

**Pregledni članak**

**ACTA FAC.MED.NAISS. 2002; 19 (2), 81-87**

Nenad N. Govedarović

Klinika za hematologiju i alergologiju,

Klinički centar u Nišu

# **AKTUELNA TERAPIJA MULTIPNOG MIJELOMA (Prikaz dijagnostičkih i terapijskih procedura)**

## **UVOD**

Multipni mijelom (MM) je neoplazma koja nastaje zbog nekontrolisane ekspanzije plazma ćelija poreklom iz jednog klona. Kliničke manifestacije oboljenja izraz su progresivnog bujanja ovih ćelija u kostnoj srži, ekscesivne produkcije monoklalnog imunoglobulina i oslabljene normalne hematopoeze. U radu su prikazani važeći kriterijumi za dijagnozu MM kao i pojedinih njegovih varijanti, a u nastavku je dat program lečenja MM koji u svojoj osnovi sadrži smernice za lečenje ove bolesti prezentovane u novijoj literaturi kao i one predložene na VIII Internacionalnom Myeloma Workshop-u održanom u Stockholmu 1999. godine. Navedeno je i nekoliko aktuelnih staging sistema koji bolesnike sa MM opredeljuju u grupe različitog rizika, a shodno tome je i terapija podeljena na terapiju I izbora i druge vidove terapije.

Posebno pitanje odnosi se na grupu bolesnika sa MM koji predstavljaju kandidate za transplantaciju matične ćelije hematopoeze što podrazumeva usvajanje jedinstvenog stava klinike i saradnju sa referentnim centrima koji sprovode ovu proceduru.

## **KLINIČKI I LABORATORIJSKI TESTOVI POTREBNI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE MM:**

### *Minimalni Dg zahtev:*

- Anamneza
- Fizikalni pregled
- Kompletna krvna slika i razmaz periferne krvi
- Laboratorijske analize krvi (posebno: TPR, albumini, kreatinin, Ca, LDH)
- Punkcijakostnesrži, a po indikacijama i bi-opsija iste
- Radiogram skeleta (lobanje i kičme u dva pravca, kartice)
- Elektroforeza / imunoelektroforeza proteina seruma i urina

### *Za utvrđivanje prognoze bolesti:*

- Nivo serumskog beta-2mikroglobulina ((3 - 2MG)
- Labeling indeks plazma ćelija (PCLI)
- Nivo C-reaktivnog proteina (CRP)
- Citogenetske analize - imunološke analize (CD38, CD45, VLA5)

## **MINIMALNI KRITERIJUMI ZA DIJAGNOZU MM:**

*Simptomatski ("klasični") MM*

- Infiltracija kostne srži >10% plazma ćelija ili plazmocitom utvrđen biopsijom tkiva *plus jedan od sledećih kriterijuma*
- Monoklonalni protein u serumu (obično >3g/dl)
- Monoklonalni protein u urinu
- Litičke lezije skeleta

*Indolentni MM*

(kriterijumi kao za simptomatski sa sledećim ograničenjima):

- Odsutne ili ograničene lezije skeleta (<3 lezije), bez kompresivnih fraktura
- Paraproteini IgG<70g/l IgA<50g/l.
- Bez simptoma i odlika bolesti: hemoglobin >6.8mmol/l (100g/l), serumski Ca<sup>++</sup> normalan, se-rumski kreatinin <175 mol/l, odsustvo infekcije, Karnofskv >70%

*Smoldering -"tinjajući" SMM*

- (Kriterijumi kao za indolentni sa sledećim ograničenjima:)
- Bez dokazanih lezija skeleta
- Plazma ćelije u k. srži 10-30%

*Monoklonalna gamopatija neutvrđenog značaja (MGUS)*

- Nivo paraproteina IgG <35g/l, IgA <20 g/l, Bence-Jones <1 g/L
- <10% plazmocita u kostnoj srži
- Bez simptoma i koštanih lezija

