

MULTIPLI MIJELOM SUSRET S PACIJENTIMA

prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.
KBC Rijeka i Medicinski fakultet Rijeka

Opatija, 25.03.2017.

“ZDRAV ČOVJEK IMA TISUĆU ŽELJA, A
BOLESTAN SAMO JEDNU...”

Narodna poslovice

MULTIPLI MIJELOM (MM)

- multipli mijelom (MM) je zloćudna bolest obilježena nekontroliranim, umnažanjem plazma stanica (stanica koje inače stvaraju protutijela) u koštanoj srži
- temeljno kliničko obilježje ove bolesti je stvaranje i nakupljanje nenormalne bjelančevine koju stvara zloćudni klon plazma stanica, a koju često nazivamo M-protein, M-komponenta ili paraprotein
- godišnja incidencija MM kreće se oko 3-5 novootkrivenih bolesnika na 100000 stanovnika, oboljevaju uglavnom starije osobe, ali mogu oboliti i mlađi ljudi

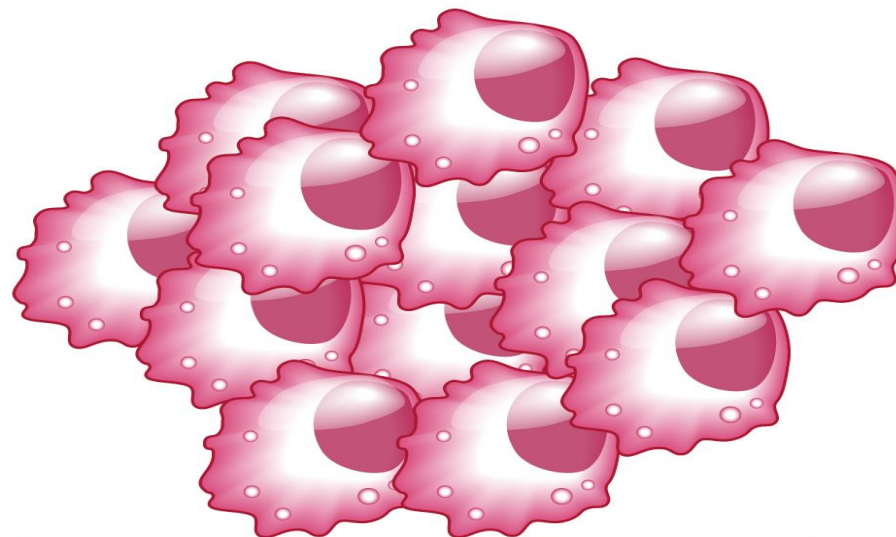
MULTIPLI MIJELOM: ETIOLOGIJA

- najčešće je nepoznata
- moguć utjecaj radijacije, kemikalija (benzen, otrovi u poljoprivredi, pesticidi) i kroničnih infekcija na pojavu bolesti

MULTIPLI MIJELOM: PATOGENEZA

- zloćudne stanice stvaraju istovrsni paraprotein (čitav imunoglobulin- najčešće IgG ili IgA, ili samo laki lanac imunoglobulina lambda ili kapa, veoma rijetko IgD, IgE, IgM), rijetko zloćudne plazma stanice izgube sposobnost stvaranja imunoglobulina pa govorimo o nesekretornom mijelomu
- paraprotein dovodi do oštećenja bubrega (uz povišenu koncentraciju mokraćne kiseline i kalcija u krvi, dehidrataciju, utjecaj lijekova, amiloidozu...) te mogućeg hiperviskoznog sindroma (posljedica prevelike gustoće krvi)
- anemija je prvenstveno posljedica infiltracije koštane srži
- rastuća tumorska masa u kostima izaziva njihovo razaranje i moguću hiperkalcemiju
- sklonost infekcijama je posljedica snižene koncentracije normalnih imunoglobulina (protutijela), ali i drugih imunoloških poremećaja

