Aspekt kvalitete života u terapijskom pristupu oboljelih od multiplog mijeloma

Kostelac, Elizabeta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:308468

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Elizabeta Kostelac

ASPEKT KVALITETE ŽIVOTA U TERAPIJSKOM PRISTUPU OBOLJELIH OD MULTIPLOG MIJELOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Elizabeta Kostelac

ASPEKT KVALITETE ŽIVOTA U TERAPIJSKOM PRISTUPU OBOLJELIH OD MULTIPLOG MIJELOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana _____u/na

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med. (predsjednik povjerenstva)

2. Prof. dr. sc. Ines Mrakovčić-Šutić, dr. med.

3. Prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

Rad sadrži 40 stranica, 2 slike, 4 tablice, 70 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Na početku, željela bih izraziti nekoliko zahvala za ljude koji su mi neizmjerno pomogli kako bih bila danas ovdje gdje jesam i to što jesam.

Zahvaljujem se mentorici, doc. dr. sc. Duški Petranović na pomoći tijekom pisanja, strpljenju te neprocjenjivom znanju koje ste mi dali kako tijekom izrade diplomskog rada, tako i tijekom cijelog studija.

Veliko hvala mojim roditeljima Suzani i Draženu, te mojoj sestrici Dori. Hvala Vam na strpljenju, ljubavi i podršci koju ste mi pružali tijekom ovog zahtjevnog puta. Hvala Vam što ste me bodrili i što mi nikad niste dopustili da odustanem od svojih želja. Zbog Vas sam ja danas ovdje.

Veliko hvala i mom Filipu, koji me je uvijek ohrabrivao i davao mi snagu i neumorne savjete. Hvala ti što uvijek imaš prave riječi utjehe i pružaš mi potporu k ostvarenju novih ciljeva.

Veliko hvala i mojoj obitelji, posebno baki Ruži kojoj nikada nije bilo teško dočekati me s toplim obrokom, te mojoj baki Anki i djedu Emilu koji su mi pružali snagu i hrabrost „s neba“. Vjerujem da ste jako ponosni…

Sadržaj

Sadržaj

1.UVOD 1

1.1. Definicija 1

1.2. Epidemiologija 1

1.3. Patogeneza 2

1.4. Klinička slika 5

1.5. Dijagnoza 8

2.SVRHA RADA 9

3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU 10

3.1. Kvaliteta života oboljelih od multiplog mijeloma 10

3.1.1. Definicija kvalitete života 10

3.1.2. Upitnici za procjenu kvalitete života 11

3.1.3. Čimbenici koji utječu na kvalitetu života 12

3.2. Komplikacije koje utječu na kvalitetu života i suportivna terapija 15

3.2.1. Suportivna terapija za bolest kostiju 15

3.2.2. Suportivna skrb za anemiju 16

3.2.3. Suportivna skrb kod infekcija 16

3.2.4. Suportivna skrb kod periferne neuropatije i boli 18

3.2.5. Suportivna skrb za tromboemboliju 19

3.3. Utjecaj pojedinih terapijskih opcija na kvalitetu života 20

3.3.1. Bolesnici koji su kandidati za transplantaciju 22

3.3.2. Bolesnici koji nisu kandidati za transplantaciju 23

3.3.3. Bolesnici koji su u relapsu bolesti 24

4.RASPRAVA 26

5.ZAKLJUČAK 28

6. SAŽETAK 29

7. SUMMARY 30

8. LITERATURA 31

9. ŽIVOTOPIS 40

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AE (eng. adverse events)- neželjeni događaj

AKI (eng. acute kidney injury)- akutna bubrežna ozljeda

ATKMS- autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica

β2-M (eng. beta-2 microglobulin)- beta-2 mikroglobulin

BiPN (eng. bortezomib-induced peripheral neuropathy)- bortezomibom inducirana periferna neuropatija

CKD (eng. chronic kidney disease)- kronična bubrežna bolest

Cp (eng. centipoise)- mjera za viskoznost

CT (eng. computed tomography)- kompjutorizirana tomografija

CVK- centralni venski kateter

del(17p)- delecija p-kraka 17. kromosoma

Dara-Kd- daratumumab, karfilzomib, deksametazon

Dara-Rd- daratumumab, lenalidomid, deksametazon

Dara-VTd- daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon

Dara-VMP- daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon

DPd- daratumumab, pomalidomid, deksametazon

DRd- daratumumab, lenalidomid, deksametazon

DVd- daratumumab, bortezomib, deksametazon

EMA (eng. European Medicines Agency)- Europska agencija za lijekove

EORTC QLQ-C30 (eng. The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire)- upitnik o kvaliteti života

EORTC QLQ-MY20 (eng. The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire)- upitnik o kvaliteti života specifičan za multipli mijelom

ESMO (eng. European Society for Medical Oncology)- Europsko društvo za medicinsku onkologiju

EPd- elotuzumab, pomalidomid, deksametazon

ERd- elotuzumab, lenalidomid, deksametazon

ESA (eng. erythropoietin stimulating agents)- lijekovi koji stimuliraju eritropoezu

FDA (eng. Food and Drug Administration)- Agencija za hranu i lijekove

FDG-PET (eng. fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)- pozitronska emisijska tomografija flourodeoksiglukozom

FGFR (eng. fibroblast growth factor receptor)- receptor za čimbenik rasta fibroblasta

G-CSF (eng. granulocyte colony stimulating factor)- čimbenik stimulacije kolonije granulocita

GHS (eng. global health status)- globalno zdravstveno stanje

HRQoL (eng. health-related quality of life)- kvaliteta života povezana sa zdravljem

IgA, IgD, IgE, IgG, IgM- imunoglobulini razreda A, D, E, G i M

IL-1β- interleukin 1 beta

IL-6- interleukin 6

IL-8- interleukin 8

IGF-1 (eng. insulin-like growth factor 1)- čimbenik rasta sličan inzulinu 1

INR (eng. international normalized ratio)- raspon kod doziranja antikoagulantne terapije

IRd- iksazomib, lenalidomid, deksametazon

Isa-Kd- isatuksimab, karfilzomib, deksametazon

Isa-Pd- isatuksimab, pomalidomid, deksametazon

IVIG- intravenski imunoglobulin

KCd- karfilzomib, ciklofosfamid i deksametazon

Kd- karfilzomib, deksametazon

KRd- karfilzomib, lenalidomid, deksametazon

LDH (eng. lactate dehydrogenase)- laktatna dehidrogenaza

LMWH (eng. low-molecular-weight heparin)- niskomolekularni heparin

MGUS (eng. monoclonal gammopathy of undetermined significance)- monoklonska gamapatija neutvrđenog značaja

MM-MSC (eng. multiple myeloma mesenchymal stem cells)- mezenhimalne matične stanice multiplog mijeloma

MP- melfalan, prednizon

MPT- melfalan, prednizon, talidomid

MR (eng. magnetic resonance imaging)- slikovna pretraga magnetskom rezonancom

NDMM (eng. newly diagnosed multiple myeloma)- novodijagnosticirani multipli mijelom

NF-κB (eng. nuclear factor kappa B)- nuklearni faktor kapa B

OPG- osteoprotegerin

ORR (eng. overall response rate)- ukupna stopa odgovora na terapiju

PCd- pomalidomid, ciklofosfamid, deksametazon

PCL (eng. plasma cell leukemia)- plazma stanična leukemija

Pd- pomalidomid, deksametazon

PET-CT (eng. positron emission tomography - computed tomography)- pozitronska emisijska tomografija udružena s kompjutoriziranom tomografijom

PI (eng. proteasome inhibitors)- inhibitori proteasoma

PVd- pomalidomid, bortezomib, deksametazon

RANKL- RANK ligand

Rd- lenalidomid, deksametazon

RTG- rendgensko snimanje

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20)- translokacije kromosoma

