk je bolnik bolj izpostavljen okužbam. Plazmocitomske celice iz kostnega mozga izrivajo zdrave levkocite, tudi zdrave limfocite B, ki izločajo različna protitelesa, posledično pa pri bolnikih izrazito pogosteje prihaja do okužb, zlasti bakterijskih. Bolnik, ki denimo prej nikoli ni bil bolan, je lahko v zadnjem letu prebolel tri bakterijske pljučnice, ki so pri bolnikih najpogostejše. Za razširjeno obliko diseminiranega plazmocitoma so značilne tudi pogoste okužbe sečil. Bolniki so dovzetnejši tudi za različne virusne okužbe, ki se pojavijo med njihovimi bližnjim.

4. Krvavitve

Ker plazmocitomske celice iz kostnega mozga izrivajo tudi trombocite, so bolniki z diseminiranim plazmocitomom nagnjeni k pogostejšim krvavitvam. Dodaten razlog krvavitev je lahko še anemija in tudi hiperviskozni sindrom, če je raven paraproteina velika. Prva dela kri redkejšo, druga pa preveč gosto.

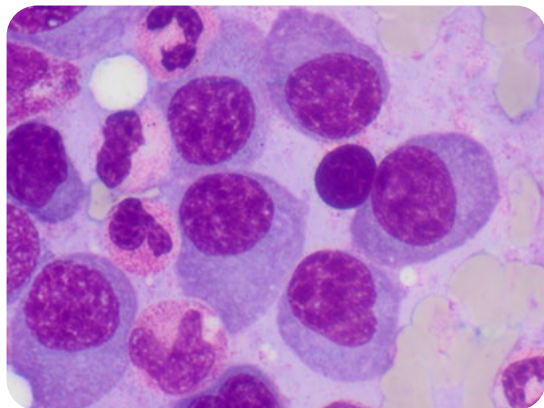
5. Povišana koncentracija serumskega kalcija – hiperkalcemija

Pospešena razgradnja skeleta zvišuje koncentracijo kalcija v krvi, kar povzroča zaspanost, otopelost, motnje zavesti vse do kome, zaprtje, hudo žejo in nenazadnje tudi ledvično okvaro.

6. Okvara ledvic

Povišana koncentracija kalcija in pogoste okužbe sečil lahko same po sebi povzročijo okvaro ledvic. Hkrati je za določene podvrste plazmocitomov, ki jih ima približno 20–30 % bolnikov, značilno, da izločajo samo del celotnega protitelesa (prosto lahko verigo), ki se, kadar je njegova količina v krvi res velika, izloči skozi ledvice. Ta vrsta diseminiranega plazmocitoma se imenuje »Bence Jones« in je praviloma najpogostejši vzrok za ledvično okvaro. Četrtnina bolnikov z diseminiranim plazmocitomom ima prizadete ledvice ob odkritju bolezni, ko bolezen napreduje, pa so te prizadete že pri polovici bolnikov. Vzroka za ledvično okvaro sta lahko še povečana raven sečne kisline in dehidracija, pa tudi jemanje nekaterih zdravil, ki že sama po sebi lahko okvarijo ledvično delovanje.

Plazmocitomske celice



Proizvajajo
monoklonski
imunoglobulin



Slabše
delovanje ledvic



Razraščajo
se v kostnem
mozgu



Anemija,
krvavitve,
okužbe,
razgradnja
kosti, zlomi,
hiperkalcemija



Vplivajo
na manjše
nastajanje
protiteles



Večja
dovzetnost za
okužbe

Odkrivanje bolezni

Diseminirani plazmocitom diagnosticiramo s številnimi, a večinoma že z osnovnimi in nezapletenimi laboratorijskimi preiskavami in slikovnimi diagnostičnimi testi. Izvidi nam omogočajo samo diagnozo, vpogled v razširjenost bolezni in odločitev glede nadaljnjih postopkov. Na primer, ali bomo bolnika morda zgolj redno spremljali ali potrebuje takojšnje zdravljenje.



Odvzem krvi

Krvne preiskave

Z laboratorijskimi preiskavami pregledamo osnovno krvno sliko in biokemijske parametre. Pri bolniku z diseminiranim plazmocitomom nekatere laboratorijske vrednosti močno odstopajo od normalnih, kar mu lahko povzroča najrazličnejše težave. Bolnik je zaradi premajhnega števila levkocitov bolj izpostavljen okužbam, zaradi prenizkih vrednosti eritrocitov in hemoglobina je slabokrven. Če je število trombocitov premajhno, se bo bolnik bolj nagibal h krvavitvam. Vrednosti sedimentacije so visoko in nepretrgoma povišane, pa zanje ne najdemo kakšnega drugega razloga (v prvi vrsti okužbe). Za diseminirani plazmocitom so pogosto značilni tudi znižana koncentracija albuminov in povišana koncentracija skupnih beljakovin v serumu. Pri slabšem delovanju ledvic, kar je neredko posledica diseminiranega plazmocitoma, sta koncentraciji sečnine in kreatinina povišani. Povečana je tudi raven serumskega urata/sečne kisline in encima LDH (laktat dehidrogenaza).

Preglednica nekaterih laboratorijskih vrednosti

Laboratorijska preiskava	Ime preiskave	Referenčne vrednosti	Enota	Komentar
Krvna slika	Število levkocitov	4,0-10,0	$\times 10^9/l$	Zaradi majhnega števila levkocitov ste bolj dovzetni za okužbe.
	Število eritrocitov (moški)	4,5-6,3	$\times 10^{12}/l$	Majhno število eritrocitov pomeni slabokrvnost (anemijo).
	Število eritrocitov (ženske)	4,2-5,4	$\times 10^{12}/l$	
	Hemoglobin (moški)	140-180	g/l	Majhna koncentracija hemoglobina pomeni slabokrvnost (anemijo).
	Hemoglobin (ženske)	120-160	g/l	
	Hematokrit (moški)	0,40-0,54		Zmanjšan hematokrit kaže na slabokrvnost (anemijo), povečan pa na dehidracijo.
	Hematokrit (ženske)	0,37-0,47		
Trombociti	140-340	$\times 10^9/l$	Zaradi majhnega števila trombocitov ste lahko bolj nagnjeni h krvavitvam.	
Biokemija	Sečnina (urea)	2,8-7,5	mmol/l	Pri slabšem delovanju ledvic je koncentracija sečnine povečana.
	Kreatinin	44-97	$\mu\text{mol}/l$	Pri slabšem delovanju ledvic je koncentracija kreatinina povečana.
	Kalcij	2,1-2,6	mmol/l	Pri diseminiranem plazmocitomu je koncentracija kalcija zaradi razgradnje kosti pogosto povečana.
	Albumini	32-55	g/l	Pri diseminiranem plazmocitomu je koncentracija albuminov pogosto zmanjšana.
	Skupne beljakovine	65-80	g/l	Pri diseminiranem plazmocitomu je koncentracija skupnih beljakovin pogosto povečana zaradi prisotnosti monoklonskega imunoglobulina.
	Monoklonski imunoglobulin	0	g/l	Prisotnost nenormalne beljakovine pri diseminiranem plazmocitomu.

Proteinogram seruma in imunofiksacija oz. imunoelektroforeza beljakovin seruma

To je dodatna preiskava krvi, s katero pridobimo podatke o vrsti paraproteina, ki ga izločajo rakave plazmatke. Prvi korak je proteinogram, sledi pa imunofiksacija beljakovin seruma, če je proteinogram pozitiven. Včasih klon plazmatk izloča samo del celotnega imunoglobulina, tj. samo prosto lahko verigo, tako da praviloma vedno določimo tudi njihovo raven v venski krvi. V 1 % primerov pa rakave plazmatke ne izločajo prav nobene beljakovine, kar imenujemo asekretorni plazmocitom.

Preiskava kostnega mozga

Ključna preiskava za postavitve diagnoze je preiskava kostnega mozga. Pri diseminiranem plazmocitomu je delež rakavih plazmatk v kostnem mozgu od 10 do 90 %. Rast plazmatk je lahko enakomerna ali otočkasta. Vzorec kostnega mozga pridobimo s punkcijo kostnega mozga iz zadnjega dela medenice. Preiskavo, ki traja le nekaj minut, opravimo ambulantno. Da bi pridobili delček kosti in kostnega mozga, pa je potrebna biopsija kostnega mozga. Ta preiskava je kanček agresivnejša od punkcije in nemalokrat nujno potrebna za postavitve diagnoze.



Igli za punkcijo in biopsijo kostnega mozga

S preiskavo kostnega mozga pridobimo tudi material za citogenetično analizo bolezenskih značilnosti, s katero zaznamo morebitne kromosomske nepravilnosti. Z nadaljnjimi kromosomskimi preiskavami pa lahko pridobimo pomembne podatke o predvidenem poteku bolezni in tako lažje načrtujemo zdravljenje, predvsem tisto, vezano na presaditev.

Rentgensko slikanje celotnega okostja

Rentgensko slikanje skeleta nam pokaže znake osteoporoze, starejše in nove zlome kosti in za bolezen značilne skeletne spremembe ali osteolitične lezije. Vendar nam klasično rentgensko slikanje ne razkrije bolezenskih sprememb, če bolezen ni že močno napredovala. Če bolnik izpolnjuje več kriterijev, ki nakazujejo možnost prisotnosti diseminiranega plazmocitoma, ga napotimo še na slikanje z magnetno resonanco (MRI) in računalniško tomografijo (CT). Uporabimo MRI preiskavo celega telesa, še pogosteje MRI celotne hrbtenice in medenice, redko nizkodozno CT preiskavo. MRI in CT sta mnogo bolj občutljivi metodi za ugotavljanje zgodnjih skeletnih sprememb. Včasih lahko z njima slikamo kar celotno bolnikovo telo.



Osteolitične spremembe

Podvrste in razvojne stopnje bolezni

Najbolj razširjena vrsta bolezni je DISEMINIRANI PLAZMOCITOM. Klinična slika diseminirane bolezni je zelo raznolika. Poznamo od »spečega« ali indolentnega plazmocitoma do nenadne preobrazbe v diseminirano obliko bolezni, za katero je neredko značilen tudi zelo agresiven potek.

Če je bolezen lokalizirana samo na enem mestu v človekovem telesu, oziroma je s sodobnimi preiskavami ne ugotovimo nikjer drugje, potem gre za SOLITARNI PLAZMOCITOM. Zanj je značilno, da se plazmocitomske celice kopičijo npr. le v eni kosti ali pa celo izven kosti na samo enem, solitarnem mestu. Včasih se tako rakavo spremenjene plazmatke kopičijo v limfatičnem tkivu, najpogosteje v bezgavkah ustne votline, vratu in prebavil. To je t.i. ekstramedularni solitarni plazmocitom, ki se sicer pojavlja bistveno redkeje in je napovedno ugodnejši od diseminirane oblike bolezni.

