

# Савремена дијагностика и прогностички фактори код болесника с мултиплим мијеломом

Предраг Ђурђевић<sup>1,2</sup>, Небојша Анђелковић<sup>1,2</sup>, Јелена Била<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Центар за хематологију, Интерна клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

<sup>3</sup>Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Проналажење најсврсиходнијих дијагностичких критеријума и прогностичких показатеља болести један је од најтежих подухвата у разумевању било којег обољења, чиме се утире пут успешнијем лечењу и дужем преживљавању болесника. Откриће и примена нових дијагностичких процедура, као што су одређивање лаких ланаца у серуму, нуклеарна магнетна резонанција, позитронска емисиона томографија, конвенционална цитогенетика и флуоресцентна хибридизација *in situ* (енгл. *fluorescent in situ hybridization – FISH*), омогућили су прецизније дефинисање појединих клиничких ентитета, јаснију процену раширености болести и прогнозу болесника с мијеломом. Међународни систем градирања (енгл. *Internacionalni Staging Sistem – ISS*) и систем по Дјурију и Салмону (*Durie-Salmon PLUS system*) представљају стандарде у одређивању клиничког стадијума болести. Примена *ISS* и откривање цитогенетских поремећаја применом конвенционалних метода цитогенетике и *FISH* омогућили су одређивање прогностичког профила болесника с мијеломом, што значајно утиче и на избор терапијског алгорита. Примена нових терапијских модалитета допринела је значајном повећању постигнутих комплетних ремисија, што је условило и дефинисање прецизнијих критеријума терапијског одговора. Чврста комплетна ремисија и веома добра парцијална ремисија нове су категорије дефинисане међународним једнообразним критеријумима терапијског одговора.

**Кључне речи:** мултипли мијелом; дијагноза; клинички стадијум; прогностички фактори; терапијски одговор

## УВОД

Мијелом је малигна лимфопрлиферативна болест коју одликује неконтролисано локално (солитарни мијелом) или дифузно (мултипли мијелом – ММ) бујање патолошки измењених плазмочита, и то, пре свега, у коштаном сржи, где узрокују настанак типичних остеолитичких промена у коштаном систему, а ретко прелазе и у периферну крв, доприносећи настанку леукемијског облика болести. Неопластични плазмочити стварају и луче у крвну плазму повећане количине моноклонског протеина (М-протеин), који представља читаве молекуле имуноглобулина или само поједине њихове делове (лаки и тешки ланци). Према учесталости, мијелом чини 1% свих малигних болести и истовремено 10-15% хематолошких малигних болести [1], уз најчешће појављивање после 60. године (око 15% болесника млађе је од 60 година).

Узрок настанка мијелома још није познат. Могући фактори ризика за развој мијелома су јонизујуће зрачење и излагање азбесту, бензену, пестицидима и органским бојама на радном месту, мада се наводе и неки лекови [1]. На који начин ови фактори узрокују малигну трансформацију још није потпуно јасно. Сматра се да, као и у патогенези других лимфопрлиферативних болести

[2-6], ови агенси изазивају интензиван оксидативни стрес, поремећаје стварања цитокина и бројне хромозомске аберације, чиме се мења експресија протоонкогена и тумор-супресорских гена, а тиме и инхибира апоптоза. На тај начин подстичу се пролиферација и имортализација малигних плазмочита, који бујајући у коштаном сржи и лучећи М-протеин, доприносе настанку најчешћих симптома и знакова болести, као што су бол у костима, инсуфицијенција бубрега, анемија, хиперкалцемија, учестале инфекције, хипервискозни синдром и др. Сходно томе, постављање дијагнозе болести заснива се на клиничким, биохемијским, патохистолошким и радиолошким показатељима болести. Трагање и проналажење најсврсиходнијих дијагностичких критеријума, као и прогностичких показатеља болести, један је од најтежих подухвата у разумевању било којег обољења, чиме се утире пут успешнијем лечењу болесника и њиховом дужем преживљавању.

## ДИЈАГНОСТИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ

Уколико се сумња на мијелом, потребно је обавити низ дијагностичких поступака (Табела 1). Веома је важно квалитативно и квантитативно одређивање М-проте-

## Correspondence to:

Predrag ĐURĐEVIĆ  
Centar za hematologiju  
Interna Klinika  
Klinički centar Krugujevac  
Zmaj Jovina 30, 34000 Krugujevac  
Srbija  
pdjurdjevic@sbb.rs

**Табела 1.** Иницијалне дијагностичке процедуре  
**Table 1.** Recommended diagnostic procedures

Дијагностичке процедуре Diagnostic procedures
Анамнеза и физикални преглед History and physical examination
Крвна слика, леукоцитна формула и периферни размаз Complete blood count and differential, peripheral blood smear
Рутинске биохемијске анализе крви (укупни протени, албумини, креатинин, калцијум, лактат-дехидрогеназа) Routine biochemistry screening (total proteins, albumin, calcium, creatinine and lactate dehydrogenase)
Електрофореза протеина серума, имунофиксација Serum protein electrophoresis, immunofixation
Електрофореза 24-часовног урина са имунофиксацијом Electrophoresis of 24-hour urine collection with immunofixation
Квантитативно одређивање имуноглобулина Quantification of serum immunoglobulins
Пункција, односно биопсија коштане сржи ради одређивања степена инфилтрације Bone marrow aspirate and/or biopsy to assess infiltration level
Стандардни рендгенски снимак целог скелета (сцинтиграфија НИЈЕ метода избора у мијелому) Radiological complete skeletal bone survey (scintigraphy IS NOT RECOMMENDED method in myeloma)
β2-микроглобулин и С-реактивни протеин Serum β2-microglobulin and C-reactive protein
Конвенционална цитогенетика и флуоресцентна хибридизација <i>in situ</i> (FISH) Conventional cytogenetics and fluorescent <i>in situ</i> hybridization (FISH)

