

Нови концепт у лечењу болесника с мултиплим мијеломом старијих од 65 година

Јелена Била^{1,2}, Мирјана Готић^{1,2}, Биљана Михаљевић^{1,2}

¹Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Традиционални концепт лечења болесника с мултиплим мијеломом подразумевао је примену хемиотерапијске комбинације мелфалана и преднизона (MP). Увођење нових терапијских агенаса, попут имуномодулаторних лекова и инхибитора протеазома, значајно су изменили ток и прогнозу ове болести. Нови златни стандарди у лечењу болесника старијих од 65 година засновани су на синергистичком дејству конвенционалне MP комбинације и нових терапијских модалитета, као што су примена талидомида и бортезомиба у оквиру MPT и MPV комбинације. Обећавајући резултати и даље побољшање лечења особа оболелих од мијелома такође су постигнути комбинавањем хемиотерапијског протокола MP и нове генерације имуномодулаторних лекова – леналидомида. Код неких болесника старијих од 65 година који су доброг општег стања може се размотрити аутологна трансплантација матичних ћелија хематопоезе уз примену кондиционог протокола смањеног интензитета и нових терапијских модалитета у оквиру претрансплантационог индукционог лечења и посттрансплантационог опоравка. Првобитна забринутост због нежељених ефеката изазваних терапијом може се превазићи одговарајућом профилаксом, клиничким праћењем стања болесника, препознавањем промена и правовременим смањењем дозе примењеног лека, уз препоруку примене редукованих протокола MPT и MPV код болесника старијих од 75 година. Крајњи терапијски избор заснован је на клиничком профилу сваког болесника понаособ и очекиваним нежељеним дејствима планираног лечења.

Кључне речи: мултипли мијелом; талидомид; леналидомид; бортезомиб; аутологна трансплантација матичних ћелија

УВОД

Значај дефинисаног терапијског приступа болесницима с мултиплим мијеломом старијим од 65 година најбоље је изражен кроз епидемиолошке податке у вези с овом болешћу. Инциденција мултиплим мијелома, неизлечиве плазмаћелијске дискразије која чини 10% хематолошких малигнитета, повећава се са старашћу болесника. Просечна старост болесника с мијеломом је 70 година; 35% болесника је млађе од 65 година, 28% је старости између 65 година и 74 године, а 37% болесника је старије од 75 година. Временом се може очекивати повећање броја гериятријских болесника с обзиром на продужење животног века опште популације [1]. Основни циљ лечења ових болесника је продужење њиховог укупног преживљавања уз одржавање доброг општег стања и смањење неопходности болничког лечења у што већој мери [2].

ИНДУКЦИОНО ЛЕЧЕЊЕ

Више од 40 година хемиотерапијска комбинација мелфалана и преднизона (MP) била је тзв. златни стандард у лечењу болесника с мултиплим мијеломом старијих од 65 година. Нови терапијски модалитети који се примењују у лечењу особа оболелих од ми-

јелома, попут имуномодулаторних лекова и инхибитора протеазома – талидомида, леналидомида и бортезомиба, значајно су изменили ток и прогнозу ове болести.

Талидомид

Надмоћност комбинације MP и талидомида (MPT) у односу на стандардни MP протокол доказана је резултатима пет рандомизираних студија фазе 3 кроз значајно чешће постизање парцијалне ремисије (енгл. *partial remission* – PR; 42-76% према 28-48%), врло добре парцијалне ремисије и скоро комплетне ремисије (енгл. *very good partial remission* – VGPR; *near complete response* – nCR; 15-47% према 6-8%) и њихово значајно дуже трајање (енгл. *progression-free survival* – PFS; 14-27,5 месеци према 10-19 месеци) [3, 4, 5]. Ипак, у само две студије постигнуто је значајно дуже преживљавање болесника након лечења MPT комбинацијом (45,3-51,6 месеци према 27,7-32,2 месеца) [5, 6]. Поређење резултата лечења хемиотерапијом према протоколу MP и комбинацијом талидомида и великих доза дексаметазона (TD) болесника просечне старости од 72 године указало је на значајно чешће постизање PR (68% према 50%; $p=0,002$) и VGPR (26% према 13%; $p=0,006$) у групи болесника лечених према протоколу TD. Разлика између ових група