Pri bolnikih s solitarnim plazmocitomom je tveganje, da se bo bolezen sčasoma, morda šele po desetletju, razvila v diseminirano obliko 50-odstotno. Pri ekstramedularni obliki je to tveganje le 15-odstotno. Solitarni plazmocitom v začetni fazi zdravimo kirurško ali zgolj z lokalnim obsevanjem z ionizirajočimi žarki (radioterapija). Včasih je najustreznejša kombinacija obeh načinov zdravljenja.

Razvojne stopnje

1. Monoklonska imunoglobulinemija nedoločljivega pomena – MINP

Diseminirani plazmocitom se razvije iz benignega predhodnega stanja, ki ga imenujemo monoklonska imunoglobulinemija nedoločljivega pomena (MINP). Gre za nekakšen zametek klonsko spremenjenih plazmatk, ki izločajo zelo majhno količino značilnega paraproteina (M- protein) ali le njegovega dela prostih lahkih verig (PLV). Na osnovi paraproteina, ki se izloča v 99 % primerov rakavo spremenjenih plazmatk, lahko postavimo diagnozo MINP in to benigno stanje oziroma njegov podtip tudi natančno opredelimo. Preden takšni, začetno rakavo spremenjeni kloni plazmatk pridobijo značilnosti aktivnega oziroma diseminiranega plazmocitoma,

paraprotein sicer izločajo, a ne v meri, ki bi zadostila diagnostičnim kriterijem diseminiranega plazmocitoma. Pri bolniku torej lahko potrdimo večjo količino plazmatk v kostnem mozgu in izločanje paraproteina (M-protein), vendar bolnik zaradi tega nima nikakršnih težav ali prizadetosti organov in ga zato ni treba zdraviti, ga je pa treba redno slediti. Verjetnost, da se bo MINP razvila v diseminirani plazmocitom, z vsakim letom življenja znaša okvirno 1 %. MINP je namreč povezana z normalnim procesom staranja kostnega mozga. Pri 50. letih jo ima 3 % ljudi, pri 80. letih pa že okvirno 8–10 % starostnikov. Če bi ljudje živeli neopredeljeno dolgo, bi imeli MINP najverjetneje vsi.

2. Indolentni plazmocitom

Indolentni ali tleči plazmocitom pomeni prisotno bolezen, ki po vseh diagnostičnih kriterijih ustreza diseminiranemu plazmocitomu. Delež plazmatk v kostnem mozgu in koncentracija paraproteina sta večja kot v obdobju MINP, vendar pa plazmocitom bolniku še vedno ne povzroča prav nikakršnih težav in ne kaže znakov prizadetosti tarčnih organskih sistemov. Zato indolentnega plazmocitoma praviloma ni treba zdraviti. Bolnika pa je treba redno ambulantno spremljati, saj se v večini primerov bolezen sčasoma razvije v diseminirano obliko. Morda lahko nekatere podskupine bolnikov z indolentnim plazmocitomom, pri katerih na podlagi neugodnih laboratorijskih prognozičnih kazalcev domnevamo, da se bo plazmocitom zelo hitro razvil v diseminirano obliko, začnemo zdraviti takoj.

3. Diseminirani plazmocitom

Bolnik z diseminirano obliko plazmocitoma ima vsaj enega, lahko pa tudi več kliničnih znakov bolezni, to so slabokrvnost, hiperkalcemija, skeletne spremembe in okvarjeno ledvično delovanje. Da bi bolnika čim »globlje zazdravili« in mu podaljšali življenje ali pa morda z novimi zdravili celo pozdravili, moramo nemudoma začeti z zdravljenjem.

4. Plazmacelična levkemija

Plazmocitomske celice navadno odkrijemo zgolj v kostnem mozgu, pri plazmacelični levkemiji pa lahko te zasledimo že v bolnikovi venski krvi, kjer je njihov delež več kot 20 % vseh belih krvničk, levkocitov. Pri plazmacelični levkemiji je nujno takojšnje zdravljenje, dolgoročna napoved poteka bolezni pa je najmanj ugodna, saj se bolniki s plazmacelično levkemijo najslabše odzivajo na zdravljenje.

Zdravljenje

doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., spec. interne medicine in hematologije

Nekateri bolniki ob postavitvi diagnoze nimajo težav. Govorimo o **indolentnem oziroma tlečem diseminiranem plazmocitomu**. Bolnike pogosto spremljamo z rednimi pregledi, laboratorijskimi kontrolami krvi in tudi slikovnimi preiskavami skeleta. Bolezen lahko ostane v mirovanju tudi mesece in leta. Zdravljenje pa potrebujejo bolniki, ki imajo ob postavitvi diagnoze simptome oziroma, ko ti nastopijo pri sledenju indolentnega diseminiranega plazmocitoma. Za zdravljenje se odločimo pri bolnikih, ki imajo zaradi bolezni anemijo, povečano koncentracijo kalcija v krvi, okvaro ledvičnega delovanja ali prizadetost skeleta. Ta se kaže kot razgradnja kostnine in bolezenski prelomi kosti. Najpogosteje je prizadeta hrbtenica, zgornji del stegenice s kolkom in nadlahtnica. Za zdravljenje se odločimo tudi kadar naštetih sprememb sicer ni, vendar so prisotne določene laboratorijske značilnosti, pri katerih pričakujemo hiter nastop kliničnih težav.



Hematološka ambulanta

Solitarni plazmocitom navadno zdravimo samo z lokalnim zdravljenjem. Pred tem je treba z občutljivimi preiskavami izključiti diseminirani plazmocitom. Poleg pregleda kostnega mozga in laboratorijskih preiskav večinoma uporabljamo magnetno resonanco celotne hrbtenice in/ali PET-CT celotnega telesa. Glede na samo mesto solitarnega plazmocitoma je

možna kirurška odstranitev ali pogosteje obsevanje z ionizirajočimi žarki (radioterapija). Ob takem zdravljenju redko pride do lokalne ponovitve, vendar obstaja približno 50-% tveganje za napredovanje v diseminirani plazmocitom. Tveganje je predvsem odvisno od mesta solitarnega plazmocitoma in njegove velikosti.

Pri monoklonski imunoglobulinemiji nedoločena pomena (MINP)

gre za sorodno stanje, ki lahko predstavlja predstopnjo diseminiranega plazmocitoma. Zdravljenje ni potrebno, je pa treba stanje dolgoročno spremljati, saj lahko majhen odstotek ljudi sčasoma razvije diseminirani plazmocitom. Poleg napredovanja v diseminirani plazmocitom pa danes poznamo tudi druge bolezni, ki nastanejo kot posledica odlaganja monoklonskih proteinov ali njihovega neposrednega škodljivega delovanja na organe. Vse pogosteje odkrivamo **monoklonsko imunoglobulinemijo ledvičnega in nevrološkega pomena**. Ob ambulantnih kontrolah bolnike povprašamo po novonastalih bolečinah in pojavu polinevropatije. Ta je posledica okvare dolgih živčnih niti, zato se sprva pojavi na konci prstov rok in nog. Govorimo o prizadetosti po tipu »rokavic in nogavic«. Težave se kažejo predvsem kot občutek mravljinčenja, pekoče bolečine, občutek "elektrike" in izguba natančnega občutka. Redno sledimo tudi velikost monoklonskega zobca in prostih lahkkih verig, kar odraža aktivnost bolezni.

Vrste zdravljenja

Obstajajo različni načini zdravljenja diseminiranega plazmocitoma. Ločimo **prvo zdravljenje** novoodkrite bolezni in zdravljenje **ponovljenega diseminiranega plazmocitoma**. Pri prvem zdravljenju je treba upoštevati dejavnike same bolezni, kot so stadij bolezni, genetske značilnosti bolezni in okvare organov, ki so posledica bolezni (na primer ledvična okvara). Prav tako je treba upoštevati značilnosti in želje bolnika. Sem sodijo bolnikova starost, pridružene bolezni, zdravila, ki jih jemlje, njegova telesna zmogljivost, ohranjenost srčnega delovanja in pljučna rezerva. Na podlagi teh značilnosti ob prvem zdravljenju ločimo dve skupini bolnikov. V prvi skupini so bolniki, ki so **spособni za zdravljenje z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (aPKMC)**. V drugo skupino pa sodijo krhki bolniki z okrnjenim delovanjem organov, ki za tako zdravljenje niso primerni. Starostna meja je približno 70 let, vendar je bolj kot absolutno starost treba upoštevati bolnikove značilnosti.

Pri zdravljenju uporabljamo kombinacijo več zdravil iz spodaj naštetih skupin. Pogosto uporabljamo kombinacijo treh, včasih tudi štirih

zdravil. Tako lahko uporabimo kombinacije proteosomskega zaviralca z imunomodulatornim zdravilom in kortikosteroidom ali kombinacijo proteosomskega zaviralca, monoklonskega protitelesa in kortikosteroida.

- **Zaviralci proteasoma** (bortezomib, karfilzomib, iksazomib)

Ta zdravila se dajejo v obliki injekcije v veno (karfilzomib), v podkožje (bortezomib) in v obliki tablet (iksazomib). Med seboj se razlikujejo po moči delovanja in stopnji izraženosti nekaterih sopojavov. Povzročajo lahko polinevropatijo, arterijsko hipertenzijo in srčno popuščanje. Pogosteje se lahko pojavijo določene virusne okužbe, predvsem herpes zoster (pasavec), zato bolniki dodatno prejemajo protivirusno zaščito. Glej poglavje o PODPORNEM ZDRAVLJENJU.

- **Imunomodulatorna zdravila** (talidomid, lenalidomid, pomalidomid)

Ta zdravila delujejo na več mestih, predvsem pa omogočajo lastnemu imunskemu sistemu, da se uspešno bori zoper diseminirani plazmocitom. Zdravila se jemljejo v obliki tablet, je pa pri njihovem jemanju potrebna posebna pozornost, saj povzročajo hude prirojene okvare ploda. Zato je ne glede na spol bolnika treba uporabljati zanesljivo barierno kontracepcijo (kondom). Bolniki zdravil nikakor ne smejo dati v uporabo drugim bolnikom ali jih odvreči v navadne smeti in v kanalizacijo, temveč je treba neporabljena zdravila strokovno uničiti v lekarni. Zdravila iz te skupine so povezana tudi z večjim tveganjem za nastanek krvnih strdkov in pojavom polinevropatije. Glej poglavje o PODPORNEM ZDRAVLJENJU.

- **Monoklonska protitelesa** (daratumumab)

Gre za protitelesa, ki se vežejo na površino plazmocitomskih celic in povzročijo bodisi neposredno ali preko imunskega sistema posredovano smrt celice. Zdravilo se lahko aplicira bodisi v obliki infuzije v veno ali v obliki podkožne injekcije. Zdravilo lahko ob aplikaciji povzroča predvsem težave s težko sapo, kašljem in draženjem v zgornjih dihalih. Vsi bolniki zato pred aplikacijo poleg ostalih zdravil prejmejo montelukast.