TiPN (eng. thalidomide-induced neuropathy)- talidomidom inducirana neuropatija

TMP- talidomid, meflalan i prednizon

TNF-α (eng. tumor necrosis factor alpha)- čimbenik nekroze tumora alfa

VCd- bortezomib, ciklofosfamid, deksametazon

VD- bortezomib i deksametazon

VEGF(eng. vascular endothelial growth factor)- vaskularni endotelni čimbenik rasta

VMP- bortezomib, melfalan, prednizon

VRD- bortezomib, lenalidomid, deksametazon

VTD- bortezomib, talidomid, deksametazon

VTE- venska tromboembolija

QoL (eng. quality of life)- kvaliteta života

1.UVOD

1.1.Definicija

Multipli mijelom je maligna bolest koštane srži koja nastaje neoplastičnom proliferacijom plazma stanica, praćen abnormalnim porastom monoklonalnih imunoglobulina koji se mogu detektirati u serumu ili urinu. (1,2) Maligne plazma stanice najčešće luče monoklonalni IgG ili IgA, rjeđe samo lake lance, a najrjeđe IgD i IgE. Infiltracija koštane srži malignim plazma stanicama dovodi do pojave osteolitičkih lezija, a ovisno o stupnju uznapredovalosti bolesti nalazimo i anemiju, hiperkalcemiju, oštećenje bubrežne funkcije, hiperviskozni sindrom te poremećaj zgrušavanja krvi. (3) Autologna transplantacija koštane srži uz potpornu terapiju te primjena lijekova kao što su inhibitori proteasoma i imunomodulatori značajno je povećala stope odgovora i preživljenja u posljednjih nekoliko godina. (2)

1.2.Epidemiologija

Uz ostale plazma stanične diskrazije kao što su Waldenströmova makroglobulinemija i monoklonska gamapatija neutvrđenog značaja (MGUS, od eng. monoclonal gammopathy of undetermined significance), multipli mijelom je drugi najčešći hematološki malignitet s incidencijom od oko šest na 100 000 stanovnika godišnje u Europi. Učestalost je dva do tri puta veća u Afroamerikanaca, što ga čini najčešćim hematološkim malignitetom ove skupine. Srednja dob pri postavljanju dijagnoze multiplog mijeloma je 69 godina, a od toga je tri četvrtine pacijenata starije od 55 godina i dvije trećine pacijenata su muškarci. Primjenom učinkovitijih terapijskih protokola, medijan preživljenja se povećao s tri na šest godina u posljednja dva desetljeća. (2)

Prema posljednjim podatcima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2019. godine broj novooboljelih od multiplog mijeloma iznosio je 162 za žene i 168 za muškarce. Najranija dob

pri dijagnozi bila je između 30-34 godine, dok je najčešće pak dijagnosticiran u dobnoj skupini između 65-69 godina. Stopa incidencije za navedeno razdoblje iznosila je 8,1 na 100 000 stanovnika godišnje, što je nešto više od europskog prosjeka. (4)

1.3.Patogeneza

Multipli mijelom je multifaktorijalna bolest, čija patogeneza nije do kraja razjašnjena. Smatra se kako u nastanku sudjeluje više čimbenika uključujući genetsku predispoziciju, čimbenike iz okoliša, MGUS, izloženost zračenju, kroničnu upalu i infekciju.

Multipli mijelom je tumor plazmablasta koji nastaje malignom transformacijom B stanica nakon prolaska kroz germinativni centar limfnog čvora. (3) U koštanoj srži, pod utjecajem stanica strome, plazmablasti prolaze završnu diferencijaciju u dugoživuće plazma stanice. Broj klonalnih plazma stanica mora dosegnuti 10^9 da bi proizvele dovoljno imunoglobulina koji se može otkriti elektroforezom seruma. Plazma stanice koje su nastale zloćudnom transformacijom u jednog bolesnika sve su iste, jer sve potječu od jedne stanice u kojoj se dogodila genska promjena. One proizvode velike količine istog imunoglobulina koji nazivamo monoklonskim (M) proteinom. Elektroforezom proteina u serumu ili pak urina, taj M protein vidi se kao uski šiljak. (3,17)

Mikrookoliš koštane srži je primarni modulator maligne transformacije i napredovanja bolesti. Posrednici u tim procesima su aktivirani upalni agensi uključujući citokine, kemokine, adipokine (npr. adiponektin i leptin) i faktore rasta (npr. IL-6, IGF-1, VEGF, TNF-α) koje luče makrofagi, neutrofili i druge stanice u koštanoj srži. Ti čimbenici podržavaju rast malignih stanica, otpornost na lijekove, kao i citotoksičnost zdravih stanica. (5) IL-6 je značajan stimulator rasta mijelomskih stanica, a ima i antiapoptotički učinak. Uz to potiče aktivnost

osteoklasta uz nastanak koštanih lezija, te ima značajnu ulogu u rezistenciji mijelomskih stanica na kemoterapiju. (3,5)

Mijelomske stanice uz stromalne stanice potiču aktivnost osteoklasta, a istodobno inhibiraju diferencijaciju osteoblasta. To je razlog zbog čega je u multiplom mijelomu aktivnost alkalne fosfataze u serumu normalna, a scintigrafija kostiju ne daje pozitivan nalaz u 50% slučajeva, za razliku od koštanih metastaza drugih tumora. Osim toga u procesu aktivacije osteoklasta sudjeluju i drugi faktori kao što su IL-1β, protein srodan paratireoidnom hormonu (PTHrP), limfotoksin, RANK ligand (RANKL), metaloproteinaze matriksa (MMP) i markofagni upalni protein-1 alfa (MIP-1α). (3)

VEGF proizvode mijelomske stanice kao i stanice strome. Djeluje kao čimbenik rasta mijelomskih stanica, a potiče i stvaranje osteoklasta. Studije sugeriraju da vaskulogeneza posredovana endotelnim stanicama može predstavljati rani događaj bolesti koji se odvija tijekom prijelaza iz MGUS-a ili šuljajućeg multiplog mijeloma u multipli mijelom. (3,6,32)

Mezenhimalne matične stanice od ključne su važnosti u koštanoj srži jer služe kao preteče za niz stanica uključujući osteoblaste, osteocite i adipocite. Pokazalo se da mezenhimalne matične stanice u multiplom mijelomu (MM-MSC, od eng. multiple myeloma mesenchymal stem cells) proizvode egzosome koji specifično sadrže proteine i mikroRNA koji potiču rast tumora. Osim toga one induciraju otpornost na bortezomib u stanicama multiplog mijeloma putem izlučivanja IL-8 i NF-κB. (5,8)

Povećana osteoklastogeneza s potisnutom osteoblastičnom aktivnošću glavni je mehanizam nastanka koštanih lezija. RANKL i OPG imaju važnu ulogu u remodeliranju kostiju, a neravnoteža u ovom sustavu jedan je od čimbenika odgovornih za osteolizu vidljivu u multiplom mijelomu. (12,13) Naime, omjer RANKL/OPG je u korist RANKL-a koji potiče stvaranje osteoklasta. Proizvodnja kemokinskog makrofagnog upalnog proteina-1 alfa (MIP-

1α) u mijelomskim stanicama uz indukciju RANKL-a u stromalnim stanicama ključan su faktor u aktivaciji osteoklasta i osteoklastogenezi. (13)

Kromosomske abnormalnosti se nalaze u 90% bolesnika s multiplim mijelomom. Češće mutacije su monosomija ili parcijalna delecija kromosoma 13, delecija kratkog kraka kromosoma 17 (gdje se nalazi tumor supresorski gen TP53) te amplifikacija kromosomske regije 1q. Translokacije u multiplom mijelomu su tipično između gena za teški lanac imunoglobulina na lokusu kromosoma 14q32 te sljedećih gena kao što su ciklin D1(kromosom 11q13), ciklin D3 (kromosom 6p21), FGFR3/MMSET (kromosom 4p16) i C-MAF (kromosom 16q23). (9,15,16)

