

Индукциона терапија и место трансплантације матичних ћелија хематопоезе у лечењу болесника с мултиплим мијеломом млађих од 65 година

Драгана Стаматовић¹, Љиљана Тукић¹, Бела Балинт^{2,3}

¹Клиника за хематологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

²Институт за трансфузиологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

³Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Концепт лечења болесника с мултиплим мијеломом (ММ) је значајно напредовао током претходних година. Као и у другим малигним хемопатијама, тако је и у ММ циљ индукционе терапије постизање комплетне ремисије (енгл. *complete remission* – CR) болести. Значај CR на укупно преживљавање (енгл. *overall survival* – OS) болесника са ММ први пут је сагледан код тзв. високодозне хемиотерапије с аутологом трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе (АТМЋХ). Индукциона терапија са 3-б циклуса комбиноване хемиотерапије на бази дексаметазона (VAD), а потом један циклус или два циклуса великих доза мефалана са АТМЋХ даје 20-40% CR и 40-55% CR/VGPR са средњим преживљавањем болесника од четири до пет година, што су значајно бољи резултати у односу на оне постигнуте конвенционалним лечењем. Захваљујући овим искуствима, АТМЋХ је постала терапија избора за болеснике са ММ млађе од 65 година. Увођење нових агенса, попут имуномодулаторних (талидомид, леналидомид) и инхибитора протеазома (бортезомиб), у индукциону терапију допринело је значајном побољшању лечења особа оболелих од ММ. Комбинација дексаметазона са талидомидом, бортезомибом или леналидомидом (просечно три-четири циклуса) повећава степен CR/VGPR на чак 60-75%. Протоколи засновани на бортезомибу су препоручени и у лечењу болесника са ММ из групе тзв. високог ризика. Препоручени кондициони режим је мелфалан у дози од 200 mg/m². Процена терапијског одговора се врши свака три месеца након АТМЋХ. Уколико након индукционе терапије и прве АТМЋХ није постигнут CR/VGPR, препоручује се друга у „тандему“ АТМЋХ. Талидомид примењен као терапија одржавања код болесника након АТМЋХ може продужити OS. Алогена ТМЋХ се засад као прва линија лечења болесника са ММ млађих од 65 година примењује само у оквиру клиничких студија.

Кључне речи: мултипли мијелом; трансплантација; матичне ћелије хематопоезе

УВОД

Мултипли мијелом (ММ), клонална болест плазма ћелија, који чини 1% свих и 10% хематолошких малигнитета, већ деценијама заокупља пажњу клиничара и истраживача различитих специјалности [1, 2].

Специфично лечење особа оболелих од ММ почело је педесетих година двадесетог века применом алкилирајућег агенса – мелфалана [3]. Ефикасност кортикостероида у лечењу ових болесника препозната је шездесетих година, а они се самостално или у комбинацији с другим лековима примењују и данас [4]. Уследила је примена комбиноване цитотоксичне терапије, а протокол VAD (винкристин, адриамицин, дексаметазон) био је најчешћи избор за уводно лечење млађих болесника са ММ скоро три деценије [5]. Међутим, наведени терапијски приступи нису умногоме изменили природу и ток ММ, будући да је комплетна ремисија (енгл. *complete remission* – CR) била 5-10%, а укупно преживљавање болесника (енгл. *overall survival* – OS) до три године [5]. Ограничена успешност стандардне хемиоте-

рапије у ММ подстакла је примену тзв. високодозне хемиотерапије (ХТ) с потпором аутологним матичним ћелијама хематопоезе (МЋХ), односно аутологне трансплантације матичних ћелија хематопоезе (АТМЋХ), слично као и у другим малигним хемопатијама [6, 7, 8]. Примена АТМЋХ је значајно побољшала резултате лечења оболелих од ММ (CR: 20-40%; OS: 4-5 година) [9, 10, 11]. Прогностички значај постизања CR на исход лечења код ММ, као што је то случај у акутним леукемијама, први пут је сагледан након увођења високодозне ХТ, односно АТМЋХ, и процене овог терапијског модалитета за дужи период [9, 12].