Złoćudna plazma stanica



Monoklonalni protein- (M)
protein



MULTIPLI MIJELOM: PATOGENEZA

- kromosomske aberacije (posebno kromosoma 13 i 14, ali i 17) važne su u tumorskom napredovanju
- za rast i napredovanje tumora izrazitno je važno međudjelovanje tumorskih stanica i netumorskih stanica u koštanoj srži

MULTIPLI MIJELOM: KLINIČKA SLIKA

- simptomi anemije
- bolovi u kostima, patološke frakture
- simptomi i znaci bubrežne bolesti
- česte infekcije
- simptomi i znaci hiperkalcemičkog sindroma
- simptomi i znaci hiperviskoznog sindroma (poremećaji svijesti, neurološki simptomi, sklonost krvarenju, popuštanje srca)
- u statusu dominira bljedilo, eventualno deformiteti kralježnice tj. skeleta



MULTIPLI MIJELOM: PROBIR

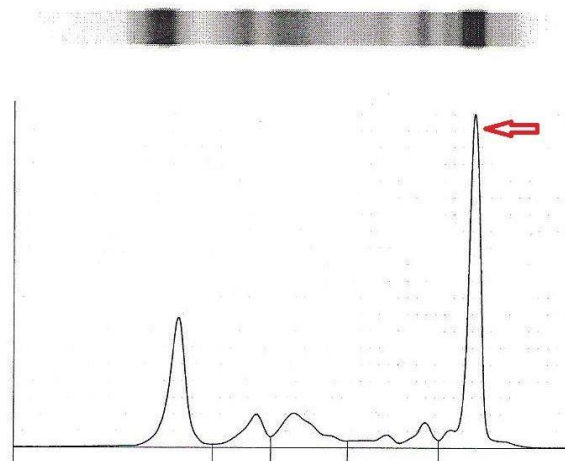
- bolesnici s normocitnom anemijom
- bolesnici s ubrzanom sedimentacijom eritrocita
- bolesnici s bolovima u kostima i frakturama
- bolesnici sa znakovima bubrežne bolesti
- bolesnici s opetovanim infekcijama
- UČINITI: SE, KKS, ureja, kreatinin, kalcij, mokraćna kiselina, urin, imunoglobulini u serumu, elektroforeza serumskih proteina, Rtg kosti koja boli!!!

Nalaz elektroforeze serumskih proteina

Frakcije	%		Ref. %	g/l
Albumin	24,8	L	55,8 - 66,1	20,6
Alpha 1	7,8	H	2,9 - 4,9	6,5
Alpha 2	13,3	H	7,1 - 11,8	11,0
Beta	8,6		8,4 - 13,1	7,1
Gamma	45,5	H	11,1 - 18,8	37,8