ина, што је можда најважнији дијагностички критеријум за мијелом. Најчешће примењивана метода за откривање М-протеина је електрофореза протеина серума, односно урина. Показало се, међутим, да ова метода није осетљива у случају малих концентрација М-протеина, хипогамаглобулинемије, као и мултимеричног или агрегираног М-протеина (нарочито IgA типа) [7]. Стога се као тзв. златни стандард за одређивање М-протеина препоручује метода имунофиксације. Она се примењује за установљивање клоналитета (типа) М-протеина, а посебно је корисна за препознавање и разликовање биклонских и триклонских гамапатија [7, 8, 9]. Још осетљивији тест је квантитативно одређивање слободних лаких ланаца у серуму. Ова дијагностичка процедура је изузетно важна код болесника код којих методом имунофиксације није откривен М-протеин у серуму, односно урину (методом имунофиксације откривају се серумски лаки ланци тек када је њихова концентрација десет пута већа од нормалне). То се односи на болеснике са несекреторним или олигосекреторним мијеломом, као и мијеломом лаких ланаца [10]. Ова метода је такође веома користан показатељ ризика напредовања моноклонске гамапатије непознатог значаја (енгл. *monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS*), солитарног или индолентног мијелома у ММ, као и за праћење ефекта примене терапије. Одређивање слободних лаких ланаца у урину има мању дијагностичку важност, јер се слободни лаки ланци откривају тек када величина гломеруларне филтрације превазиђе њихову тубуларну ресорпцију, па се често и не препоручује [7].

Инфилтрација коштане сржи клоном малигну плазмозита одређује се аспирацијом, односно биопсијом

коштане сржи. Процент клонских плазмозита у коштаном сржи је важан дијагностички критеријум у разликовању *MGUS* од индолентног мијелома и ММ. За дијагнозу болести није важно да ли је реч о дифузног или нодуларног типу инфилтрације коштане сржи, док морфолошке особине плазмозита, као што је плазмабластни тип, указује на агресивност болести [10]. Поред одређивања процента плазмозита у коштаном сржи, важно је одредити и њихову клоналност. То се најчешће постиже одређивањем цитоплазматских лаких ланаца применом имунохистохемијских метода или проточном цитометријом [10]. На тај начин се разликује реактивна плазмозитна инфилтрација од клонске, као и минимална резидуална болест заостала после примењене терапије.

Конвенционална радиографија скелета је и даље тзв. златни стандард у дијагностиковању мијелома [9, 11]. Применом ове методе утврђује се захваћеност костију ако је више од 30% трабекуларне кости изгубљено, што се доказује код око 80% болесника с мијеломом [12]. Конвенционална радиографија нема велику сензитивност у откривању коштаных лезија. Ипак, с технолошким развојем почеле су да се примењују и друге имиџинг методе, као што су компјутеризована томографија (CT), нуклеарна магнетна резонанција (NMR) и позитронска емисиона томографија (PET), које показују већу осетљивост него конвенционална радиографија [11]. NMR се примењује код болесника код којих конвенционалном радиографијом нису уочене коштане лезије, код процене инфилтрације кичменог канала, доказане остеопеније, те код болесника с индолентним мијеломом, где резултат корелира с ризиком трансформације у ММ [9]. Метода PET је веома корисна у разликовању одређених клиничких ентитета праћених пролиферацијом плазмозита (*MGUS*, екстрамедуларни мијелом), а представља и најважнију имиџинг методу у новим класификационим системима [13, 14].

У иницијалне дијагностичке процедуре убраја се и конвенционална цитогенетика. Нажалост, због малог пролиферативног индекса малигну плазмозита, применом ове методе кариотипске поремећености (делеције, транслокације, анеуплоидија и др.) откривају се код највише 30% болесника [15]. Болесници с овим детектованим цитогенетским поремећајима имају лошу прогнозу [15]. Много осетљивија метода је флуоресцентна хибридизација *in situ* (енгл. *fluorescent in situ hybridization – FISH*), којом се скоро код свих болесника оболелих од мијелома дијагностикују хромозомски поремећаји [15, 16].

## ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ

Малигну болести плазмозита су веома хетерогена група обољења, па је било неопходно дефинисати јасне дијагностичке критеријуме за сваки ентитет. Скоро истоветне критеријуме за дијагнозу *MGUS*, солитарног плазмозитома, ММ, Валденстремове (*Waldenström*) макроглобулинемије, асимптоматског (индолентног)

MM, системске амилоидозе и синдрома *POEMS* објавили су Међународна радна група за мијелом (*International Myeloma Working Group – IMWG*) и експерти Клинике „Мејо“ (*Mayo Clinic*) [17, 18].