Претходна деценија била је обележена значајним напретком у сагледавању етиопатогенезе ММ са детаљнијим разјашњењем односа плазма ћелија и различитих параметара микросредине. Стечена знања омогућила су синтезу и увођење у лечење нових агенса с ефектом имуномодулације и супресије ангиогенезе (талидомид, леналидомид), као и инхибиције протеазома (бортезомиб), што је додатно унапредило резултате лечења особа са ММ. Осим тога, дефинисан је и но-

Correspondence to:

Dragana STAMATOVIĆ
Klinika za hematologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Srbija
p.malvma@eunet.rs

ви прогностички систем (*International Staging System – ISS*), погодан за све категорије болесника са ММ и све облике лечења [13]. Прецизније су дефинисани критеријуми одговора на терапију [14]. Анализом цитогенетских промена у ММ одређене су групе ризика у оквиру класификације *mSMART* [15], што доприноси одабиру одговарајуће терапије.

Захваљујући вишедеценијском искуству и савременим сазнањима, тзв. високодозна ХТ са АТМБХ, уз укључење нових агенаса пре и после трансплантације, постала је стандардни приступ у лечењу болесника са ММ млађих од 65 година, а постизање *CR* болести основни циљ. Међутим, и поред знања стиганих током претходних година, бројна питања у вези с лечењем болесника са ММ млађих од 65 година и данас захтевају одговоре.

Уз презентацију Водича за лечење ММ који је предложила Српска мијеломска група, покушаћемо кроз дискусију да одговоримо на актуелна питања – од одабира адекватне индукционе терапије, преко оптималног режима мобилизације и кондиционирања, потом значаја одржавајуће терапије и „тандем” АТМБХ, до места и улоге алогене ТМБХ у лечењу особа оболелих од ММ.

КАКО ИНДУКЦИОНУ ТЕРАПИЈУ УЧИНИТИ ЕФИКАСНИЈОМ КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛОГ МИЈЕЛОМА?

Донедавно се стандардна терапија за болеснике са ММ млађе од 65 година састојала од примене 3-6 циклуса ХТ, најчешће према протоколу *VAD*, а потом високодозне ХТ с мелфаланом уз потпору аутологним МБХ [5, 9, 10, 11]. Циљ индукционе, конвенционалне терапије био је да смањи туморску масу и омогући адекватну мобилизацију и прикупљање МБХ за АТМБХ, али је степен *CR* био мањи од 10% [5]. Након оваквог облика индукције и „високодозне” ХТ с мелфаланом уз АТМБХ, степен *CR* је био 20-30%, а *CR* са врло добром парцијалном ремисијом (енгл. *very good partial remission – VGPR*) 40-45% [9, 10, 11]. Бољи резултати су постигани применом две АТМБХ с мелфаланом („тандем” АТМБХ) у односу на „сингл” АТМБХ, са *CR* до 55% [16, 17, 18]. Многобројни извештаји су потврдили надмоћност АТМБХ у лечењу болесника са ММ мла-

ђих од 65 година у односу на конвенционалну цитостатску терапију (Табела 1) [9, 10, 11, 19, 20]. Значај *CR* на укупно преживљавање болесника и ток ММ први пут је сагледан код примене АТМБХ. Резултати студијске групе *IFM (Intergroupe Francophone du Myélome)* [9] потврђују да се петогодишњи *OS* повећава са 39% код болесника с парцијалном ремисијом (*PR*) на 72% код оних код којих је постигнута *CR*. Прелиминарни резултати су допуњени новијим извештајима студије *IFM 99*, у којој се наводи да се могућност петогодишњег *OS* прогресивно повећава са 55% код болесника са *PR*, на 77% код оних са *CR* болести [12]. Осим тога, наредна испитивања болесника након „тандем” АТМБХ потврдила су да је *OS* с медијаном од 85 месеци већи у случају постигнуте *CR*, у односу на 54 месеца, колико износи ако је лечењем постигнута *PR* [18].

Слично као и у другим малигним хемопатијама, постизање *CR* је постао циљ у лечењу оболелих од ММ, а нови агенси, попут имуномодулаторних (талидомид, леналидомид) или инхибитора протеазома (бортезомиб), инкорпорирани у протоколе пре и после АТМБХ, јесу средство за остварење тог циља.

Талидомид (*Thalidomid*) је снажан имуномодулаторни агенс који своје антимијеломско дејство испољава инхибицијом ангиогенезе и синтезе специфичних цитокина. Први извештаји о примени талидомида код болесника са ММ потичу из 1999. године [21]. Многе студије су анализирале његову ефикасност [22, 23, 24]. Сумирано, комбинација талидомида и дексаметазона (*Dexamethason*), у поређењу са дексаметазоном или протоколима заснованим на овом леку (*VAD*, *CVAD*), даје бољи степен укупног одговора (енгл. *overall response rate – ORR*), али без утицаја на степен *CR* после АТМБХ или *OS* [22, 23, 24]. Додатак трећег лека комбинацији талидомида и дексаметазона, као што су циклофосфамид или адриамицин, повећава степен *CR/VGPR* у односу на протокол *VAD*, што се односи на резултате пре и после АТМБХ [25]. Међутим, примена талидомида, посебно у комбинацији са дексаметазоном, повећава ризик за настанак тромбоза дубоких вена, што налаже примену профилактичке антикоагулантне терапије.