Correspondence to:

Jelena BILA
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2
11000 Beograd
Srbija
jbila@yubc.net

испитаника није утврђена у погледу *PFS* (16,7 месеци према 20,7 месеци; $p=0,1$), док је укупно преживљавање (енгл. *overall survival – OS*) болесника лечених комбинацијом *TD* било значајно краће (41,5 месеци према 49,4 месеца; $p=0,024$), а нежељени ефекти примењеног лечења значајно чешћи (79,5% према 74,2%; $p<0,001$), поготово код болесника старијих од 75 година [7, 8]. У складу с наведеним може се закључити да *TD* комбинација није најбољи приступ лечењу болесника старијих од 65 година код којих је дијагностикован мултипли мијелом, односно да је *MPT* комбинација вишеструко делотворнија.

Примена комбинација заснованих на талидомиду одликује се генерално добром подношљивошћу, уз добро познати токсични профил изражен кроз нежељене реакције трећег и четвртог степена токсичности у виду полинеуропатије, инфекција, кардијалне токсичности и тромбозе дубоких вена (ТДВ). Након увођења антикоагулантне профилаксе нискомолекуларним хепарином (еноксапарином), значајно је смањена појава ТДВ (са 20% на 3%) [9]. Досадашњим испитивањима утврђена је разлика у инциденцији ТДВ у односу на врсту тромбопрофилактике, индукциону терапију или старост болесника. Препоручена дужина примене *MPT* комбинације је од шест до девет циклуса с обзиром на могућу појаву дуготрајне тромбоцитопеније током примене мелфалана [10].

Леналидомид

Обећавајући резултати у лечењу болесника с мултиплим мијеломом старијих од 65 година постигнути су применом леналидомида, представника нове генерације имуномодулаторних лекова. Примена комбинације леналидомида и велике дозе дексаметазона (*RD*) довела је до значајно чешћег постизања комплетне ремисије (енгл. *complete remission – CR*; 22,1% према 3,8%) и дужег *PFS* (77% према 55%; $p=0,002$) у поређењу с лечењем само великим дозама дексаметазона. Даље побољшање двогодишњег преживљавања уз значајно смањење инциденције нежељених ефеката код болесника старијих од 65 година постигнуто је применом комбинације леналидомида и мале дозе дексаметазона (*Rd*: 87% према 75%; $p<0,001$) што би могло да укаже на нову терапијску могућност индукционог лечења ових болесника [3]. Терапијски ефекти комбинације мелфалана, преднизона и леналидомида (*MPR*) испитивани су у оквиру клиничких студија фазе 1-2, уз постизање *PR* код 81% болесника (укључујући *VGPR* од 47,6% и *CR* од 24%), просечног *PFS* од 28,5 месеци и двогодишње преживљавање 90,5% болесника [11].

Примену леналидомида одликује, пре свега, хематолошка токсичност. Неутропенија трећег и четвртог степена забележена је код 52,4% болесника, док је код 42,3% била неопходна примена гранулоцитно-стимулирајућег фактора (*G-CSF*). Други нежељени ефекти трећег и четвртог степена били су благи и без велике учесталости: фебрилна неутропенија – 9,5%; осип

по кожи – 9,5%; тромбоемболијске компликације – 4,8% [3, 11].