За постављање дијагнозе MM неопходно је постојање сва три дијагностичка критеријума која су наведена у табели 2. Наиме, MM је активна, симптоматска болест која захтева примену терапије. Акроним *CRAB* дефинише најчешће дисфункције органа које

**Табела 2.** Дијагностички критеријуми за мултипли мијелом (MM): неопходно постојање сва три критеријума

**Table 2.** Multiple myeloma (MM) diagnostic criteria: all three required

Критеријум Criterium	Симптоматски MM Symptomatic MM
1	Најмање 10% моноклонских плазмоцита у коштаног сржи, односно плазмоцитом доказан биопсијом захваћеног ткива Monoclonal plasma cells in the bone marrow $\geq 10\%$ and/or presence of biopsy-proved plasmocytoma
2	M-протеин у серуму, односно урину* Monoclonal protein present in serum and/or urine*
3	Знаци органске дисфункције узроковане MM (један или више): [C] хиперкалцемија ( $>2,65$ mmol/l) [R] инсуфицијенција бубрега (креатинин у серуму: $>2$ mg/dl или 177 mmol/l) [A] анемија (хемоглобин: $<100$ g/l или његово смањење за најмање 2 g/l у односу на нормалне вредности) [B] остеолитичке лезије коштаног система или остеопороза  MM-related organ dysfunction ( $\geq 1$ ): [C] calcium elevation in blood ( $>2.65$ mmol/l) [R] renal insufficiency (serum creatinine: $>177$ mmol/l) [A] anaemia (haemoglobin: $<100$ g/l or decrease of haemoglobin for at least 2 g/l in comparison to normal values) [B] lytic bone lesions or osteoporosis

\* Детектабилни M-протеин је дефинисан ако је  $\geq 10$  g/l у серуму, односно  $\geq 200$  mg/24 h у урину

\* Detectable M-protein is defined as:  $\geq 10$  g/l in serum and/or  $\geq 200$  mg/24 h in urine

**Табела 3.** Дијагностички критеријуми за *MGUS*: неопходно постојање сва три критеријума

**Table 3.** MGUS diagnostic criteria: all three required

Критеријум Criterium	<i>MGUS</i>
1	Највише 10% моноклонских плазмоцита у коштаног сржи Monoclonal plasma cells in bone marrow $<10\%$
2	Ниска концентрација M-протеина у серуму, односно урину* Serum and/or urine monoclonal low protein level*
3	Нормална концентрација калцијума и креатинина у серуму и хемоглобина Normal serum calcium, haemoglobin level and serum creatinine  Изостанак лезија коштаног система доказан применом радиолошких метода, укључујући и <i>FDG/PET</i> скен No bone lesions on full skeletal X-ray and/or other imaging procedures  Нема клиничких и лабораторијских знакова амилоидозе, ни болести депозита лаких ланаца No clinical or laboratory features of amyloidosis or light-chain deposit disease

\* Ниска концентрација је: концентрација *IgG* у серуму  $<30$  g/l; концентрација *IgA* у серуму  $<20$  g/l; концентрација моноклонских капа или ламбда ланаца у урину  $<10$  g/24 h

\* Low concentration is defined as: serum *IgG*  $<30$  g/l; serum *IgA*  $<20$  g/l; urine monoclonal kappa or lambda  $<10$  g/24 h

прате MM (хиперкалцемија, инсуфицијенција бубрега, анемија, остеолитичке или остеопеничке лезије коштаног система), али могу бити заступљени и други симптоми узроковани болешћу (нпр. хипервискозни синдром понављане бактеријске инфекције). Ако није могуће открити M-протеин (несекреторни MM), онда је неопходан дијагностички критеријум који говори о постојању више од 30% моноклонских плазмоцита у коштаног сржи или плазмоцитом доказан биопсијом захваћеног ткива (болесници код којих је биопсијом доказан солитарни плазмоцитом и који у коштаног сржи имају најмање 30% моноклонских плазмоцита). У складу с овако дефинисаним критеријумима и према раније дефинисаној класификацији Дјурија (*Durie*) и Салмона (*Salmon*) [19], болесници који болују од MM могли би се груписати у стадијуме *IB*, *II* и *IIIА* или *IIIВ*.

Термин *MGUS* уведен је још 1978. године, а дефинисан је као постојање M-протеина у серуму, односно урину без критеријума за постојање MM, системске амилоидозе или других малигну болести плазмоцита. Препоруке *IMWG* за дијагнозу *MGUS* се не разликују битно од првобитних дијагностичких критеријума (Табела 3). Постоји још низ додатних дијагностичких тестова који потврђују дијагнозу *MGUS*, као што су мала вредност индекса умножавања плазмоцита ( $<0,2\%$ ) и негативно бојење моноклонским антителом *Ki-67*.

Посебну категорију чине болесници који болују од индолентног или асимптоматског мијелома (енгл. *smoldering myeloma*). Према класификацији Дјурија и Салмона, ови болесници се налазе у *IA* стадијуму болести. Реч је о болесницима који немају симптоме, с малом туморском масом и код којих још не треба применити антинеопластично лечење (Табела 4).