C-MAF povećava proliferaciju mijelomskih stanica i vezanje za stromalne stanice koštane srži. Inhibicija FGFR3 potiče diferencijaciju plazma stanica i inducira apoptozu. (9)

Napredovanje multiplog mijeloma započinje asimptomatskim, pretkursorskim patogenetskim stanjem pod nazivom MGUS. MGUS je karakteriziran rastom mijelomskih stanica bez razaranja kostiju ili zahvaćanja drugih organa. Usprkos tome, epidemiološki podatci pokazuju da kod pacijenta s MGUS-om postoji značajno povećani rizik od prijeloma kostiju te je prevalencija MGUS-a povećana u bolesnika s osteoporozom. (5) MGUS se dijagnosticira kao stanje s koncentracijom M proteina < 3g/dL i < 10% plazma stanica u koštanoj srži uz odsutnost simptoma ili oštećenja tkiva/organa koji su poznati pod akronimom CRAB- hiperkalcemija, bubrežno oštećenje, anemija i litičke lezije kostiju (eng. CRAB: C-hypercalcemia, R-renal damage, A-anemia, B- bone lytic lesions). Indolentni ili šuljajući multipli mijeloma (SMM, od eng. smouldering multiple myeloma) karakterizira prisutnost $\geq$ 3 g/dL monoklonskih proteina u serumu ili $\geq$ 500 mg/24 sata u urinu ili 10 - 60% plazma stanica u koštanoj srži, ali još nema kliničke manifestacije tipičnih organskih oštećenja. MGUS napreduje u multipli mijelom stopom od 1-2 % godišnje. (10,11) Smatra se da maligne stanice u početku stvaraju

plazmacitom, solitarni tumor, a zatim stvaraju višestruke lezije. Dijagnoza simptomatskog multiplog mijeloma postavlja se na temelju sljedećih kriterija: (11)

Tablica 1. Kriteriji za simptomatski multipli mijelom (11)

SIMPTOMATSKI MULTIPLI MIJELOM- potrebno zadovoljiti oba kriterija:
1. prisutnost klonalnih plazma stanica u koštanoj srži ≥ 10%, uz koštani ili ekstramedularni plazmacitom (dokazan biopsijom)
2. jedan ili više od sljedećih obilježja: • koncentracija kalcija u serumu viša za 1mg/dL u odnosu na normalne vrijednosti ili iznad 11mg/dL • bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 40mL/min ili serumski kreatinin > 2mg/dL) • anemija (hemoglobin < 10g/dL ili 2g/dL ispod normale) • jedna ili više osteolitičkih lezija dokazanih rtg-om, CT-om ili PET-CT-om • ≥ 60% klonalnih stanica u koštanoj srži • odnos zahvaćenih i nezahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu ≥ 100 uključujući kappa ili < 0,01 uključujući lambda • prisutnost jedne ili više fokalnih lezija na MR-u > 5 mm

Rezistencija na terapiju može dovesti do nekontrolirane proliferacije malignih plazma stanica te multipli mijelom može napredovati do agresivne bolesti poznate kao leukemija plazma stanica (PCL, od eng. plasma cell leukemia). U PCL-u, neoplastične plazma stanice proliferiraju i šire se u cirkulaciju, čineći ≥20% stanica u krvi uz često stvaranje plazmacitoma izvan koštane srži u cijelom tijelu. (5,7)

1.4. Klinička slika

Simptomatologija multiplog mijeloma je često nespecifična, a najčešći su osjećaj slabosti (82%), bol u kostima (58%), umor (32%), gubitak tjelesne težine (24%), neurološke smetnje u obliku parestezija (5%), simptomi hiperviskoznosti, bljedilo kože zbog anemije te recidivirajuće infekcije (13%). Bolesnici mogu biti asimptomatski ili imati samo minimalne smetnje i to u 11% slučajeva. (3)

U multiplom mijelomu se često javljaju hematološke abnormalnosti kao što su anemija, leukopenija i trombocitopenija. Stoga multipli mijelom treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s neobjašnjivim citopenijama. Anemija je najčešća i opaža se kod 70% bolesnika u vrijeme dijagnoze. (18) Anemija je tipično normocitna i normokromna, iako makrocitoza može nastati kao rezultat rouleaux formacije ili nedostatka vitamina B12. (9,19) Anemija je često neproporcionalna stupnju infiltracije koštane srži tumorskim stanicama. U navedenom ulogu ima supresija sazrijevanja eritroblasta prekomjernom ekspresijom Fas liganda i TRAIL-a, kao i neadekvatan odgovor eritropoetina te razmjerno smanjenje lučenja eritropoetina iz mijelomom oštećenog bubrega. (20,3)

Hipergamaglobulinemija povećava viskoznost seruma i najčešći je uzrok hiperviskoznog sindroma. Razlozi hiperviskoznosti su povećana količina proteina, abnormalna polimerizacija i abnormalni oblik molekula imunoglobulina. (14) Simptomatska hiperviskoznost znatno je češća kod Waldenströmove makroglobulinemije (10 do 30%) nego kod mijeloma (2 do 6%). Simptomi hiperviskoznosti obično se pojavljuju kada normalna viskoznost seruma od 1,4 do 1,8 cp dosegne 4 do 5 cp, što odgovara razini serumskog imunoglobulina M (IgM) od najmanje 3 g/dL, razini IgG od 4 g/dL i razini IgA od 6 g/dL. Usprkos tome vrijednost viskoziteta seruma često ne korelira s kliničkom slikom. Hiperviskoznost se manifestira pojačanom sklonošću krvarenja iz nosa ili usne šupljine, glavoboljom, zamagljenim vidom, retinopatijom, parestezijama, otežanim disanjem te kongestivnim srčanim zatajivanjem. (14,3)

Oštećenje bubrega zahvaća 20%- 30% pacijenata s multiplim mijelomom u vrijeme dijagnoze i preko 50% za vrijeme trajanja bolesti. (9) Mehanizmi oštećenja bubrega su višestruki. Dominantni mehanizam je proteinurija lakih lanaca, a tome se pridružuje i hiperkalcemija. Nakon što količina glomerularne filtracije lakih lanaca nadmaši sposobnost reapsorpcije u proksimalnim tubulima, nastaju cilindri, uz atrofiju tubula, degeneraciju i fibrozu s razvojem opstruktivne nefropatije. Ovaj fenomen naziva se mijelomski bubreg. (3,22) Hiperkalcemija,

hiperuricemija, dehidracija i nefrotoksični lijekovi (kao nesteroidni protuupalni lijekovi) također doprinose oštećenju bubrega. Bubrežno oštećenje se najčešće manifestira kao akutna bubrežna ozljeda (AKI, od eng. acute kidney injury), kronična bubrežna bolest (CKD, od eng. chronic kidney disease) ili nefrotski sindrom. Oko 10% oboljelih pri dijagnozi ima vrlo teško zatajenje funkcije i potrebu liječenja hemodijalizom. (23)

Hiperkalcemija je najčešći metabolički poremećaj povezan s multiplim mijelomom i javlja se većinom kao rezultat osteolize i resorpcije kostiju, uz povišenje koncentracije kalcija u izvanstaničnoj tekućini. Oštećenje bubrega i povećana reapsorpcija kalcija u bubrežnim tubulima doprinose ovom učinku. (9) Dominantni simptomi hiperkalcemije su umor, konstipacija, mučnina, poliurija, polidipsija i konfuzija. (3)