T.P. (g/l) : **83** 66 - 81 g/l
60 - 78 g/l lezeci bolesnici

A/G **0,33** 1,10 - 1,80

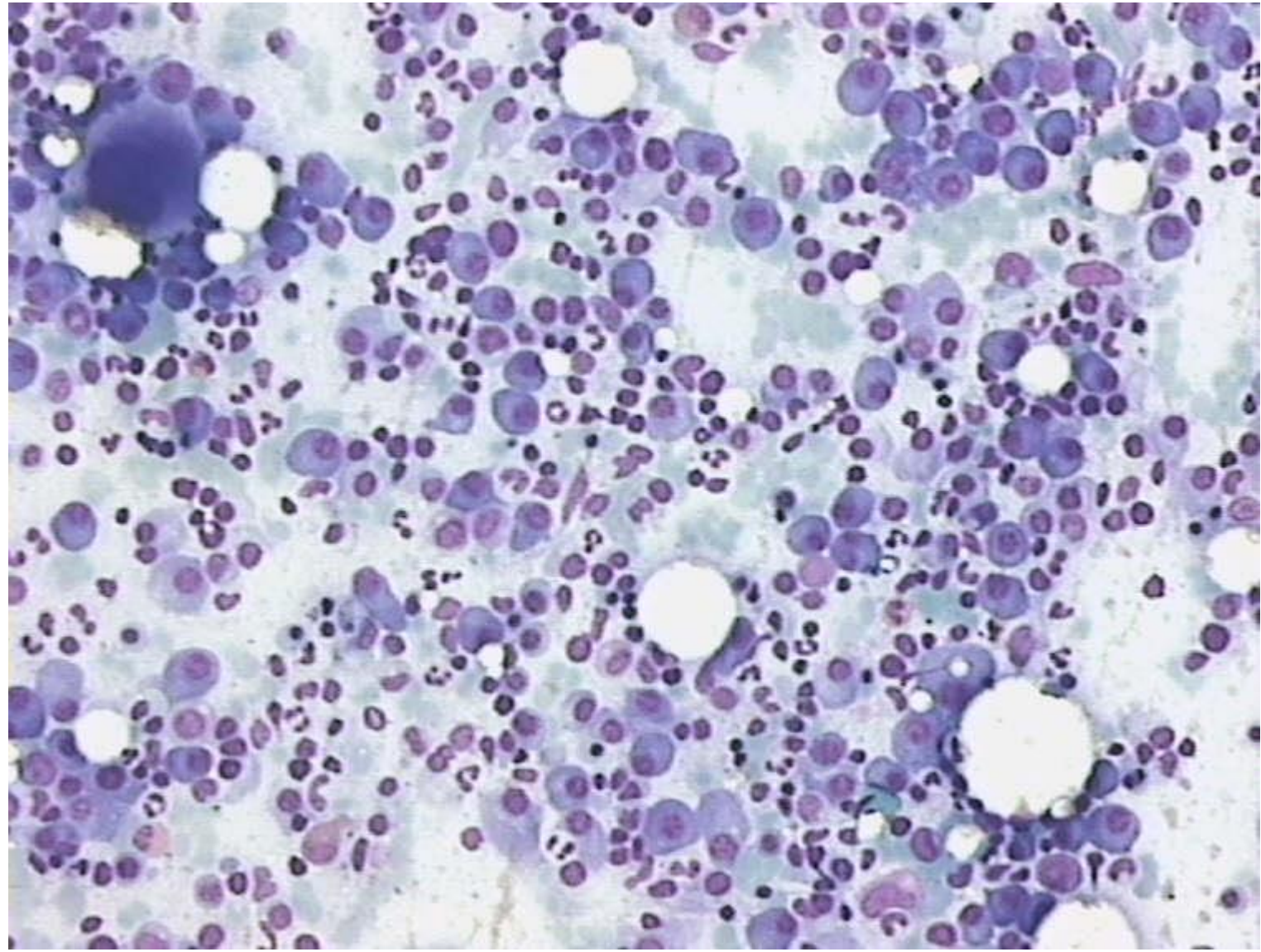


Komentar:

**NA EF-SLICI UOCAVA SE PIK U
GAMA-GLOBULINSKOJ FRAKCIJI**

MULTIPLI MIJELOM: DIJAGNOSTIKA

- prisustvo monoklonskih plazma stanica u koštanoj srži (10% ili više) ili dokaz ovih stanica u bioptatu tkiva (**asp. punkcija i biopsija koštane srži/kosti**)
- prisustvo monoklonske bjelančevine u serumu i/ili mokraći (**imunofiksacija seruma/urina, ova se pretraga nadopunjava određivanjem slobodnih lakih lanaca u serumu/urinu**)
- poremećaj organa vezan s mijelomom (1 ili više njih):
povišen kalcij u krvi; bubrežno zatajivanje (povišeni ureja i kreatinin u serumu; hemoglobin u krvi manji od 100 g/l ili za 20g/l niži od normalne vrijednosti; osteolitičke promjene na kostima i/ili difuzna osteoporoza s patološkom frakturom (**rtg skeleta, denzitometrija**), česte infekcije, simptomi hiperviskoznosti ili pak amiloidoze
- **ZA DG. POTREBNI SU SVI KRITERIJI!** (osim što u “*smoldering*” tj. šuljajućem mijelomu nema poremećaja organa (ne liječi se, već samo opservira)