Бортезомиб (*Bortezomib*) је инхибитор протеазома са снажим цитотоксичним ефектом и инхибицијом раста мијеломских ћелија. Клиничка ефикасност

Табела 1. Резултати рандомизираних студија поређења АТМБХ и конвенционалне хемиотерапије
Table 1. Results of randomized studies regarding SCT and conventional chemotherapy

Аутор и година Author and year	Референца Reference	Број болесника Number of patients	Старост (године) Age (year)	Стопа <i>CR</i> CR rate	<i>EFS</i>	<i>OS</i>
Attal et al. (1996)	[9]	200	≤65	38% vs 14%	7 y PFS 16% vs 8%	7 y OS 43% vs 27%
Ferland et al. (1998)	[11]	185	≤55	19% vs 5%	39 m vs 13 m	65 m vs 64 m
Child et al. (2003)	[10]	401	≤65	44% vs 8%	32 m vs 20 m	54 m vs 42 m
Blade et al. (2005)	[20]	164	<65	30% vs 11%	42 m vs 33 m	61 m vs 66 m
Barlogie et al. (2006)	[19]	516	≤70	11% vs 11%	7 y PFS 17% vs 16%	7 y OS 37% vs 42%

CR – комплетна ремисија; *EFS* – преживљавање без догађаја; *OS* – укупно преживљавање; *y* – година; *m* – месец; *PFS* – време без прогресије болести
CR – complete remission; *EFS* – event-free survival; *OS* – overall survival; *y* – year; *m* – month; *PFS* – progression-free survival

бортезомиба у комбинацији са дексаметазоном у лечењу оболелих од ММ документована је бројним студијама [26, 27, 28]. Студија *IFM 2005/01* поредила је ефикасност комбинација бортезомиба (*Velcade – Vel*) и дексаметазона (*Vel/Dex*) у односу на стандардну терапију протоколом *VAD* [29]. Четири циклуса *Vel/Dex* су делотворнији од *VAD* не само у погледу степена *CR* и *VGPR* пре *ТМБХ* (46,6% према 19,2%), већ се тај одговор унапређује и у периоду након *ТМБХ* (63% према 44%), што значајно смањује потребу за „тандем” *АТМБХ* (28% према 47%) (Табела 2) [29]. Комбинација *Vel/Dex* је делотворнија од стандардног *VAD* и код болесника с неповољном прогнозом (стадијум *III* према класификацији *ISS* и делецијом хромозома 13) [29]. Осим чешће појаве периферне неуропатије у групи испитаника који су примали *Vel/Dex*, није забележена значајна разлика у учесталости других нежељених дејстава међу посматраним групама [29]. Сумирајући прелиминарне резултате наведених студија, комбинација *Vel/Dex* се издваја као оптимални облик индукционе терапије пре *АТМБХ* за све прогностичке групе болесника са ММ, при чему је *ORR* између 70% и 90%, уз одличну подношљивост [26-29].

Ради превазилажења тератогеног ефекта талидомида, синтетисана су аналогна једињења, међу којима и леналидомид (*Lenalidomid*), са снажним имуномодулаторним ефектом и бољим профилем подношљивости. Према америчкој пилот-студији [30], комбинација леналидомида (*Revlimid – R*) и дексаметазона у првој линији лечења болесника са ММ даје чак до 91% *ORR* са 56% *CR/VGPR*. Рандомизирана студија *ECOG* [31] поредила је ефикасност четири циклуса леналидомида (*R*) у комбинацији са два дозна режима дексаметазона: велике дозе (*D*) – 40 mg 1-4, 9-12. и 17-20. дана, и мале дозе (*d*) – 40 mg 1, 8, 15. и 22. дана. Комбинација леналидомида и малих доза дексаметазона (*Rd*) показала се делотворнијом од комбинације леналидомида и великих доза дексаметазона (*RD*) током дужег периода, како у погледу терапијског одговора (једногодишњи *OS* био је 96%, односно 88%, а

двогодишњи *OS* 88%, односно 78%), тако и у погледу подношљивости (учесталост венских тромбоемболизама била је 11%, односно 25%) [31]. Процена ефикасности овог агенса у дужем периоду биће предмет будућих испитивања.