Zahvaćenost kostiju prisutna je u 60% bolesnika pri postavljanju dijagnoze, te se najčešće manifestira kao litičke lezije kostiju, kompresivne frakture kralježaka te osteoporoza/ osteopenija. Što je veći broj lezija to je prognoza lošija. Pri navedenim lezijama bol može i ne mora biti prisutna. Bol može biti trajna, a nagla bol upućuje na moguću patološku frakturu. (3,9) Kompresivne frakture kralježaka mogu dovesti do kompresije korjenova živaca ili kralježničke moždine s razvojem bolova u leđima, slabosti i parestezijama donjih udova kao i disfukcijom stolice i mokrenja. (24)

Infekcije su glavni uzrok morbiditeta u bolesnika s multiplim mijelomom. S jedne strane nastaju kao posljedica disfunkcije limfocita B i smanjenja razine normalnih cirkulirajućih imunoglobulina, a s druge strane zbog depresije retikuloendotelnog sustava i smanjene migracije neutrofila. (21,31) Učestalost infekcija u bolesnika s multiplim mijelomom je između 1,29 i 2,22 epizode godišnje. Prva 2 mjeseca početne kemoterapije su posebno razdoblje visokog rizika za infekcije. Tijekom tog vremena gotovo 50% pacijenata doživi najmanje jednu klinički značajnu infekciju, tako da incidencija u tom slučaju raste i do 4,68 infekcija godišnje.

Zbog hipogamaglobulinemije normalnih imunoglobulina bolesnici su skloni infekcijama inkapsuliranim bakterijama kao što su *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* što se posebno odnosi na početak liječenja. Kasnije dominiraju infekcije *S. auresom* i gram negativnim bakterijama. (3, 21)

1.5. Dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze multiplog mijeloma potrebno je osim pretraga za potvrdu bolesti, učiniti i pretrage kako bi se procijenila i uznapredovalost i proširenost bolesti, što ima važnu ulogu u izboru liječenja. (17) Početna laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku (KKS), diferencijalnu krvnu sliku (DKS), razmaz periferne krvi, sedimentaciju eritrocita (SE), ureju, kreatinin, elektrolite, serumski kalcij (Ca) i albumin. Broj leukocita i trombocita je najčešće uredan, dok je SE u pravilu >100 mm/h. Vrijednosti kreatinina, ureje i mokraćne kiseline su nerijetko povišene, dok oko 10% pacijenata ima hiperkalcemiju. (19) Izvodi se i elektroforeza seruma i urina, kvantifikacija M proteina u serumu i urinu, kvantifikacija slobodnih lakih lanaca u serumu, biopsija koštane srži, određivanje β2-M, LDH, fluorescentna in situ hibridizacija, RTG cijeloga skeleta i MR aksijalnog skeleta. (17,19)

U 90 % pacijenata elektroforezom serumskih bjelančevina otkriva se M protein. Kod osoba kod kojih postoji klinička sumnja na multipli mijelom, a bez prisutnosti M proteina, dijagnoza se može postaviti određivanjem slobodnih lakih lanaca u serumu čija je senzitivnost 97%. Elektroforezom serumskih proteina (ELF) određujemo vrste prisutnih proteina, a imunoelektroforezom (IELF) njihove subtipove (npr. IgA lambda). Razine β2-M su u serumu obično povišene i koreliraju s masom mijelomskih stanica. Izvode se i aspiracija i biopsija koštane srži, uz morfološku, imunohistokemijsku i imunofenotipsku evaluaciju. (17,19)

Provode se i citogenetske analize, uključujući klasičnu analizu metafaznog kariograma te FISH. Fluorescentne in situ hibridizacijske (FISH) sonde dizajnirane su za otkrivanje najznačajnjih kromosomskih aberacija kao što su t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), trisomije i del(17p). (25)

U dijagnostici osteolitičkih lezija primjenjuju se konvencionalne rendgenske snimke, CT te MR. FDG-PET ili kombinacija PET-CT-a još preciznije oslikava mjesta aktivnih lezija. Za razliku od toga scintigrafija skeleta nije od veće koristi u dijagnostici multiplog mijeloma. (3)

Proširenost bolesti najbolje se procjenjuje PET-CT-om. MR je koristan u pacijenata sa sumnjom na šuljajući multipli mijelom kao i procjeni ekstramedularne bolesti. (17,25)

2.SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je najprije se upoznati s pojmom kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL, od eng. health-related quality of life) te mogućnostima kliničara i alatima (upitnicima) dostupnim za procjenu HRQoL u pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma. Nadalje, istaknut ću koji sve čimbenici doprinose utjecaju na HRQoL te važnost primjene pojedinih suportivnih postupaka u liječenju multiplog mijeloma kojima se može utjecati na poboljšanje HRQoL. I na kraju ću uz standarizirane terapijske protokole prikazati usporedbu terapijskih opcija koje imaju implikacije na HRQoL.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Kvaliteta života oboljelih od multiplog mijeloma

3.1.1. Definicija kvalitete života

Teško je definirati pojam „kvaliteta života“ (QoL, od eng. quality of life), budući da on nosi različito značenje za svakoga. Kvaliteta života uključuje sveukupno životno zadovoljstvo, uključujući dobro zdravlje, odgovarajuće stanovanje, zaposlenje, osobnu i obiteljsku sigurnost, odgovarajuće međuodnose, obrazovanje i provođenje slobodnog vremena. Prema SZO kvaliteta života definirana je kao percepcija pojedinca o vlastitom položaju u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojima živi te u odnosu na svoje ciljeve, očekivanja, standarde i brige. To je koncept širokog raspona na koji utječu fizičko zdravlje osobe, psihičko stanje, razina neovisnosti te društveni odnosi. (34) Pojam kvaliteta života temeljena na zdravlju (HRQoL) razlikuje se od šireg koncepta kvalitete života i definira se kao: a) stanje dobrobiti i obuhvaća dvije komponente: sposobnost da se obavljaju aktivnosti svakodnevnog života koje se odnose na tjelesnu, psihološku i socijalnu dobrobit i pacijentovo zadovoljstvo stupnjem funkcioniranja i kontrole bolesti, b) individualno zadovoljstvo životom i opći osjećaj osobne dobrobiti te c) subjektivna procjena dobrih i zadovoljavajućih karakteristika života u cjelini. Osim toga, HRQoL označava višedimenzionalni konstrukt koji obuhvaća subjektivnu percepciju pozitivnih i negativnih aspekata maligne bolesti na fizičko, emotivno, društveno, kognitivno funkcioniranje, kao i simptome bolesti te štetne učinke terapije. (33)

Do prije 20 godina vrlo se malo govorilo o kvaliteti života, dok danas više od 10% svih randomiziranih kliničkih ispitivanja uključuje HRQoL kao primarni cilj. FDA i EMA su prepoznale važnost HRQoL, stoga se prilikom odobrenja za uporabu pojedinih lijekova u liječenju raka kao bitna komponenta navodi utjecaj na kvalitetu života. (26)

3.1.2. Upitnici za procjenu kvalitete života

Postoji niz HRQoL upitnika validiranih za upotrebu u mijelomu. Temeljni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC-QLQ-C30) i njegov modul specifičan za mijelom (MY20) najopsežnije su validirani i dizajnirani su uglavnom kao istraživački alati. Uz navedene se još koristi i upitnik „FACT-G“ (od eng. Functional Assessment of Cancer Therapy – General) i „FLIC“ (od eng. the Functional Living Index-Cancer). U upitnicima se procjenjuje tjelesno, psihološko, kognitivno i socijalno stanje te postojanje simptoma povezanih s oboljenjem. (29,30)