Посебну категорију чине болесници са солитарним плазмоцитомом. *IMWG* је дефинисала дијагностичке критеријуме за овај ентитет (Табела 5). Реч је о болесницима који немају симптоме и знакове дисфункције органа, којима је откривено мање од 10% плазмоцита у коштаног сржи и који имају само једну солитарну лезију коштаног ткива чијом биопсијом је доказан плазмоцитом. Примена радиолошких дијагностичких процедура искључује захватање других делова скелетног система. У овој групи болесника необично важан параметар је проценат моноклонских плазмоцита у коштаног сржи, јер промена вредности овог параметра

**Табела 4.** Дијагностички критеријуми за индолентни или асимптоматски мијелом: неопходно постојање сва три критеријума

**Table 4.** Smoldering or indolent myeloma diagnostic criteria: all three required

Критеријум Criterium	Индолентни или асимптоматски мијелом Smoldering or indolent myeloma
1	Најмање 10% моноклонских плазмоцита у коштаног сржи Monoclonal plasma cells in bone marrow $\geq 10\%$ and/or tissue biopsy
2	M-протеин у серуму, односно урину Monoclonal protein present in serum and/or urine
3	Без симптома или знакова оштећења ткива или органа Absence of symptoms or signs of involvement of other tissues or organs

**Табела 5.** Дијагностички критеријуми за солитарни плазмоцитом: неопходно постојање сва три критеријума**Table 5.** Solitary plasmocytoma diagnostic criteria: all three required

Критеријум Criterium	Солитарни плазмоцитом Solitary plasmacytoma
1	Моноклонални плазмоцитом доказан биопсијом кости Biopsy-proved monoclonal plasmocytoma in a single site only
2	Изостанак коштаних лезија у другим локализацијама доказан применом радиолошких метода, укључујући и <i>FDG/PET</i> скен X-rays, MRI and/or <i>FDG/PET</i> imaging (if performed) must be negative outside primary site
3	Мање од 10% моноклонских плазмоцита у коштаној сржи Monoclonal plasma cells in bone marrow <10%
4	Ниска концентрација М-протеина у серуму, односно урину Low serum and/or urine M-protein
5	Без симптома или знакова оштећења ткива или органа No other myeloma-related organ dysfunction

мења и дијагнозу болести. Наиме, ако у коштаној сржи има између 10% и 30% моноклонских плазмоцита, у питању је индолентни или асимптоматски мијелом. Ако у коштаној сржи има најмање 30% моноклонских плазмоцита, онда су већ испуњени критеријуми ММ.

## КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМИ

Иако публикован пре више од тридесет година, класификациони систем Дјурија и Салмона је и даље најчешће примењиван систем за одређивање клиничког стадијума болести [20]. Клинички стадијум корелира

с величином туморске масе (Табела 6). Болесници су груписани у три стадијума (*I*, *II* и *III*) на основу вредности хемоглобина, калцемије, концентрације М-протеина у серуму, односно урину и броја остеолитичких лезија, док је поткласификација на стадијуме *A* и *B* извршена на основу концентрације креатинина у серуму.

Уколико се сумња на коштане лезије и негативне налазе конвенционалне радиографије, користе се савременије визуелизационе методе, као што су *NMR* и *FDG/PET*. На тај начин дефинисан је допуњени, прецизнији класификациони систем – *Durie-Salmon PLUS staging system* [9], који се заснива на утврђивању коштаних лезија применом *NMR*, односно *FDG/PET* и вредности концентрације креатинина у серуму (Табела 7).

Један од основних недостатака ових система је субјективност радиолога при процени броја коштаних лезија. У тежњи ка већој објективности, а будући заснован на провереним прогностичким параметрима, као што су концентрација албумина и  $\beta 2$ -микроглобулина у серуму, дизајниран је Међународни класификациони систем (енгл. *International Staging System – ISS*) [20]. *ISS* сврстава болеснике у три прогностички различите групе: с мијеломом ниског, умереног и високог ризика (Табела 8) [20]. Применом *ISS* скор дефинишу се болесници с лошом прогнозом и просечним преживљавањем од 29 месеци, као и болесници с преживљавањем дужим од пет година [20]. *ISS* ипак има одређене предности и недостатке. Предности *ISS* огледају се у чињеници да може да се примењује без обзира на старост болесника (старији или млађи од 65 година) и тип терапије (конвенционална хемиотерапија или високодозна хемиотерапија праћена трансплантацијом) [20]. Овај систем, међутим, није погодан за при-