Комбинација бортезомиба с имуномодулаторним агенсима (талидомид или леналидомид) у индукционој терапији код болесника са ММ млађих од 65 година била је предмет истраживања појединих студијских група, а прелиминарни резултати су више него охрабрујући [32, 33]. Аутори из Хјустона [32] и италијанска кооперативна група [33] показали су да је комбинација бортезомиба, талидомида и дексаметазона (*VTD*) делотворнија од комбинације само талидомида и дексаметазона, са степеном *CR/VGPR* од 60% пре и 77% после *АТМБХ*. Како је мање неуротоксичан од талидомида, леналидомид се одскора чешће комбинује са бортезомибом и дексаметазоном, а *ORR* је код неких болесника и 100% [34].

Све наведене комбинације лекова свакако доприносе постизању основног циља који индукциона терапија има у примени код оболелих од ММ пре *АТМБХ*, а то је степен *CR*, али су будућа истраживања за потврду њихове дуготрајне ефикасности неопходна.

КОЈИ ЈЕ ОПТИМАЛНИ РЕЖИМ МОБИЛИЗАЦИЈЕ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ И КОНДИЦИОНИ РЕЖИМ КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛОГ МИЈЕЛОМА?

Осим максималног деловања на саму болест, одлика добре индукционе терапије је и мала токсичност на хематопоетско ткиво с могућношћу адекватне мобилизације и прикупљања *МБХ* неопходних за *АТМБХ*. Циљ мобилизације у ММ, као и у другим малигним хемопатијама, јесте прикупљање више од пет милиона *CD34+* ћелија по килограму телесне масе у аферезном производу [35, 36]. Док су раније коришћени протоколи са мелфаланом у индукцији били изузетно мијелотоксични, донедавно најчешће примењиван индукциони предтрансплантациони протокол *VAD* није битније утицао на квалитет прикупљања *МБХ*. Испитивања су показала да талидомид није посебно мијелотоксичан, али се након комбинације са дексаметазоном у односу на *VAD* безначајно смањује принос *CD34+* ћелија у аферезном производу [37]. Међутим, чак код 82% болесника лечених комбинацијом с талидомидом може се прикупити довољан број *МБХ* за „тандем” *АТМБХ* [37]. С обзиром на то да бортезомиб није мијелотоксичан, код скоро 97% болесника лечених овим агенсом може се обавити оптимална мобилизација *МБХ* [29]. За разлику од претходна два лека, леналидомид испољава цитотоксично дејство на коштану срж, с малим приносом *CD34+* ћелија при аферези [38, 39, 40]. Препорука је да се мобилизација *МБХ* врши комбинацијом циклофосфида (*Su*) и *G-CSF*, и то у првих шест месеци од почетка примене леналидомида, како би се пренебрегли постоје-

Табела 2. Трећа фаза студије *IFM2005/01*: терапијски одговор на комбинацију бортезомиба и дексаметазона (*BD*) у односу на *VAD* [29]

Table 2. Results of phase 3 study *IFM2005/01*: bortezomib-dexamethasone (*BD*) vs *VAD* – response rate [29]

Одговор Response rate	Параметар Parameter	<i>VAD</i>	<i>BD</i>	<i>p</i>
После индукције After induction	<i>N</i>	242	240	/
	<i>CR + nCR</i>	7%	15%	0.0035
	$\geq VGPR$	16%	39%	<0.0001
	$\geq PR$	65%	82%	<0.0001
После прве <i>АТМБХ</i> After first ASCT	<i>N</i>	184	197	/
	<i>CR + nCR</i>	22%	40%	0.0001
	$\geq VGPR$	44%	61%	0.0007
	$\geq PR$	91%	91%	<i>NS</i>

N – број болесника; *CR* – комплетна ремисија; *nCR* – скоро комплетна ремисија; *VGPR* – врло добра парцијална ремисија; *PR* – парцијална ремисија; *NS* – није статистички значајно

N – number of patients; *CR* – complete remission; *nCR* – near complete remission; *VGPR* – very good partial remission; *PR* – partial remission; *NS* – not statistically significant

ћи проблеми [41]. Уз наведене напомене, нови агенси могу, као и класични протоколи са *G-CSF*, *Cy+G-CSF*, *CAD+G-CSF*, *VAD+G-CSF*, бити коришћени у мобилизацији МТХ за успешну АТМТХ. Аферезе тзв. великог волумена постале су уобичајени поступци у прикупљању МТХ, посебно код болесника са ММ, где се обично планирају две АТМТХ [42].