*Solitarni plazmocitom (SP)*

- Dokaz pojedinačnog TU (punkcijom, biopsijom, radiološki)

*Tabela 1. Klinički staging sistem za MM (Durie et Salmon, 1975)*

stadijum	kriterijumi	br. mijelomskih ćelija
<b>I</b> (Svi kriterijumi moraju biti prisutni)	Hemoglobin >100g/l (HCT>0,32) Ca u serumu <3mmol/l Ro skeleta uredan ili solitarna lezija Niska vrednost M-komponente: a) IgA <30g/l b) IgG <50g/l c) Bence Jones proteinurija <4g/24h urinu	niska TU masa <0.6x10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>II</b>	(Ne uklapa ni u stadijum I ni u II)	intermedijarni tip 0.6-1.2 x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
<b>III</b> (Najmanje jedan mora biti prisutan)	Hemoglobin <85g/l (HCT< 0,25) Ca u serumu >3mmol/l Opsežne osteolitičke lezije >3 Visoka vrednost M-komponente: IgG > 70g/dl IgA > 50g/dl Bence Jones proteinurija >12g/24h urinu	velika TU masa >1.2x10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup>
Potklase: A = bez bubrežne insuficijencije, kreatinin <177 mol/l (2mg/dl) B = sa bubrežnom insuficijencijom, kreatinin >177mol/l (2mg/dl)		

- Odsustvo kriterijuma za sistemski MM

*Plazma-ćelijska leukemija (PCL)*

- nalaz >20% plazma ćelija u perifernoj krvi (ili >2x 10<sup>9</sup>/lplazmocita)

## STAGING SISTEM

1) Svi bolesnici sa MM se pri postavljanju dijagnoze klasifikuju u jedan od tri stadijuma kliničkog staging sistema.<sup>(1)</sup>

2) Za upotrebu se takođe predlaže (ako to tehničke mogućnosti dozvoljavaju) mnogo senzitiv-niji staging sistem po Greipp-u koji sadrži dva parametra: beta2-rnikroglobulin ((32MG) i labeling indeks plazma ćelija (PCLI).<sup>(2)</sup>

Modifikovani staging sistem za MM po Greipp-u(1991)

I - Niski rizik	Oba parametra snižena
II - Intermedijarni	Jedan parametar povišen / drugi nizak
III - Visoki rizik	Oba parametra povišena

\*' Kao granične vrednosti se uzimaju: za (32MG =4ug/ml, za PCLI =0,4%

## TERAPIJA

### *Opšte smernice*

- Bolesnici sa MGUS, smoldering MM kao i bolesnici u CS IA kliničkom stadijumu (niskog rizika po Greipp-u) ne zahtevaju terapiju. Ovakvi bolesnici se prate na 2-3 meseca i reevaluiraju. Indikacija za terapiju se postavlja kad se pojave znaci progresije bolesti: porast vrednosti M-komponente u serumu/urinu, značajna anemija, hiperkalcijemija, bubrežna insuficijencija, pojava koštanih lezija, nalaz ekstramedularnog plazmocitoma.
- Bolesnici u CS II i naprednijem stadijumu bolesti primaju terapiju, bez obzira na prisustvo / odsustvo simptoma.
- Pre uključivanja citostatske terapije bolesnici se obavezno hidriraju sa najmanje 3 litra tečnosti (per os ili putem i.v. infuzije).