**Табела 6.** Критеријуми према систему градирања Дјурија и Салмона**Table 6.** Durie-Salmon staging system criteria

Стадијум Stage	Туморска маса Tumour mass	Критеријуми Criteria	
<i>I</i>	Мала Low	Неопходно постојање свих критеријума All of the criteria	Хемоглобин >100 g/l Haemoglobin >100 g/l
			Калцијум <3 mmol/l Calcium <3.0 mmol/l
			Конвенционална радиографија скелета: без промене на костима или једна остеолитичка лезија X-ray: max one lytic bone lesion
			Концентрација М-протеина: IgG<50 g/l; IgA<30 g/l; лаки ланци у урину <4 g/24 h M-protein: IgG<50 g/l; IgA<30 g/l; urine light chain <4 g/24 h
<i>II</i>	Средња Intermediate	Неопходно постојање бар једног критеријума One or more of the criteria	Хемоглобин 85–100 g/l Haemoglobin 85–100 g/l
			Калцијум <3 mmol/l Calcium <3.0 mmol/l
			Концентрација М-протеина: IgG 50-70 g/l; IgA 30-50 g/l; лаки ланци у урину 4-12 g/24 h M-protein: IgG 50-70 g/l; IgA 30-50 g/l; urine light chain 4-12 g/24 h
			Хемоглобин <85 g/l Haemoglobin <85 g/l
<i>III</i>	Велика High	Неопходно постојање бар једног критеријума One or more of the criteria	Калцијум >3 mmol/l Calcium >3 mmol/l
			Конвенционална радиографија скелета: најмање три остеолитичке промене X-ray: at least three lytic bone lesions
			Концентрација М-протеина: IgG>70 g/l; IgA>50 g/l; лаки ланци у урину >12 g/24 h M-protein: IgG>70 g/l; IgA>50 g/l; urine light chain >12 g/24 h
			Хемоглобин <85 g/l Haemoglobin <85 g/l
Поткласификација Subclassification			<i>A</i> Креатинин у серуму <177 mmol/l (<2 mg/dl) Serum creatinine <177 mmol/l
			<i>B</i> Креатинин у серуму ≥177 mmol/l (≥2 mg/dl) Serum creatinine ≥177 mmol/l

**Табела 7.** Дјури–Салмон *PLUS* систем градирања**Table 7.** Durie–Salmon *PLUS* staging system

Стадијум <i>PLUS</i> Stage <i>PLUS</i>	Критеријуми <i>NMR</i> , односно <i>FDG/PET</i> <i>NMR</i> and/or <i>FDG/PET</i> criteria
<i>MGUS</i>	Све негативно All negative
Стадијум <i>IA</i> (индолентна болест) Stage <i>IA</i> (smoldering or indolent)	Плазмоцитом или ограничена болест Solitary plasmacytoma and/or limited disease on imaging
Стадијум <i>IB</i> мултиплог мијелома Multiple myeloma Stage <i>IB</i>	<5 фокалних лезија (блага пропација болести) <5 focal lesions (mild diffuse disease)
Стадијум <i>IIA/B</i> мултиплог мијелома Multiple myeloma Stage <i>II A/B</i>	5–20 фокалних лезија (умерена пропација болести) 5–20 focal lesions (moderate diffuse disease)
Стадијум <i>IIIA/B</i> мултиплог мијелома Multiple myeloma Stage <i>III A/B</i>	>20 фокалних лезија (распрострањена дифузна болест) >20 focal lesions (severe diffuse disease)
Поткласификација Subclassification	<i>A</i> Креатинин у серуму <177 <i>mmol/l</i> (<2 <i>mg/dl</i> ); без екстрамедуларне болести Serum creatinine <177 <i>mmol/L</i> ; no extramedullary disease
	<i>B</i> Креатинин у серуму ≥177 <i>mmol/l</i> (≥2 <i>mg/dl</i> ); екстрамедуларна болест Serum creatinine ≥177 <i>mmol/L</i> ; extramedullary disease

**Табела 8.** Међународни систем градирања (*ISS*)**Table 8.** International staging system (*ISS*)

Стадијум Stage	Ризик Risk	Критеријуми Criteria
<i>I</i>	Низак Low	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ и албумин $\geq 35 \text{ g/l}$ $\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ and albumin $\geq 3.5 \text{ mg/dL}$
<i>II</i>	Умерен Moderate	$\beta 2M > 3,5 \text{ mg/l}$ и албумин $< 35 \text{ g/l}$ или $\beta 2M 3,5\text{--}5,5 \text{ mg/l}$ $\beta 2M > 3.5 \text{ mg/L}$ and albumin $< 3.5 \text{ mg/dL}$ or $\beta 2M 3.5\text{--}5.5 \text{ mg/L}$
<i>III</i>	Висок High	$\beta 2M > 5,5 \text{ mg/l}$ $\beta 2M > 5.5 \text{ mg/L}$

мену код болесника са *MGUS* или индолентним мијеломом, није заснован на цитогенетским поремећајима, који су значајан прогностички фактор, и не дефинише групу болесника с веома лошом прогнозом [8].

## ПРОГНОСТИЧКИ ПРОФИЛ БОЛЕСНИКА С МУЛТИПЛИМ МИЈЕЛОМОМ

Иако су класификација по Дјурију и Салмону и *ISS* важни за прогнозу ММ, постоји још једна група прогностичких фактора који додатно одсликавају биологију саме болести и дефинишу прогностички профил сваког болесника. Старост преко 60 година, број тромбоцита мањи од  $130 \times 10^9/l$ , повишена вредност лактат-деhidрогеназе, инфилтрација централног нервног система и плазмабластна морфологија указују на агресивни ток болести. Поред тога, цитогенетски поремећаји су изузетно важан фактор ризика који често одређује и модалитет лечења. Хиподиплоидни кариотип и делеција хромозома 13 откривени методама конвенционалне цитогенетике јесу фактори лоше прогнозе. Како се применом конвенционалне цитогенетике цитогенетски поремећаји утврђују код свега трећине болесника, препоручује се примена *FISH*, којом се ненормалности откривају код више од 90% болесника са ММ. Транслокације *t(4;14)* и *t(14;16)* и делеција *17p* регистроване методом *FISH* јесу показатељи лоше прогнозе с просечном дужином преживљавања болесника од 25 месеци [21]. Анализом прогностичког значаја налаза конвенционалне цитогенетике и најчешћих цитогенетских поремећаја установљених применом *FISH* одређени су критеријуми Клинике „Мејо” за процену ризика [18], који дефинишу групу високоризичних и нискоризичних болесника са ММ (Табела 9). Транслокације *t(14;20)* и *t(8;14)* повезане су с лошом прогнозом, али због мале учесталости (2%) нису уврштене у стандардне критеријуме за процену ризика [22].