Најчешће препоручени кондициони режим за АТМТХ код ММ је монотерапија великим дозама мелфалана (200 mg/m^2) [43, 44]. Укључење нових агенса, попут бортезомиба, у кондициони протокол још је у фази истраживања.

Одлуку о термину за АТМТХ најчешће договором доносе клинички лекар и болесник. Наиме, рандомизирани студије су показале да је *OS* сличан ако се АТМТХ уради непосредно након завршетка четири циклуса индукционе терапије или у одложеном периоду (у време релапса болести, као тзв. терапија спасавања) [11, 19]. Потребна за раном АТМТХ је посебно дискутабилна данас, када су у индукцију укључени нови агенси с могућом већом терапијском ефикасношћу.

ДА ЛИ ЈЕ ОПРАВДАНА ПРИМЕНА ТЕРАПИЈЕ ОДРЖАВАЊА И „ТАНДЕМ” АУТОЛОГНЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ КОД БОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛОГ МИЈЕЛОМА?

Оптимално време за процену степена одговора на индукцију и АТМТХ је три месеца по завршеном лечењу. Даљи терапијски приступ зависи од степена постигнутог одговора. Ако је ниво постигнутог одговора мањи од *VGPR*, препоручује се друга у „тандему” АТМТХ, чиме се постижу значајно боље преживљавање без догађаја (енгл. *event-free survival – EFS*) и *OS* [17, 18].

Питање одржавајуће терапије код болесника са ММ је дуго актуелно. На који начин одржати повољан терапијски одговор ($\geq VGPR$) након АТМТХ? Дуго година се разматрала примена интерферона алфа (*IFN- α*) као одржавајуће терапије, али није доказана његова клиничка корисност [19]. Студија *IFM 99-02* је поредила три групе испитаника након „тандем” АТМТХ, од којих је једна била без одржавајуће терапије, друга је при-

