

*Aktuelne teme /  
Current topics*

SAVREMENA TERAPIJA MULTIPLOG  
MIJELOMA – ZNAČAJ ZA PRIMARNU  
ZDRAVSTVENU ZAŠTITU

CONTEMPORARY TREATMENT FOR  
MULTIPLE MYELOMA - SIGNIFICANCE FOR  
PRIMARY HEALTH PROTECTION

**Correspondence to:**

**dr Miloš Jakovljević**

Dom zdravlja Kruševac

Ćirila i Metodija 32,

Kruševac, Srbija.

tel: +38160 / 60-32-612

e-mail: m.jakovljevic85@yahoo.com

Miloš Jakovljević<sup>1</sup>, Žaklina Stanković<sup>2</sup>, Jana Kocić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja Kruševac,

<sup>2</sup> Dom zdravlja Medveđa,

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**Ključne reči**

multipli mijelom, primarna zdravstvena  
zaštita, savremena terapija

**Key words**

multiple myeloma, primary health care,  
modern therapy

**Sažetak**

Na globalnom nivou incidencija multiplog mijeloma je u porastu, tako da je uvođenje jedinstvene strategije dijagnostikovanja i novih terapijskih principa neophodno. Etiologija ove bolesti nije do kraja utvrđena, tako da je lečenje otežano. Dijagnoza multiplog mijeloma se zasniva na: inicijalnoj, prognostički-značajnoj i dopunskoj dijagnostici i teško je sprovodljiva u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u kompletnom obimu. Terapijske smernice savremenog lečenja zasnovane su na analizi prognostičkog profila bolesnika, individualnog terapijskog pristupa, proceni stepena i dužine terapijskog odgovora. U skladu sa dobijenim rezultatima osnova lečenja multiplog mijeloma u budućnosti išla bi u pravcu kombinovanja terapije sa bortezomibom proteazom inhibitorom.

**UVOD**

Multipli mijelom (myeloma multiplex) je neoplastično oboljenje iz grupe imunoproliferativnih bolesti, koje se karakteriše transformacijom ćelija plazmocitne loze na različitim stepenima diferencijacije, sa predominantnim zahvatanjem koštane srži. Multipli mijelom (MM) pripada grupi retkih bolesti<sup>(1)</sup>, i sve češće se javlja posebno u SAD, Australiji i zapadnoj Evropi. MM je drugi najčešći hematološki malignitet u razvijenim zemljama. U SAD MM čini skoro 2% svih maligniteta<sup>(2)</sup> i čini preko 2% smrtnosti onkoloških pacijenata (više nego dvostruko više u odnosu na globalnu statistiku). Incidencija multiplog mijeloma raste i u Evropi, ranije 3-4/100.000, a danas 6/100.000<sup>(3)</sup>. Petogodišnje preživljavanje u SAD se više nego udvostručilo tokom proteklih decenija uvođenjem novih ciljanih terapija i tehnika transplantacije, ali ova bolest i dalje pokazuje najniže vrednosti petogodišnjeg preživljavanja u odnosu na sve ostale maligne neoplazme limfoidnog sistema. Uzroci ovako niske stope preživljavanja su različiti, najčešće izazvani slabijom osetljivošću oboljenja na dostupnu hemioterapiju, te se ulažu ogromni naporu u razvoju savremene terapije ove bolesti<sup>(4)</sup>, kao i u uvođenje uniformne strategije dijagnostikovanja i novih terapijskih pristupa. Porast incidencije MM je u porastu što ukazuje na insuficijentnost starih metoda dijagnostike i terapije. Efikasno dijagnostikovanje i lečenje multiplog mijeloma podrazumeva multidisciplinarni pristup koji uključuje vremensku i prostornu usklađenost različitih specijalnosti: lekara opšte prakse koji najčešće prvi

detektuju sumnju na hematološki problem, specijalista onkologije, specijaliste hematologije i dr. Ovo je poseban problem u zemljama u kojima ne postoje usko specijalizovani i dobro opremljeni centri za maligne bolesti<sup>(5)</sup>.

Prosečna starost obolelih od MM je 69 godina, i samo 5-10% je mlađe od 40 godina. Etiologija MM nije do kraja utvrđena, mada se spekuliše sa većim brojem faktora rizika od kojih su najbitniji infekcije (posebno virusne i to HIV, hepatitis, herpes virus), različite bakterije, kancerogeni iz okoline (benzen, azbest, đubriva), zračenje (x-zraci, γ-zraci), promene u genetskom materijelu (primarne translokacije, mutacije RAS onkogeni, dejstvo IL-6), nasledni faktori i dr.