Бортезомиб

Велики корак напред у лечењу особа оболелих од мултиплим мијеломом остварен је открићем инхибитора протеазома. У поређењу са стандардним *MP* протоколом, болесници лечени комбинацијом бортезомиба и *MP* (*VMP*) постизали су значајно чешће *PR* (71% према 35%) и *CR* (30% према 4%; $p<0,001$), уз значајно дуже трајање периода до прогресије болести (енгл. *time to progression – TTP*; 24 месеца према 16,6 месеци; $p<0,001$) и вишу стопу трогодишњег преживљавања (72% према 59%; $p=0,0032$) [12]. Није утврђена значајна разлика у степену и дужини терапијског одговора, као и укупног преживљавања након лечења по протоколу *VMP* у односу на аналогну комбинацију са талидомидом (*VTP*). Поредице резултате лечења комбинацијом *VMP* и талидомида (*VMPT*) са *VMP*, утврђено је значајно чешће постизање *VGPR* (55% према 45%; $p<0,001$) и *CR* (39% према 21%; $p<0,001$) у групи болесника лечених према протоколу *VMPT* [3]. Значајна надмоћност комбинација заснованих на примени бортезомиба остварена је кроз способност превазилажења неповољног прогностичког утицаја специфичних цитогенетских поремећаја и кроз остварење повољног и дуготрајног терапијског одговора код ових високоризичних група болесника [2, 13-17]. Стога се може сматрати да је *VMP* комбинација нови стандард индукционог лечења болесника с мултиплим мијеломом старијих од 65 година.

У односу на ефекте стандардног *MP* протокола, инциденција периферне неуропатије (13% према 0%), гастроинтестиналних компликација (20% према 5%) и осећаја слабости (8% према 1%) била је значајно већа код болесника лечених *VMP* комбинацијом. Као што се и очекивало, значајно већа стопа кардијалне токсичности (8,5% према 0%; $p<0,001$), тромбоемболијских догађаја (4% према 1%) и периферне неуропатије (9% према 5%) у групи болесника лечених *VTP* комбинацијом довела је до значајно чешће обуставе терапије (17% према 8%; $p=0,03$). Такође, када је стандардни распоред примене бортезомиба према схеми 1-4-8-11. дан циклуса замењен недељном применом, постигнуто је значајно смањење инциденције периферне неуропатије трећег и четвртог степена (и *VMPT* и *VMP* са 24% на 6%), без значајног утицаја на степен постизања повољног терапијског одговора [3, 12].

Редуковани кондициони протоколи и аутологна трансплантација матичних ћелија хематопоезе (АТМЋХ)

Код болесника старијих од 65 година, с обзиром на значајан проценат коморбидитета, не примењује се високодозна хемиотерапија према стандардном кондици-

оном протоколу (мелфалан у дози од 200 mg/m^2) праћена АТМБХ [18]. Међутим, анализа резултата лечења болесника старих 65-70 година код којих је урађена АТМБХ након редукованих кондиционих протокола указује на значајно дуже ремисије и преживљавање него код болесника лечених стандардним МР протоколом [19]. У поређењу са МРТ комбинацијом, није утврђена разлика у трајању ремисије и укупном преживљавању уз значајно мању стопу нежељених ефеката у групи болесника лечених према протоколу МРТ [5]. Могућност даљег побољшања терапијског одговора остварена је секвенцијалном применом нових модалитета лечења: бортезомиба у комбинацији с пегилованим доксорубицином и дексаметазоном (РАД) као индукционе терапије праћене редукованим кондиционирањем и АТМБХ, а затим леналидомида у комбинацији с преднизоном (LP) као консолидације, односно у виду монотерапије (L) као терапије одржавања. Наведеним концептом лечења 13% CR је регистровано након индукције РАД, 43% након Mel100 и 73% на-

кон LP-L консолидације (терапије одржавања без изражених нежељених ефеката). Наведени резултати наводе на закључак да се леналидомид издваја као модалитет терапије одржавања који обећава [3].

ТЕРАПИЈА ОДРЖАВАЊА

Посебан сегмент лечења болесника с мултиплим мијеломом чини терапија одржавања. Многе студије су указале на значајан утицај талидомида као терапије одржавања на продужење трајања ремисије и укупног преживљавања болесника [20, 21, 22]. Главни разлог обуставе давања талидомида била је појава периферне полинеуропатије изазване дуготрајном применом овог агенса. Због тога се талидомид намеће као модалитет подесан за примену у оквиру консолидационе терапије, док се у оквиру терапије одржавања отвара могућност примене леналидомида с обзиром на то да нема неуропатског ефекта. Досад није анализира-