### *Inicijalna terapija*

#### MP-PROTOKOL

Kursevi melfalana/prednizona predstavljaju standardnu terapiju za novo-dijagnostikovane bolesnike sa simptomatskim MM. Melfalan se daje u dozi od 9mg/m<sup>2</sup> p.o. zajedno sa pronizonom 60mg/m<sup>2</sup>, u toku 4 uzastopnih dana. Mijelosupresija se očekuje krajem 2-3 nedelje, a ako ne dođe do pada broja granulocita i/ili trombocita potrebno je dozu melfalana povećati za 1-2 mg/m<sup>2</sup> u narednom ciklusu. Tretman se ponavlja na svakih 4-6 nedelja.<sup>(3)</sup>

#### CIKLOFOSFAMID

Cyclophosphamide (Endoxan), se primenjuje kao monoterapija bilo jednokratno 1000mg/m<sup>2</sup> i.v., bilo 250mg/m<sup>2</sup> p.o. u toku 4 dana, pri čemu se ciklusi ponavljaju na 3-4 nedelje. Efikasnost mu je jednaka Melfalanu, ali su moguće nuspojave u vidu hemoragijskog cistitisa, alopecije ili steriliteta.

#### KORTIKOSTEROIDI

Terapija Dekszonom u visokim dozama (20 mg/ m<sup>2</sup> /dn.) na dan 1., 9. i 17. pri čemu se ciklusi ponavljaju na 28 dana, pokazala se podjednako efikasnom kao i MP protokol za novodijagnostikovane bolesnike sa MM, dok je predstavljala terapiju izbora za bolesnike sa pancitopenijom.<sup>(4)</sup>

#### M2-PROTOKOL

Ovaj policitostatski protokol uključuje Melfalan, Ciklofosfamid, Karmustin, Vinkristin i Predni-zon. Iako studije ukazuju na veći postotak odgovora (78%), nema dokaza da kombinovana hemioterapija ima uticaj na ukupno preživljavanje postignuto pri-menom MP- protokola.

## VMCP/VBAP

SouthWest Oncology Group (SWOG) izvešta je da naizmenični ciklusi VMCP/VBAP (Vinkristin, Melfalan, Ciklofosfamid, Prednizon/ Vinkristin, BCNU, Adriamicin, Prednizon) dovode do veće stope objektivnih odgovora kao i duže preživljavanje u odnosu na MP protokol pri čemu medijana preživljavanja iznosi 30 meseci.<sup>(3)</sup>

## Terapija rezistentnog ili relapsirajućeg MM

Kada se registruje progresija bolesti tokom inicijalne terapije ili bolesnik ne reaguje na ponovljeni ciklus terapije prvog izbora potrebno je promeniti terapijski modalitet. Izbor terapije za bolesnika u relapsu MM zavisiće od dužine prethodne remisije: ako se relaps detektuje u momentu kada bolesnik ne prima terapiju (posebno ako remisija traje duže od 3 meseca), postoji verovatnoća od 50% da će bolesnik uspešno reagovati na prvobitno dat protokol (obično MP), ali je trajanje sledeće remisije obično kraće. Kao drugi modaliteti terapije mogući su:

## VAD-PROTOKOL

Doxorubicin (Adriamicin) 15mg i.v. u kontinuiranoj infuziji, Vincristin (Oncovin) 0.5mg/dn dat sa visokim dozama Dekametazona- 40mg p.o./dn, čine ovaj protokol koji se aplikuje u intervalima od 4-6 nedelja. Ovaj protokol je terapija izbora kod MM sa početnom bubrežnom insuficijencijom kao i MM refraktemog na terapiju MP protokolom.

VISOKE DOZE MELFALANA Izostanak značajnijeg napretka u lečenju MM doveo je do razvoja visoko agresivnih terapijskih režima; Melfalan u dozi od 140 mg /m<sup>2</sup> dat intravenski, dovodi do konipletne remisije kod 20-30% bolesnika. Kad ovu terapiju prati autologna transplantacija matične ćelije, moguće je primeniti i jaču HDT (200 mg/ m<sup>2</sup>).<sup>(5)</sup>

## TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE (TMČH)

*Autologna* TMČH koristi stem ćeliju bilo iz kostne srži ili periferne krvi samog bolesnika sa MM i predstavlja proceduru koja sa sobom nosi mali rizik od mortaliteta u vezi sa transplantacijom. Ipak, relapsi su mnogo češći u slučaju autologne transplantacije zbog neizbežnog prisustva rezidualnih mijelomskih ćelija u graftu. Izvesne studije ukazuju da terapija visokim dozama (Melphalan, 200/m<sup>2</sup>) praćena autolognom TMCH predstavlja metodu izbora za bolesnike do 70 god. sa primarnim rezistentnim MM ili relapsom senzitivnog MM dovodeći do petogodišnjeg preživljavanja kod 75% bolesnika.<sup>(3)</sup>

*Alogena* TMČH koristi stem ćeliju poreklom od davaoca sa srodnim genotipom HLA sistema. HDT koju sledi alogena transplantacija treba razmotriti kod mlađih bolesnika koji imaju podudarnog davaoca. Svega 30% bolesnika žive duže od pet godina. Ona predstavlja metodu lečenja koja sa sobom nosi neprihvatljivo visoki rizik od mortaliteta (40-50%) u vezi sa transplantacijom.<sup>(4)</sup>

## RADIOTERAPIJA

Zračna terapija predstavlja metodu izbora u lečenju solitarnog plazmocitoma, kod postojanja pojedinačnih bolnih lezija koje ne reaguju na hemi-oterapiju ili u prevenciji kompresije kičmene moždine. Za pojedinačne lezije se obično ide single-shot terapijom od 8 Gy, dok za bolesnike sa disemi-novanim skeletnim ili paraspinalnim lezijama treba ići frakcionisano, u periodu od tri nedelje sve do kumulativne doze od 30 Gy.

Totalno ozračivanje celog tela (TBI) zajedno sa hemioterapijom služi kao kondicioni režim u pre-transplantacionoj pripremi bolesnika sa MM.<sup>(5)</sup>

## Terapija održavanja

Nakon uspešne inicijalne terapije bolesnik sa MM ulazi u "plato" fazu bolesti tokom koje se tumorska ćelija nalazi u stanju mirovanja. Vreme postizanja plato faze i dužina njenog trajanja određuje ukupno vreme preživljavanja. Conditio sine qua non za plato fazu su: nizak labeling indeks i niske vrednosti markera ćelijske proliferacije kao što su se-rumska timidin kinaza ili serumski receptori za

interleukin-6 (IL-6).

Brojni terapijski protokoli korišćeni su za produžavanje plato faze; terapija održavanja uz MP-protokol utiče na produženje trajanja inicijalne remisije, ali ne utiče na ukupno preživljavanje. Neke studije pokazale su vrednost interferona-alfa kao terapije održavanja sa prosečnim produženjem perioda remisije za 5-12 meseci u odnosu na one bolesnike sa MM koji ga nisu primali.<sup>(2)</sup>

#### INTERFERON - alfa (INF-cc)

Mehanizam dejstva INF-oc u mijelomu nije u potpunosti jasan; Jedna hipoteza je u tome da ima direktno dejstvo na redukciju tumorske mase izazivajući apoptozu ćelija. Alternativno ovome, INF može dejstvovati i indirektno stimulacijom imunog sistema ili inhibicijom stvaranja novih krvnih sudova.<sup>(1)</sup> Prava vrednost interferona u terapiji MM ostaje kontroverzna; Tako je poznato da INF-alfa dovodi do odgovora kod 15% prethodno nelečenih bolesnika sa MM<sup>(5)</sup>. Ovaj postotak je još veći ako se INF administrira sa postojećim citostatskim protokolima. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) je sproveda multicentričnu studiju gde je procenjivana vrednost INF dat uz protokol VBMCP. Iako je ova studija pokazala višu stopu "kompletne remisije" VBMCP+INF u odnosu na VBMCP (17% vs. 10%), nije bilo razlike u ukupnom odgovoru i preživljavanju u odnosu na standardne terapijske režime.<sup>(4)</sup> Jedna druga studija takođe je dokazala preimućstvo INF u postizanju terapijskog odgovora, periodu bez relapsa, dok na dužinu ukupnog preživljavanja nije uticao u odnosu na standardnu terapiju bilo u indukciji remisije, bilo u terapiji održavanja. Kako terapija INF-cc takođe narušava bolesnikov kvalitet života (mijelosupresija, sindrom sličan gripu, kongestivna srčana insuficijencija), vrednost kliničkog boljitka u smislu produžavanja faze remisije ostaje otvoreno pitanje.<sup>(5)</sup>