Usled klonske proliferacije i nagomilavanja patološki izmenjenih plazmocita u različitim stadijumima razvoja MM<sup>(5)</sup>, dolazi do stvaranja velike količine imunoglobulina. Naime, plazma ćelije nastaju od B-limfocita nakon antigene stimulacije i karakterišu se razvijenim sintetskim aparatom i stvaranjem imunoglobulina, koji čine humoralni imunitet. Postoji pet osnovnih klasa imunoglobulina, (gamma (**IgG**), alpha (**IgA**), mi (**IgM**), epsilon (**IgE**) ili delta (**IgD**), koji se sastoje od teških i lakih lanaca. Pored monoklonalnih imunoglobulina u krvi i mokraći mogu da se detektuju i nagomilani laki lanci Ig kapa (**κ**) i lambda (**λ**).

Cilj ovog preglednog rada je da ukaže na moderne aspekte dijagnostike i terapije multiplog mijeloma sa posebnim osvrtom na novije tipove specifične antitumorske terapije, koji bi pomogli dobroj kliničkoj praksi na svim nivoima zdravstvene zaštite.

## KLINIČKA SLIKA

Na početku bolesti mnogi bolesnici su bez simptoma, a potom se razvijaju nekarakteristični simptomi poput smanjenja kondicije, pospanosti, umora, slabosti, a ređe gubitka apetita, mučnine, povraćanja ili gubitka težine<sup>(6)</sup>. Treba obratiti pažnju na najvažnije kliničke manifestacije multiplog mijeloma kao što je bol u kostima koji počinje blago i postupno se povećava. Nagli, oštri bol je tipičan za koštane prelome kičmenog stuba, rebra, odnosno dugačkih cevastih kostiju. Kod postavljanja dijagnoze MM, oko 70% bolesnika ima oštećenje kostiju i najčešće je izražen bol u grudnom i u slabinskom delu kičmenog stuba. Može biti primetno i smanjenje telesne visine za nekoliko centimetara, zbog smanjenja visine kičmenih pršljenova.

Visoka koncentracija kalcijuma u krvi, koja nastaje zbog osteolize, povećava izlučivanje kalcijuma mokraćom i ukupnu količinu izlučenog urina, zbog čega organizam može doći u stanje dehidracije. Moguće su i različite komplikacije, kao što su oštećenje bubrega, umor, konfuzija, poremećaj srčanog ritma, mučnina i povraćanje. Izlučivanje lakih lanaca kapa i lambda u mokraći u vidu Bence Jones belančevina, upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova, pojava kalcijumskih precipitata, kao i dehidracija kao dodatni faktor vodi ka oštećenju tubula i posledičnoj bubrežnoj insuficijenciji.

Simptomi poremećaja krvne slike zavise od broja tumorski izmenjenih plazma ćelija. Prvo dolazi do poremećaja sazrevanja crvene krvne loze i javljaju se simptomi malokrvnosti (anemije): bleđa prebojenost sluznica, slabost, umor, glavobolja, osećaj nedostatka vazduha, posebno za vreme telesnog napora. Anemija se javlja u 60% de novo bolesnika. Sa napretkom bolesti, nastaje smanjenje broja leukocita i trombocita. Niska vrednost leukocita dovodi do povećane sklonosti infekcijama, dok niska vrednost trombocita uzrokuje povećanu sklonost ka krvarenju i kasnijem padu faktora koagulacije. U otprilike 20 do 25 % bolesnika javljaju se ponavljane bakterijske infekcije, u ranim fazama bolesti najčešće su infekcije respiratornog sistema, a tipične komplikacije u uznapredovaloj fazi bolesti su infekcije urogenitalnog trakta. Usled trombocitopenije povećana je sklonost krvarenju iz nosa ili pojačano menstrualno krvarenje.

Kod minimalnog broja bolesnika nastaju periferne neuropatije, te se mogu javiti: peckanja, žarenja, bockanja, utrnulost. Samo u retkim slučajevima nakon dugog trajanja bolesti mogu nastati paralize, pareze i inkontinencija.

## DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Konačna dijagnoza postavlja se od strane specijaliste hematologije ili onkologije i potrebno je postojanje najmanje jednog „major” i jednog „minor” kriterijuma ili najmanje tri „minor” kriterijuma (tabela 1).

**Tabela 1.** Kyle/Greipp kriterijumi za postavljanje dijagnoze multiplog mijeloma

MAJOR	MINOR
Plazmocitna infiltracija $\geq 30\%$ u aspiratu i/ili bioptatu kostne srži	Plazmocitna infiltracija 10-29% u aspiratu i/ili bioptatu kostne srži
Monoklonski paraprotein IgG > 35gr/L ; IgA > 20gr/L; Bence Jones > 1gr/24h	Monoklonski paraprotein u nižoj koncentraciji od navedenih
	Osteolitične promene skeleta
	Hipogamaglobulinemija IgM < 0.5gr/L ; IgA < 1gr/L ; IgG < 6gr/L

Pridržavanje navedenih kriterijuma ne bi omogućilo postavljanje dijagnoze<sup>(6)</sup> tzv. nesekretornog plazmocitoma tj. u slučaju kada nema detekcije monoklonskog proteina. U takvim slučajevima kriterijumi neophodni za postavljanje dijagnoze su infiltracija srži  $\geq 30\%$  ili plazmocitom dokazan biopsijom tumorskog tkiva.