EORTC QLQ-C30 sastoji se od 5 funkcionalnih ljestvica: tjelesno, poslovno, kognitivno, emocionalno i socijalno funkcioniranje, zatim ljestvice simptoma (umor, bol, mučnina i povraćanje), ljestvice općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života te individualnih čestica simptoma najčešće povezanih s malignim oboljenjem (zatvor, proljev, nesanica, dispneja, gubitak apetita i financijske poteškoće). Upitnikom se ispituje kvaliteta života bolesnika u prethodnih 7 dana, u odnosu na dan ispitivanja. Viši rezultati na funkcionalnim ljestvicama predstavljaju višu razinu funkcioniranja, dok viši rezultati na ljestvici simptoma i individualnih čestica upućuju na višu razinu prisutnih simptoma ili poteškoća. Budući da ne postoji ukupni rezultat, sve ljestvice i pojedinačne stavke moraju se razmatrati pojedinačno. Opći zdravstveni status/kvaliteta života se boduje u rasponu od 1-7 gdje 1 označava „jako loše“, a 7 „izvrsno“, dok se ostale ljestvice boduju od 1-4 gdje 1 označava „uopće ne“, a 4 „gotovo uvijek“. (29)

EORTC QLQ-MY20 uključuje 20 pitanja koja uključuju simptomatologiju, nuspojave liječenja, perspektivu za budućnost i sliku o vlastitom tijelu. Ljestvice se boduju od 1-4 gdje 1 označava „uopće ne“, a 4 „gotovo uvijek“. Visoke ocjene na ljestvici simptomatologije i nuspojava predstavljaju lošije ishode, dok visoke ocjene na ljestvici perspektive za budućnost i slike o vlastitom tijelu predstavljaju bolje ishode. (30)

Postojeći upitnici ne obuhvaćaju u potpunosti sve što je važno za HRQoL sa stajališta osoba oboljelih od multiplog mijeloma, često propuštajući neka pitanja (npr. o seksualnoj funkciji i dr.). Osim toga upitnici koji se koriste u kliničkoj skrbi trebaju obuhvatiti osim pitanja o samoj simptomatologiji i sljedeće: utjecaj simptoma na aktivnost bolesnika, sudjelovanje u svakodnevnom životu te utjecaj na njegov emocionalni status. Klinički upitnici ne bi smjeli biti predugački i preopterećujući za bolesnika. Stoga je potreban daljnji rad na razvoju i poboljšanju postojećih upitnika za kvalitetu života za korištenje u kliničkoj skrbi za osobe s multiplim mijelomom. (27)

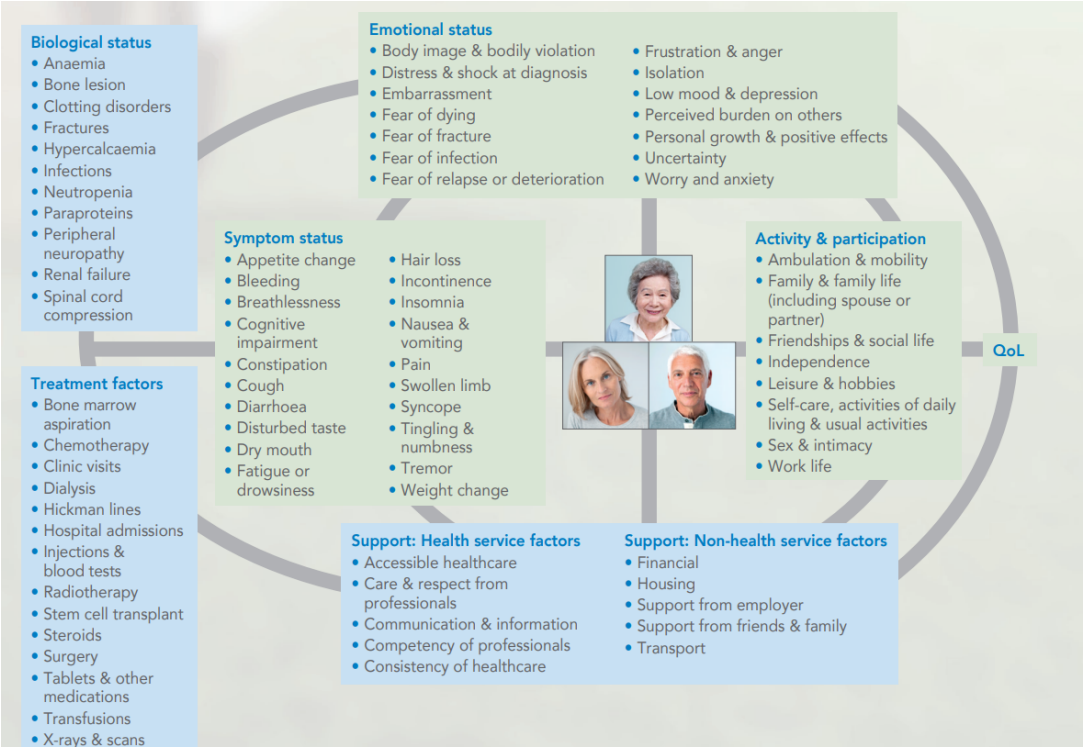
3.1.3. Čimbenici koji utječu na kvalitetu života

Multipli mijelom može utjecati na kvalitetu života bolesnika u svim fazama bolesti: od dijagnoze bolesti, tijekom liječenja, remisije, recidiva te naknadnog liječenja. Unatoč značajnim poboljšanjima u liječenju, i dalje se radi o kroničnoj, neizlječivoj bolesti koja je povezana sa smanjenom kvalitetom života prvenstveno zbog spontanih fraktura kralježaka, osteolitičkih lezija, rekurentnih infekcija, zatajenja bubrega, anemije, psiholoških poremećaja i drugih povezanih problema. (27,28)

Bolesnici s multiplim mijelomom imaju puno nižu HRQoL u usporedbi s općom populacijom, bez obzira na broj godina od dijagnoze. HRQoL se s vremenom pogoršava, pri čemu više od trećine bolesnika živi u stalnom strahu od progresije bolesti. (28) Smanjena HRQoL može utjecati na ciljeve i izbor liječenja: npr. neki pacijenti, osobito stariji radije biraju modalitete liječenja koji pružaju bolju HRQoL u odnosu na dulje ukupno preživljenje. (27)

Prema Osbourne i sur. čimbenici koji najviše utječu na kvalitetu života bolesnika oboljelih od multiplog mijeloma su: biološki status, čimbenici liječenja, simptomatologija, aktivnost bolesnika, emocionalni status, čimbenici podrške, očekivanja, prilagodba i suočavanje s

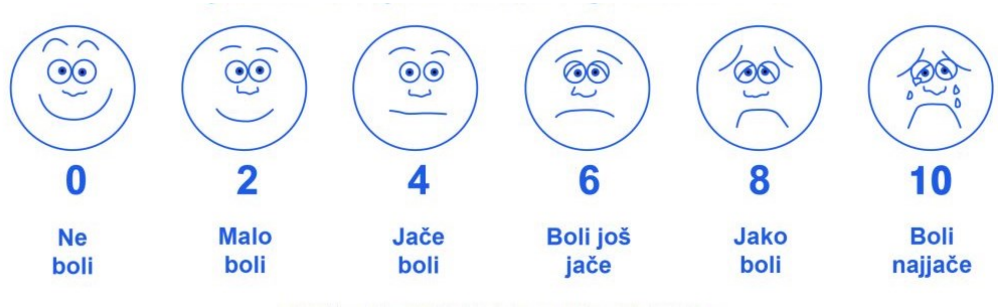
bolešću (prikazani na Slici 1.). Simptomatologija bolesti ima neizravan učinak na kvalitetu života, budući da utječe na ukupnu kvalitetu života samo ako djeluje na čimbenike kao što su aktivnost pacijenta, emocionalni status te faktori podrške koji imaju izravni učinak. Ovaj neizravni odnos ima implikacije na dizajn HRQoL upitnika, koji se često pogrešno temelje samo na simptomatologiji bolesti. Čimbenici liječenja pokazali su se važnima, iako ih često nema u upitnicima za procjenu HRQoL. (27)



