

MULTIPLI MIJELOM, SUSRET S PACIJENTIMA

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

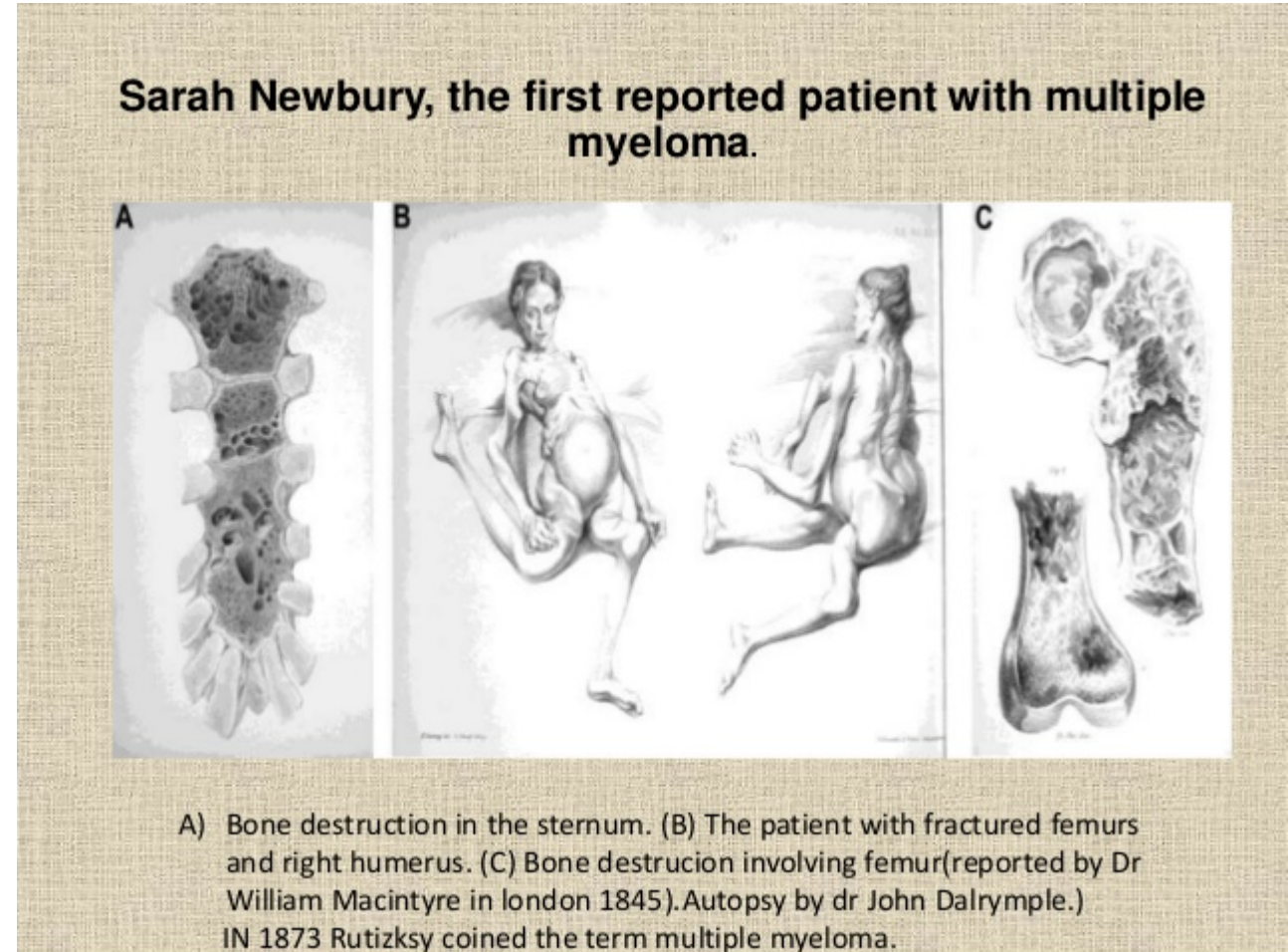
Opatija, 26.10.2019.

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

Narodna poslovice

MULTIPLI MIJELOM: POVIJEST

- stara bolest...
- prvi slučaj opisan u literaturu datira iz 1845. godine



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 zloćudne 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 (najčešće oko 69-70 godina), ali mogu oboliti i mlađi ljudi
- u RH ima ukupno nešto manje od 900 bolesnika, svake godine oko 240 novih bolesnika

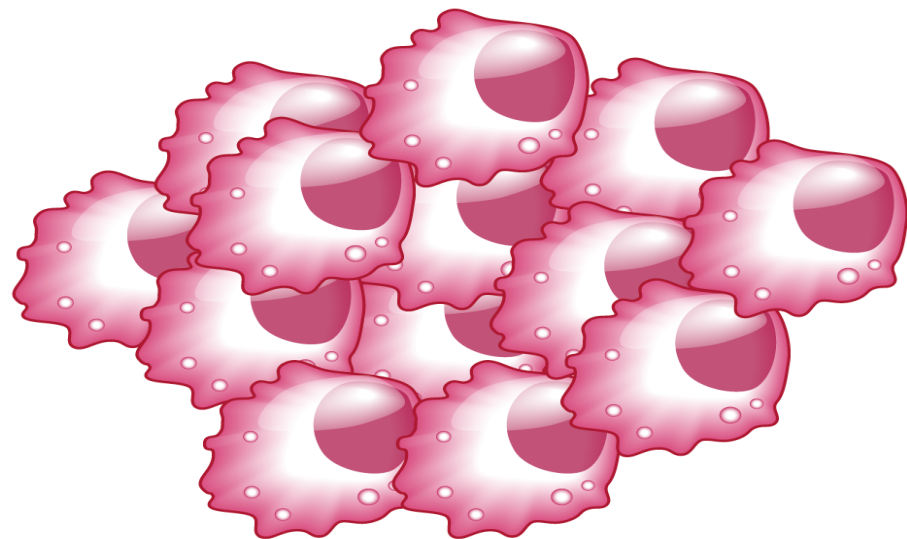
MULTIPLI MIJELOM: ETIOLOGIJA (UZROCI BOLESTI)

- najčešće je nepoznata
- moguć utjecaj radijacije, kemikalija (benzen, otrovi u poljoprivredi, pesticidi) i kroničnih infekcija
- pitanje nasljeđa?