- **Citostatiki**

Pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma citostatike uporabljamo kot dodatek k ostalim zdravilom ali kot glavno zdravilo med postopkom avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic (Glej poglavje PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC). Kot dodatek k ostalim zdravilom najpogosteje uporabljamo melfalan in ciklofosamid.

Zdravili se lahko daje v obliki infuzije v veno, pogosteje pa ga predpišemo v obliki tablet.

- **Kortikosteroidi** (deksametazon, metilprednizolon)

Zdravili predstavljata najpogosteje uporabljeno tretjo zdravilo v kombinacijskem zdravljenju in ga bolniki jemljejo najpogosteje enkrat tedensko. Ob jemanju večjih odmerkov se lahko pojavi sladkorna bolezen, zato so potrebne pogostejše meritve krvnega sladkorja. Številni bolniki na dan prejema zdravila navajajo nespečnost, občutek euforije. Resnejši sopojavi v smislu pojava depresije in psihoze so redki, vendar je pri bolnikih s predhodno anamnezo depresije in nekaterih drugih psihiatričnih bolezni potrebna pazljivost pri uporabi teh zdravil (uporaba nižjih odmerkov ali opustitev teh zdravil).



Dnevna bolnišnica

Zdravila za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma

UČINKOVINA	IME ZDRAVILA
Bortezomib	Velcade, Bortezomib Accord, Bortezomib Actavis, Bortezomib Fresenius Kabi, Bortezomib Krka, Bortezomib Mylan, Bortezomib Sandoz, Bortezomib Stada, Bortezomib Teva
Karfilzomib	Kyprolis
Lenalidomid	Revlimid, Lenalidomid Accord, Lenalidomid Krka, Lenalidomid Sandoz, Lenalidomid Teva, Lenalidomid Stada, Lenalidomid Zentiva, Lenalidomid HCS, Lenalidomid Grindeks, Lenalidomid Alkaloid, Lenabdor
Iksazomib	Ninlaro
Daratumumab	Darzalex
Pomalidomid	Imnovid
Talidomid	Talidomid Accord
Ciklofosfamid	Endoxan
Deksametazon	Deksametazon Krka

Presaditev krvotvornih matičnih celic

Za presaditev so primerni bolniki z dobro telesno zmogljivostjo in ohranjenim delovanjem organov. Praviloma so to bolniki, mlajši od 70 let, vendar je absolutna starost manj pomembna kot bolnikova telesna zmogljivost. Za takšno zdravljenje je primernih približno polovica vseh bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. Pri avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic uporabimo bolnikove lastne matične celice.

Po začetnem zdravljenju bolezni (glej poglavje VRSTE ZDRAVLJENJA) v obdobju treh do štirih mesecev nadaljujemo zdravljenje z zbiranjem matičnih celic. Danes te celice večinoma pridobimo iz venske krvi s postopkom cifaferaze. Predhodno je treba matične celice v postopku **mobilizacije** sprostiti v venski krvni obtok. Pri nas večinoma uporabljamo rastne dejavnike (filgrastim), ki jih bolniki prejemaajo v obliki podkožne injekcije pet dni zapored. Kadar na ta način ne uspemo sprostiti matičnih celic v venski krvni obtok se poslužujemo mobilizacije s citostatiki, najpogosteje uporabljamo ciklofosamid v infuziji, ali uporabimo novejšo zdravilo pleriksafor. Ob zadostnem številu matičnih celic v venskem obtoku nadaljuje s postopkom cifaferaze. Pri postopku bolniku nastavimo dva žilna pristopa, preko katerih kri krožno teče skozi aparat za cifaferazo. Ta iz obtoka zbere matične celice, ki se zamrznejo in shranijo za kasnejšo uporabo. Pri postopku mobilizacije lahko bolniki zaradi rasti dejavnikov zaznajo tope bolečine v hrbtenici in prsnici. Resnejši zapleti, kot sta srčni infarkt ali ruptura vranice, so izredno redki. Ob postopku cifaferaze lahko zaradi uporabe citrata pride do občutka mravljinčenja in krčev, na mestu žilnega pristopa pa se lahko pojavi hematoma.

Uspešnemu zbiranju sledi nadaljnje bolnišnično zdravljenje. Večina bolnikov je v bolnišnici okrog štiri tedne. Bolnikom ob sprejemu vstavimo osrednji žilni pristop (kateter) preko katerega prejmejo visoke odmerke melfalana v obliki kratkotrajne intravenske infuzije in izdatno hidracijo. Naslednji dan v obliki običajne transfuzije krvnega pripravka vrnemo prej odvzete in ob bolnikovi postelji odtaljene krvotvorne matične celice. Slednje preko krvnega obtoka same poiščejo pot do kostnega mozga, kjer se začnejo deliti in zoreti. Pri bolniku prehodno nastopi aplazija oziroma nedelovanje kostnega mozga. Kostni mozeg oziroma zdrave celice v njem potrebujejo približno dva do tri tedne, da si opomorejo od zdravljenja z visokodoznim citostatikom. V tem času se bolnik navadno slabo počuti, lahko nastopijo tudi številni zapleti. V izogib morebitnim okužbam bolniku omejimo gibanje, ga namestimo v izolirno sterilno sobo, zdravimo z antibiotiki, zdravili proti glivičnim okužbam in transfuzijami krvnih pripravkov.



Odtajanje krvotvornih matičnih celic pred avtologno PKMC

V obdobju po presaditvi so bolniki nagnjeni k okužbam, zato potrebujejo posebno dieto in zaščitno zdravljenje z antibiotiki in virostatiki. Potrebno je ponovno cepljenje za najpogostejše otroške bolezni, gripo in pnevmokoka. Sam postopek presaditve je podrobneje opisan v ločeni knjižici.

Pri določeni skupini bolnikov z neugodnimi genetskimi pokazatelji se odločimo za **tandemsko presaditev**, kjer v obdobju 3 do 6 mesecev opravimo dve presaditvi.

Konsolidacijsko in vzdrževalno zdravljenje

Po presaditvi se lahko odločimo za dodatno zdravljenje z namenom poglobitve odgovora. O konsolidacijskem zdravljenju govorimo, ko bolnik tudi po presaditvi prejme enako zdravljenje kot pred njo. Vzdrževalno zdravljenje je mišljeno kot dolgotrajno zdravljenje z namenom odložitve ponovitve bolezni. V ta namen večinoma uporabljamo zdravila v obliki tablet, ki jih bolniki prejemajo doma. Najpogosteje uporabljeno zdravilo za vzdrževanje je lenalidomid.

Podporno zdravljenje

Pri diseminiranem plazmocitomu so možni številni zapleti, do katerih pride zaradi same bolezni ali kot posledica zdravljenja.

Okrnjeno ledvično delovanje

Okrnjeno ledvično delovanje je pogosto prisotno pri bolnikih bodisi ob ugotovitvi bolezni ali ob njenem napredovanju. Večinoma je posledica same bolezni in visoke koncentracije proteinov, ki jih bolezen izloča v krvni obtok, od koder se izločijo skozi ledvica in povzročijo okvaro. Zdravljenje vključuje hidracijo in takojšnje zdravljenje bolezni. Potrebna je pozornost na zdravila, ki lahko dodatno okvarijo ledvično delovanje, med katere sodijo nesteroidna protivnetna zdravila (npr. naproksen, ketoprofen idr.), določeni antibiotiki in kontrastna sredstva, ki se uporabljajo pri slikovnih preiskavah. V primeru hude okvare je potrebno tudi nadomestno zdravljenje s hemodializo.

Okužbe

Okužbe so posledica imunske okvare ob bolezni in neželenega učinka zdravil. Ob zdravljenju z zaviralci proteosoma lahko pride do reaktivacije okužbe s herpesom zoster (pasavec), zato vsem bolnikov preventivno predpišemo valaciclovir. Po presaditvi je potrebna vsaj 6-mesečna zaščita z valaciclovirjem in trimetropim/sulfametoksazolom (Primotren). Če se okužbe pojavljajo zelo pogosto in bolniku primanjkuje lastnih protiteles, mu te enkrat mesečno nadomeščamo intravensko.

Skeletna prizadetost in bolečina

Za ublažitev hude skeletne bolečine in/ali zagotovitev varne gibljivosti hrbtenice po patološkem zlomu bolnik včasih potrebuje manjšo (npr. vertebroplastika ali kifoplastika) ali večjo ortopedsko operacijo, s katero mu ublažimo bolečine, stabiliziramo hrbtenico in izboljšamo gibljivost. Če operativni poseg ni mogoč (včasih pa tudi po operativnem posegu), bolnika še dodatno obsevamo. Za zdravljenje bolečine bolniki pogosto potrebujejo možne morfinske analgetike v obliki tablet ali obliža. Bolniki za preprečevanje dodatne okvare kosti prejemajo zdravljenje z **bisfosfonati** (zolendronska kislina) v mesečnem intervalu.

Pri bolnikih, ki prejemajo bisfosfonate, je potrebna pozornost pri posegih na zobeh, kot je puljenje zob, saj lahko pride do okužbe in osteonekroze čeljusti. Pred vsakršnim posegom v ustih je treba zobozdravnika opozoriti na prejemanje bisfosfonatov. V kolikor je možno, je treba posege opraviti pred zdravljenjem s temi zdravili ali jih odložiti na kasneje.

Hiperkalcemija

Ta nastane zaradi patološke razgradnje kostnine in sproščanja shranjenega kalcija v krvni obtok. Zdravljenje je z intravensko hidracijo, zdravljenjem same bolezni in uporabo bisfosfonatov.

Anemija

Če je bolnik slabokrven, mu pomagamo z eritropoetini, lahko tudi s transfuzijami krvnih pripravkov, koncentriranih eritrocitov. Občasno je morda potrebno še intravensko nadomeščanje železa.

Trombotični zapleti

Zaradi narave bolezni in uporabe imunomodulatornih zdravil ter kortikosteroidov imajo bolniki povečano tveganje za nastanek venske in arterijske tromboze. Glede na ocenjeno tveganje vsem bolnikom, ki prejemajo imunomodulatorna zdravila, predpišemo aspirin ali zaščito s heparinom z malomolekulsko maso (npr. Dalteparin). Bolnikom, ki že prejemajo antikoagulantno zdravljenje, tega večinoma ne ukinjamo.