MULTIPLI MIJELOM: PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

- **dob**
- stanje bolesnika
- izražen komorbiditet, posebno zatajenje bubrega
- **visoka koncentracija β_2 mikroglobulina**, a niska albumina- **ISS**
- **povišena vrijednost mliječne dehidrogenaze**
- anemija, **trombocitopenija**
- stadij bolesti
- visoka koncentracija IL-6 tj. C-reaktivnog proteina
- cirkulirajuće plazma stanice
- plazmablastička morfologija
- postotak plazma stanica u koštanoj srži
- **proliferativna aktivnost**
- izostanak odgovora na indukcijsko liječenje / rani relaps
- **citogenetske promjene** - del 17p, t(4;14), t(14,16), citogenetski dokazana delecija kromosoma 13 su prognostički loše, a t(11;14) i hiperdiploidni tumori su prognostički povoljne kromosomske promjene
- **profil genske ekspresije**

MULTIPLI MIJELOM: LIJEČENJE

- **Supportivna terapija i liječenje hitnih stanja:** bubrežno zatajivanje (hidracija, primjena lijekova koji snižavaju mokraćnu kiselinu u serumu, hemodijaliza), infekcije i sepsa (antimikrobna terapija, profilaksa imunoglobulinima), hiperviskozni sindrom (plazmafereze, hitna protutumorska terapija), hiperkalcemički sindrom (hidracija, bisfosfonati, diuretici, glukokortikoidi), patološke frakture i spinalna kompresija (hitno neurokirurško liječenje, radioterapija), anemija (eritropoetin), koštana bolest (bisfosfonati, radioterapija, protutumorsko liječenje), adekvatna terapija boli, psihološka pomoć

MULTIPLI MIJELOM: LIJEČENJE

- *Bolesnici mlađi od 65 godina- terapijski pristup:*
- indukcija: terapija temeljena na bortezomibu (od nedavno) → u slučaju terapijskog odgovora jednostruka ili dvostruka AUTO-TKS (kondicioniranje s visokim dozama melfalana)
- u slučaju refraktorne bolesti ili relapsa bolesti primijeniti 2, 3... liniju liječenja: terapija temeljena na lenalidomidu, bendamustinu, ciklofosfamidu, thalidomidu, VAD, drugi agresivniji polikemoterapijski protokoli → u slučaju terapijskog odgovora jednostruka ili dvostruka AUTO-TKS (kondicioniranje s visokim dozama melfalana)
- ukoliko želimo bolest samo kontrolirati, monoterapija ciklofosfamidom ili MP (melfalan+prednizolon)
- alogenička transplantacija krvotovornih matičnih stanica se koristi u izabaranih bolesnika nakon što je bolest stavljena pod kontrolu, ali još nije standardni oblik liječenja
- danas se sve više koristi koncept konsolidacije i održavanja u bolesnika u kojih je postignut dobar terapijski odgovor (thalidomidom, lenalidomidom, bortezomibom, ali i interferonom, glukokortikoidima...)