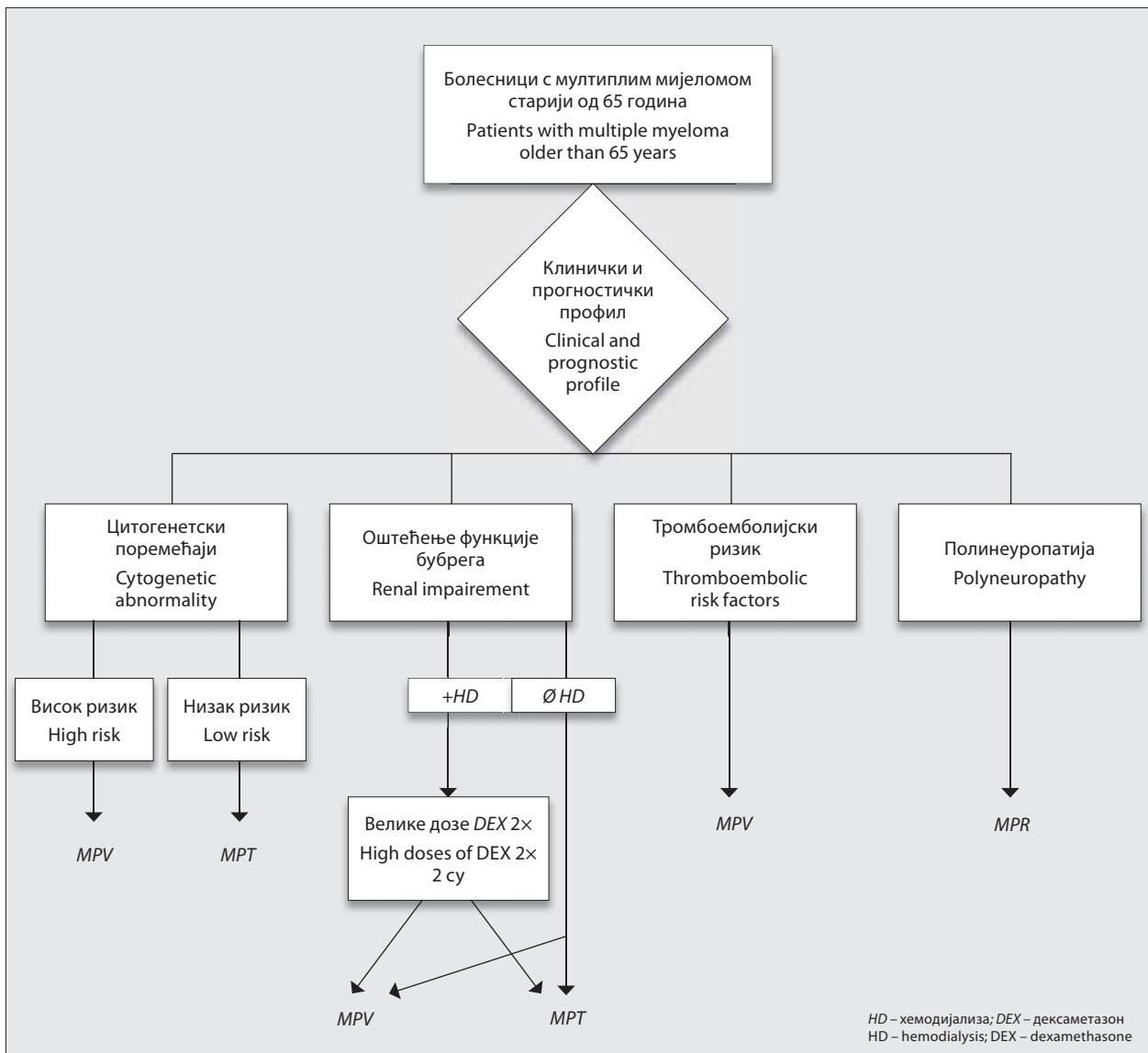


Схема 1. Алгоритам лечења болесника с мултиплим мијеломом старијих од 65 година
Scheme 1. Guidelines for the treatment of patients with multiple myeloma older than 65 years

на делотворност терапије одржавања код болесника старије животне доби, тако да ефекат терапије одржавања након стандардне *MP* хемиотерапије или неког другог протокола није познат. На будућим студијама је да испитају и дефинишу значај терапије одржавања с новим терапијским модалитетима [3].