Transfuzija eritrocitov

Zdravljenje z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic

prof. dr. Matjaž Sever, dr. med., spec. interne medicine in hematologije

Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic pri diseminiranemu plazmocitomu je ena od možnosti zdravljenja, ki pa zaradi številnih sopojavov ne spada med standardne postopke in jo zato opravimo zelo redko. Kriteriji za izvedbo tovrstne presaditve so bolj strogi od tistih za avtologno presaditev. Bolniki so mlajši, z manj pridruženimi boleznimi in imajo bolezen v remisiji. Pred alogensko presaditvijo zato praviloma opravimo avtologno presaditev za doseganje čim bolj globoke remisije diseminiranega plazmocitoma. Glavna razlika med alogensko in že opisano avtologno presaditvijo je ta, da kostni mozeg zdravega darovalca omogoča imunsko delovanje proti diseminiranemu plazmocitomu in na ta način dolgoročne remisije bolezni. Predpogoj za tovrstno zdravljenje je seveda skladen darovalec kostnega mozga, ki ga iščemo med sorojenci ali v registru nesorodnih darovalcev. Darovalec tako kot bolniki opravi mobilizacijo matičnih celic, ki se jih zbere s postopkom afereze. Zbiranje matičnih celic je za darovalca varno in nima dolgoročnih posledic. Postopki pred, med in po alogenski presaditvi so za bolnika enaki kot pri avtologni presaditvi. Kondicioniranje poteka ob melfalanu še z dodatnim citostatikom. Dodana so zdravila za imunosupresijo, ki jih bolniki prejema od dneva -1 do praviloma šest mesecev po presaditvi. Njihov namen je preprečevanje bolezni presadka proti gostitelju, ki je sopojav imunskega delovanja presadka. Kljub preprečevanju bolezni presadka proti gostitelju se ta pojavi pri slabi polovici bolnikov. Zdravimo jo s steroidi in specifičnimi imunosupresivi. Zaradi imunosupresivnega zdravljenja so bolniki po alogenski presaditvi dodatno izpostavljeni oportunističnim okužbam. Oportunistične okužbe, bolezen presadka proti gostitelju in možnost ponovitve diseminiranega plazmocitoma pomembno vplivajo na obolevnost in umrljivost bolnikov. Smrtnost po alogenski presaditvi je zato v primerjavi z avtologno presaditvijo nekajkrat višja. Kljub vsemu naštetemu lahko posamezni bolniki v primeru uspešnosti postopka na ta način tudi ozdravijo.

Celično zdravljenje CAR-T pri diseminiranem plazmocitomu

prof. dr. Matjaž Sever, dr. med., spec. interne medicine in hematologije

Celično zdravljenje CAR-T (*chimeric antigen receptor T cell therapy*) predstavlja nov pristop zdravljenja bolezni v hematologiji, onkologiji in na drugih področjih medicine. Do sedaj se je uveljavilo tovrstno zdravljenje na področju neHodgkinovih limfomov in akutne limfatične levkemije, v zadnjem letu pa smo doživeli dve registraciji celične terapije CAR-T za diseminiran plazmocitom. Glede na dosedanje izkušnje rezultatov tega pristopa zdravljenja lahko pričakujemo velike premike pri nadzoru napredovalih oblik diseminiranega plazmocitoma in s tem podaljšanju preživetja bolnikov.

Celično zdravljenje CAR-T spada med celične terapije in na področje transplantacijske medicine v hematologiji. Današnji celični produkti CAR-T so avtologni, narejeni torej iz lastnih celic bolnika. Celice pridobimo s postopkom cifaferoze, enako kot pred avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic, razlika je v vrsti celic, ki jih odvezamo. Za izdelavo celic CAR-T bolnikom odvezamo limfocite, za kar ni potrebna predhodna mobilizacija z rastnim dejavnikom za granulocite (G-CSF). Odvzete limfocite spremenimo v posebnem laboratoriju s sterilnim okoljem in visokotehnološkimi napravami. S pomočjo virusa, ki vsebuje kratek genetski zapis, tega varno vstavimo v genom bolnikovih limfocitov in na ta način pridobimo celice CAR-T. Tako spremenjene celice CAR-T v laboratoriju namnožimo ter jih vrnemo v bolnika. Celice CAR-T so sposobne prepoznati tarčno molekulo na plazmocitomski celici in jo uničiti. To izvajajo ves čas, ko so prisotne v telesu in ima plazmocitomska celica na sebi ustrezno tarčno molekulo. Trenutne celične terapije CAR-T so usmerjene na tarčno molekulo, ki se imenuje BCMA (*B-cell maturing agent*). V Evropski uniji sta registrirana dva celična produkta CAR-T: idekaptagen vikleucel in citakaptagen autoleucel. Zaenkrat v Sloveniji zdravljenje z njima še ni mogoče in ga lahko pričakujemo šele po enem do dveh letih.

V praksi bo zdravljenje s celicami CAR-T za diseminirani plazmocitom potekalo enako kot zdravljenje s trenutnimi celicami CAR-T, ki so indicirane pri odraslih za difuzni velikocelični limfom B. Trenutna indikacija je za

zdravljenje bolnikov z napredovanim diseminiranim plazmocitomom. To pomeni, da so ti bolniki že prejeli zdravljenje z inhibitorji proteasomov (npr. bortezomib), imidi (npr. lenalidomid) in monoklonskim protitelesom proti CD38 (daratumumab). Celično terapijo CAR-T lahko prejmejo v četrtem redu zdravljenja. Indikacije se bodo v prihodnosti z rezultati novih kliničnih preizkušanj spreminjale in lahko pričakujemo, da bomo celično terapijo CAR-T prejeli v zgodnejših redih zdravljenja diseminiranega plazmocitoma. Bolniki morajo biti za tovrstno zdravljenje tudi primerne zdrava, da torej nimajo napredovalih pridruženih bolezni, imajo primerno zdrava pljuča in srce ter da niso prestari. Vsi bolniki morajo pred zdravljenjem opraviti preiskave tako kot pred avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Za tem opravijo citaferozo in se do končne izdelave celic CAR-T zdravijo naprej s svojo predhodno terapijo. Za celično zdravljenje CAR-T bolnike sprejmemo v bolnico. Prejmejo kemoterapijo, ki omogoči presaditev celic CAR-T, njihovo vgnezdenje v kostni mozeg in razmnoževanje v telesu. Po presaditvi so z veliko verjetnostjo izpostavljeni specifičnim zapletom, kot sta sindrom sproščanja citokinov in nevtoksičnost. Ugotavljanje, spremljanje in zdravljenje omenjenih zapletov zahteva klinične izkušnje, intenzivno enoto in specifična zdravila. Zato celično zdravljenje CAR-T zaenkrat izvajamo samo na KO za hematologijo v UKC Ljubljana. Med zdravljenjem s celicami CAR-T so bolniki podvrženi tudi običajnim hematološkimi zapletom, ki jih srečamo pri avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic: febrilna nevtropenija, krvavitve, oportune okužbe in različne citopenije. Po odpustu iz bolnice je potrebno redno tedensko spremljanje v ambulantni, nato pa se interval pregledov postopno podaljšuje. Bolniki, ki bodo ustreznimi kandidati, ki jim bomo lahko izdelali CAR-T celice in bodo nato uspešno prestali zdravljenje, imajo veliko verjetnost odgovora zdravljenja diseminiranega plazmocitoma. Dolgoročne remisije po celičnem zdravljenju CAR-T so mogoče in lahko trajajo več mesecev in celo let. Prav zato vsi, še posebej pa bolniki, željno pričakujemo ta način zdravljenja tudi pri nas.

Vloga pretočne citometrije v diagnostiki plazmocitoma

as. dr. Katarina Reberšek, mag. far., spec. med. biok.

Z metodo pretočne citometrije ocenjujemo prisotnost oziroma odsotnost proteinov (antigenov) na celični membrani in v citoplazmi plazmatk, govorimo o tako imenovanem imunofenotipu plazmatk. V kostnem mozgu plazmatke med ostalimi celicami prepoznamo na osnovi njihove velikosti ter antigenov CD38 in CD138. S pretočno citometrijo lahko določimo delež plazmatk v kostnem mozgu, vendar je ta pogosto znatno nižji zaradi narave bolezni, ker se pri tej bolezni plazmocitomske celice v kostnem mozgu razraščajo otočkasto. Poleg tega je v aspiratu kostnega mozga zaradi odvzetega volumna kostnega mozga zaradi sočasnih drugih preiskav prisotna primes krvi. Zato je delež plazmatk v primerjavi s citomorfološkim pregledom praviloma manjši.

Vloga pretočne citometrije je predvsem v končni postavitvi diagnoze, in sicer pri ločevanju izrazito reaktivnih in benignih plazmocitov od klonalnih ter malignih plazmaceličnih diskrazij. Imunofenotip se namreč pri malignih razlikuje od normalnih plazmatk. Pri ločevanju med normalnimi in malignimi plazmatkami nam pomaga izražanje antigenov CD19, CD27, CD28, CD45, CD56, CD81, CD117 in CD200. Dodatno pomoč pretočna citometrija predstavlja pri ločevanju posameznih entitet plazmaceličnih diskrazij, in sicer plazmocitoma, predvsem redke podvrste IgM od ne-Hodgkinovih limfomov s plazmacitno diferenciacijo, kot je limfoplazmacitni limfom oziroma Waldenströmova makroglobulinemija. Pretočna citometrija pomaga predvsem takrat, ko so prisotni majhni kloni, ki so pod mejo zaznave citomorfološkega pregleda kostnega mozga ter imunohistokemije. Enak nabor protiteles uporabljamo tudi pri zaznavi merljivega preostanka bolezni, ki služi občutljivi določitvi preostalih malignih celic med samim zdravljenjem ali po njem.

Genetske preiskave pri plazmocitomu

prof. dr. Helena Podgornik, spec. med. biok., spec. lab. med. gen.

Ob začetni diagnostični obravnavi bolnika s plazmocitomom na vzorcu kostnega mozga vedno izvedemo preiskavo fluorescenčna in situ hibridizacija (FISH). S to preiskavo ugotavljamo najpogostejše napovedno pomembne kromosomske preureditve: delecije na kromosomih 1 (del(1p), 13 (del(13q)) ter 17 (del(17p)), pridobitve na kromosomu 1 (1q) ter translokacije gena IGH. Če je na voljo dovolj materiala, preverjamo tudi prisotnost hiperdiploidnega kariotipa. Preiskavo FISH izvajamo ciljno na plazmocitomskih celicah, ki jih predhodno osamimo iz vzorca kostnega mozga z uporabo protiteles proti CD138.

Pri približno četrtnini bolnikov najdemo preureditve gena IGH, ki so vse (t(4;14), t(14;16) in t(14;20)) razen translokacije t(11;14), napovedno neugodne. Med omenjenimi translokacijami je najpogostejša t(11;14), sledi ji t(4;14), ostale so redke. Pogosto najdemo tudi preureditve na kromosomu 1, zlasti pridobitve na dolgem kraku (1q), izgube na kratkem kraku so redkejše. Tudi te spremembe predstavljajo večje tveganje za bolnika. Izgube gena TP53 na kratkem kraku kromosoma 17 pri plazmocitomu niso pogoste, so pa napovedno zelo neugodne. Preiskavo FISH lahko ponavljamo ob vsaki spremembi zdravljenja zlasti v primeru, če predhodno visoko tveganih sprememb (predvsem del(17p) nismo zaznali. Ker so pri hiperdiploidnem kariotipu praviloma pomnoženi kromosomi z lihimi števili, jih zaznavamo s posebno kombinirano sondo za kromosome 5, 9 in 15. Ti bolniki imajo standardno tveganje, nekateri pa jih uvrščajo tudi v ugodno skupino. Standardno analizo proganih kromosomov izvajamo pri plazmocitomu le izjemoma, ker se plazmatke v gojišču nerade pomnožujejo. Kariotipi so praviloma zelo preurejeni in težko opredelimo pomen teh preureditev.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki

Gregor Kos, dr. med., specialist onkologije in radioterapije,
Onkološki inštitut Ljubljana

Radioterapija ali obsevanje je zdravljenje z visoko energijskimi žarki, ki jih usmerimo na želeno mesto bolnikovega telesa. Za razliko od gama žarkov, ki nastajajo ob razpadu atomov in naravno in nenadzorovano sevajo, visoko energijske X žarke umetno ustvarimo v obsevalnih napravah (t.i.) linearnih pospeševalnikih. To nam omogoča, da jih lahko nadzorovano usmerimo in oblikujemo in s tem z visoko natančnostjo obsevamo le želeno mesta.