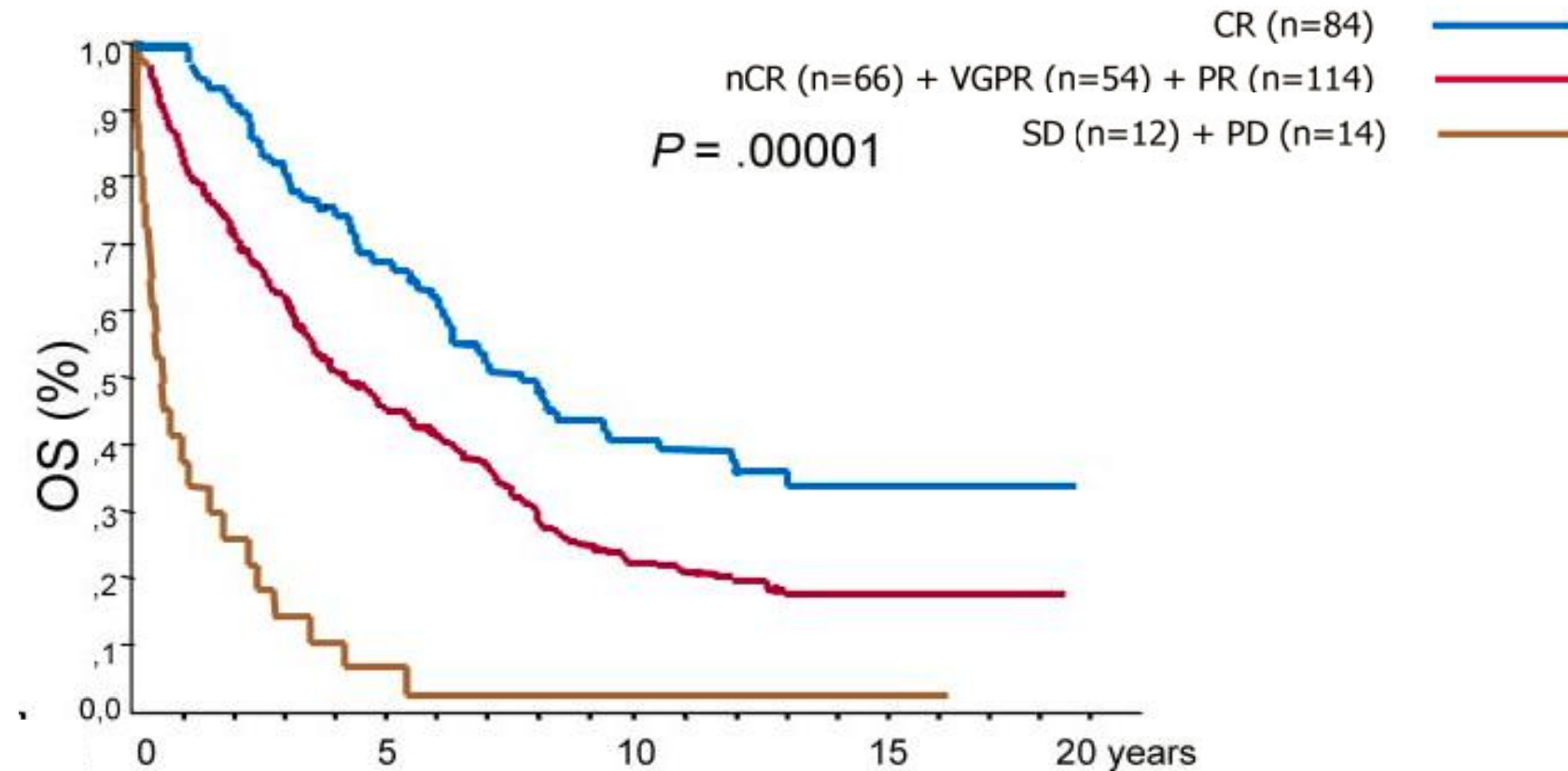
MULTIPLI MIJELOM: LIJEČENJE

- **Bolesnici stariji od 65 godina- terapijski pristup**
- indukcija: MP (melfalan+prednizolon) do maksimalnog odgovora, danas sve češće MPT (+ **thalidomid**) ili pak terapija temeljena na bortezomibu
- u slučaju progresije bolesti ili refraktorne bolesti primjenjuje se 2, 3.... linija liječenja temeljena na imunomodulatornim lijekovima (thalidomid, lenalidomid), bortezomibu (ako nije korišten u prvoj liniji liječenja) ili pak neki drugi protokoli (MPT, bendamustin, ciklofosfamid+dexamethason...)
- monoterapija dexamethasonom može biti ponekad 1. ili slijedeća linija liječenja
- za refraktornu bolest u obzir dolaze i drugi polikemoterapijski protokoli ili monoterapija ciklofosfamidom (kontrola bolesti)