MULTIPLI MIJELOM: PATOGENEZA (NAČINI I MEHANIZMI OŠTEĆENJA ORGANA)

- 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 te mogućeg hiperviskoznog sindroma (stanje prevelike gustoće krvi)
- anemija je prvenstveno posljedica infiltracije koštane srži zloćudnim stanicama
- rastuća tumorska masa u kostima izaziva njihovo razaranje i moguće povišenu razinu kalcija u serumu (hiperkalcemija)
- sklonost infekcijama je posljedica snižene koncentracije normalnih imunoglobulina (protutijela), ali i drugih imunoloških poremećaja

Zločudna plazma stanica



Monoklonalni protein- (M)
protein

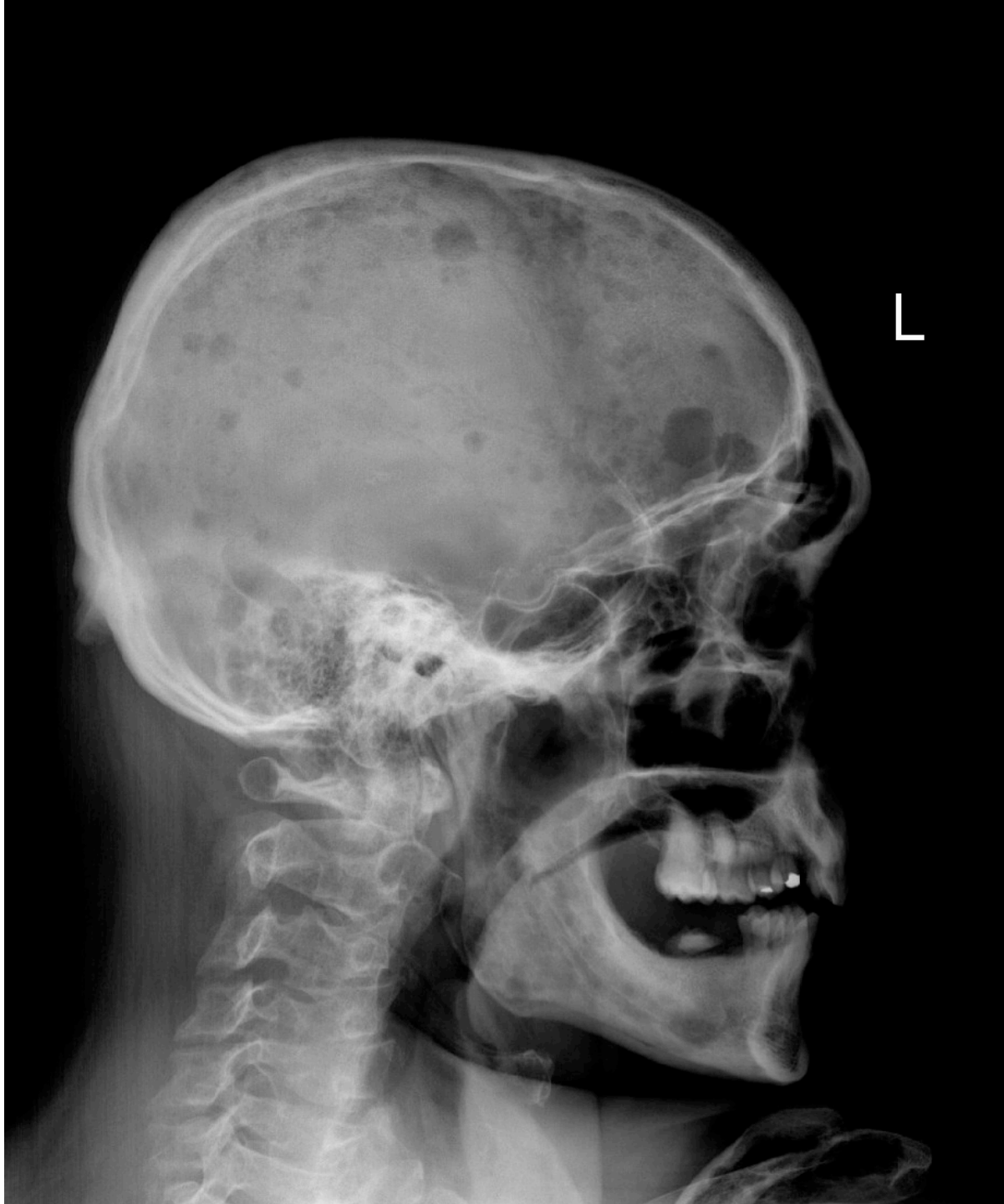


MULTIPLI MIJELOM: PATOGENEZA

- abnormalne promjene na kromosomima (posebno kromosoma 13 i 14, ali i 17) važne su u tumorskom napredovanju
- za rast i napredovanje tumora izrazito je važno međudjelovanje tumorskih stanica i netumorskih stanica u koštanoj srži

MULTIPLI MIJELOM: KLINIČKA SLIKA

- simptomi anemije (slabost, nepodnošenje napora, nedostatak zraka, lako umaranje...)
- bolovi u kostima (osteolize- razrjeđenja kostiju te patološke frakture)
- simptomi i znaci bubrežne bolesti (slabost, mučnina, promjene u mokrenju...)
- česte infekcije
- simptomi i znaci hiperkalcemičkog sindroma (slabost, konfuzija, dehidracija, bolovi u trbuhu, srčana aritmija...)
- simptomi i znaci hiperviskoznog sindroma (poremećaji svijesti, neurološki simptomi, sklonost krvarenju, popuštanje srca)
- u pregledu bolesnika 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 (monoklonski vršak ili „peak“), Rtg kosti koja boli!!!