Histopatološki nalaz nije kriterijum za dijagnozu plazmocitoma pri standardnom bojenju i ne može da zameni analizu mijelograma, sem ukoliko nije potvrđen odgovarajućim histochemijskim bojenjima ili imunohistološkim tehnikama<sup>(7)</sup>.

Iako morfološki pregled koštane srži, elektroforetska analiza monoklonskog paraproteina i rentgenska dijagnostika ostaju tehnike „zlatni standard“ za brzu, tačnu i isplativu dijagnozu, drugi testovi kao što su molekularna citogenetika, imunofenotipizacija, MRI i PET-CT može doprineti boljoj proceni pacijenata sa mijelomom<sup>(8)</sup>.

Za dijagnostiku simptomatskog multiplog mijeloma koriste se sledeći kriterijumi koji se definišu kao IB, II, IIIA, IIIB klinički stadijumi po Durie&Salmon-u, pri čemu se IA klinički stadijum poistovećuje sa indolentnim mijelomom.

**Tabela 2.** Kriterijumi za dijagnozu multiplog mijeloma

1. Atipična infiltracija kostne srži jednaka ili veća od 10% u aspiratu i/ili bioptatu
2. Monoklonski protein u serumu i/ili urinu
3. Organska disfunkcija uzrokovana aktivnošću mijeloma ( $\geq 1$ kriterijum)*:
(C) Povišena vrednost kalcijuma u serumu (>10.5 mg/l ili veće gornje granice od normalnog )
(R) Bubrežna insuficijencija ( kreatinin >177 mmol)
(A) Anemija ( hemoglobin <10gr/dl ili 2gr niži od normalnog)
(B) Osteolitične lezije ili osteoporoza

Za dijagnozu multiplog mijeloma, neophodno je sprovođenje širokog spektra dijagnostičkih testova koji se mogu podeliti u tri grupe<sup>(9-11)</sup>

## Inicijalna (bazična) dijagnostika

- Detaljan klinički internistički pregled, porodična anamneza!
- Kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom
- Kompletna analiza biohumoralnog statusa uključujući određivanje ukupnih proteina, LDH, albumina, nivoa Ca u serumu,
- Imunoelektroforeza proteina u serumu sa imunofiksacijom
- Nefelometrijsko određivanje imunoglobulina sa isključivo nonspecifičnim antiserumima
- Imunoelektroforeza proteina u 24h mokraći na celuloza acetatu ili agarozu, uz kvantifikaciju monoklonske belančevine i albuminurije
- Analiza i procena infiltracije patološkim plazmocitima iz aspirata i/ili bioptata koštane srži (mijelogram)
- Radiografija kostiju lobanje, cele kičme, grudnog koša i dr. (scintigrafija skeleta se ne preporučuje u proceni skeletnih lezija kod bolesnika od MM)
- Određivanje koncentracije  $\beta 2$  mikroglobulina i CRP
- Grafija pluća i srca PA i LL profil
- Testovi bubrežne funkcije: urea i kreatinin

**Prognostički značajna dijagnostika**

- Kvantitativno određivanje slobodnih lakih lanaca u serumu u slučaju sumnje na nesekretorni mijelom, mijelom lakih lanaca, amiloidoze
- Magnetna rezonanca aksijalnog skeleta u slučaju sumnje na solitarni plazmocitom i indolentni mijelom. MR je veoma je bitan kod sumnje na kompresiju kičmene moždine
- Analiza metafazne i interfazne citogenetike (FISH) na prisustvo specifičnih citogenetskih abnormalnosti

A del 13q 14

B del 17p; t(4;14); t(11;14); t(14;16)

**Dopunska dijagnostika**

- Pregled očnog dna
- PET scan čitavog tela u cilju isključenja MGUS-a, ili eksta-medularnog mijeloma
- Biopsija solitarne osteolizne lezije
- Parametri hemostaze shodno indikacijama i kliničkoj slici
- Biopsija potkožnog masnog tkiva ili rektuma u sličaju sumnje na postojanje amiloidoze
- Imunofiksacija na IgD ili IgE paraprotein u slučaju negativnosti imunofiksacije na druge tipove proteina

**KLINIČKO STADIRANJE**

Podela na kliničke stadijume bazira se na određivanju ukupne tumorske mase, te se plazmocitom može podeliti na kliničke stadijume sa „malom tumorskom masom” i sa „velikom tumorskom masom”(12). Kao osnova za stadiranje prihvaćen je sistem po Durie-Salmon-u.