**Табела 9.** Стратификациони систем ризика према класификацији Клинике „Мејо”**Table 9.** Mayo risk-stratification system for multiple myeloma patients

Болесници Patients	Један од следећих налаза Presence of any of the following findings
Високоризични (25%) High risk (25%)	Делеција 13 – конвенционална цитогенетика Cytogenetic deletion 13q
	Хиподиплоидија – конвенционална цитогенетика Cytogenetic hypodiploidy
	<i>t(4;14)</i> – <i>FISH</i> FISH translocation 4;14
Нискоризични (75%) Standard risk (75%)	<i>t(14;16)</i> – <i>FISH</i> FISH translocation 14;16
	Делеција <i>17p</i> – <i>FISH</i> FISH deletion 17p
	Хипердиплоидија – конвенционална цитогенетика Cytogenetic hyperdiploidy
	<i>t(11;14)</i> – <i>FISH</i> FISH translocation 11;14
	<i>t(6;14)</i> – <i>FISH</i> FISH translocation 6;14

Имајући у виду прогностички значај и појединачну учесталост, дефинисан је и панел специфичних цитогенетских поремећаја утврђених конвенционалном цитогенетиком и методом *FISH* за оптимално дијагностиковање ММ [15, 22], који подразумева одређивање делеција *13q14* и *17p13*, као и транслокација *t(4;14)*, *t(11;14)*, *t(14;16)* и *t(6;14)*. Питање избора модалитета лечења заснованог искључиво на процени цитогенетског налаза остаје и даље отворено.

Имајући у виду прогностички значај и појединачну учесталост, дефинисан је и панел специфичних цитогенетских поремећаја утврђених конвенционалном цитогенетиком и методом *FISH* за оптимално дијагностиковање ММ [15, 22], који подразумева одређивање делеција *13q14* и *17p13*, као и транслокација *t(4;14)*, *t(11;14)*, *t(14;16)* и *t(6;14)*. Питање избора модалитета лечења заснованог искључиво на процени цитогенетског налаза остаје и даље отворено.

## ПРОЦЕНА ТЕРАПИЈСКОГ ОДГОВОРА

Откривање и увођење нових терапијских модалитета у лечење болесника са ММ наметнуло је потребу за репродукцибилним критеријумима процене терапијског

одговора. Поређење ефикасности различитих модалитета лечења, одређивање серумске концентрације лакних ланаца укључених у процену болесника с олигосекреторним или несекреторним мијеломом и потреба за одређивањем „дубине” комплетне ремисије допринели су дефинисању једнообразних критеријума про-

цене терапијског одговора *IMWG* [23]. На овај начин су направљене разлике између комплетне и тзв. чврсте комплетне ремисије као највиших стадијума постигнутог терапијског одговора. Нова категорија дефинисана овим критеријумима је и „веома добра парцијална ремисија” (енгл. *very good partial remission – VGPR*),

**Табела 10.** Једнообразни међународни критеријуми терапијског одговора на лечење од мултиплог мијелома  
**Table 10.** International Myeloma Working Group uniform response criteria for multiple myeloma