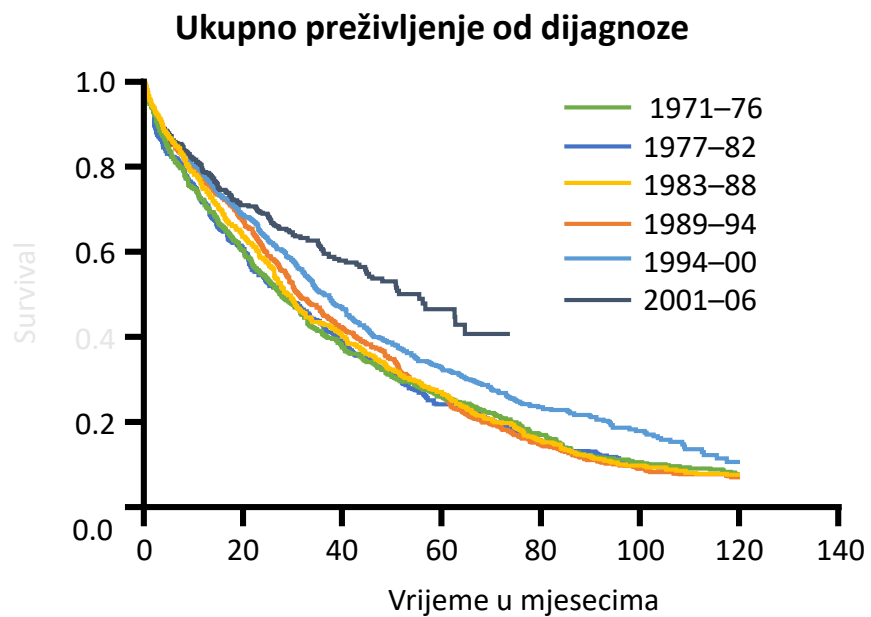
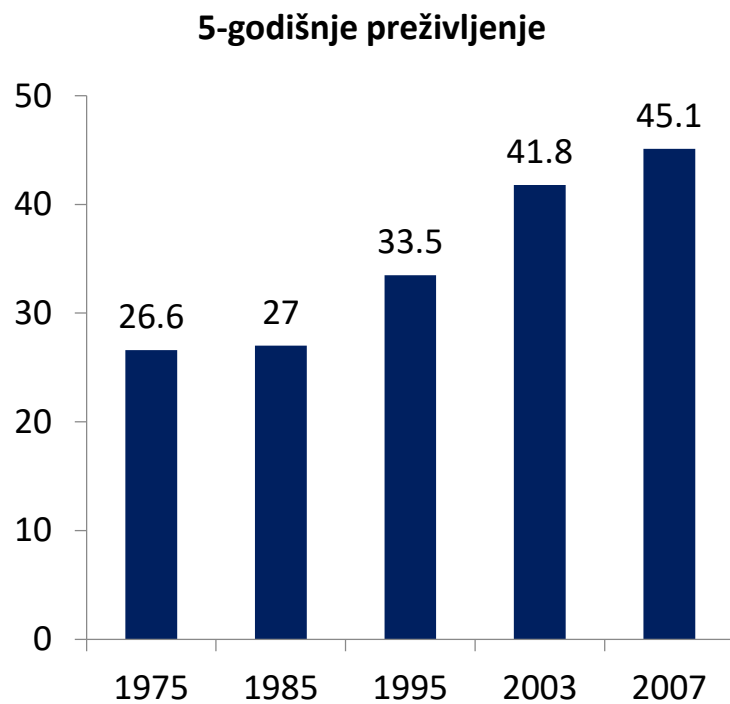
MULTILI MIJELOM: LIJEČENJE