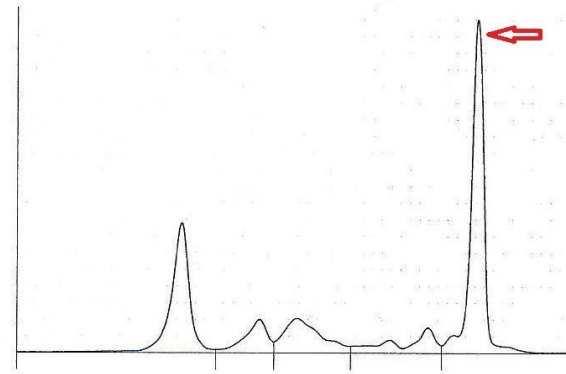
Nalaz elektroforeze serumskih proteina



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

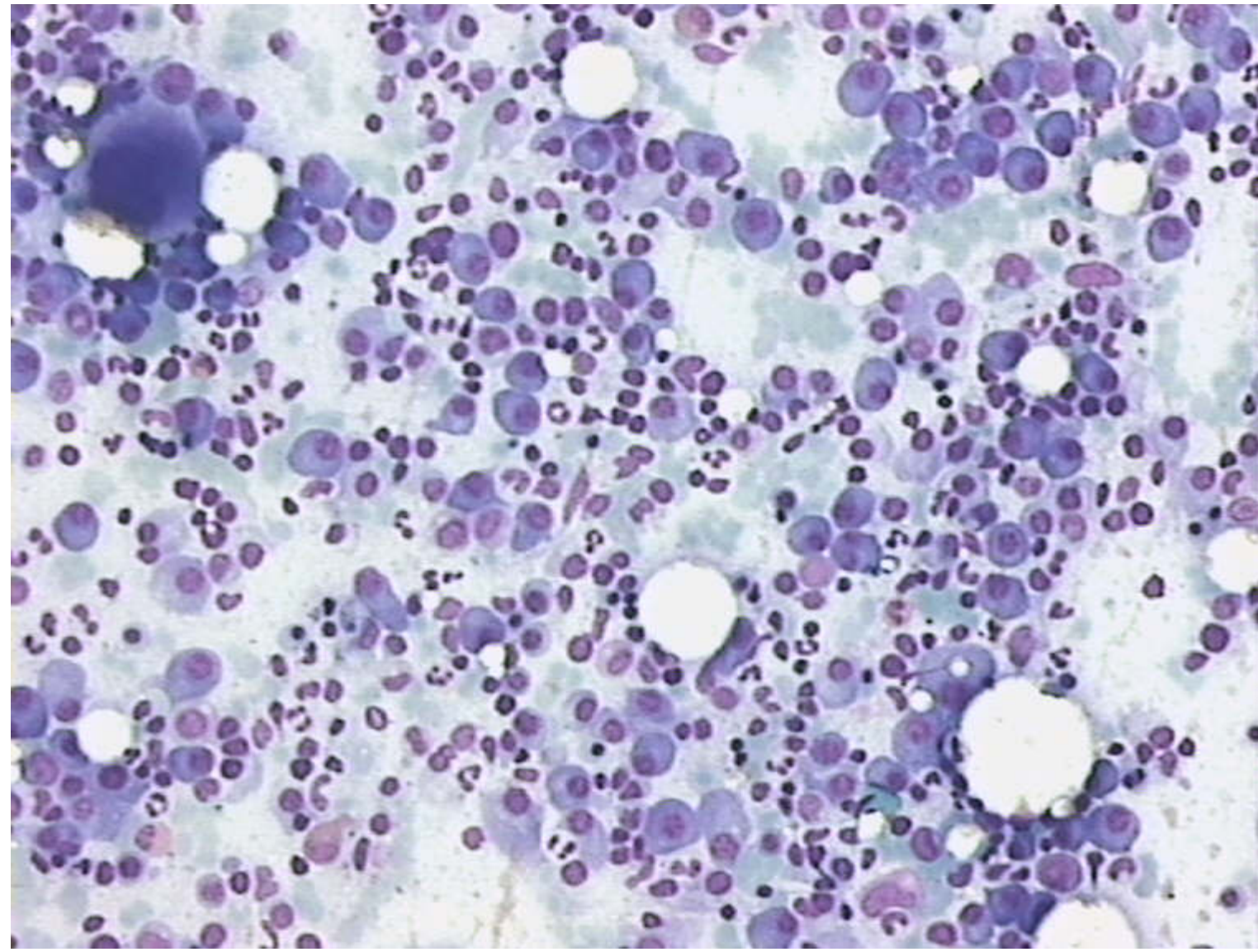
A/G **0,33** 1,10 - 1,80



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

MULTIPLI MIJELOM: DIJAGNOSTIKA

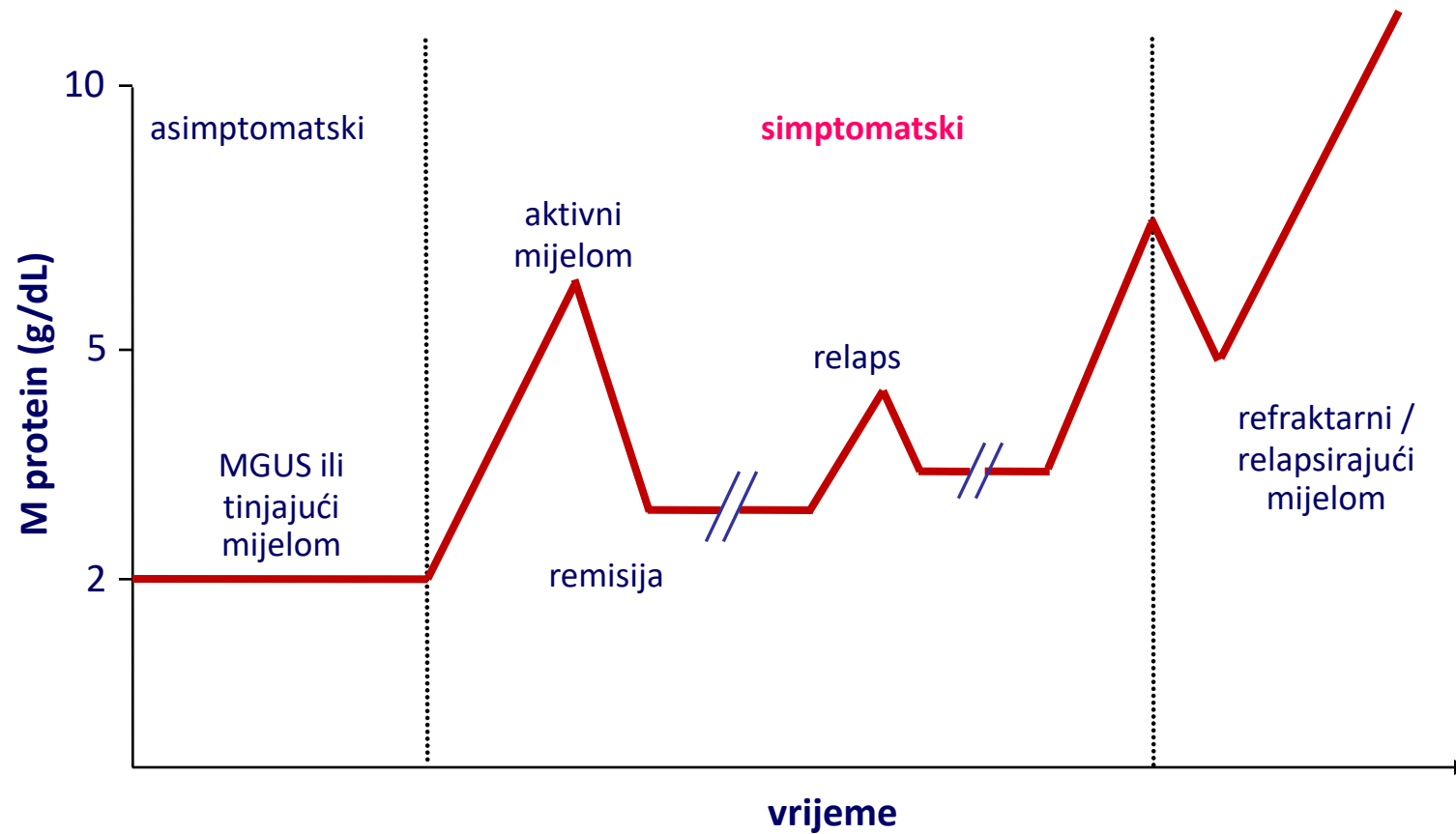
- prisustvo monoklonske bjelančevine u serumu i/ili mokraći (imunofiksacija seruma/urina, ova se pretraga nadopunjava određivanjem slobodnih lakih lanaca u serumu/urinu)
- prisustvo monoklonskih plazma stanica u koštanoj srži (10% ili više) ili dokaz ovih stanica u bioptatu tkiva (asp. punkcija i biopsija koštane srži/kosti)
- 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 20 g/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; izrazita infiltracija koštane srži plazma stanicama, jako narušen omjer slobodnih lakih lanaca u serumu, više od 1 lezije koštane srži viđene osjetljivim slikovnim metodama (MR)
- **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**