Z obsevanjem poškodujemo DNA zasnovu celic. Obsevalni žarki DNA molekulo ali neposredno poškodujejo ali pa jo, še pogosteje, uničijo posredno, prek delovanja prostih kisikovih radikalov. Obsevanje rakavih celic pri diseminiranem plazmocitomu je izjemno učinkovito, saj so plazmocitomske celice zelo občutljive in propadejo takoj, ko bi se hotele deliti.

Zdrave celice, ki se znajdejo na poti obsevalnega žarka, so na srečo bolj odporne proti omenjenim poškodbam DNA, saj imajo dobre obnovitvene sposobnosti - večinoma pa se na poti obsevalnega žarka, s pomočjo modernih tehnik planiranja (obsevanje z različnih kotov, obsevanje glede na 3D reprezentacijo tumorja) znajde relativno malo zdravih celic. Da bi zdrave celice dodatno zaščitili, bolnike obsevamo večkrat z manjšo dozo (namesto enkrat z veliko), zdrave celice se namreč med obsevanji, za razliko od tumorskih celic, lahko dobro obnovijo.

Če je obsevanje tako učinkovito, se marsikomu poraja vprašanje, zakaj bolnika raje najprej ne obsevamo, in zakaj je glavno zdravljenje kemoterapija? Kadar je bolezen razširjena po vsem telesu, bi morali v primeru diseminiranega plazmocitoma obsevati celotno telo, kar bi povzročilo preveč sopojavov. Doza, ki jo lahko telo kot celota naenkrat prejme, pa je premajhna, da bi učinkovito ozdravila diseminirani plazmocitom. Če zadošča obsevanje manjših predelov, pa ga lahko izvedemo skoraj brez toksičnih sopojavov. Tudi v primeru, ko je treba želeno mesto obsevati z visoko dozo.

Bolnike s plazmocitomom na Onkološki inštitut Ljubljana napotijo hematologi, ki z različnimi preiskavami ugotovijo, ali je bolezen prisotna na enem mestu ali razširjena po vsem telesu.

Bolnik z diseminiranim plazmocitomom se z obsevanjem sreča, če med boleznijo pride do resnejših zapletov, kot je recimo grozeč zlom kosti ali izjemno huda bolečina. Včasih je stanje tudi urgentno - npr. paraplegija pri zlomu hrbtenice oz. rasti tumorja v hrbtenjačo - omenjeno rešujemo s pomočjo kirurgije in obsevanja. Kemoterapija namreč v teh primerih nima dovolj hitrega učinka.

Obsevalno zdravljenje se praviloma začne z obiskom naše ambulante, kjer se pogovorimo o načrtu zdravljenja - le tega namreč načrtujemo individualno za vsakega bolnika. Pred samim obsevanjem zato izvedemo pripravo na obsevanje (t.i. simulator), kjer opravimo ali rentgensko ali CT slikanje, da si omogočimo globinski pregled nad predelom, ki ga želimo obsevati. Na pripravi se prav tako odločimo, kakšen položaj bo bolnik med samim obsevanjem zavzel, po potrebi bolnika tudi fiksiramo, da je položaj ponovljiv. V ta namen narišemo na telo markerje, ki nam kasneje pomagajo, da je obsevanje izvedeno pravilno.

Po opravljeni pripravi (med čakanjem na obsevanje) tim specialistov (zdravnik radioterapevt, medicinski fiziki in zdravstveni inženirji) pripravi obsevalni plan - določi število obsevanj, obsevalni odmerek, tehniko obsevanja in izračuna dozo, ki jo prejmejo zdrave celice, s čimer lahko predvidimo možne toksične sopojuje. Kadar imamo opravka z zapletenim obsevanjem, lahko omenjen postopek traja več kot teden dni. Vsako obsevanje traja približno 20 minut, od tega večino porabimo za pravilno nastavitve bolnika, kar nam omogoča izredno natančno obsevanje. Samo obsevanje pa traja okoli 2 minuti. Samega obsevanja bolnik ne sliši, ne vidi in ne čuti.

Zgodnji neželeni učinki obsevanja so prehodni. Koža, kjer obsevalni žarek vstopi v telo, lahko rahlo pordi in se prične luščiti, hujših reakcij pa navadno ni. Lasje in dlake se razredčijo, pri sevanju s srednjimi dozami pa praviloma ne izpadejo. Če se to vseeno zgodi, začno izpadati v treh tednih po končanem obsevanju.

Če obsevalni žarki vstopajo skozi predele, kot so ustna sluznica, žrelo, požiralnik, lahko bolnik na teh območjih občuti kratkotrajne bolečine (afte, razjede), ki pa izzvenijo teden dni po končanem obsevanju.

Med poznimi posledicami zdravljenja z obsevanjem so bolniki navadno najbolj zaskrbljeni zaradi večjega tveganja za razvoj sekundarnih rakov. Raziskave kažejo, da je to tveganje sicer res povečano, a neznatno v primerjavi z dobrobitjo obsevalnega zdravljenja. Tveganje je rahlo večje pri otrocih, starejši bolniki pa za sekundarnim rakom zbolijo izredno redko.

Bolnik z diseminiranim plazmocitomom v ambulanti družinske medicine

Prim. prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med., spec. družinske medicine

Bolnik z diseminiranim plazmocitomom se v ambulanti družinske medicine največkrat oglasi zaradi bolečin v kosteh in utrujenosti. Ker gre v družinski medicini za dokaj pogoste težave, zdravnik družinske medicine največkrat pomisli na starostne degenerativne spremembe skeleta, s katerimi se običajno srečuje pri starejših bolnikih. Dejavniki tveganja za plazmocitom vključujejo starost, raso (Afroameričani imajo več kot dvakrat večjo verjetnost za diagnozo), spol (moški imajo 1,5-kratno tveganje) in družinsko obremenitev z boleznijo. Incidenca diseminiranega plazmocitoma je 4,5–6,0 na 100.000 ljudi na leto. Če pomislimo, da ima vsak zdravnik družinske medicine v Sloveniji okoli 1.500 opredeljenih bolnikov, lahko pričakujemo, da se z omenjeno boleznijo ne bo srečal ravno pogosto. (V ambulanti družinske medicine se glavarina oz. glavarinski količnik izračuna tako, da se število opredeljenih zavarovanih oseb množi s količniki, ki so odvisni od starosti zavarovanih oseb. Tako lahko na primer obremenitev 1895 glavarinskih količnikov pomeni, da ima zdravnik 1500 opredeljenih bolnikov. Ko zdravnik doseže določeno mejo glavarinskih količnikov, lahko zavrne obravnavo novih bolnikov.) Zato je toliko pomembneje, da bolnik natančno opiše svoje težave. To še zlasti velja, kadar gre za mlajšo osebo, saj gre v tem primeru za odstopanje od podatka, da je okvirna starost zbolelih 70 let.

Po opisu bolnikovih težav se največkrat usmerimo v opredeljevanje in reševanje težav, ki so povezane z razgradnjo kosti, nepričakovanimi zlomi kosti, zvišanjem kalcija v krvi, nepojasnjeno slabokrvnostjo, poslabšanjem delovanja ledvic in nepojasnjnimi vzroki ponavljajočih se okužb. Zaradi zvišane ravni kalcija v krvi je bolnik lahko bolj žejen kot običajno in gre večkrat na vodo; lahko ima prebavne motnje in motnje zavesti. Nekateri bolniki preprosto nimajo težav oz. so pri njih v okviru drugih pregledov v laboratoriju odkrili, da rezultati krvnih preiskav odstopajo (npr. močno pospešena sedimentacija). Neredko bolnik zaradi skeletnih bolečin v prsnih in ledvenih vretencih, medenici, kolkih ter stegnicah obiše tudi specialista ortopeda.

Da bi se izognili zamudam, ki utegnejo nastati med diagnostičnim postopkom in obravnavo, bolnikom priporočamo, da vztrajajo z obiskom pri zdravniku družinske medicine. To še zlasti velja v primerih, ko se bolečina ne odzove na zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki, kadar ključujoča bolečina v kosteh ponoči ne pojenja, temveč se okrepi, in kadar je dotik prizadete kosti boleč. Bolečino poslabša gibanje, bolnik pove tudi, da se s tovrstno bolečino dotlej še ni srečal.

Zdravnik družinske medicine mora najprej opraviti klinični pregled in šele nato bolnika napoti v laboratorij ter na rentgensko slikanje bolečega predela skeleta. V okviru laboratorijskih preiskav največkrat pregleda celotno krvno sliko z določitvijo vnetnih parametrov ter sečnino, sečno kislino, kreatinin in kalcij v serumu. V urinu spremlja morebitni pojav proteinov ter U-monoklonskega imunoglobulina. Če je sedimentacija (hitrost eritrocitov) zelo povišana, bolnik pa nima znakov vnetja in toži o nejasnih bolečinah v kosteh, se bo zdravnik lažje odločil za preiskavo elektroforeze beljakovin.

V okviru preiskav krvi lahko odkrijemo tudi monoklonsko imunoglobulinemijo neopredeljenega pomena, ki bolniku sicer ne povzroča nobenih težav, vendar jo moramo vrednotiti kot predmaligno nepravilnost. Navedene motnje ne zdravimo, temveč je potrebno ambulantno sledenje, ki se izvaja pri specialistu hematologu. Verjetnost napredovanja motnje v maligno krvno obolenje je namreč 1 % na leto.

Težava pa nastane, kadar so rezultati krvnih preiskav normalni, specialist radiolog pa morda ob tem spremembe okostja opredeli kot degenerativne (starostna obraba). Včasih zdravnik prejme izvid, ki kaže na razgradnjo kosti (npr. vretenca) in se najprej usmeri v diagnostiko morebitnih razsevkov. Največkrat v kosti razsevajo rak dojke, pljuč, prostate in jajčnikov. Ob ugotovljeni hiperkalcemiji lahko pomisli na motnje v delovanju obščitničnih žlez. Dogaja se, da bolnik zaradi bolečin v kosteh samoplačniško obišče specialista ortopeda, kjer prejme navodila za diagnostiko pri izbranem zdravniku. Ortoped je na primer mnenja, da bolnik ne potrebuje operacije, temveč fizioterapevtsko obravnavo. Prav tako dodatno svetuje še diferencialno krvno sliko, hemogram, vnetne parametre, ščitnične hormone, kostno frakcijo alkalne fosfataze in proteinogram.