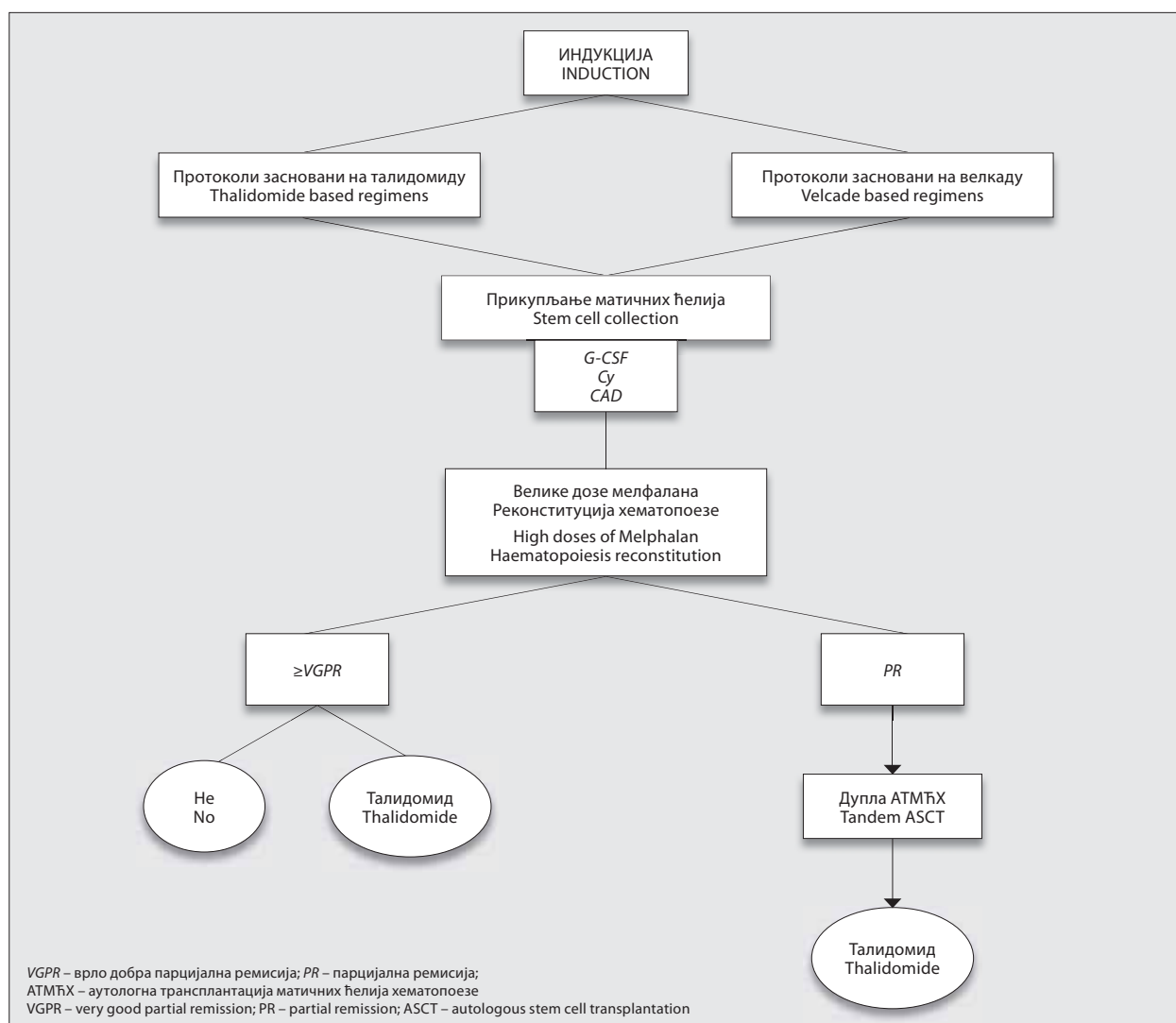


Схема 1. Препоруке Српске мијеломске групе за лечење болесника с мултиплим мијеломом млађих од 65 година који су кандидати за трансплантацију матичних ћелија

Scheme 1. Guidelines of Serbian Myeloma Group regarding treatment of myeloma patients younger than 65 years who are candidates for SCT

мала памидронат, а трећа комбинацију памидроната и талидомида [45]. Прелиминарни резултати су показали да талидомид обезбеђује значајно боље четворогодишње преживљавање код 87% болесника [45]. Међутим, није дефинисана дужина примене одржавајуће терапије (до шест месеци или до релапса болести), чиме би требало да се позабаве будуће клиничке студије. У току су испитивања ефикасности бортезомиба и леналидомида у одржавајућој терапији након АТМБХ.

ДА ЛИ АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ ИМА МЕСТА У ПРВОЈ ЛИНИЈИ ЛЕЧЕЊА БОЛЕСНИКА С МУЛТИПЛИМ МИЈЕЛОМОМ?

Међу особама оболелим од ММ веома је ограничен број кандидата за алогену ТМБХ због одмакле животне доби, немогућности изналажења *HLA*-подударног даваоца и честог оштећења паренхимских органа, посебно бубрега. Предност алогене ТМБХ била би постизање значајног постотка *CR*, чак и на молекуларном нивоу, захваљујући ефекту „калем против мијелома”. Међутим, висок степен морталитета који је у вези с трансплантацијом (и до 30%), превасходно због честе болести калема против домаћина (енгл. *graft-versus-host disease* – *GvHD*), ограничава примену алогене ТМБХ с мијелоаблативним кондиционим режимом код оболелих од ММ. У различитим студијама анализиран је концепт примене АТМБХ, а потом и алогене ТМБХ, с кондиционим режимом смањеног интензитета код болесника с високоризичним ММ, и то у поређењу са „тандем” АТМБХ [46, 47]. Будући да су резултати ових истраживања опречни, алогена ТМБХ, као почетни облик лечења болесника са ММ, засад се примењује само у склопу клиничких студија [48, 49].

ПРЕДЛОГ СРПСКЕ МИЈЕЛОМСКЕ ГРУПЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ БОЛЕСНИКА С МУЛТИПЛИМ МИЈЕЛОМОМ МЛАЂИХ ОД 65 ГОДИНА

Особе оболеле од ММ млађе од 65 година у тренутку постављања дијагнозе болести могу се сврстати у кандидате за АТМБХ и болеснике који то нису због придружених болести или изражене слабости бубрега. Уколико постоје придружене болести које су контраиндикација за извођење АТМБХ, терапијски приступ је исти као и код болесника старије животне доби. Ако постоји слабост бубрега израженог степена, препорука је да се лечење започне с једним или два циклуса

са дексаметазона у великим дозама, а уколико се побољша функција бубрега, настави с индукционом терапијом према протоколу за лечење болесника млађих од 65 година. Осим овог приступа, болесници са слабошћу бубрега могу се на почетку лечити протоколима са бортезомибом у смањеним дозама.