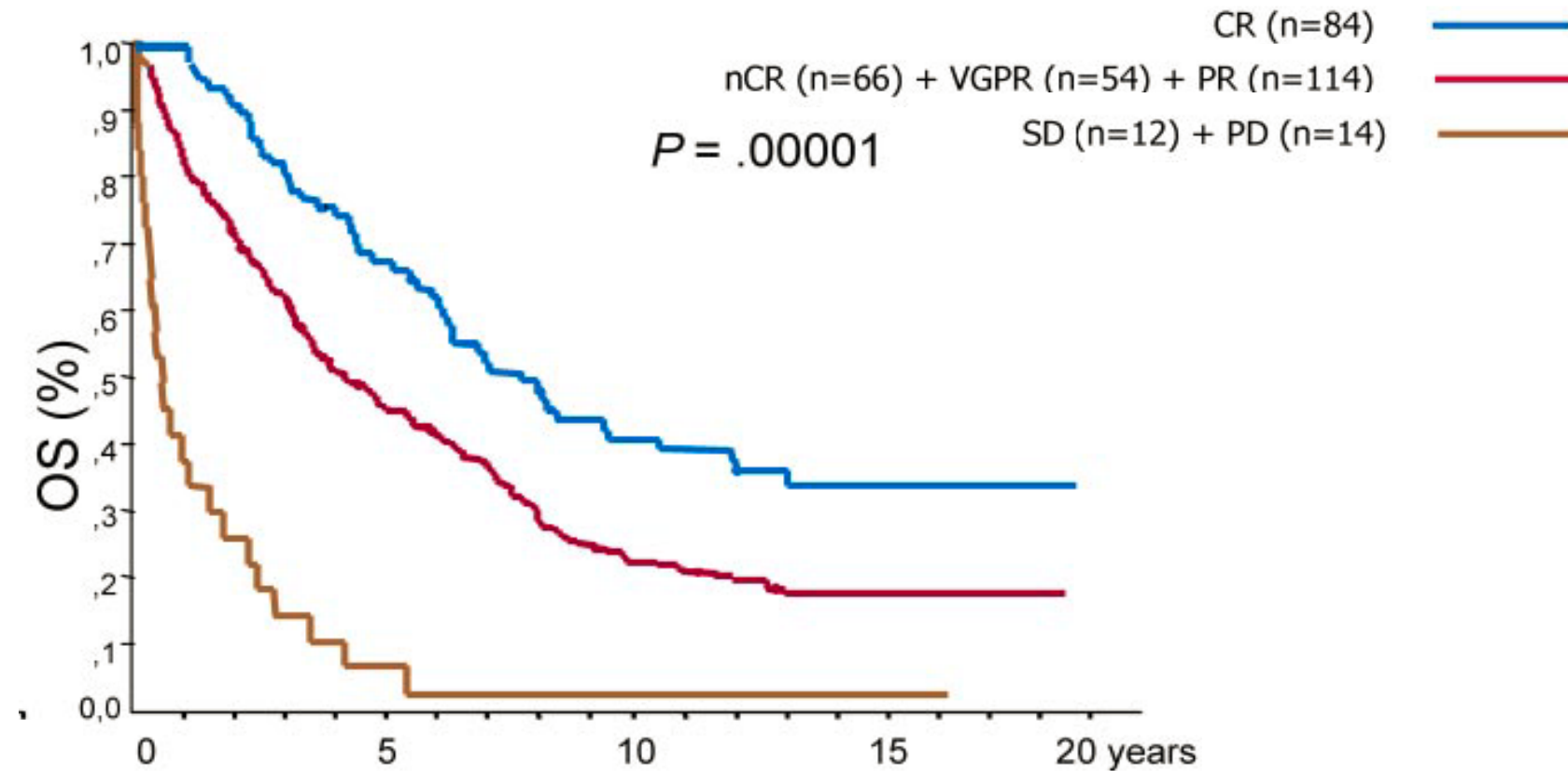
BIOLOŠKO PONAŠANJE MULTIPLOG MIJELOMA



MULTIPLI MIJELOM: LIJEČENJE

- *Liječenje hitnih stanja*
- *Supportivna (potporna terapija)*
- *Liječenje same bolesti lijekovima*