Napotitev k specialistu hematologu je odvisna od številnih okoliščin. Včasih je bolnik zaradi kostnih bolečin najprej usmerjen na fizioterapevtsko obravnavo, kjer nastopi že »prvo čakanje«, ki ga bolniki potrpežljivo

prenašajo, saj upajo, da bo njihova težava s tem rešena. Zgodi se, da je bolnik zaradi neuspešnega izida fizioterapevtskega zdravljenja napoten k specialistu ortopedu ali revmatologu, včasih pa je zaradi odstopanja v rezultatih krvnih preiskav napoten še k specialistu endokrinologu. Čeprav je torej mogoč tudi »črni scenarij nepotrebnega obiskovanja različnih specialistov«, je bolnik v večini primerov še vedno ustrezno napoten k specialistu hematologu. Ob tem se žal sreča z oznakami ZELO HITRO, HITRO in REDNO na napotnici. Veliko bolnikov in njihovih svojcev ni seznanjenih, da je merilo za NUJNO napotitev zelo strogo, ter da gre ob tem za življenjsko ogrožajoča stanja, zato vztrajajo pri zahtevi, naj zdravnik na napotnici označi NUJNO napotitev. Pri uvrščanju v čakalni seznam se upošteva stopnja nujnosti, ki je zapisana na e-napotnici, oziroma stopnja nujnosti, določena pri triaži e-napotnice, ki jo opravi izvajalec zdravstvene storitve. Če se stopnja nujnosti, navedena na e-napotnici, in stopnja nujnosti, ki se ugotovi ob triaži, razlikujeta, velja stopnja nujnosti, ki se ugotovi ob triaži. Po nekaterih kriterijih so pravila o stopnji nujnosti dobro opredeljena (stopnje slabokrvnosti), pri drugih pa ne. Kadar na primer gre za hudo trombocitopenijo, krvavitve ali sepso, mora biti bolnik takoj napoten na internistično prvo pomoč.

Veliko težav bolnikom, njihovim svojcem in izbranim zdravnikom povzročajo šifre vrste zdravstvenih storitev (VZS), ki jih je prek 2000. Mnogo bolnikov in njihovih svojcev se v čakalnici izbranega zdravnika vrača zgolj zaradi popravkov šifre VZS. Podčrtati je potrebno, da imajo specialiti sekundarne in terciarne ravni možnost sami popraviti VZS ali trajanje veljavnosti napotnic, če ugotovijo, da potrebujejo drugo vrsto storitve in daljše trajanje napotnice.

Po pregledu pri specialistu običajno bolnik (lahko tudi njegovi svojci) ponovno obišče izbranega zdravnika ter mu posreduje specialistični izvid. Včasih prihaja do zamud pri pisanju specialističnih izvidov in se z vprašanjem, kdaj lahko pričakuje rezultate preiskav in navodila za zdravljenje, bolnik obrne tudi na svojega zdravnika. Nema lokrat svojega zdravnika prosi tudi za razlago različnih kratic, ki so zapisane v izvidu in za katere običajno sumi, da pomenijo nekaj slabega. Najbolje je (kadar zdravljenje poteka tako), da izbrani zdravnik in bolnik prejmeta specialistični izvid hitro ter da ta že na začetku vsebuje načrtovano delitev dela med specialistom hematologom in izbranim zdravnikom. Zelo dobrodošlo je, če je v izvidu zapisano, kdaj je potreben kontrolni pregled, v kakšnih primerih predčasen pregled in kaj naj izbrani zdravnik spremlja pri morebitnih laboratorijskih preiskavah. Pri usklajevanju glede delitve dela lahko prihaja do zapletov. Izbrani zdravniki na napotnico

namreč neredko označijo številke 1, 2 in 3, kar pomeni, da napotnega zdravnika pooblastijo tudi za nadaljnje kontrole krvi. Včasih prav zaradi pritiska na zunajbolnišničnega zdravnika, da naj izvaja laboratorijske in druge kontrole, prihaja do neljubih napetosti, ki jih nenazadnje čuti bolnik. Predčasne napotitve oz. pregledi pri specialistu hematologu so sicer odvisni od posebnih dodatnih okoliščin. Temeljijo na vzroku, ki je botroval poslabšanju. Pri bolnikih z ledvično okvaro je poslabšanje lahko posledica izsušenosti (dehidracija), okužbe ali zvišane ravni kalcija v krvi. Vsakega bolnika je zato treba oceniti individualno.

Z novimi načini zdravljenja se je v zadnjih desetletjih preživetje zdravljenih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom sicer povečalo z okvirnih treh na sedem let in več. Stopnja preživetja vam pove, kolikšen odstotek ljudi z isto vrsto in stopnjo raka je še vedno živih določen čas (običajno 5 let) po tem, ko so jim postavili diagnozo. Ne more pa napovedati, kako dolgo bo konkreten bolnik živel. Stopnja preživetja pomaga bolje razumeti, kako verjetno je, da bo zdravljenje uspešno. Izračun stopnje preživetja temelji na predhodnih rezultatih proučevanja velikega števila ljudi, ki so imeli določenega raka, ne more pa napovedati, kaj se bo zgodilo v primeru posamezne osebe. V slovenski študiji Kobakličeve in Černelča znaša verjetnost preživetja vseh bolnikov, starejših od 65 let, z diseminiranim plazmocitomom 67,1 meseca; 33,4 meseca za bolnike, ki so jih zdravili z alkeranom in prednizolonom (AP) ter drugimi zdravili (DZ), vendar brez talidomida (AP+DZ), in 112,7 meseca za bolnike, ki so jih zdravili z alkeranom, prednizolonom in drugimi zdravili, vključno s talidomidom (AP+DZ+T). Verjetnost preživetja bolnikov, ki smo jih zdravili z drugimi zdravili, vendar ne s talidomidom (DZ), je bila 30,2 meseca in 78,7 meseca pri bolnikih, ki so poleg drugih zdravil prejeli še talidomid (DZ +T).

Bolnik se v obdobju zdravljenja na hematologiji oglašča v ambulanti družinske medicine zaradi drugih bolezni ali simptomatskega zdravljenja slabokrvnosti, krvavitev in skeletnih težav. Hematološko zdravljenje, na primer zdravljenje s kombinacijo biološkega zdravila in citostatika, s transfuzijami krvi, z eritropoetinom ali s poliklonalnimi imunoglobulini, pa z napotitvijo predamo specialistu hematologu, ki je najbolj usposobljen strokovnjak za vodenje diseminiranega plazmocitoma. Zdravnik mora bolnika posebej opozarjati tudi na natančno nego zobovja ter podati ustrezna navodila ob načrtovanih posegih na zobovju.

Zdravljenje težke bolezni pomeni pot v neznano tudi za bolnikove svojce. Kljub številnim informacijam, ki so na voljo, le redki vedo, kaj jih čaka na poti odkrivanja, zdravljenja in okrevanja po bolezni. Včasih nastopijo težave tudi

z naročanjem pri izbranem zdravniku, skrbi in neodgovorjena vprašanja pa se nabirajo. Bolnikom in njihovim svojcem zato zdravnik družinske medicine predlaga, da se vključijo v Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo na spletni strani <https://www.limfom-levkemija.org/>. Tam so poleg članov, ki že imajo izkušnjo s krvno boleznijo, na voljo tudi strokovnjaki, ki pomagajo z nasveti, kadar se stanje zaplete.

Slovensko Združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L

Telefon: +386 (0)40 240 950

Pisarna: Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

E-naslov: info@limfom-levkemija.org

Spletni naslovi:

www.limfom-levkemija.org

www.nazajvziviljenje.si

www.posvetuj.se

www.najboljsanovica.si

www.dajsenaseznam.si

f [Skupaj na poti do zdravja](#) in [Daj se na seznam](#)

@ [@limfom.levkemija](#) in [@dajsenaseznam](#)

▶ [Združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L](#)

Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, ki povezuje že več kot 700 članov, ima status humanitarne organizacije in deluje v javnem interesu na področju zdravstvenega varstva.

15 LET DELOVANJA ZDRUŽENJA

V Slovenskem združenju bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, nudimo podporo in pomoč bolnikom z limfomom, levkemijo, plazmocitomom, mielodisplastičnim sindromom, mieloproliferativnimi neoplazmami in drugimi oblikami krvnih bolezni ter njihovim svojcem. Zavzemamo se za zgodnje odkrivanje bolezni, najsodobnejše oblike zdravljenja, celostno obravnavo bolnikov in zdrav življenjski slog. O boleznih osveščamo bolnike, svojce in zainteresirane javnosti ter se zavzemamo za dostopen, sodoben in bolnikom prijazen zdravstveni sistem.

Informiranje in pomoč bolnikom in svojcem

Informativne knjižice za bolnike in svojce

V sodelovanju s slovenskimi zdravstvenimi strokovnjaki pripravljamo različne informativne publikacije. Namenjene so bolnikom in svojcem, da izvedo več o bolezni, zdravljenju ter življenju z boleznijo in po njej. Bolje informiran bolnik lažje sodeluje s svojim zdravnikom, kar pozitivno vpliva na izid zdravljenja. Zbirko publikacij stalno posodabljam in dopolnjujemo.

Doslej smo pripravili naslednja gradiva:

- Vodnik za bolnike z ne-Hodgkinovim limfomom,
- Vodnik za bolnike s Hodgkinovim limfomom,
- Vodnik za bolnike z difuznim velikoceličnim limfomom B,
- Vodnik za bolnike s folikularnim limfomom,
- Vodnik za bolnike z limfomom plaščnih celic,
- Vodnik za bolnike s kronično limfocitno levkemijo,
- knjižica Zdravljenje KLL in obvladovanje stranskih učinkov,
- Vodnik za bolnike s kronično mieloično levkemijo,
- Vodnik za bolnike z diseminiranim plazmocitomom,
- Vodnik za bolnike z mielodisplastičnim sindromom,
- Vodnik za bolnike z mieloproliferativnimi novotvorbami,
- Vodnik za bolnike z akutno levkemijo,
- knjižica Nevtropenija,
- knjižica Pozne posledice po zdravljenju limfomov,
- knjižica Pozne posledice po zdravljenju krvnih rakavih bolezni,
- knjižica Ohranjanje plodnosti po zdravljenju hemato-onkoloških bolezni,
- knjižica Polinevropatija pri hematološkem bolniku,
- knjižica Pogosta vprašanja v zvezi s PCR,
- knjižica ABC o celični terapiji CAR-T,
- Telesna vadba pri hemato-onkološkem bolniku,
- Prehrana pri hemato-onkološkem bolniku,
- Psihološka podpora pri hemato-onkološkem bolniku,
- Vodnik skozi program celostne rehabilitacije bolnikov s krvnimi raki
Skupaj na poti do zdravja,
- Spolnost pri hematološko onkoloških bolnikih,
- Spoprijemanje s hematološko - onkološko boleznijo - Ko v življenje vstopi diagnoza rak

Publikacije so brezplačne in na voljo v elektronski in tiskani obliki na vseh hematoloških oddelkih slovenskih bolnišnic, na Onkološkem inštitutu Ljubljana, v naši pisarni ter prek spletnega obrazca na spletni strani www.limfom-levkemija.org.