Терапијски одговор Treatment response	Критеријуми одговора Response criteria
Чврста комплетна ремисија (sCR) – CR PLUS Stringent complete response (sCR) – CR plus	Нормалан квантитативни однос слободних лакних ланаца у серуму Normal free light chains ratio Изостанак моноклонских плазмоцита у коштаном сржи доказан имунохистохемијом или имунофенотипизацијом Absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or immunofluorescence
Комплетна ремисија (CR) Complete response (CR)	Изостанак парапротеина у серуму, односно 24-часовном урину током шест недеља Negative immunofixation in serum and 24-hour urine over six weeks
	Мање од 5% плазмоцита у аспирату и биоптату коштане сржи ≤5% plasma cells in bone marrow
	Нормална вредност калцијума Normal levels of serum calcium
	Изостанак рендгенских знакова прогресије на скелету No radiographic bone progression Изостанак знакова тзв. екстрамедуларне болести No extramedullary disease
Врло добра парцијална ремисија (VGPR) Very good partial response (VGPR)	Искључиво имунофиксацијом доказан парапротеин, уз његов изостанак применом електрофорезе серума, ИЛИ Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis, OR Смањење нивоа парапротеина за најмање 90%, плус ниво парапротеина у 24-часовним урину испод 100 mg 90% or greater reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Парцијална ремисија (PR) Partial response (PR)	Одржавање током шест недеља нивоа парапротеина или слободних лакних ланаца у серуму редукованих за 50% Persistence of the serum levels of paraprotein or free light chains reduced for 50% during six weeks
	Одржавање током шест недеља нивоа парапротеина у 24-часовном урину редукованог за 90% (испод 200 mg/24 h) Persistence of the level of 24-h urine paraprotein reduced for 90% (below 200mg/24h) during six weeks
	50% редукција плазмодитне инфилтрације сржи код болесника са несекреторним мијеломом 50% reduction of bone marrow infiltration with plasma cells in patients with non-secretory myeloma
	Нормална вредност калцијума Normal levels of serum calcium
	Изостанак рендгенских знакова прогресије на скелету No radiography signs of progression of bone disease Смањење екстрамедуларне болести за најмање 50% ≥50% reduction in the size of extramedullary disease
Стабилна болест (SD) Stable disease (SD)	Осцилација парапротеина у серуму ±25% током три месеца Fluctuation in serum M/protein ±25% during 3 months Осцилација парапротеина у 24-часовном урину ±25% током три месеца Fluctuation in 24-h urinary M-protein serum paraprotein ±25% during 3 months Изостанак рендгенских знакова прогресије промена на скелету током три месеца No radiography signs of bone progression during 3 months
Прогресија болести – рецидив (PD): један од следећих критеријума потврђен у два узастопна налаза током четири недеље Progressive disease (PD): one or more of the following criteria confirmed in two consecutive findings during four weeks	Пораст нивоа парапротеина, односно слободних лакних ланаца у серуму за више од 25% (апсолутни пораст парапротеина мора бити најмање 0,5 g/100 ml, односно апсолутно повећање разлике између захваћених и незахваћених лакних ланаца мора бити веће од 10 mg/dl) ≥25% increase in serum paraprotein and/or free light chains from baseline (absolute increase of paraprotein must be ≥ 0.5 g/100 ml, and/or absolute increase of difference between involved and uninvolved free light chains levels must be > 10 mg/dl)
	Пораст нивоа парапротеина у урину за више од 25% (апсолутно повећање мора бити најмање 200 mg/24 h) Increase of urine paraprotein ≥ 25% (absolute increase must be ≥200 mg per 24 h)
	Пораст инфилтрације коштане сржи патолошким плазмоцитима за најмање 10% Increase in plasma cell infiltration of the bone marrow for ≥10%
	Хиперкалцемија (>2,65 mmol/l) Hypercalcemia (>2,65 mmol/l)
	Појава нових промена на скелету или повећање величине иницијалних промена за најмање 50% Appearance of a new bone lesions or increase of the size of existing lesions for at least 50% Код болесника са несекреторним мијеломом: повећање броја и величине коштаных промена; хиперкалцемија; повећање плазмодитне инфилтрације коштане сржи, односно повећање нивоа β2-микроглобулина за најмање 50% у односу на почетну вредност In patients with non-secretory myeloma: increase in number and size of bone lesions; hypercalcemia; increase in plasma cell infiltration of bone marrow; an/or increase in β2 microglobulin ≥50% in comparison to the initial value

**Табела 11.** Допунски критеријуми терапијског одговора за посебне степене обољења  
**Table 11.** International Myeloma Working Group additional response criteria for specific disease stages

Допунски критеријуми терапијског одговора Additional response criteria	Дефиниција Definition
Релапсирајући мијелом Relapsed myeloma	Болесници претходно лечени најмање једном терапијском линијом At least one prior regimen and not meeting criteria for relapsed and refractory myeloma
Релапсирајући и рефрактерни мијелом Relapsed and refractory myeloma	Прогресија болести током тзв. терапије спасавања или у првих 60 дана након последње терапијске линије Relapse of disease while on salvage therapy or progression within 60 days of most recent therapy
Минимални одговор код болесника с релапсирајућим, односно рефрактерним мијеломом Minor response in patients with relapsed and refractory myeloma	Смањење М-протеина у серуму за 25-49% 25-49% reduction of serum M-protein
	Смањење нивоа парапротеина у 24-часовном урину за 50-89% уз перзистирање 24-часовне протеинурије изнад 200 mg Reduction in 24 h urine M-protein by 50-89% which still exceeds 200 mg per 24 h
	Смањење величине екстрамедуларног инфилтрата за 25-49% 25-49% reduction in the size of soft tissue plasmocytomas
	Изостанак рендгенских знакова прогресије на скелету No increase in size or number of lytic bone lesions
Прогресија индолентног у активни мултипли мијелом: најмање један од следећих критеријума Progression to active myeloma in patients with smoldering myeloma: one or more of the following	Појава нових мекоткивних инфилтрата или коштаних лезија Development of new soft tissue plasmocytomas or bone lesions
	Хиперкалцемија (>2,65 mmol/l) Hypercalcaemia (>2.65 mmol/l)
	Смањење нивоа хемоглобина најмање 2 g/100 ml Decrease in hemoglobin of $\geq 2$ g/100 ml
	Повећање нивоа креатинина у серуму изнад 177 mmol/l Serum creatinine level $\geq 177$ mmol/l

која представља терапијски одговор бољи од парцијалне ремисије, али још недовољно добар за постизање потпуне ремисије [23]. У ову категорију се сврставају болесници код којих се имунофиксацијом једва открива М-протеин у серуму, односно урину [8]. Значај ове категорије терапијског одговора огледа се и у чињеници да болесници који су после прве аутологне трансплантације матичних ћелија хематопоезе достигли VGPR немају никакву корист од секундарне (тандем) трансплантације [8].

Иако су промене концентрације М-протеина најважнији параметар за процену одговора болесника на лечење, увођење испитивања концентрације лакских ланаца у серуму, као новог критеријума, омогућило је процену терапијског одговора и учествовање у клиничким студијама особа оболелих од несекреторног или олигосекреторног мијелома [23]. Критеријуми терапијског одговора дефинисани IMWG приказани су у табели 10.