**Tabela 3. Durie-Salmon kriterijumi**

DURIE&SALMON KRITERIJUMI	
Stadijum	Kriterijum
Stadijum 1 (mala tumorska masa)	Svi navedeni kriterijumi: Hemoglobin > 10gr/dl Kalcijum < 3mmol/l IgA < 30gr/l IgG < 50gr/l Laki lanci u urinu < 4gr/24h Osteolizne promene ≤ 1
Stadijum 2 (umerena tumorska masa)	Kriterijumi između stadijuma 1 i 2
Stadijum 3 (velika tumorska masa)	Najmanje jedan od sledećih kriterijuma: Hemoglobin < 8.5gr/dl Kalcijum > 3mmol/l IgA > 50 gr/l, IgG >70gr/l Laki lanci u urinu >12gr/24h Osteolizne promene > 3
Podklasifikacija	A. Kreatinin < 177 µmol/l B. Kreatinin ≥ 177 µmol/l

Bez obzira na veći broj klasifikacija stadijuma bolesti, svaka od njih ima brojne kliničke reperkusije. IgG mijelom se smatra klinički najbenignijom formom, IgA tip je češće od drugih praćen izraženim osteolitičkim lezijama i sindromom serumske hiperviskoznosti usled polimerizacije. IgD tip ima posebno brzu kliničku evoluciju, Bence-Jones tip je karakterističan pojavom znakova oštećenja bubrega (13).

Zbog velikog broja prognostičkih faktora u multiplom mijelomu i analiza koje su im sledile, formirani su progno-

stički indeksi kao parametra aktivnosti bolesti kojim su definisane grupe bolesnika sa različitim prognozama, Koristi se INTERNATIONAL STAGING SISTEM -ISS, plasma cell prognostic index -PCPI i drugi(14).

Faktori rizika koji dodatno ukazuju na agresivni tok bolesti su: bolesnici stariji od 60 godina, snižen broj trombocita (<130·10<sup>9</sup>) i povišena vrednost LDH. Sa druge strane preživljavanje duže od 5 godina se očekuje kod bolesnika koji nemaju navedene faktore rizika, delecije hromozoma 13

**Tabela 4. Kriterijumi terapijskog odgovora (IMWG)**

<b>Čvrsta kompletna remisija (sCR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Normalan kvantitativni odnos slobodnih lakih lanaca u serumu</li> <li>▶ Odsustvo monoklonskih plazmocita u kostnoj srži, dokazan imunohistohemijom ili imunofenotipizacijom</li> </ul>
<b>Kompletna remisija (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Odsustvo paraproteina u serumu i/ili urinu 24h urinu tokom 6 nedelja</li> <li>▶ Manje od 5% plazmocita u aspiratu ili biopatu kostanr srži</li> <li>▶ Normalne vrednosti kalcijuma</li> <li>▶ Odsustvo Rtg znaka progresije na skeletu</li> <li>▶ Odsustvo znaka tzv. Ekstramedularne bolesti</li> </ul>
<b>Vrlo dobra parcijalna remisija (VGPR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Isključivo imunofiksacijom dokazan paraprotein, uz odsustvo istog primenom elektroforeze seruma</li> <li>▶ Redukcija paraproteina ≥90%, plus paraprotein u 24h urinu ispod 100mg/24h</li> </ul>
<b>Parcijalna remisija (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Održavanje tokom 6 nedelja paraproteina ili slobodnih lakih lanaca u serumu redukovanih za 50%</li> <li>▶ Održavanje tokom 6 nedelja paraproteina u 24h urinu redukovano za 90%</li> <li>▶ 50% redukcija plazmocitne infiltracije srži kod bolesnika sa nesekretornim mijelomom</li> <li>▶ Normalna vrednost kalcijuma</li> <li>▶ Odsustvo Rtg znaka progresije na skeletu</li> <li>▶ Redukcija ekstramedularne bolesti za 50%</li> </ul>
<b>Stabilna bolest (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Oscilacija paraproteina u serumu ±25% tokom tri meseca</li> <li>▶ Oscilacija paraproteina u 24h urinu ±25% tokom tri meseca</li> <li>▶ Odsustvo Rtg znaka progresije promena na skeletu tokom tri meseca</li> </ul>
<b>Progresija bolesti - recidiv (PD) &gt;1 kriterijuma potvrđen u 2 uzastopna nalaza u roku od 4 nedelje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Porast paraproteina ili slobodnih lakih lanaca u serumu za više od 25%</li> <li>▶ Porast paraproteina u urinu za više od 25%</li> <li>▶ Infiltracija srži patološkim plazmocitima ≥ 10%</li> <li>▶ Hiperkalcemija ( 2,65 mmol/L)</li> <li>▶ Pojava novih promena na skeletu ili povećanje veličine inicijalnih 50% poprečnog preseka</li> <li>▶ Kod bolesnika sa nesekretornim mijelomom: Povećanje veličine i broja koštanih promena; Povišen nivo kalcijuma ili povećanje β2 mikroglobulin ≥50% u odnosu na inicijalne vrednosti</li> </ul>



dokazane konvencionalnom citogenetikom i/ili kompleksne citogenetske abnormalnosti<sup>(15)</sup>.