Slika 1. Čimbenici koji utječu na kvalitetu života bolesnika. Preuzeto iz: Osbourne TR, et al. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. BMC Cancer. 2014; 14: 496. (27)

Smanjenje kvalitete života bolesnika može dovesti do smanjenog pridržavanja terapijskih protokola te depresije i anksioznosti. (27,36) Redovito procjenjujući pacijentovu HRQoL tijekom svih faza bolesti, kliničari mogu razviti detaljan plan liječenja uzimajući u obzir pacijentovu bol, te ostalu simptomatologiju. (27)

Razine umora kod bolesnika oboljelih od multiplog mijeloma su promjenjive ovisno o režimu liječenja. Umor povezan s mijelomom dovodi do smanjene aktivnosti, fiziološkog dekondicioniranja i posljedične smanjene tolerancije na aktivnost. Rezultat toga može biti gubitak fizičke kondicije i kronični umor koji može trajati mjesecima i godinama. (37) Osim toga, bol treba redovito procjenjivati u svim fazama bolesti. Bol je subjektivno iskustvo i za dostatno planiranje i procjenu liječenja treba koristiti ljestvice boli. (39) Za procjenu boli dostupne su brojne ljestvice, na primjer ljestvica Wong-Baker FACES® i ljestvica boli Svjetske zdravstvene organizacije. (38)



Slika 2. Ljestvica za ocjenu bola „Wong- Baker FACES®. Preuzeto s: https://wongbakerfaces.org/ (38)

Među pacijentima s multiplim mijelomom čest je poremećaj spavanja uzrokovan mnoštvom čimbenika kao što su bol, lijekovi i afektivni poremećaji poput depresije i anksioznosti. Dugotrajno izlaganje visokim dozama kortikosteroida kao što je deksametazon koji je ključna sastavnica gotovo svih terapijskih protokola, povezano je s nesanicom, dnevnom pospanošću i umorom. Periferna neuropatija može biti uzrokovana lijekovima kao što su talidomid i bortezomib. Poremećaji senzorija kao što su osjećaj utrnulosti, stezanja i peckanja često su gori noću, dodatno doprinoseći poremećajima spavanja. (36,37,42)

Pacijenti s multiplim mijelomom pate od niza nuspojava liječenja, a sve mogu utjecati na HRQoL. Najčešće nuspojave terapijskih protokola uključuju anemiju, umor, ranice u ustima, perifernu neuropatiju, bol u kostima, infekcije, proljev i duboku vensku trombozu. (39)

Prepoznavanje i liječenje komplikacija, te primjena preventivnih terapijskih postupaka glavne su uloge kliničara.

Neke od terapija za multipli mijelom primjenjuju se putem intravenskih injekcija ili infuzija i daju se vrlo često, čak i više puta tjedno što podrazumijeva učestale dolaske i boravke u medicinskoj ustanovi. Neophodna učestala laboratorijska obrada, ponovljena prikupljanja uzoraka krvi te aspiracija i biopsija koštane srži često su potrebni za dijagnozu i praćenje odgovora na bolest i recidiva. Stoga su svi ovi postupci dodatno opterećenje za bolesnika i značajno utječu na HRQoL pacijenta. Učestale infekcije, mukozitis, povećana uporaba krvnih pripravaka i produljene ili ponovljene hospitalizacije također utječu na HRQoL. (39)

3.2.Komplikacije koje utječu na kvalitetu života i suportivna terapija

3.2.1. Suportivna terapija za bolest kostiju

Kao što je već ranije navedeno u pacijenata s multiplim mijelomom bolovi u kostima nastaju kao posljedica osteolitičkih lezija i patoloških fraktura, posebice kralježaka. Kasnije u tijeku bolesti, bol se često javlja i kao nuspojava terapije, npr. neuropatija inducirana talidomidom ili bortezomibom (TiPN, BiPN, od eng. thalidomide and bortezomib induced peripheral neuropathy). Prijelomi dugih kostiju zahtijevaju stabilizaciju kirurškom fiksacijom. Radioterapija se koristi kao terapijska opcija za lezije koje su sklone prijelomima. Preporučena frakcija je 8-10 Gy. (46,47) Ostale preporučene terapijske mjere su kifoplastika, primjena analgetika, kao i mirovanje u krevetu. Bisfosfonati inhibiraju razaranje kostiju blokiranjem migracije, proliferacije i diferencijacije osteoklasta te induciranjem apoptoze osteoklasta. Bisfosfonati također inhibiraju proizvodnju matriks metaloproteinaze I (MMP1) i IL-6, koji je najvažniji hormon rasta za stanice mijeloma. (44) Bisfosfonati dovode do redukcije bolova, te dovode do poboljšanja HRQoL. (48)

ESMO smjernice su u skladu s prethodno navedenim. Naime, svi bolesnici s multiplim mijelomom s osteolitičkom bolešću u trenutku dijagnoze trebaju se liječiti zoledronatom ili denosumabom uz specifičnu antimijelomsku terapiju. Niske doze radioterapije (do 30 Gy) mogu se koristiti kao palijativno liječenje kod nekontrolirane boli i prijetećih patoloških fraktura, dok balon kifoplastiku treba razmotriti kao terapijsku opciju kod simptomatskih fraktura kralježaka s refraktornom boli. (45)

3.2.2. Suportivna skrb za anemiju

Anemiju potiče nedostatak eritropoetina, skraćeni životni vijek eritrocita, smrt nezrelih eritroblasta zbog Fas liganda i TRAIL-a te mijelosupresivni učinak kemoterapije. U terapiji anemije u simptomatskih pacijenata koriste se transfuzije koncentrata eritrocita te lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (ESA, od eng. erythropoietin stimulating agents). (44) Primjena darbepoetin alfa, značajnog predstavnika lijekova iz skupine ESA u pacijenata s mijelomom koji su primali kemoterapiju dovela je do značajnog povišenja koncentracije hemoglobina. (49) ESA smanjuju učestalost transfuzija, povećavaju prosječnu razinu hemoglobina i poboljšavaju kvalitetu života. (44) Međunarodna radna skupina za mijelom (IMWG, od eng. the International Myeloma Working Group) preporuča da se razmotri liječenje s ESA za pacijente koji primaju kemoterapiju i imaju Hb <10 g/dL (49), što podupiru i ESMO smjernice. (45) Međutim, potreban je oprez zbog povećanog rizika od trombotičkih događaja i hipertenzije u bolesnika koji su na liječenju navedenim lijekovima (46) te je stoga cilj održavati hemoglobin oko 12 g/dL (ispod 14 g/dL kako bi se izbjegle tromboemboličke komplikacije i hipertenzija). (45)

3.2.3. Suportivna skrb kod infekcija

Povećana sklonost infekcijama kod multiplog mijeloma uzrokovana je nedostatkom humoralne i stanične imunosti, supresijom proizvodnje poliklonskih imunoglobulina i uporabom visokih doza steroida u starijih bolesnika. Aktivna bolest je faktor rizika za infekcije. (44)

Profilaktička primjena levofloksacina uz aktivno liječenje mijeloma tijekom prvih 12 tjedana terapije značajno je smanjila febrilne epizode i smrtnost u usporedbi s placebom bez povećanja učestalosti hospitalnih infekcija. Ovi rezultati sugeriraju da bi se profilaktički levofloksacin mogao koristiti za pacijente s novodijagnosticiranim multiplom mijelomom koji su podvrgnuti antimijelomskoj terapiji. (50) To podupiru i revidirane ESMO smjernice koje preporučuju profilaksu infekcija levofloksacinom prva 3 mjeseca od početka terapije i to, osobito u bolesnika koji primaju lenalidomid ili pomalidomid ili u bolesnika s visokim rizikom od infekcija (prethodne ozbiljne infekcije). (45)

Smatra se kako primjena intravenskih imunoglobulina (IVIG) ima značajniji utjecaj u terapiji samo određenih skupina bolesnika što se odnosi na one kod kojih je prisutna hipogamaglobulinemija te one kod kojih je bolest u neprogresivnoj fazi. (53) Unatoč dokazanoj učinkovitosti IVIG-a, zbog rizika od trombotičkih događaja i zatajenja bubrega, rutinski se ne primjenjuje u svih bolesnika. (52) Postoje podatci da primjena IVIG-a tijekom liječenja daratumumabom dovodi do značajnog smanjenja infekcija (39%) te bi navedeno trebalo uzeti u obzir prilikom liječenja. (51) Prema ESMO smjernicama profilaksa IVIG-om se ne preporučuje rutinski, no može se koristiti kod bolesnika s niskim IgG razine (<400-500 mg) i kod bolesnika s najmanje dvije teške infekcije tijekom kojih je bila potrebna hospitalizacija u prethodnoj godini.