- *Liječenje same bolesti transplantacijom krvotvoornih matičnih stanica*

VAŽNO JE POSTIĆI DOBAR ODGOVOR NA TERAPIJU...



DUBOK ODGOVOR JE PREDUVJET DUGOTRAJNE KONTROLE BOLESTI I PREŽIVLJENJA...

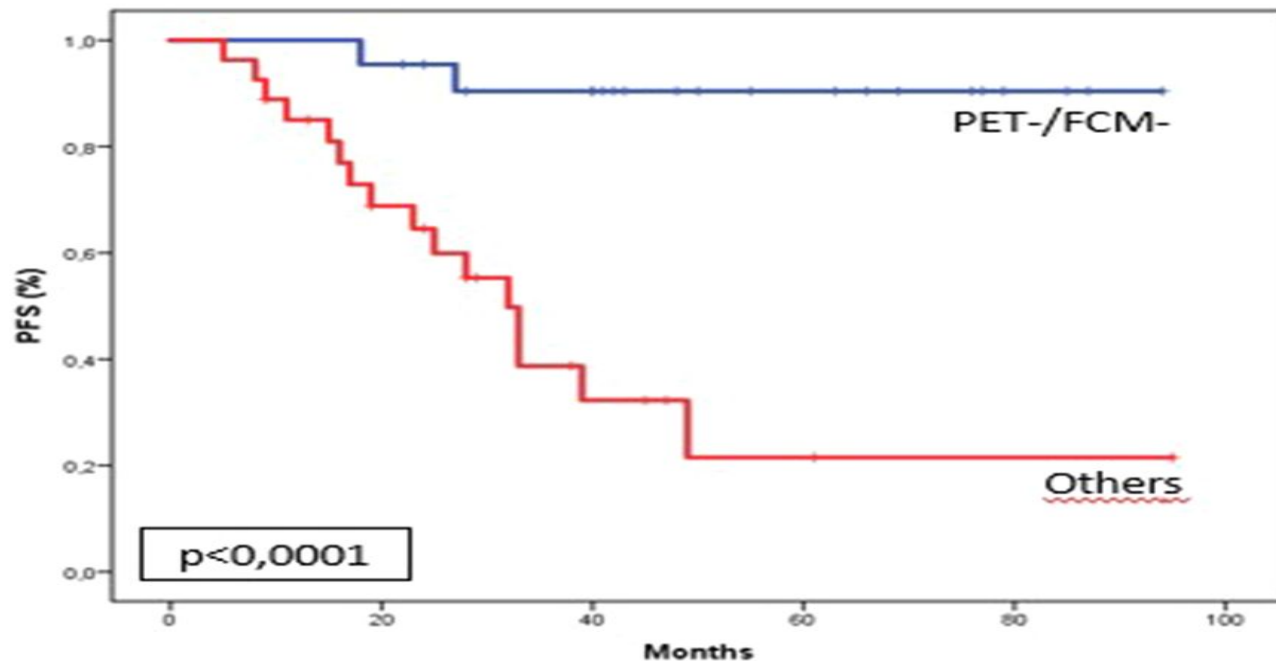
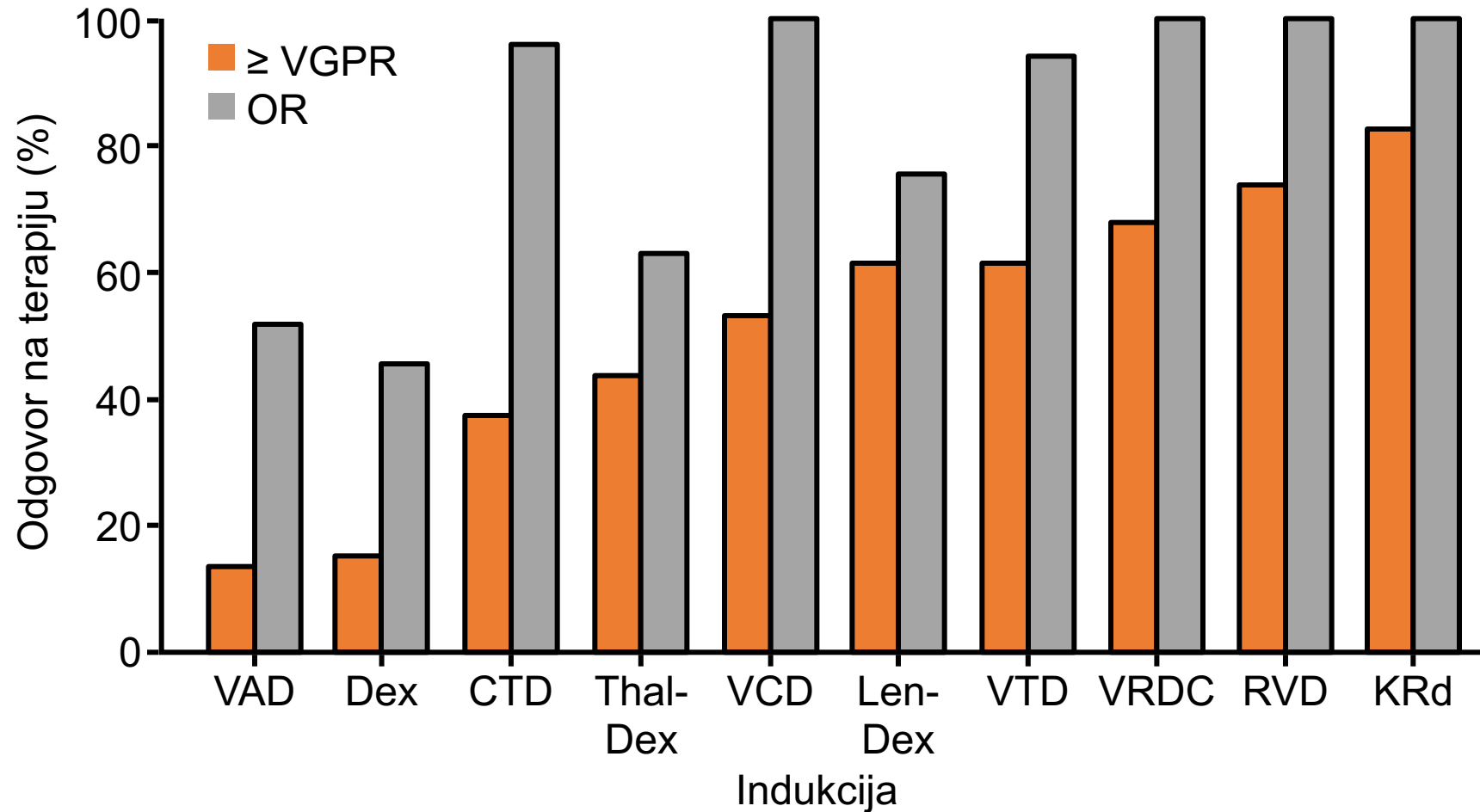