Napredak u lečenju MM poslednjih decenija evidentno postoji i to od empirijskog pristupa koji se zasniva na nespecifičnim citotoksičnim agensima, pa sve do molekularnog pristupa od 2000. god čija je osnova ciljana i selektivna biološka terapija.

Prevenција i suportivna terapija destrukcije skeleta, bubrežne insuficijencije, anemije, bola, imunoloških nedostataka, mučnine, infekcija i hiperkalcemije, predstavljaju suštinski deo terapije kod pacijenata sa mijelomom. Poboljšanja postignuta u specifičnom hematološkom tretmanu uključujući mere podrške komplikacijama multiplog mijeloma, ranije definisanog kao neizlečiva maligna bolest, rezultiraju poboljšanjem ukupnog preživljavanja i kvaliteta života ovih pacijenata, čime se multipli mijelom kvalifikuje u hronično stanje.<sup>(16)</sup>

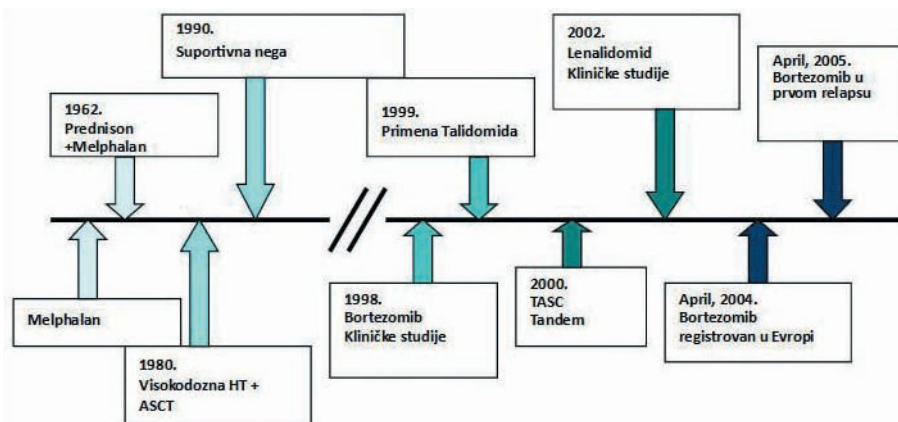
Terapijske smernice savremenog lečenja multiplog mijeloma zasnovane su na analizi prognostičkog profila bolesni-

### tipli mijelom -

1. Pojava novih mekotkivnih infiltrata ili koštanih lezija
2. Hiperkalcemija ( $> 2,65$  mmol/l)
3. Pad hemoglobina najmanje 2gr/100ml
4. Porast kreatinina iznad 177  $\mu$ mol/l

### TERAPIJSKI PRISTUP

- Inicijalni terapijski pristup bolesnika zavisi od više faktora, od kojih su najbitniji:
- Stadijum bolesti
- Starost bolesnika, tj podobnost za lečenje viskodoznom hemijoterapijom
- Kliničke prezentacije (sistemski, indolentni ili ekstrapomedularni mijelom)
- Opšte stanja
- Prognostički profil
- Postojanje komorbiditeta (dijabetes, kardiovaskularna oboljenja, prisustvo trombofilija i drugih)



Slika 1. Napredak u lečenju multiplog mijeloma u poslednjih 50 godina

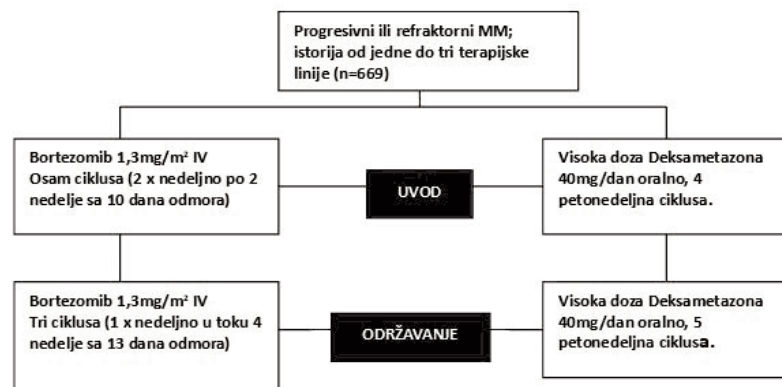
ka, prilagođenog terapijskog pristupa, proceni stepena i dužine terapijskog odgovora<sup>(17-20)</sup>.