Према препорукама Српске мијеломске групе (Схема 1), болесници са ММ млађи од 65 година у индукционој терапији добијају три-четири циклуса хемотерапије засноване на талидомиду или бортезомибу. Четири-пет седмица по завршетку индукционе терапије врши се мобилизација МБХ неким од препоручених протокола: *G-CSF*, *CAD+G-CSF*, *Cy+G-CSF*, *Cy+Vepesid+G-CSF* и сл. Циљ примењене мобилизационе терапије је прикупљање више од пет милиона *CD34+* ћелија по килограму телесне масе за „тандем” АТМБХ. Прва АТМБХ се врши 4-6 седмица након мобилизације, а кондициони режим обухвата примену мелфалана у дози од 200 *mg/m²*. Процена одговора се врши три месеца по првој АТМБХ, а потом редовно у тромесечним интервалима. Ако је постигнут одговор већи од *VGPR*, болесници се у даљем току могу клинички пратити или се примењује одржавајућа терапија талидомидом у наредних шест месеци. Уколико је уводним лечењем и првом АТМБХ одговор мањи од *VGPR*, примењује се друга у „тандему” АТМБХ са истим кондиционим режимом. У наставку се примењује одржавајућа терапија талидомидом уз редовне тромесечне контроле степена активности болести.

ЗАКЉУЧАК

На основу досадашњих клиничких искустава дефинисан је терапијски концепт у ММ са циљем да се постигне *CR* болести, а тиме унапреде свеобухватни резултати лечења. Стандардну прву линију лечења болесника са ММ млађих од 65 година и даље чини „високодозна” ХТ са АТМБХ. Нови агенси укључени у индукциону – предтрансплантациону терапију су повећали степен *CR* за око 20% у односу на раније коришћене протоколе. Задатак будућих истраживања ће бити да процене ефикасност нових агенаса за дужи период. Такође, неопходно је дефинисати оптималну одржавајућу терапију и проценити њену ефикасност на укупно преживљавање болесника са ММ. Питање које ће захтевати одговор у наредном периоду односи се на потребу извођења АТМБХ код болесника са ММ у ери примене нових, делотворнијих агенаса. Место алогене ТМБХ код болесника са ММ још није јасно утврђено, већ су потребне будуће клиничке процене.

ЛИТЕРАТУРА

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004; 351:1860-73.
- Rajkumar SV, Kyle RA. Plasma cell disorders. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p.1426-37.
- Hoogstraten B, Sheehee PR, Cuttner J, Cooper T, Kyle RA, Oberfield RA, et al. Melphalan in multiple myeloma. *Blood*. 1967; 30:74-83.
- Salmon SE, Shaddock RK, Schilling A. Intermittent high-dose prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep*. 1967; 51:179-87.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol*. 1990; 33:86-9.