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ИЗБОРА ТЕРАПИЈЕ

Различите терапијске могућности се могу применити током индукционог лечења болесника старијих од 65 година који болују од мултиплот мијелома. Основни принцип уводног терапијског приступа јесте процена ефикасности у односу на могућа нежељена дејства. Водећи се тим принципом, терапијски избор између могућности *MPT*, *MPV* и *MPR* може се формирати према следећим смерницама (Схема 1):

- У случају ризика од тромбоемболијских компликација, терапија избора била би *MPV* комбинација;
- У случају инсуфицијенције бубрега, сигурнија је примена *MPV* комбинације;
- Код болесника с утврђеном полинеуропатијом индикована је примена *MPR* комбинације;
- Код болесника старијих од 75 година или млађих болесника с коморбидитетима може се смањити дневна доза талидомида (100 mg 1. дан, 50 mg 2. дан) и леналидомида (5-15 mg дневно) или применити бортезомиб једном недељно (Табела 1);
- Трошкови лечења и перорални начин примене издвајају *MPT* комбинацију, уз обавезу болесника да строго поштује терапијски алгоритам и распоред контролисања;
- С обзиром на класификацију различитих прогностичких група болесника с мултиплим мијеломом у односу на цитогенетске поремећаје, болесници високог степена ризика (*del 17p*; *t(14;16)*; *t(4;14)*; *del 13*; хиподиплоидни кариотип; висок индекс удвајања плазмоцита већи од 3%) требало би да се лече *MPV* комбинацијом, док се болесници ниског степена ризика, код којих се не планира наставак лечења високодозном хемиотерапијом и АТМГХ, могу лечити *MPT* комбинацијом [2, 3, 10].

ПРЕВЕНЦИЈА И ТЕРАПИЈА НЕЖЕЉЕНИХ ЕФЕКТА ЛЕЧЕЊА

Првобитна забринутост због нежељених ефеката изазваних терапијом превазилази се одговарајућом профилаксом, праћењем стања болесника, препознавањем промена и правовременим смањењем дозе примењеног лека.

У случају хематолошке токсичности потребно је применити уобичајене мере супортивне терапије уз одлагање терапије код неутропеније, односно тромбоцитопеније четвртог степена до опоравка у нивоу другог степена, када лечење треба наставити смањеним дозама лека.

У случају инсуфицијенције бубрега може се смањити доза леналидомида у складу с вредношћу клиренса креатинина (*CLcr*):

- CLcr* 30-60 ml/min – леналидомид 10 mg дневно;
- CLcr*<30 ml/min без хемодијализе – леналидомид 15 mg други дан;
- CLcr*<30 ml/min с хемодијализом – леналидомид 5 mg дневно (након хемодијализе).

Основ превенције и лечења периферне неуропатије заснива се на брзом препознавању и смањењу дозе могућег узрочника:

- неуропатија првог степена и бол или неуропатија другог степена – бортезомиб 1 mg/m²; неуропатија другог степена и бол или неуропатија трећег степена – обустава примене бортезомиба до опоравка, када се лечење наставља дозом 0,7 mg/m²; неуропатија четвртог степена – обустава примене бортезомиба;
- неуропатија другог степена – смањење дозе талидомида за 50%; неуропатија трећег степена – обустава талидомида уз могућност наставка лечења по опоравку до нивоа неуропатије првог степена.