Sa razvojem novih terapijskih modaliteta došlo je do potrebe definisanja kriterijuma terapijskog odgovora (International Myeloma Working Group). Pored osnovnih kriterijuma (Tabela 5) 2008. g. su definisani dopunski kriterijumi terapijskog odgovora<sup>(21)</sup>:

- **Relapsirajući mijelom** – Bolesnici prethodno lečeni sa najmanje jednom terapijskom linijom
- **Relapsirajući i refraktorni mijelom** – Progresija bolesti u toku „salvage” terapije ili u toku prvih 60 dana nakon poslednje terapijske linije
- **Minimalni odgovor (MR) kod bolesnika sa relapsirajućim/refraktarnim mijelomom** – Redukcija M komponente u serumu za 25-49%
  - B1** Redukcija paraproteina u 24h za 50-89%, uz perzistiranje 24h proteinurije iznad 200mg/24h
  - B2** Redukcija veličine ekstrapomedularnog infiltrata za 25-49%
  - B3** Odsustvo Rtg znaka progresije na skeletu
- **Progresija indolentnog u aktivni mul-**

Za svakog pojedinačnog bolesnika potrebno je definisati cilj lečenja i konkretan terapijski pristup u zavisnosti od navedenih kriterijuma.

Hemioterapija je osnova lečenja bolesnika sa multiplim mijelomom, a pristup se menjao od terapije sa Alkeranom (Melfalanom) kao stožernim lekom u kombinaciji sa prednizolonom ili sa drugim hemioterapijskim kombinacijama do najnovijih lekova iz grupe reverzibilnih proteozom inhibitora kao što je Bortezomib.



Slika 2. APEX studija

Lek iz grupe inhibitora proteozoma bortezomib (Velcade) je indikovano u kombinaciji sa Melfalanom i Prednisonom kod predhodno nelečenih pacijenata koji nisu pogodni za visokodoznu hemioterapiju sa transplantacijom kostne srži, takođe indikovano je u terapiji pacijenata koji su predhodno primili bar jednu terapiju i pokazali progresiju bolesti na poslednjoj terapiji. Bortezomib deluje proteozomskom inhibicijom, menjajući nivoe određenih regulatornih proteina, remeteći homeostatske mehanizme što ima za rezultat ćelijsku smrt malignih ćelija.

**Na osnovu APEX studija \*(donet je zaključak):**

- *Superiorna efikasnost Bortezomiba u odnosu na visoke doze Deksametazona u relapsu MM*
- *Značajno duže TTP*
- *Značajno veći pozitivan odgovor na terapiju*
- *Neželjena dejstva predvidiva i lečiva*

U skladu sa dobijenim rezultatima osnova lečenja MM u budućnosti bi išla u pravcu kombinovane terapije sa Bortezomibom:

- ▶ Bortezomib/Dexamethasone (**Vel/Dex**)
- ▶ Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethasone (**PAD**)
- ▶ Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone (**VTD**)
- ▶ Bortezomib/Melphalan/Prednisone (**MPV**)
- ▶ Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone (**VCD**)
- ▶ Bortezomib/Lenalomide/Dexamethasone (**BRD**)

Novi terapijski pristup u lečenju mijeloma je upotreba talidomida. Naučnici su otkrili da talidomid dovodi do inhibicije neoangiogeneze, što je neophodan uslov za rast tumora, takođe je utvrđeno da deluje i na imunološki sistem. Oko 40% pacijenata podvrgnutih prethodnom tretmanu reaguje na terapiju talidomidom<sup>(22)</sup>. Kod novodijagnostikovane bolesti kombinacija talidomida i deksametazona dovodi do remisije u otprilike 60% bolesnika, a kombinacija talidomida, deksametazona i melfalana u 80% bolesnika. Početna doza iznosi 200 mg p.o. dnevno, a zatim se doza povećava za 200 mg svake dve nedelje u kombinacijama ne većim od 200mg/dn<sup>(23)</sup>.

Lenalidomid je odobren u SAD-u 2006. u kombinaciji sa deksametazonom za lečenje bolesnika sa multiplim mijelomom koji su već primali standardnu terapiju, kao i za lečenje bolesnika sa mijelodisplastičnim sindromom koji su na tretmanu povremenih transfuzija (niskog ili srednjeg rizika sa istovremenom delecijom 5q-). Lenalidomid je imunomodulatorni lek koji menja imunološki sastav, uz isti ili bolji učinak lečenja i manji broj nuspojava u odnosu na Talidomid iz koga je hemijski izveden. Potvrđeno je i u drugim zemljama<sup>(24)</sup> da je iksazomib-lenalidomid-deksametazon efikasna i bezbedna kombinacija za relapsni, refraktorni multipli mijelom, a jedna šestina lečenih pacijenata je mogla da ga prima nekoliko godina, efikasno.

Autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) koristi stem ćeliju bilo iz kostne srži ili periferne krvi samog bolesnika sa MM i nosi mali rizik od mortaliteta. Ipak, relapsi su mnogo češći u slučaju autologne transplantacije zbog neizbežnog prisustva rezidualnih mijelomskih ćelija u graftu. Izvesne studije ukazuju da terapija visokim

dozama (Melphalan, 200mg/m<sup>2</sup>) praćena autolognom TMČH predstavlja metodu izbora za bolesnike do 70 god. sa primarnim rezistentnim MM ili relapsom senzitivnog MM dovodeći do petogodišnjeg preživljavanja kod 75% bolesnika<sup>(25)</sup>. Alogena TMČH koristi stem ćeliju poreklom od davaoca sa srodnim genotipom HLA sistema. HDT koju sledi alogena transplantacija treba razmotriti kod mlađih bolesnika koji imaju podudarnog davaoca. Svega 30% bolesnika žive duže od pet godina. Ona predstavlja metodu lečenja koja sa sobom nosi neprihvatljivo visoki rizik od mortaliteta (40-50%) u vezi sa transplantacijom.

Radioterapija predstavlja metodu izbora u lečenju solitarnog plazmocitoma, kod postojanja pojedinačnih bolnih lezija koje ne reaguju na hemioterapiju ili u prevenciji kompresije kičmene moždine. Totalno ozračivanje celog tela zajedno sa hemioterapijom služi kao kondicioni režim u pretransplantacionoj pripremi bolesnika sa MM<sup>(26)</sup>.

INTERFERON - alfa (INF- $\alpha$ ) se koristi u lečenju MM iako mehanizam dejstva INF- $\alpha$  u mijelomu nije u potpunosti jasan. Jedna hipoteza je u tome da ima direktno dejstvo na redukciju tumorske mase izazivajući apoptozu ćelija. Alternativno ovome, INF- $\alpha$  može dejstvovati i indirektno stimulacijom imunog sistema ili inhibicijom stvaranja novih krvnih sudova<sup>(27)</sup>. Prava vrednost interferona u terapiji MM ostaje kontradiktorna.

Hiruška terapija svodi se na suportativne ortopedske postupke u posebno indikovanim slučajevima. Kod pacijenata sa multiplim mijelomom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti leči se anemija, hiperkalcemija, infekcije, kao i bol, dok se u hospitalnim uslovima leči hiperviskozni sindrom i bubrežna insuficijencija. Za lečenje multiplog mijeloma uvedeni su protokoli koji su u nedležnosti onkologa<sup>(28-32)</sup>.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu brojnih studija izvođenih od strane eminentnih svetskih onkoloških centara i kliničkog iskustva u toku lečenja bolesnika od multiplog mijeloma, izvedeni su sledeći zaključci:

Savremena dijagnostika multiplog mijeloma bazira se na određivanju individualnog prognostičkog profila u cilju adekvatnog terapijskog pristupa;

Negativan prognostički značaj specifičnih citogenetskih abnormalnosti se može prevazići primenom novih terapijskih modaliteta;

Adekvatan terapijski pristup zasnovan je na individualizaciji lečenja u skladu sa dijagnostičkim profilom i tokom bolesti definisanim dužinom terapijskog odgovora

Stepen i dužina terapijskog odgovora su od esencijalnog prognostičkog značaja na ukupno preživljavanje;

Bolesnici u relapsu i njihovo lečenje direktno zavisi od starosti bolesnika, agresivnosti relapsa, refrakternosti i toksičnih efekata primenjene terapije.

*Abstract*

The global incidence of multiple myeloma is generally in the rise, so the introduction of a uniform strategy for diagnostics and new therapy principles is necessary. The ethiology of this disease does not have full determination cycles and due to that the treatment of disease is hard. Definitive causes of multiple myeloma are not well known yet. The basic diagnostics covers initial, prognoses-significant and additional diagnostics but they all hard to implement in primary health care in full volume. Modern therapy principles include the analysis of patients prognosis profile, adjusted therapy method, evaluation of the level and length of treatment response. In accordance with acquired results, the foundation of multiple myeloma therapy in the future will probably proceed in a form of combined Bortezomib proteasome inhibitor therapy.