Aciklovir ili valaciklovir za profilaksu herpes zoster virusa preporučuje se za pacijente koji primaju inhibitor proteasoma (PI, od eng. proteasome inhibitors) i terapiju temeljenu na daratumumabu. Postoje prijedlozi da aciklovir treba dati prije početka liječenja bortezomibom i prekinuti ga 4 tjedna nakon posljednje doze lijeka. (44)

Liječenje čimbenikom stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) može biti potrebno za liječenje teške granulocitopenije izazvane kemoterapijom. (45) Dokazana je veća učinkovitost primjene dugodjelujućeg (pegiliranog) G-CSF-a na učestalost ranih infekcija i odgodu liječenja

u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali terapijski režim bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (VRd), u usporedbi s bolesnicima koji su primali standardni G-CSF. (54) Postoje prijedlozi da bi pegfilgrastim mogao biti bolji i efikasniji od trenutno primjenjivanih kratkodjelujućih G-CSF-a (filgrastim), a također može biti osobito koristan u bolesnika s visokim rizikom od produljene teške neutropenije te prisutnih čimbenika rizika kao što su starost, slabost ili loša suradljivost. (56) Prednosti primjene pegfilgrastima naspram filgrastimu su: činjenica da postoji jedna fiksna primjena umjesto višestrukih injekcija tijekom jednog ciklusa terapije, što pozitivno utječe na kvalitetu života; mogućnost učinkovitije prevencije infekcija te smanjenje ukupnih troškova (dani u bolnici, korištenje antiinfektivnih lijekova i druge dijagnostičke i terapijske mjere za teške infekcije). (55) Također se preporuča cijepljenje protiv gripe, Varicelle zoster i pneumokoka. (45)

3.2.4. Suportivna skrb kod periferne neuropatije i boli

Mnogi bolesnici s mijelomom imaju supkliničku ili čak kliničku perifernu neuropatiju pri postavljanju dijagnoze, često zbog komorbiditeta poput dijabetes melitusa, nedostatka vitamina B12 ili sindroma karpalnog kanala. (44) Iako uvođenje novih lijekova predstavlja standard skrbi za pacijente s mijelomom; neurotoksičnost je važna nuspojava, posebno povezana s upotrebom bortezomiba i talidomida (BiPN, TiPN).

Druge generacije inhibitora proteasoma i imunomodulatornih lijekova, kao što su karfilzomib i pomalidomid, pokazali su dobru učinkovitost i manju neurotoksičnost, što predstavlja obećavajuću opciju za liječenje. (35) Pri pojavi znakova i simptoma preporučuje se prilagodba doze i/ili učestalosti primjene, zajedno s popratnim liječenjem za ublažavanje boli. Simptomatsko liječenje neuropatije izazvane talidomidom i bortezomibom obično uključuje gabapentin, pregabalin ili tricikličke antidepresive. Uz to je važna korekcija nedostatka vitamina B12 i liječenje komorbiditeta koji uzrokuju neuropatiju. Preporuča se da se površinska

neuropatska bol liječi topikalnim 5% lidokainskim flasterom, a bolesnike s kroničnom perifernom neuropatskom boli treba razmotriti za multimodalno analgetsko liječenje, uključujući opioid, blokator ionskih kanala i inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI). (44)

3.2.5. Suportivna skrb za tromboemboliju

Multipli mijelom i drugi poremećaji plazma stanica povezani su s većim rizikom za tromboembolijski incident. Učestalost venske tromboembolije (VTE) najveća je tijekom prva 3 do 4 mjeseca nakon dijagnoze. (44) Za bolesnike s VTE u prvih 10 godina od postavljanja dijagnoze mijeloma mortalitet je dva puta veći nego u bolesnika koji nemaju VTE. Bolesnici koji imaju VTE u prvoj godini dijagnoze imaju tri puta veću smrtnost. (43) Dokazano je da talidomid i lenalidomid dodatno povećavaju ovaj rizik, osobito u kombinaciji sa steroidima ili citotoksičnim lijekovima. Stoga svi bolesnici s mijelomom koji započinju liječenje talidomidom ili lenalidomidom trebaju proći procjenu rizika od VTE. (44)

Trenutne preporuke za bolesnike s mijelomom koji trebaju započeti terapiju imunomodulatornim lijekovima su korištenje aspirina (100 mg) u odsutnosti čimbenika rizika za trombozu i korištenje pune doze antikoagulansa za one s većim rizikom (LMWH ili puna doza varfarina). Dakle, aspirin se može smatrati odgovarajućom antikoagulacijskom terapijom u pacijenata koji nemaju ili imaju 1 faktor rizika za VTE (npr. hiperviskoznost, osobna ili obiteljska povijest VTE, pretilost (indeks tjelesne mase ≥30), komorbiditeti: dijabetes, nepokretnost, trombofilija...). Inače se koristi LMWH ili puna doza varfarina. (42,45)

Tablica 2. Faktori rizika za VTE u bolesnika s multiplim mijelomom (42)

• debljina	Ako nema čimbenika rizika ili uz 1 čimbenik: Aspirin 75-325 mg na dan Ako je prisutno 2 ili više čimbenika rizika: LMWH-40 mg/puna doza varfarina (uz INR 2-3)
• prethodna VTE, CVK, pacemaker	
• kroniče bolesti: CKD, srčana bolest, dijabetes, akutna infekcija, imobilizacija	
• kirurški zahvat, anestezija, trauma	
• lijekovi* eritropoetin	
• faktori rizika specifični za mijelom: dijagnoza, hiperviskoznost	
• faktori rizika vezani za terapiju mijeloma: visoke doze deksametazona, doksorubicin, kemoterapija	

3.3.Utjecaj pojedinih terapijskih opcija na kvalitetu života

Prema revidiranim Hrvatskim smjernicama za liječenje multiplog mijeloma iz 2021. godine, terapijski pristup se razlikuje ovisno o tome je li bolesnik kandidat za liječenje autolognom transplantacijom matičnih stanica (ATKMS) (< 70 godina, bez značajnih komorbiditeta) ili nije (> 70 godina, sa značajnim komorbiditetima). Terapijski protokoli navedeni su u tablici ispod (Tablica 3.).

No, unatoč standariziranom terapijskom protokolu, postoje razne studije koje sagledavaju ne samo učinkovitost terapije u smislu poboljšanja simptomatologije, već i utjecaj na kvalitetu života. Najvažnije spoznaje o utjecaju terapije na duljinu preživljenja i HRQoL bit će prikazane.