Многи индивидуални и фактори ризика у вези с примењеним лечењем индикују обавезну примену тромبوпрофилактике код болесника лечених комбинацијама заснованим на примени талидомида и леналидомида:

- без фактора или један фактор ризика за наставак тромбозе – ацетилсалицилна киселина 100 mg дневно;

Табела 1. Смањење дозе лека у односу на старост болесника [3]

Table 1. Age-adjusted dose reduction [3]

Примењено лечење Applied treatment	65-75 година 65-75 years	>75 година >75 years	Даље смањење дозе Further dose reduction
Дексаметазон (недељно) Dexamethasone (weekly)	40 mg	20 mg	10 mg
Мелфалан (1-4. дан) Melphalan (days 1-4)	0.25 mg/kg	0.18 mg/kg	0.13 mg/kg BW
Талидомид (дневно) Thalidomide (per day)	200 mg	100 mg	50 mg
Леналидомид – <i>Rd</i> (1-21. дан) Lenalidomide – <i>Rd</i> (days 1-21)	25 mg	15 mg	10 mg
Леналидомид – <i>MPR</i> (1-21. дан) Lenalidomide – <i>MPR</i> (days 1-21)	10 mg	5 mg	5 mg/ll day
Бортезомиб Bortezomib	1.3 mg/m ² (2x недељно / twice weekly)	1.3 mg/m ² (1x недељно / weekly)	1.0 mg/m ² (1x недељно / weekly)

б) два или више фактора ризика, односно хемиотерапијске комбинације с великим дозама дексаметазона и доксорубицина – нискомолекуларни хепарин или перорална антикоагулантна терапија.

У случају појаве тромбозе током лечења, саветује се обустава лечења, примена антикоагулантне терапије, уз могућност накнадног наставка лечења [3, 10, 23].

ЗАКЉУЧАК

Бројне нове терапијске могућности лечења особа оболелих од мултиплог мијелома потпуно су измениле клинички слику, ток и прогнозу ове болести. Крајњи терапијски избор заснован је на процени клиничког и прогностичког профила сваког болесника понаособ у односу на постизање повољног терапијског одговора и потенцијалне нежељене ефекте лечења. У складу с међународним ставовима, искуствима свих референтних центара и актуелним могућностима, Српска мијеломска група дала је препоруке за лечење болесника с мултиплим мијеломом старијих од 65 година.

Новодијагностиковани болесници

Циљ лечења ових болесника јесте да се продужи њихово укупно преживљавање уз одржавање доброг општег стања и смањење неопходности болничког лечења у што већој мери.

Болесници у другом и трећем клиничком стадијуму

Примењују се хемиотерапијске комбинације с талидомидом (MPT или CTD) или бортезомибом (MPV, Vel-Dex или VMPT), а терапијски избор зависи од профила сваког болесника (општег стања, постојања оштећења бубрега, кардиоваскуларних обољења, дијабетеса, тромбофилије и других тромбогених стања, специфичних цитогенетских поремећаја, екстремедуларног вида болести).

Болесници с инсуфицијенцијом бубрега којима је потребна хемодијализа могу се лечити великим дозама дексаметазона у два циклуса, а потом наставити лечење према наведеним препорукама у зависности од опоравка функције бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer J Clin.* 2005; 55(2):74-108.
2. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson K. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16):2761-6.
3. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:566-77.
4. Palumbo A, Liberati A, Brinchen S, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide

Уколико не дође до повољног терапијског одговора, односно прогресије болести након другог комплетно примењеног циклуса хемиотерапије, индикуван је наставак лечења применом друге терапијске линије.

Специфичности лечења талидомидом и бортезомибом

- а) Хемиотерапијске комбинације с талидомидом и дексаметазоном: антикоагулантна профилакса (нискомолекуларни хепарин или перорална антикоагулантна терапија) током првих 4-6 месеци лечења.
- б) МПТ комбинација или монотерапија талидомидом: антиагрегациона профилакса ацетилсалицилном киселином (100 mg дневно *p.o.*) уз изостанак других фактора ризика за тромбозе.
- в) Позитивна лична анамнеза о претходним тромбозама: хемостатско и генетско испитивање на тромбофилију; код болесника с тромбофилијом не препоручује се лечење талидомидом.
- г) Оштећење функције бубрега (ниво креатинина већи од 300 *mmol/l*): потребно праћење нивоа калијума; у случају перзистирајуће хиперкалијемije обуставити талидомид.
- д) Појава полинеуропатије током лечења:
 - полинеуропатија *NCI CTC* првог степена и бол или другог степена – смањење дозе талидомида за 50% или бортезомиба на 1 *mg/m²*;
 - полинеуропатија другог степена и бол или трећег степена – обустављање примене талидомида; одлагање примене бортезомиба до повлачења симптома, а након тога примена смањене дозе од 0,7 *mg/m²* једном недељно;
 - полинеуропатија четвртог степена – обустављање примене бортезомиба.
- ђ) Хемиотерапијске комбинације са бортезомибом: неопходна антивирусна профилакса ХЗВ инфекције.