L&L INFO DAN za bolnike in svojce

Večkrat v letu organiziramo informativno srečanje za bolnike in svojce L&L Info dan, na katerem se zvrstijo različna predavanja zdravnikov hematologov, onkologov in drugih zdravstvenih strokovnjakov na temo bolezni in zdravljenja, prehrane bolnikov, psihološke podpore, plodnosti, telesne vadbe in kakovostnega življenja s kronično boleznijo. L&L Info dnevi vključujejo tudi posvetovalnice s strokovnjaki, ki so namenjene predvsem posvetu med udeleženci: vprašanjem bolnikov in odgovorom strokovnjakov. L&L Info dan je tudi priložnost, da se bolniki med seboj spoznajo, izmenjajo izkušnje in se medsebojno vzpodbujajo.

Termini L&L Info dnevov so objavljeni na spletni strani Združenja L&L, pa tudi na L&L Info točkah v čakalnicah ambulant in na oddelkih v bolnišnicah po Sloveniji, kjer se zdravijo hematološkoonkološki bolniki. Člane Združenja L&L redno obveščamo po elektronski ali navadni pošti. Srečanj se lahko brezplačno udeležijo vsi, ne glede na članstvo.

Posvetovalnica s strokovnjakom

Bolniki in svojci se lahko udeležijo posvetov v ožji skupini, kjer se osebno posvetujejo s povabljenim zdravstvenim strokovnjakom, najpogosteje hematologom ali onkologom. S strokovnjakom se lahko izčrpno pogovorijo o svojih odprtih vprašanjih in morebitnih strahovih, ki jih imajo v zvezi z boleznijo in zdravljenjem. Vprašajo lahko vse tisto, za kar morda niso imeli priložnosti ali pa so pozabili vprašati svojega zdravnika v ambulanti ali na oddelku bolnišnice. Prav tako se lahko v okviru posvetovalnice, ob strokovni podpori, posvetujejo tudi bolniki in svojci med seboj. Posvet poteka v manjši skupini 10 do 20 udeležencev, traja okvirno dve uri, poteka največkrat v Ljubljani, občasno tudi v drugih večjih krajih v Sloveniji.

Objave terminov Posvetovalnice s strokovnjakom objavljamo na spletni strani Združenja L&L, pa tudi na L&L Info točkah v čakalnicah ambulant in na oddelkih v bolnišnicah po Sloveniji, kjer se zdravijo hematološkoonkološki bolniki. Posvetovalnic se lahko brezplačno udeležijo vsi, ne glede na članstvo.

Individualna spletna posvetovalnica WWW.POSVETUJ.SE

Bolnikom in svojcem je, ne glede na članstvo v združenju, na voljo spletna platforma WWW.POSVETUJ.SE, kjer se lahko naročijo na spletni posvet s strokovnjakom. WWW.POSVETUJ.SE je pravi naslov za verodostojen

in brezplačen posvet s področja klinične dietetike o ustrezni prehrani hematološkoonkoloških bolnikov, za strokovno psihološko podporo ter za posvet o bolezni, zdravljenju in podpornih oblikah pomoči za boljšo kakovost življenja.

Osebni pogovor

Bolniki in svojci nas lahko obiščejo v pisarni združenja v Ljubljani in se pogovorijo s članico ali članom Združenja L&L, ki ima osebno izkušnjo z boleznijo. Posvetujejo se lahko tudi o tem, kam se obrniti ob težavah, ter kakšno pomoč in podporo jim lahko nudi Združenje L&L. V pisarni so obiskovalcem na razpolago številne informativne knjižice o različnih boleznih in zapletih, ki jih lahko prinese zdravljenje ali življenje z boleznijo. Pogovor je možen tudi prek e-pošte ali po telefonu.

Podporna pogovorna skupina za bolnike in svojce - OKREPČILNICA

Okrepčilnica je odprta pogovorna skupina za opolnomočenje bolnikov s krvnimi raki in njihovih bližnjih, z namenom razbremenjevanja osebnih in medosebnih stisk ter izmenjave izkušenj med udeleženci. Srečanja potekajo v živo in po spletu.

Strokovnjak svetuje

Spletna stran združenja www.limfom-levkemija.org ponuja informacije o boleznih ter njihovem odkrivanju in zdravljenju, kontaktne podatke, informacije o združenju in njegovem delovanju. Na spletni strani je tudi spletni obrazec 'Strokovnjak svetuje', prek katerega lahko uporabniki spletne strani zastavijo vprašanje strokovnjaku s področja hematologije, onkologije in klinične psihologije, v združenju pa se trudimo, da v roku dveh dni zagotovimo odgovor strokovnjaka. Prek spletnih obrazcev lahko uporabnik naroči tudi brezplačna gradiva o boleznih in zdravljenju.

L&L INFO TOČKE po Sloveniji

Za obveščanje o tem, kaj vse Združenje L&L ponuja bolnikom in njihovim bližnjim, smo na hodnike ambulant in na bolniške oddelke slovenskih bolnišnic, kjer se zdravijo hematološkoonkološki bolniki, namestili L&L Info točke - stojala z različnimi publikacijami, table in plakate.

Program celostne rehabilitacije bolnikov s krvnimi raki “Skupaj na poti do zdravja”

Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, v partnerstvu z Združenjem hematologov Slovenije izvaja program celostne rehabilitacije bolnikov s krvnimi raki, ki ga sofinancira Ministrstvo za zdravje.

Program je namenjen bolnikom z limfomom, levkemijo, plazmocitomom, mielodisplastičnim sindromom, mieloproliferativnimi novotvorbami in drugimi oblikami krvnih rakov v času aktivnega zdravljenja, po zdravljenju ali v obdobju opazovanja/spremljanja bolezni (t. i. fazi »opazuj in čakaj«). Program je namenjen tudi bolnikom po presaditvi krvotvornih matičnih celic.

Program sestavljajo trije moduli in različne dodatne oblike svetovanja:

- **Fizikalni in gibalni modul:** redna tedenska telesna vadba s fizioterapevtom ali kineziologom (odvisno od stanja in telesnih zmogljivosti bolnika).
- **Prehranski modul:** mesečne skupinske posvetovalnice s klinično dietetičarko in prehransko presejanje.
- **Psihosocialni modul:** mesečne skupinske delavnice s psihologinjo ter po potrebi tudi individualna psihološka pomoč.
- **Posvetovalnica s specialistom hematologom.**
- **Individualno svetovanje zdravstvenih strokovnjakov in predstavnikov Združenja L&L:** bolniku omogočamo individualno pomoč strokovnjakov, kadar jo potrebuje.

Dodatne informacije o programu, terminih in postopku prijave v program dobite pri koordinatorici programa Brini Žagar na telefonu 040-524-366 ali na e-naslovu info@limfom-levkemija.org.

DELOVANJE ZDRUŽENJA L&L V ŠIRŠI SKUPNOSTI

Ozaveščevalne kampanje in zastopanje interesov bolnikov

Vsako leto izvedemo veliko nacionalno kampanjo osveščanja o boleznih, pomenu njihovega zgodnjega odkrivanja in zdravem načinu življenja. Redno sodelujemo tudi v različnih mednarodnih pobudah, projektih in ozaveščevalnih kampanjah. Aktivno sodelujemo na domačih in tujih strokovnih posvetih ter okroglih mizah s področja bolezni, zdravljenja, zastopanja bolnikovih interesov, uspešnega delovanja organizacije bolnikov ter zdravstvenih politik. Redno sodelujemo z zdravstvenimi strokovnjaki in institucijami, kjer se zdravijo hematološko - onkološki bolniki. Zagovarjamo bolnikove interese in pravice ter si prizadevamo vplivati na odločevalce v zdravstvu, da bi bili bolj naklonjeni bolnikom v času odkrivanja, zdravljenja in okrevanja po bolezni.

Združenje L&L dejavno sodeluje v **Združenju slovenskih organizacij bolnikov z rakom ONKO NET**, v **Svetu pacientov Onkološkega inštituta Ljubljana** ter v **Državnem programu za obvladovanje raka**. Je tudi član **Slovenske filantropije**.

V preteklih letih smo si aktivno prizadevali za izgradnjo novega Kliničnega oddelka za hematologijo UKC Ljubljana, ki je prve bolnike sprejel leta 2014. Veseli nas, da se bolniki od tedaj zdravijo v novih in varnih prostorih. S tem nismo zaključili naših aktivnosti in prizadevanj za kakovostno življenje bolnikov, saj smo se aktivno vključili tudi v novi projekt Kliničnega oddelka za hematologijo UKC Ljubljana, ki je v letu 2016 začel postopoma uvajati obsežen program nadgradnje celostne obravnave hospitaliziranih bolnikov. Skupaj s strokovnjaki hematologi si prizadevamo za nadgradnjo celostne obravnave. V ta namen smo – med drugim – spomladi 2016 organizirali dobrodelni koncert skupine Perpetuum Jazzile. Znesek od prodanih vstopnic ter sredstva drugih podpornikov projekta smo namenili za nakup deset sobnih koles, tekalne steze in drugih pripomočkov za nadzorovano telesno vadbo bolnikov, ki se dolgotrajno zdravijo na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana. Ob 15. obletnici svojega delovanja je Združenje L&L Kliničnemu oddelku za hematologijo UKC Ljubljana maja 2022 podarilo dodatnih devet sobnih koles, Onkološkemu inštitutu Ljubljana pa šest sobnih koles, s čimer smo hospitaliziranim bolnikom omogočili boljše pogoje za kakovostno celostno obravnavo. Med leti 2017 in 2021 smo skupaj z Zavodom za transfuzijsko medicino Slovenije in strokovnjaki s področja hematologije ter s kampanjo in akcijami "Daj se na seznam" poskrbeli za obsežno povečanje registra

potencialnih darovalcev krvotvornih matičnih celic (KMC) Slovenija Donor in s tem slovenskim bolnikom s krvnim rakom, ki za preživetje potrebujejo nesorodnega darovalca KMC, povečali možnosti za zdravljenje. V letu 2018 pa smo s kampanjo "Nazaj v življenje" pričeli z ozaveščanjem o pomenu celostne rehabilitacije bolnikov s krvnimi raki v času zdravljenja in okrevanja. Program celostne rehabilitacije za bolnike s krvnimi raki Skupaj na poti do zdravja je postal eden izmed rednih programov združenja. To pa si še vedno prizadeva, da bi celostna rehabilitacija za bolnike s krvnimi raki postala sistemsko urejena dejavnost in s tem tudi del javne zdravstvene obravnave.