#### *Noviji vidovi terapije MM*

#### ARSEN TRIOKSID (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

Studije na kulturama mijelomskih ćelija *in vi-tro* kao i *in vivo* pokazale su da jedinjenja arsena (i.v.inf. u kontinuitetu, do 60 dana) inhibiše proliferaciju i dovodi do apoptoze ovih ćelija. Novija ispitivanja pokazala su da je ovaj agens moćan inhibitor neoangiogeneze što ukazuje na njegovo potencijalno mesto u lečenju rezistentnog MM.

#### BIFOSFONATI

U ovu grupu spada etidronat, klodronat, pa-mindronat, ibandronat i zoledronat.

Uopšteno, bifosfonati su grupa agenasa koji inhibira dejstvo osteoklasta te na taj način spreča vaju resorpciju kostiju i hiperkalciemiju. Ipak, u novije vreme pokazalo se da neki bifosfonati (pamin-dronat, zoledronat) imaju i specifično antitumorsko dejstvo na taj način što smanjuju produkciju IL-6 od strane stromalnih ćelija kostne srži za koji se zna daje glavni faktor rasta za mijelomske ćelije, dok je s druge strane, dokazano da *in vitro* ovi agensi mogu indukovati apoptozu mijelomskih ćelija. Najčešće primenjivan bifosfonat je pamindronat (Aredia<sup>1</sup>) u dozi od 15-60mg u i.v. infuziji u 4-6 nedeljnim intervalima, ili klodronat (Bonafos<sup>1</sup>) p.o. 400mg/6h u toku više meseci, do postizanja normokalciemije.<sup>(2)</sup>

#### MONOKLONSKA ANTITELA

Podaci iz studija dobijenih *in vitro* ukazuju da anti-CD20 monoklonalno antitelo (Rituximab<sup>r</sup>, Mabthera<sup>r</sup>) vezivanjem za CD20 receptor na mijelomskim ćelijama može inhibirati proliferaciju i izazvati apoptozu ovih ćelija a time i redukciju tumora. Nedostatak je u tome da samo 20% bolesnika sa MM eksprimiraju na svojim ćelijama CD20, tako daje terapijska upotrebljivost ovog agenasa još uvek predmet ispitivanja.<sup>(2)</sup>

ANTIANGIOGENETSKA TERAPIJA Talidomid (Thalidomide) i njemu sličan Pirfenidon (Pirfenidone) inhibiraju pojedine faktore rasta (TNF-alfa i Faktor rasta vaskularnog endotela) koji učestvuju u neoangiogenezi, procesu bitnom za širenje tumora, te tako ispoljavaju svoje antitumorsko dejstvo. Početna doza iznosi 200 mg p.o. dnevno, a zatim se doza povećava za 200 mg svake dve nedelje sve do maksimalne doze od 800mg dnevno.<sup>(5)</sup>

## DEFINICIJA KLINIČKOG ODGOVORA

CR = kompletna remisija

- 75% redukcija koncentracije M-komponente u serumu (>90% u urinu)
- bez kriterijuma za dijagnozu u kostnoj srži

PR = parcijalna remisija

- regresija M-komponente u serumu >50% < 75%

OR = objektivni odgovor

- regresija >25% < 50%

NR = nema odgovora

- <25% regresije ili progresija bolesti

## TERAPIJA KOMPLIKACIJA U MM

### HIPERKALCIJEMIJA

Nastaje usled ekscesivne osteolize i uzrok je dehidraciji, dispeptičnim tegobama, konfuziji, op-stipaciji i bubrežnoj insuficijenciji. Prevencija i terapija ove komplikacije podrazumeva:

- Hidraciju bolesnika bilo per os, bilo putem i.v. infuzija,
- Refraktorni pacijenti mogu primati visoke doze furosemda (80mg, i.v. svaka 2 h)
- Prednizon u dozi 40-60mg/m<sup>2</sup> dnevno, smanjuje resorpciju Ca u crevima i istovremeno po-spešuje njegovu renalnu ekskreciju,
- Bifosfonati (-vidi novija terapija MM)
- Mitramvcin (25mikrogr./kg. T.T.) koji inhi-bicijom sinteze RNK direktno uništava osteoklaste,
- Kalcitonin inhibira resorpciju kosti i povećava renalnu ekskreciju kalcijuma a daje se s.c. ili i.m. u dozi od 4jed./kg. T.T. na svakih 12 h.

### BUBREŽNA SLABOST

Prevencija bubrežne slabosti podrazumeva hidraciju bolesnika radi ekskrecije lakih lanaca, kalcijuma, i drugih neželjenih metabolita. Infekcije uri-narnog trakta su česte i trebaju se promptno lečiti antibioticima. Hiperurikemija se leci dijetom siromašnom purinom, alkalizacijom urina i inhibitorima ksantin-oksidade (alopurinol u dozi od 300 mg dn.). Kratkotrajna hemodijaliza ili peritonealna dijaliza se pokazala korisnom za bolesnike sa akutno nasta-lom oligurijom ili znakovima tubularne nekroze.<sup>(1)</sup>

### HIPERVISKOZNI SINDROM

Znaci i simptomi hiperviskoznog sindroma u vezi su sa poremećajima cirkulacije uzrokovane povećanim otporom pri toku krvi kroz sitne krvne sudove, a prezentuju se kao neurološke, očne ili komplikacije na srčanom mišiću. Hiperviskozni sindrom se leci smanjivanjem tumorske mase, tj. lečen-jem osnovnog oboljenja dok je za promptno smanjenje koncentracije monoklonalnog proteina u plazmi potrebno uraditi plazmaferezu.<sup>(5)</sup>

### TOK I PROGNOZA MM

MM je neizlečiva bolest sa progresivnim tokom; srednje vreme preživljavanja iznosi oko 3 godine nakon postavljanja dijagnoze. Približno 15-25% bolesnika prežive više od 5 godina dok je 10 godišnje preživljavanje zabeleženo kod svega 2-4% bolesnika sa MM.

Važniji faktori nepovoljne prognoze u MM

- Povišen nivo beta- 2MG (β-2MG >6 mik-rogr./ml)
- Visoki plazma-čelijski labeling indeks
- Povišen nivo serumske laktat dehidrogenaze (LDH)
- Visoka vrednost C-reaktivnog proteina (CRP)
- Plazmoblastna morfologija
- Hipoalbuminemija
- Povišena koncentracija kreatinina
- Anemija / hiperkalcijemija / trombocitopenija

- Primarna rezistencija na terapiju
- Nepovoljna citogenetika (hipodiploidija, delecija celog ili dela 13. hromozoma, abnormalnosti)

### NAŠI REZULTATI

U Klinici za hematologiju KC-Niš, tokom januara 1995 - 2000. godine lečeno je 45 -bolesnika i to 24 muškaraca (53,3%) i 21 žena (46,7%) sa dijagnozom multipnog mijeloma. Prosečna starost ispitivanih bolesnika iznosila je  $66,5 \pm 20,5$  god.

Na osnovu pomenutih kliničkih i laboratorijskih parametara, shodno klasifikaciji po Durie-Salmonu, ispitanici su svrstavani u jedan od stadijuma (I, II ili III), odnosno podstadijuma (A/B). U stadijumu I bio je 1 bolesnik (1A+0B), u stadijumu II 11-15 bolesnika (10A+5B), dok je u stadijumu III bilo 29 (15A+14B) bolesnika.