Дефинисани су и допунски критеријуми за категорије релапсирајућег, релапсирајућег и рефрактерног мијелома, као и минимални одговор код болесника с релапсирајућим, односно рефрактерним мијеломом (Табела 11) [24]. Ови допунски критеријуми дефинишу и развој индолентног ММ у активни облик ММ [24].

Правилна процена терапијског одговора има огроман прогностички значај. У ери нових модалитета лечења постигнути терапијски одговор треба да буде смерница за даље лечење болесника [25].

## ЗАКЉУЧАК

Циљ савременог лечења је постизање комплетне ремисије. Дужина повољног терапијског одговора утиче на ток болести и даље лечење болесника. Код оболелих код којих је ремисија трајала дуже од три године (касни рецидив) лечење треба наставити реиндукцијом иницијалном терапијом или применом нових терапијских модалитета, уз евентуални наставак лечења високодозном хемиотерапијом и аутологном трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе. Ако је ремисија трајала дуже од једне, а краће од три године, у лечењу треба применити нове модалитете, укључујући и високодозну хемиотерапију. Код болесника с раним рецидивом (ремисија краћа од једне године), који представљају високоризичну групу оболелих, треба приступити интензивирању лечења.

## ЛИТЕРАТУРА

- Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorder. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 2005. p.1501-35.
- Zelen I, Djurdjevic P, Popovic S, Stojanovic M, Jakovljevic V, Radivojevic S, et al. Antioxidant enzymes activities and plasma levels of oxidative stress markers in B-chronic lymphocytuleukemia patients. J BUON. 2011; 10(8):157-65.
- Djurdjevic P, Zelen I, Ristic P, Baskic D, Popovic S, Arsenijevic N. Role of decreased production of interleukin-10 and interferon gamma in spontaneous apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia lymphocytes in vitro. Arch Med Res. 2009; 40:357-63.
- Djurdjevic P, Zelen I, Ristic P, Jovanovic I, Jakovljevic V, Baskic D, et al. Oxidative stress accelerate spontaneous apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia lymphocytes. J BUON. 2009; 14(2):281-7.
- Baskić D, Aćimović Lj, Đurđević P, Đukić A, Arsenijević N. Apoptoza, programirana ćelijska smrt. Medicus. 2002; 3(2):22-5.
- Djurdjevic P, Zelen I, Ristic P, Jovanovic I, Jakovljevic V, Baskic D, et al. Oxidative stress markers in chronic lymphocytic leukemia. Medicus. 2006; 7(2):52-6.

7. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2009; 147:22-42.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23(1):3-9.
9. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematology.* 2003; 4:379-98.
10. Munshi NC. Investigative tools for diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:298-305.
11. Roodman GD. Skeletal imaging and management of bone disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:313-9.
12. Collins CD. Multiple myeloma. In: Husband, Redsnick, editors. *Imaging in Oncology.* Vol 2. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2004. p.875-89.
13. Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med.* 2002; 43:1457-63.
14. Baur A, Stabler A, Nagel D, Lamerz R, Barti R, Hiller E, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon. *Cancer.* 2002; 95:1334-45.
15. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Leif Bergsagel P, 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(3):323-41.
16. Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol.* 1996; 94:217-27.
17. The International Myeloma Working Group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003; 121:749-57.
18. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc.* 2005; 80:1371-82.
19. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36:842-54.
20. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3412-20.
21. Fonseca R, Barlogie E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biological implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood.* 2003; 101:4569-75.
22. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia.* 2007; 21:529-34.
23. Durie MB, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20:1467-73.
24. Anderson CK, Kyle AR, Rajkumar VS, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia.* 2008; 22:231-9.
25. San Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16):2761-6.

## Updated Criteria for Diagnosis and Risk Stratification in Patients with Multiple Myeloma

Predrag Djurdjević<sup>1,2</sup>, Nebojša Andjelković<sup>1,2</sup>, Jelena Bila<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Center of Haematology, Clinic of Internal Medicine, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

<sup>3</sup>Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Search and disclosure of most adequate diagnostic criteria and prognostic indicators of disease represents one of the most difficult tasks in the understanding of any disease, which creates the way toward a more successful treatment and longer survival. The recent advances in research techniques that have helped refine the diagnostic work up and prognosis of myeloma include serum-free light chains, especially in oligosecretory myeloma, magnetic resonance and positron emission tomography in the diagnosis of bone diseases, cytogenetics and fluorescent in situ hybridization (FISH) technique to determine prognosis. The International Staging System and Durie/Salmon PLUS system are the current standards for staging myeloma. Newer risk stratification protocols are based on international staging system and chromosomal changes detected by conventional

cytogenetics and FISH. These improved predictive risk stratification models have enabled the determination of prognosis in patients with myeloma which has a considerable influence on the choice of therapeutic algorithm. Novel therapies enable a significant increase in achieving complete remission in a significant number of patients which also results in the definition of more precise criteria regarding the response to therapy. A firm and complete remission with a very good partial remission represent new categories defined by the international uniform criteria of response to therapy. This paper provides the current criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of myeloma.

**Keywords:** multiple myeloma; diagnosis; clinical staging; prognostic factors; response to therapy