**LITERATURA**

1. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):885-892.
2. Padala, S.A., Barsouk, A., Barsouk, A., Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., Kota, V., Ajebo, G.H. Epidemiology, Staging and Management of Multiple Myeloma. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*2021; 9(1): 3.
3. Balkanov, S. K., Trajkova, S., Stavric, S. G., Pivkova, A., Veljanovska, M. P. L., Spasovski, D. et al. Myeloma multiplex treatment and overall survival. *Mac. Pharm. Bull.* 2021; 67(1)
4. Jakovljević Miloš. Savremena terapija multiplog mijeloma. Diplomski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2011.
5. Tricot G. Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Disorders. In Hoffman R. (ed): *Hematology-Basic Principles and Practice*. New York, 2004: 1501-35.
6. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23.
7. Forsberg PA, Hammes A, Abbott D, Sherbenou DW, Rossi A, Jayabalan D, Niesvizky R, Mark TM, Ely S. Cellular proliferation by multiplex immunohistochemistry identifies aggressive disease behavior in relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(8):2085-2087.
8. San-Miguel JF, Paiva B, Gutiérrez NC. New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013.
9. Kehler, M., Koob, S., Strauss, A., Wirtz, D.C., Schmolders, J. Multiples Myelom-aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie [Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy]. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2017<155(5), 575-586.
10. Boyle EM, Proszek PZ, Kaiser MF, Begum D, Dahir N, Savola S, Wardell CP, Leleu X, Ross FM, Chiecchio L, Cook G, Drayson MT, Owen RG, Ashcroft JM, Jackson GH, Anthony Child J, Davies FE, Walker BA, Morgan GJ. A molecular diagnostic approach able to detect the recurrent genetic prognostic factors typical of presenting myeloma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015;54(2):91-8.
11. Bila, J., Katodritou, E., Guenova, M., Basic-Kinda, S., Coriu, D., Dapcevic, M. et al. Bone Marrow Microenvironment Interplay and Current Clinical Practice in Multiple Myeloma: A Review of the Balkan Myeloma Study Group. *Journal of clinical medicine* 2021;10(17): 3940.
12. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975; 36: 842-54.
13. Larocca, A., Niesvizky, R., Morgan, G., Landgren, O., Hajek, R., Einsele, H. et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014,32(6), 587-600.
14. Ely S, Forsberg P, Ouansafi I, Rossi A, Modin A, Pearse R, Pekle K, et al. Cellular Proliferation by Multiplex Immunohistochemistry Identifies High-Risk Multiple Myeloma in Newly Diagnosed, Treatment-Naive Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):825-833.
15. Fonseca, R., Abouzaid, S., Bonafede, M., Cai, Q., Parikh, K., Cosler, L., Richardson, P., Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia* 2017.31(9), 1915-1921.
16. Govedarović N, Vukičević T. [Current approaches to supportive care in multiple myeloma]. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139 Suppl 2:123-8.
17. Smith ML, Newland AC. Treatment of myeloma. *QJM*. 1999 Jan;92(1):11-4.
18. Palumbo, A., Bringhen, S., Ludwig, H., Dimopoulos, M.A., Bladé, J., Mateos, M. et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118(17), 4519-4529.
19. van de Donk, N., Pawlyn, C., Yong, K.L., Multiple myeloma. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10272): 410-427.
20. Munishi CN. Investigative tools for diagnosis and management. *Hematology*, 2008: 298-305.
21. Durie M.B. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73.
22. Svetlana Balkanov K, Sotirova T, Genadieva SS, Cevreska L, Stojanovik A, Balkanov T. Adverse effects of thalidomide administration, in patients with myeloma multiplex? *Mater Sociomed*. 2014;26(2):134-6.
23. Palumbo et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 2008; 111: 3968-77.
24. Hardi A, Varga G, Nagy Z, Kosztolányi S, Váróczy L, Plander M, Schneider T, Demeter J, Alizadeh H, Illés Á, Masszi T, Mikala G. [Long-time progression-free survival in relapsed, refractory multiple myeloma with the oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone regime]. *Orv Hetil*. 2021;162(36):1451-1458.
25. Ljungman P. et al. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. *Bone marrow transplant*, 2006; 37: 439-49.
26. Ludwig H. & Zojeer N. Supportive care in multiple myeloma. *Best practice and research Clinical hematology*, 2007; 20: 817-35.
27. Smith A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J of Hematology*, 2005; 132: 410-51.
28. Greipp et al. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Hematol J*, 2003; 4: 542-4.
29. Stewart A.K. et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counselling, and choice of therapy. *Leukemia*, 2007; 21: 523-34.
30. San Miguel J. et al. Individualising treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*, 2008; 26 (16).
31. Anderson C. K. et al. Clinically relevant and points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 2008; 22: 231-9.
32. Palumbo, A., Rajkumar, S.V., San Miguel, J.F., Tandon, N., Sidana, S., Rajkumar, S. et al. Outcomes with early response to first-line treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood advances* 2019< 3(5), 744-750.

■ The paper was received / Rad primljen: 31.01.2022.  
Accepted / Rad prihvaćen: 15.02.2022.