Tabela 3. Distribucija bolesnika u odnosu na stadijum bolesti

Grupa	Podgrupa	No	%
Stadijum I	A	1	2.2
	B	-	-
Stadijum II	A	10	22.2
	B	5	11.2
Stadijum III	A	15	33.3
	B	14	31.1

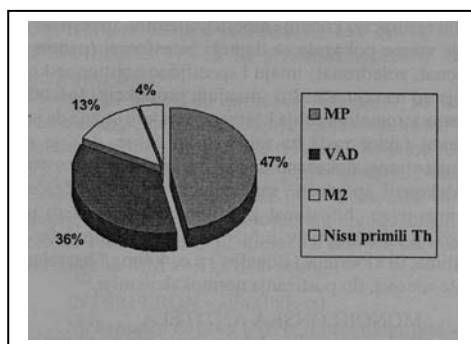
Nakon postavljanja dijagnoze, ispitanici su podvrgavani nekom od terapijskih protokola za MM. MP-protokol je primio 21 (46.7%) bolesnik, VAD-protokol je primilo 16 (35.6%) bolesnika, dok su 6 (13.3%) bolesnika primila terapiju po M2 šemi. Dva bolesnika (4.4%) nisu primila polihemioterapiju: u prvom slučaju radilo se o bolesniku koji je napustio lečenje pre uključanja terapije, a u drugom slučaju se radilo o bolesnici koja je egzistirala neposredno nakon postavljanja dijagnoze bolesti.

### PREŽIVLJAVANJE

Pod pojmom preživljavanje podrazumevalo se vreme proteklo od dolaska bolesnika u bolnicu do

Grafikon 1. Struktura ispitanika prema vrsti terapije (u %)

njegovog egzitusa. Prosečno preživljavanje za sve bolesnike iznosilo je oko 30 meseci, odnosno za bolesnike u I stadijumu bolesti - 52 meseca, u II stadijumu- 21.5 meseci, dok je za one u najnaprednijem, III fazi preživljavanje bilo najkraće i iznosilo je oko 17 meseci.



*Tabela 4. Preživljavanje bolesnika sa MM (u mesecima)*

Grupa	No	%bol.	Min.	Max.	Prosečno
Stadijum I	1	2.2	52	52	52
Stadijum II	15	33.4	8	43	21.5
Stadijum III	29	64.4	0.5	39	17.3
Ukupno	45	100	0.5	52	30.2

#### ZAKLJUČAK

Prosečno preživljavanje bolesnika iz naše grupe iznosi oko 3 godine i odgovara podacima iz literature. Prosečno vreme preživljavanja bolesnika iz I stadijuma je nešto kraće u odnosu na podatke iz literature (52 meseca vs. 60 meseci) što se delom može objasniti i tehničkim razlozima, tj. nemogućnosti da se u našoj ustanovi primeni agresivnija terapija visokim dozama Melfalana (HDT), zatim terapija održavanja interferonom, kao i autotrans-plantacija kostne srži koja umnogome produžava trajanje remisije bolesti.

#### LITERATURA

1. VIII International Myeloma Workshop, Sweden Current practice of Medicine, Vol.3, Current Medicine, Philadelphia, 1996.
2. Kyle RA: poglavlje Plasma Cell Disorders u - Goldman: Cecil Textbook of Medicine 10<sup>th</sup>ed, str. 978-983, W.B. Saunders Company, New York, 2000.
3. Kyle RA, Blade I- poglavlje "Multiple myeloma and related disorders" u - Myeloma multiplex. Abeloff and Febiger, Philadelphia - London, 1999-
4. Kyle RA: poglavlje: "Multiple myeloma, macroglobulinemia and the monoclonal gammopathies" u- Clinical Oncol Vol2.,pp2634-2663-1999, abstract book
5. Wintrobe s Clinical Haematology, poglavlje: "Clinical Onc ogy, 2<sup>nd</sup>Ed., Churchill Livingstone, New York,2000