Fig 1. PFS according to response assessed by PET-CT and FCM

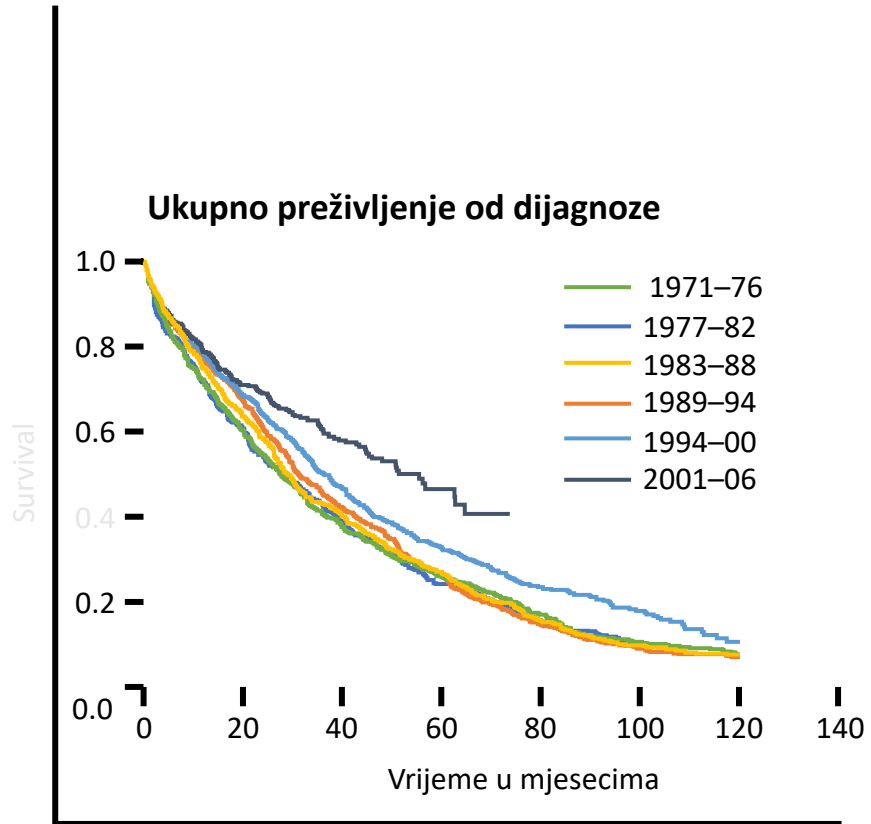
Patients that achieve PET-/FCM- show longer PFS than patients PET+/FCM-, PET-/FCM+ or PET+/FCM+.

DUBOK ODGOVOR I ZNAČAJNO POBOLJŠAVANJE ODGOVORA NA TERAPIJU OMOGUĆUJU NOVI LIJEKOVI...