- **bisfosfonati** (pamidronat, zolendronat...) inhibiraju aktivnost osteoklasta te dovode do značajno manjeg broja koštanih incidenata i bolje kvalitete života (moguć i antitumorski učinak?)
- **thalidomid i lenalidomid** su imunomodulatorni lijekovi s više načina djelovanja: antiangiogenički učinak, inhibira lučenje nekih citokina (IL-6, TNF- alfa) i ispoljenost adhezijskih molekula važnih za proliferaciju i preživljenje tumorskih stanica, pojačava protutumorski učinak staničnog imuniteta. Najvažnije nuspojave ovih lijekova su: mijelosupresija, tremor, somnolencija, opstipacija, sklonost trombozama, polineuropatija. Izrazito su teratogeni. Lenalidomid je učinkovitiji, a ima manje nuspojave (posebno neuropatija).
- **bortezomib** je inhibitor proteosoma (proteosomi su stanični sustavi zaduženi za razgradnju bjelančevine vezanih za ubikvitin). Inhibicijom proteosoma dolazi do sprečavanja razgradnje bjelančevina u tumorskim plazma stanicama, što onemogućava njihovu homeostazu i dovodi do apoptoze. Osim toga bortezomib ima i druga imunomodulatorna djelovanja. Glavne nuspojave liječenja bortezomibom su trombocitopenija, neuropatija, infekcije (h.zoster).
- i imunomodulatorni lijekovi, i inhibitori proteasoma se kombiniraju s deksametazonom i drugim lijekovima (npr. ciklofosamid) jer se tako povećava učinkovitost (ali i nuspojave).

VAŽNOST POSTIZANJA DOBROG ODGOVORA NA LIJEČENJE...



PREŽIVLJENJE U ERI NOVIH LIJEKOVA...