Терапија одржавања

Уколико је постигнута парцијална ремисија, примењује се талидомид у дози 50-100 mg дневно. У случају контраиндикација за примену талидомида или испољених нежељених дејстава, треба применити интерферон алфа (3 IU *s.c.* три пута недељно).

- compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2008; 112(8):3107-14.
5. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370(9594):1209-18.
 6. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM

- 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22):3664-70.
7. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009; 113(15):3435-42.
 8. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein 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. *Clin Oncol.* 2008; 26(13):2171-7.
 9. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9513):825-31.
 10. Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2009; 23(3):449-56.
 11. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Merla E, Capparella V, Callea, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28):4459-65.
 12. San Miguel J, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med.* 2008; 359(9):906-17.
 13. Mateos V, Hernandez J, Hernandez M, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase ½ study. *Blood.* 2006; 108(7):2165-72.
 14. Cremer F, Bila J, Buck I, Kartal M, Hose D, Ittrich C, et al. Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for a clonal evolution based on interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005; 44(2):194-203.
 15. Cremer F, Kartal M, Hose D, Bila J, Buck I, Bellos F, et al. High incidence and intraclonal heterogeneity of chromosome 11 aberrations in patients with newly diagnosed multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Cancer Genetics Cytogenetics.* 2005; 161(2):116-24.
 16. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer F, Heiss C, Benner A, Hose D, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood.* 2008; 111(9):4700-5.
 17. Bila J, Suvajdzic N, Elezovic I, Colovic M, Boskovic D. Systemic lupus erythematosus and IgA multiple myeloma: a rare association? *Med Oncol.* 2007; 24:445-8.
 18. Bila J, Vujić D, Veljković D, Elezović I, Antić D, Šefer D, et al. Visokodozna hemioterapija i autologna transplantacija matične ćelije hematopoeze u lečenju bolesnika sa multiplim mijelomom. *Bilt Transfuziol.* 2009; 55:60-5.
 19. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2004; 104(10):3052-7.
 20. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2006; 108(10):3289-94.
 21. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhal A, Ben Romdhane N, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood.* 2008; 111(4):1805-10.
 22. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006; 354(10):1021-30.
 23. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Bladè J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood.* 2008; 111(8):3968-77.

New Concept of the Treatment in Elderly Patients with Multiple Myeloma

Jelena Bila^{1,2}, Mirjana Gotić^{1,2}, Biljana Mihaljević^{1,2}

¹Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

The traditional concept of treatment of patients aged over 65 years with multiple myeloma is historical combination of melphalan and prednisone (MP). The introduction of novel agents, such as immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors, has crucially changed the course and prognosis of this disease. The new gold standard of treatment in elderly patients with multiple myeloma is based on synergistic combination of standard MP chemotherapy and novel agents such as thalidomide and bortezomib, as a part of MPT and MVP regimens. Furthermore, promising results have been also obtained with MP plus new generation of immunomodulatory drug lenalidomide. In some patients aged over 65 years and in good general

condition, reduced-intensity autologous stem cell transplantation can be an option with application of reduced intensity conditioning regimens and novel agents incorporated into pre-transplant induction treatment and post-transplant consolidation. Certain concern regarding treatment-related adverse events can be overcome by adequate prophylaxis, conscientious follow-up, timely dose-reduction, and application of reduced-intensity MPT and MPV in patients aged over 75 years. The last therapy of choice should be individually tailored according to the clinical profile of the patient and expected toxic effects of planned treatment.

Keywords: multiple myeloma; thalidomide; lenalidomide; bortezomib; autologous stem cell transplantation