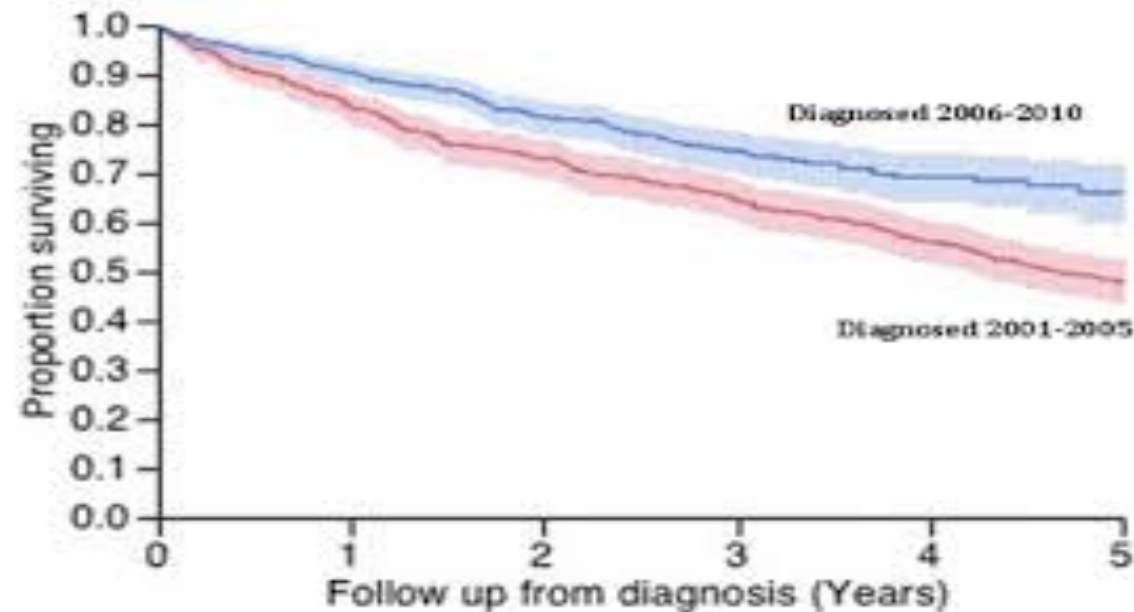
POJAVOM NOVIH LIJEKOVA POČINJE ZNAČAJNIJE RASTI PREŽIVLJENJE...

OD 90-IH GODINA PROŠLOG STOLJEĆA PRATI SE ZNAČAJNI PORAST DULJINE PREŽIVLJAVANJA KOJI JE POSEBNO EVIDENTAN OD POČETKA OVOG TISUĆLJEĆA I NASTAVLJA SE I DALJE...



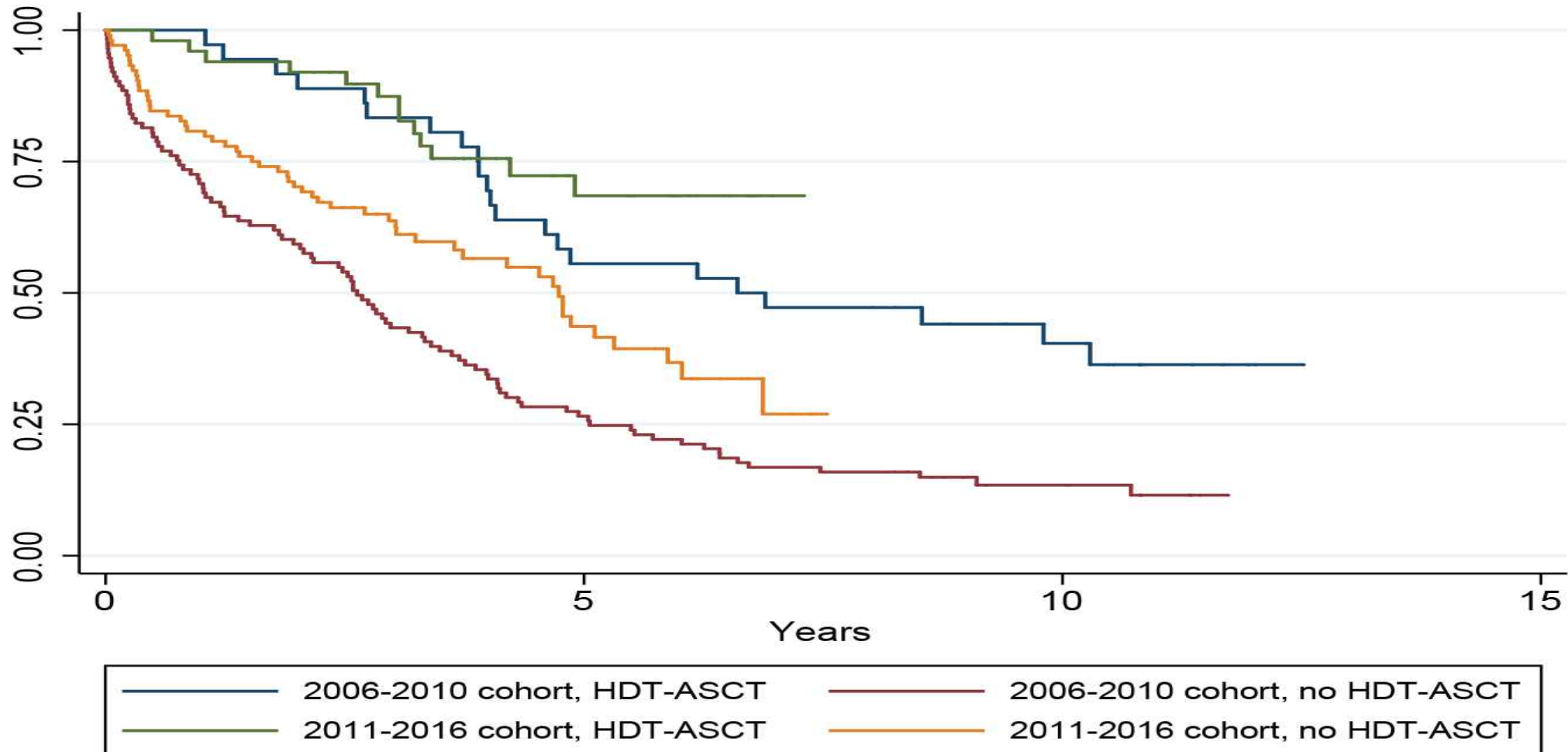
Petersen, 2016.