Mednarodna dejavnost

Sodelujemo v številnih evropskih projektih in ozaveščevalnih akcijah s področja hematologije in onkologije, namenjenih bolnikom in širši javnosti, saj želimo dobre primere iz prakse in izkušnje od drugod prenesti tudi med slovenske bolnike in javnost. Aktivno – tudi z lastnimi predavanji in predstavitvami svojih projektov – sodelujemo na mednarodnih konferencah za bolnike in strokovnjake, kjer redno pridobivamo informacije o najsodobnejših oblikah odkrivanja bolezni, novih zdravil ali oblikah zdravljenja, kar nam pomaga, da se lahko v Sloveniji kakovostno zavzemamo za zdravljenje bolnikov s hematološko-onkološkimi boleznimi.

Kristina Modic, izvršna direktorica Združenja L&L, je aktivna članica posvetovalne skupine za regijo Srednja in Vzhodna Evropa upravnega odbora mednarodne organizacije društev bolnikov s plazmocitomom Myeloma Patients Europe.

Združenje L&L je član mednarodnih organizacij društev bolnikov:

- **Lymphoma Coalition** - mednarodna organizacija društev bolnikov z limfomom (<http://www.lymphomacoalition.org/>)
- **Myeloma Patients Europe** - mednarodna organizacija društev bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (<http://www.mpeurope.org/>)
- **CML Advocates Network** - mednarodna mreža organizacij bolnikov s kronično mieloično levkemijo (<http://www.cmladvocates.net/>)
- **The MDS Alliance** - mednarodna mreža društev bolnikov z mielodisplastičnim sindromom (<http://mds-alliance.org>)

- **CLL Advocates Network** - mednarodna mreža organizacij bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (<http://www.cladvocates.net/>)
- **MPN Advocates Network** - mednarodna mreža organizacij bolnikov z mieloproliferativnimi neoplazmami (<http://www.mpn-advocates.net/>)
- **ALAN Acute Leukemia Advocates Network** - mednarodna mreža organizacij bolnikov z akutno levkemijo (<http://www.acuteleuk.org/>)

Izdajatelj knjižice:

Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L

Avtor Vodnika za bolnike z disseminiranim plazmocitomom:

prof. dr. Samo Zver, dr. med., specialist internist/hematolog, Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Soavtorji:

doc. dr. Matevž Škerget, dr. med., spec. interne medicine in hematologije: »Zdravljenje«

prof. dr. Matjaž Sever, dr. med., spec. interne medicine in hematologije:

»Zdravljenje z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic« in

»Celično zdravljenje CAR-T pri disseminiranem plazmocitomu«

as. dr. Katarina Reberšek, mag. far., spec. med. biok.: »Vloga pretočne citometrije v diagnostiki plazmocitoma«

prof. dr. Helena Podgornik, spec. med. biok., spec. lab. med. gen.:

»Genetske preiskave pri plazmocitomu«

Gregor Kos, dr. med., spec. onkologije z radioterapijo: »Obsevanje z ionizirajočimi žarki«

prim. prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med., spec. družinske medicine:

»Bolnik z disseminiranim plazmocitomom v ambulantni družinske medicine«

Avtorji fotografij:

prof. dr. Helena Podgornik, spec. med. biok., spec. lab. med. gen.; prof. dr. Samo Zver, dr. med., spec. int. med. in hemat.; doc. dr. Marko Jug, dr. med., spec. travmat.; Miran Juršič

Spremna beseda: **Kristina Modic**, izvršna direktorica Slovenskega združenja bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L

Uredila: **Brina Žagar**

Jezikovni pregled: **Milena Markič**

Oblikovanje in tehnični prelom vodnika: **Robert Miklič Koren**

Izid vodnika so omogočili:

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji, Poslovna enota Onkologija

Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana



Amgen zdravila d.o.o.

Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana



Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o

Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana



**Fundacija za financiranje invalidskih in
humanitarnih organizacij v Republiki Sloveniji**



Programi in delovanje sofinancira FIHO. Stališča organizacije ne izražajo stališč FIHO.

Projekt je podprlo tudi podjetje Janssen,
farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o.

Tisk: **SCHWARZ PRINT**, tiskarska dejavnost, d.o.o.,

Koprska ulica 106D, 1000 Ljubljana

Število izvodov: 1000

Prva izdaja: Ljubljana, 2015

Posodobljena izdaja: Ljubljana, 2017

Druga posodobljena izdaja: Ljubljana, december 2022

PUBLIKACIJA JE BREZPLAČNA

Povabilo k namenitvi dela dohodnine

Če želite prispevati k podpori bolnikom z limfomom, levkemijo, plazmocitomom, MDS in drugimi krvnimi boleznimi, ki jo nudi Združenje L&L s svojimi številnimi dejavnostmi za bolnike, vas vabimo, da namenite del dohodnine v ta namen. Davčna zakonodaja omogoča fizičnim osebam (zavezanci) razporeditev 1 % svoje dohodnine v splošno koristen namen. Zavezanci so osebe, ki pričakujejo, da bodo prejeli informativni izračun dohodnine. Namenitev vas nič ne stane, saj sicer sredstva ostanejo v državnem proračunu, lahko pa pomembno pomaga pri financiranju splošno koristnih dejavnosti, ki jih izberete vi.

Dohodnino namenite tako, da izpolnite obrazec v prilogi ter ga oddate po pošti na naslov, **Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana**, v združenju pa bomo poskrbeli, da ga bomo posredovali naprej na Davčno upravo RS. Obrazec lahko oddate tudi prek spletne aplikacije eDavki ali pisno ali ustno na zapisnik pri davčnem uradu. Več informacij lahko dobite na naši telefonski številki 040 240 950. Lepo povabljeni k namenitvi dohodnine.

Namenitev 1 % dohodnine za delovanje Združenja L&L

PODATKI O DAVČNEM ZAVEZANCU:

Davčni zavezanec _____
Ime in priimek oziroma naziv

Podatki o bivališču _____
Naselje, ulica, hišna številka

Poštna številka _____ Ime pošte _____

Davčna številka

Pristojni davčni urad, izpostava _____

ZAHTEVA za namenitev dela dohodnine za donacije

Ime oziroma naziv upravičenca	Davčna številka upravičenca	Odstotek (%)
Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L	2 9 0 2 8 3 0 2	1

V/na _____, dne _____

Podpis zavezanca/ke _____

Prosimo, da prepognete po označeni črti in zalepite odprte stranice z lepilnim trakom. Hvala!

Poštnina
plačana.
Pog. št.
1104/1/S

**SLOVENSKO ZDRUŽENJE BOLNIKOV
Z LIMFOMOM IN LEVKEMIJO, L&L
VRAZOV TRG 1**

1000 LJUBLJANA

PRIDRUŽITE SE NAM, SKUPAJ SMO MOČNEJŠI!

PRISTOPNA IZJAVA

Želim postati član Slovenskega združenja bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L.

Ime in priimek*

Datum in kraj rojstva*

Kraj/ ulica in številka*

Poštna številka in pošta*

Telefonska št.

E-pošta

Zaposlen v

Vrsta bolezni

Datum in podpis*

V združenje pristopam kot (ustrezno obkroži):

A. bolnik B. sorodnik C. strokovnjak D. ostalo

Ali želite prejemati naše e-novice, vabila na informativne dogodke in sodelovati v anketah združenja?

DA NE

Če se zgornji podatki za včlanitev nanašajo na mladoletno osebo, njen zakoniti zastopnik izpolni naslednjo izjavo:

Izjavljam, da se strinjam z včlanitvijo mojega mladoletnega otroka v združenje in potrjujem, da so zgoraj navedeni podatki točni.

Ime in priimek zakonitega zastopnika*

Podpis zakonitega zastopnika*

Razmerje do mladoletne osebe (ustrezno obkroži)

A. oče B. mati C. zakoniti skrbnik



L&L

**SLOVENSKO
ZDRUŽENJE BOLNIKOV
Z LIMFOMOM IN LEVKEMIJO**

Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, se obvezuje, da bo pridobljene osebne podatke uporabljalo in varovalo v skladu s slovensko in EU zakonodajo s področja varstva osebnih podatkov (Splošna uredba o varstvu osebnih podatkov 2016/679/EU) in sicer le za namen aktivnosti Združenja L&L in jih ne bomo posredovali tretjim osebam brez vašega soglasja. Član ima kadar koli pravico zahtevati prenehanje obveščanja ali prenehanje članstva ter izbris ali izpis njegovih osebnih podatkov na naslovu

info@limfom-levkemija.org

ali pisno na naslovu

**Slovensko združenje bolnikov
z limfomom in levkemijo, L&L,
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.**

**Prosimo, da podpisano
pristopno izjavo pošljete
na naslov združenja:**

**SLOVENSKO ZDRUŽENJE
BOLNIKOV Z LIMFOMOM IN
LEVKEMIJO, L&L
Vrazov trg 1
1000 Ljubljana**

**T+386 (0)40 240 950
info@limfom-levkemija.org
www.limfom-levkemija.org**

Podatek, označen z zvezdico * je obvezen, vsi ostali podatki so zaželeni.



HVALA ZA PODPORO!

Program celostne rehabilitacije Skupaj na poti do zdravja je za bolnike s krvnimi raki dostopen takoj, ko ga potrebujejo in je povsem brezplačen, saj ga delno sofinancira Ministrstvo za zdravje, preostala sredstva pa Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, pridobiva s pomočjo donacij podjetij in posameznikov.

Če želite in zmorete, lahko z donacijo tudi vi podprete program in pomagate bolnikom nazaj v življenje.

Program lahko podprete na 3 načine:

- Z donacijo na TRR (NLB d.d.): SI56 0205 6025 6928 596; koda namena: CHAR; sklic: 00 2022033; Nemen donacije: PODPORA PROGRAMU REHAB.; naslov: Slovensko združenje bolnikov z limfomom in levkemijo, L&L, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana
- Z SMS donacijo: ZDRAV5 na 1919
- namenitvijo 1 % dohodnine (obrazec najdete v knjižici)

Iz srca hvala, ker bolnikom s krvnim rakom pomagate nazaj v življenje!

Skupaj na poti do zdravja

Vodnik za bolnike

DISEMINIRANI PLAZMOCITOM



SLOVENSKO
ZDRUŽENJE BOLNIKOV
Z LIMFOMOM IN LEVKEMIJO

**SLOVENSKO ZDRUŽENJE
BOLNIKOV Z LIMFOMOM IN
LEVKEMIJO, L&L**

Vrazov trg 1
1000 Ljubljana

Telefon pisarna:
+386 (0)40 240 950

info@limfom-levkemija.org
www.limfom-levkemija.org

f Skupaj na poti do zdravja
t Združenje L&L
@limfomlevkemija