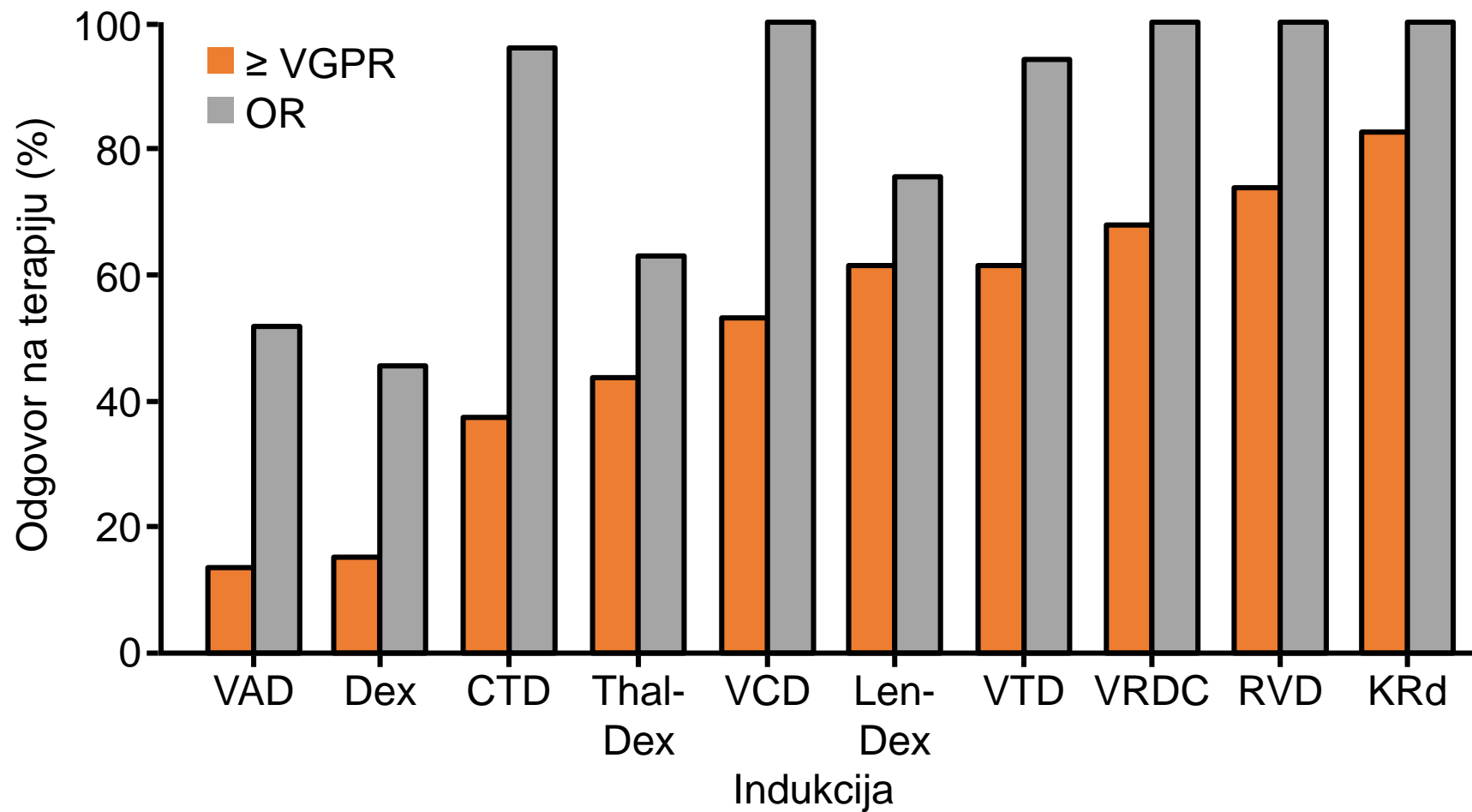
OSTALE PLAZMASTANIČNE DISKRAZIJE

- **Monoklonalna gamapatija neutvrđenog značenja:** <10% plazmocita u koštanoj srži, <30g/L paraproteina, bez oštećenja ciljnih organa, mogućnost transformacije u MM
- **Solitarni i ekstramedularni plazmocitom:** solidni tumor kosti ili mekog tkiva građen od plazmocita, eventualno slabo izražen paraprotein, mogućnost transformacije u MM
- **Plazmastična leukemija:** >20% plazmocita u DKS ili >2x10⁹/L u KKS
- **AL primarna amiloidoza:** oštećenje organa amiloidom (bubreg, srce, jetra...), pozitivna histologija na amiloid (Congo), imunohistokemijski dokaz AL amiloida, dokaz monoklone proliferacije plazma stanica (monoklonalni protein u serumu/urinu, monoklone plazma stanice u bioptatu koštane srži, patološki omjer slobodnih lakih lanaca u serumu/urinu)

BUDUĆNOST...

- novi imunomodulatorni lijekovi: pomalidomid...
- novi inhibitori proteasoma: karfilzomib, iksazomib...
- monoklonska protutijela: daratumumab, elotuzumab...
- lijekovi posve novih mehanizama djelovanja: venetoclax, *check point* inhibitori, *ras* inhibitori...

POBOLJŠAVANJE ODGOVORA NA TERAPIJU UVOĐENJEM NOVIH LIJEKOVA...



- **BUDUĆNOST DANAS IZGLEDA PUNO SVJETLIJA NEGO LI JE IZGLEDALA JUČER JER SE RANOM PRIMJENOM KOMBINACIJE NOVIH LIJEKOVA (U KOMBINACIJI S AUTOLOGNOM TRANSPLANTACIJOM KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA) U ZNAČAJNOG BROJA BOLESNIKA MOŽE POSTIGNUTI DUBOK I DUGOTRAJAN ODGOVOR ČIME SE MULTIPLI MIJELOM PRETVARA U KRONIČNU BOLEST, A U DIJELU BOLESNIKA MOGUĆE I U IZLJEČIVU BOLEST...**

“JEDINO ČEGA SE TREBA BOJATI JE
SAM STRAH”

F.D. Roosevelt