PREŽIVLJENJE U ERI NOVIH LIJEKOVA NASTAVLJA RASTI...



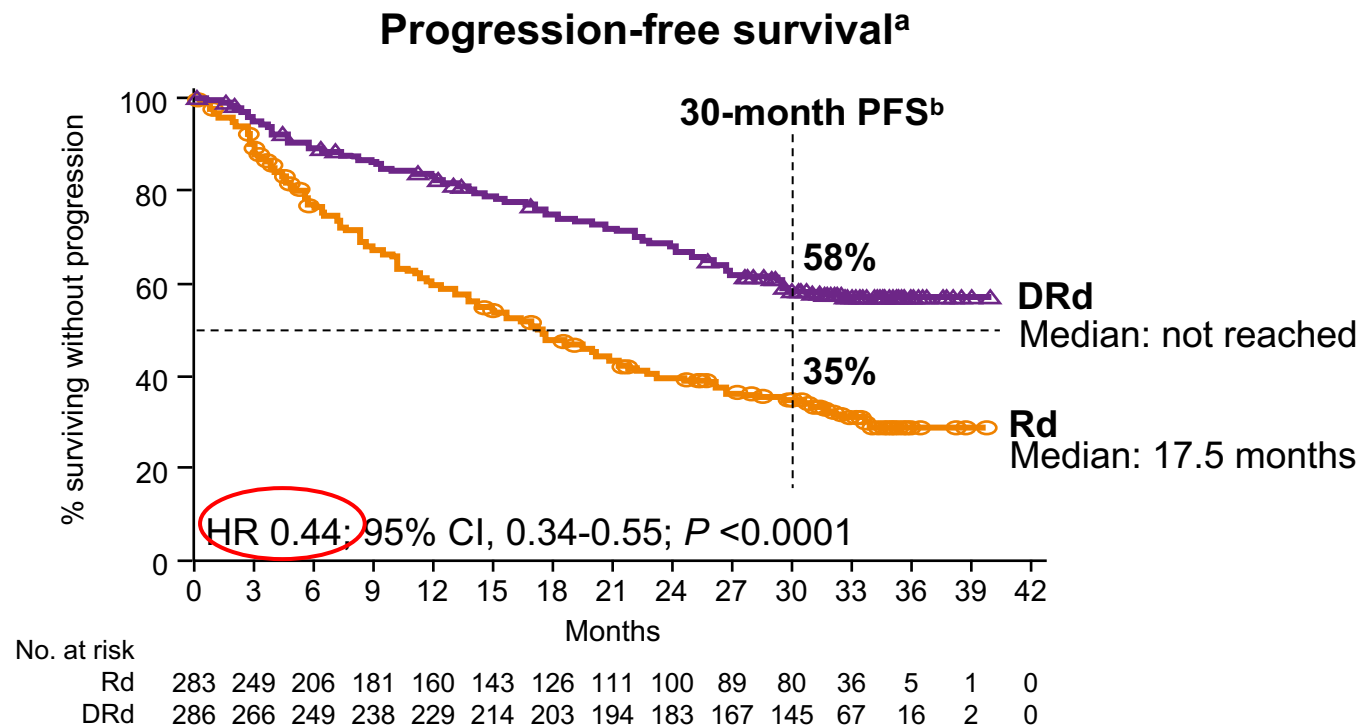
Kumar, 2012.

PREŽIVLJENJE U ERI NAJNOVIJIH LIJEKOVA I DALJE RASTE...



- **TEMELJEM SVEGA OVOGA, SADAŠNJOST I BLISKA BUDUĆNOST IZGLEDAJU PUNO SVJETLIJE NEGO LI JE SVE IZGLEDALO 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...**

I KADA SE BOLEST VRATI MOGUĆNOSTI LIJEČENJA I DUGOTRAJNE REMISIJE SU DOBRI...



Median follow-up: 32.9 months (range, 0 - 40.0 months)

56% reduction in risk of progression/death for DRd versus Rd

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

^aExploratory analyses based on clinical cut-off date of October 23, 2017; ^bKaplan-Meier estimate.

BUDUĆNOST...

- novi imunomodulatorni lijekovi...
- novi inhibitori proteasoma...
- novi cistostatici...
- nova monoklonska protutijela...
- lijekovi posve novih mehanizama djelovanja: venetoclax, *check point* inhibitori, *ras* inhibitori...
- imunoterapija...

NAPREDAK U HRVATSKOJ JE VELIK...

- OD OVE GODINE U RELAPSNO/REFRAKTORNOJ BOLESTI ODOBRENI SU NOVI LIJEKOVI U RAZLIČITIM KOMBINACIJAMA (DARATUMUMAB U KOMBINACIJI S LENALIDOMIDOM I DEKSAMETAZONOM ILI BORTEZOMIBOM I DEKSAMETAZONOM, KARFILZOMIB S LENALIDOMIDOM I DEKSAMETAZONOM ILI SAMO DEKSAMETAZONOM I IKSAZOMIB U KOMBINACIJI S LENALIDOMIDOM I DEKSAMETAZONOM
- kombinacije s bortezomibom koristimo u prvoj liniji liječenja
- pomalidomid je od 2018. godine dostupan za liječenje u bolesnika s barem 2. linije prethodnog liječenja uključujući bortezomib i lenalidomid
- lenalidomid sve više pojeftinjuje zbog dolaska generičkih oblika lijeka što će, nadamo se, omogućiti širu upotrebu ovog lijeka u budućnosti...

“JEDINO ČEGA SE TREBA BOJATI JE
SAM STRAH”

F.D. Roosevelt