6. Stamatović D. Autologa transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju hematoloških bolesti: korist i dileme. *Bilt Hematol.* 2004; 32(3):124-9.
7. Balint B, Stamatović D, Andrić Z. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze. In: Balint B, editor. *Transfuziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p.525-47.
8. Stamatović D, Marjanović S, Balint B, Todorović B, Tukić Lj, Radić O, et al. Lečenje Hodgkin-ove bolesti visokim dozama hemioterapeutika uz autologu transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze. *Vojnosanit Pregl.* 2000; 57(Suppl 5):55-61.
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Soffo JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome.* *N Engl J Med.* 1996; 335:91-7.
10. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348:1875-83.
11. Ferman J, Ravaut P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood.* 1998; 92:3131-6.
12. Harousseau JL. Role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21:1157-74.
13. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3412-20.
14. Durie BG, Harousseau JL, San Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20:1467-73.
15. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:323-41.
16. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem autotransplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 1999; 93:55-65.
17. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Intergroupe Francophone du Myelome: single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 349:2495-502.
18. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective randomized study of single compared with double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2434-41.
19. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Griep PR, Lazarus MM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006; 24:929-36.
20. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garsia-Larona J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood.* 2005; 106:3755-9.
21. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [see comments]. *N Engl J Med.* 1999; 341:1565-71.
22. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Griep PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24:431-6.
23. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Congini D, et al. Superiority of thalidomide and Dexamethasone over Vincristine-Doxorubicine-Dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 2005; 106:35-9.
24. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussin M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Thalidomide plus Dexamethasone compared with Dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2171-7.
25. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica.* 2008; 93:124-7.
26. Jagannath S, Durie B, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005; 129:776-83.
27. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pequourie B, Shoppa AN, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2006; 91:1498-505.
28. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, Garcia-Sanchez P, Gutierrez N, et al. Phase II Pethema trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4452-8.
29. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mahty M, et al. Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients: updated results of the IFM 2005/01 trial [abstract]. *Blood.* 2007; 110. Abstract 139.
30. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, Hayman SR, Geyer S, Kabat B, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:1179-84.
31. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E403): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood.* 2007; 110. Abstract 31.
32. Wang M, Giralt S, Delasale K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology.* 2007; 12:235-9.
33. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, Perrone G, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem cell transplantation in newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2007; 110. Abstract 30.
34. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood.* 2009; 114(27):5436-43.
35. Tarabar O, Tukić Lj, Stamatović D, Balint B, Elez M, Ostojić G, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of Hodgkin's disease. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 60:571-6.
36. Balint B, Bugarski D, Petakov M, Stamatović D. Quality control in haematopoietic stem cell collection and cryopreservation. In: Walterova L, Kretschmer V, Bogdanovic G, Rossi U, editors. *The Contribution of Clinical Medicine to Blood Safety. Proceedings of the European School of Transfusion Medicine Residential Course; Belgrade (Serbia), 8-12 October 2003. Milano: ESTM; 2003. p.91-8.*
37. Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, Holt B, Cremer FW, Herrmann D, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia.* 2007; 21:1294-9.
38. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia.* 2007; 21:2035-42.
39. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, Lonial S, Vesole D, Jagannath S. Effect of lenalidomide on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia.* 2007; 22:1280-1.
40. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, Dueck A, Zepeda VJ, Pirooz N, et al. Compromised stem-cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia.* 2008; 22:1282-4.
41. Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Tafar F, LaRow A, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:795-8.
42. Balint B, Ljubenov M, Stamatović D, Todorović M, Pavlović M, Ostojić G, et al. Stem cell harvesting protocol research in autologous transplantation setting: large volume vs. conventional cytopheresis. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65(7):545-51.
43. Kyle RA, Rajkumar VS. Multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111:2962-72.
44. Tukić Lj, Stamatović D, Malešević M. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju hematoloških maligniteta. *Novine u hematologiji II - Zbornik plenarnih predavanja IX kongresa hematologa Jugoslavije, Beograd 2002, oktobar 16-19. p.83-91.*
45. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulín C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in

- patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108:3289-94.
46. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102:3447-54.
 47. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006; 107:3474-80.
 48. Blade J, Rosinol L. Changing paradigms in the treatment of multiple myeloma. *Haematologica*. 2009; 94:163-6.
 49. Stewart AK, Richardson P, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009; 114:5436-43.

Induction Therapy and the Role of Stem Cell Transplantation in the Treatment of Myeloma Multiplex in Patients Aged Below 65 Years

Dragana Stamatović¹, Ljiljana Tukić¹, Bela Balint^{2,3}

¹Clinic for Haematology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

²Institute of Transfusiology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

³Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Therapeutical concept for myeloma multiplex (MM) patients has been significantly improved over the previous years. As in other haematological malignancies, in MM also, induction treatment goal is to achieve complete remission (CR) of the disease. The importance of CR on overall survival (OS) in MM was first estimated in the high dose chemotherapy (CT) with autologous stem cell transplantation (ASCT). Induction treatment with 3-6 cycles of combined CT based on Dexamethason (VAD) following with one or two courses of high doses of Melphalan with ASCT leads to 20-40% CR and 40-55% CR/VGPR with median survival of 4-5 years. These are significantly better results compared to previous conventional therapy, and considering such findings, ASCT became the treatment of choice for MM patients aged below 65 years. The introduction of novel agents, such as immunomodulatory drugs (Thalidomid, Lenalidomid)

and proteasome inhibitors (Bortezomib) into induction therapy have improved treatment of MM patients even more. The combination of Dexamethason with Thalidomid, Bortezomib or Lenalidomid, on the average in 3-4 cycles, arises the level of CR/VGPR (very good partial response) even to 60-75%. Bortezomib based regimens are recommended in the treatment of „high risk“ group of patients with MM. Recommended conditioning regimen is 200 mg/m² of Melphalan. If either CR or VGPR is not achieved, recommendation is to perform the second ASCT as a part of „tandem“ concept. Thalidomid applied as a „maintenance therapy“ after ASCT may prolong OS. Until now, allogeneic ASCT, as the first line treatment for MM patients aged below 65 years, has been applied only in clinical trials.

Keywords: myeloma multiplex; stem cell transplantation; haematopoietic stem cells