Tablica 3. Hrvatske smjernice za liječenje multiplog mijeloma u bolesnika koji jesu/nisu kandidati za ATKMS (40)

Osobe koje su kandidati za ATKMS	***Osobe koje nisu kandidati za ATKMS***
INDUKCIJSKA TERAPIJA	
1. izbor: VRD 4-6 ciklusa ili Dara-VTd*** 2. izbor: VTD, VCD	1.izbor: Dara-VMP, Dara-Rd**** • VRd ili VRd lite = lenalidomid kroz 14 dana) kroz 8 – 12 ciklusa • Rd- provesti liječenje kroz najmanje 12 mjeseci • VMP kroz 8-12 ciklusa • VCd kroz 8-12 ciklusa
*prikupljanje krvotvornih matičnih stanica	
+ 1 ATKMS uz visoke doze melfalana **+tandem transplantacija	
KONSOLIDACIJSKA TERAPIJA	
2 - 4 ciklusa iste terapije koja je korištena kao uvodna terapija (VRD; VTD; VCD)	
TERAPIJA ODRŽAVANJA	
• Za bolesnike koji su za uvodnu terapiju imali VRD- lenalidomid • Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (točnije VTD, VCD)- bortezomib(i kod bolesnika s bolesti visokog rizika)/ uvodna terapija (VCD; VTD)	• Za bolesnike koji su kao uvodnu terapiju primali kombinaciju s lenalidomidom (VRd/VRd lite ili Rd)- lenalidomid • Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (VMP, VCd)- bortezomib/uvodna terapija (VMP,VCd)

*Uz zadovoljavajući odgovor (barem parcijalna remisija ili bolje od toga) planirati prikupljanje autolognih krvotvornih matičnih stanica nakon 3, najviše 4 ciklusa VRD protokola. U slučaju VTD, VCD protokola nakon 4-6 ciklusa.

**a. kod bolesnika koji kod dijagnoze imaju bolest visokog rizika (visok LDH; citogenetske promjene visokog rizika: del17, t(4;14), t(14;16); ekstramedularna bolest)

b. kod bolesnika koji nakon prve transplantacije nisu postigli kompletnu remisiju bolesti

c. kod bolesnika u kojih je bilo potrebno više od 1 linije terapije za postizanje odgovora (barem parcijalne remisije)

*** ukoliko postoji odobrenje od strane HZZO-a preporuka je da to bude 1. izbor, a VRD ostaje 1. izbor za bolesnike kod kojih postoje kontraindikacije za primjenu talidomida (polineuropatija) i/ili daratumumaba (teški oblik opstruktivne plućne bolesti)

****ukoliko postoji odobrenje od strane HZZO-a preporuka je da to bude 1. izbor

3.3.1. Bolesnici koji su kandidati za transplantaciju

Indukcijska terapija bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (VRD) prije ATKMS-a u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom (NDMM, od eng. newly diagnosed multiple myeloma) bila je dobro podnošena i dovela je do dobrih odgovora s ORR-om (od eng. overall response rate) od 83,4%. Sa svakim dodatnim ciklusom indukcije VRD-om i fazom liječenja bio je zabilježen bolji odgovor na terapiju. Ovi rezultati pokazuju da VRD predstavlja dobru strategiju terapije prije transplantacije za pacijente s NDMM-om, pa čak i za one s visokorizičnom citogenetikom. (59)

Podatci ukazuju da su bolesnici na terapiji karfilzomibom, lenalidomidom i deksametazonom (KRd) uz ATKMS pokazali superiornost u usporedbi s druga dva pristupa liječenju (KRd bez transplantacije i karfilzomib, ciklofosfamid i deksametazon (KCd) uz ATKMS) i podržavaju primjenu KRd-a uz ATKMS u odnosu na standarde skrbi (daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon (Dara-VTD) uz ATKMS) u transplantaciji pogodnih pacijenta s multiplim mijelomom. Karfilzomib uz lenalidomid kao terapija održavanja također je poboljšao preživljenje bez progresije bolesti u usporedbi sa samim lenalidomidom u standardnoj njezi. (63)

Značajno smanjenje boli, uz manje pogoršanje kognitivnog funkcioniranja i bolje emocionalno funkcioniranje primijećeno je u liječenju s daratumumabom, bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (Dara-VTd) u odnosu na bortezomib, talidomid i deksametazon (VTd), što podržava dodavanje daratumumaba standardnim režimima u bolesnika s NDMM-om koji su pogodni za transplantaciju. (67)

3.3.2. Bolesnici koji nisu kandidati za transplantaciju

U pacijenata koji nisu kandidati za transplantaciju prema Cochraneovom sustavnom pregledu iz 2019. bolesnici koji su primali standardni tretman melfalanom i prednizonom (MP), preživjeli su u prosjeku 35 mjeseci. U ispitanika koji su dobivali lenalidomid i deksametazon (Rd) preživljenje je povećano na dodatnih 20.4 mjeseca, u onih s talidomidom, meflalanom i prednizonom (TMP) dodatnih 11.6 mjeseci, a s kontinuiranom terapijom bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (VRDc) dodatnih 36.2 mjeseci. Nasuprot tome, što se tiče štetnih događaja povezanih s terapijom (AE, od eng. adverse events) u ispitanika koji su primali MP terapiju (melfalan, prednizon) je zbog istih prekinulo 9,2% ispitanika. Rizik prekidanja terapije s Rd-om je bio 38.5%, s TMP-om 37.7%, a s VRDc-om 82.1%, što pokazuje veći udio ispitanika koji tu terapiju prekidaju zbog AE. (70)

U drugoj studiji prekid liječenja zbog nuspojava (AE) bio je veći u pacijenata na terapiji bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (VTD), nego u pacijenata koji su primali bortezomib i deksametazon (VD) ili bortezomib, melfalan i prednizon (VMP). Iako su svi terapijski protokoli koji sadrže bortezomib dali dobre rezultate, VTD i VMP nisu ponudili prednost u odnosu na VD kod pacijenata koji nisu podobni za transplantaciju. (69)

Osim toga u pacijenata koji nisu kandidati za transplantaciju dodatak daratumumaba lenalidomidu i deksametazonu (Dara-Rd) bio je povezan s poboljšanjima u GHS-u te smanjenjem boli u bolesnika s NDMM-om. (64)

Prema drugom istraživanju kombinacija daratumumaba uz bortezomib, melfalan i prednizon (Dara-VMP) dovela je do značajnog poboljšanja ukupne stope odgovora na terapiju (ORR) u usporedbi s VMP protokolom u bolesnika koji nisu bili podobni za transplantaciju s NDMM-om. (66)

Dodatak talidomida ili lenalidomida liječenju mefalanom i prednizonom (MP) dovodi do poboljšanja HRQoL (tijekom indukcijske terapije i terapije održavanja). Iako se kod bolesnika liječenih lenalidomidom razvio klinički relevantan proljev, to nije negativno utjecalo na globalnu kvalitetu života tijekom indukcijske terapije i terapije održavanja. No, klinički značajna periferna neuropatija onemogućila je dugotrajno liječenje talidomidom kod većine pacijenata. (65) Prema drugoj studiji HRQoL je također poboljšana i dodatkom talidomida i lenalidomida MP-u, uz to da su umor i nesanica bili bolje kontrolirani u bolesnika liječenih u kombinaciji s talidomidom (MPT). (68)

3.3.3. Bolesnici koji su u relapsu bolesti

Tablica 4. Hrvatske smjernice za liječenje relapsirajućeg multiplog mijeloma (40)

<table>
<tr><th>Liječenje bolesnika u 1. relapsu/progresiji bolesti</th><th>Liječenje bolesnika u 2. i kasnijim relapsima/progresiji bolesti</th></tr>
<tr><td>1. bolesnici u prvoj liniji liječeni lenalidomidom
a)osjetljivi na lenalidomid: DRd/DVd, KRd, IRd
b) refraktorni na lenalidomid: Kd, DVd, Dara-Kd*, Isa-Kd*, Pd*, PCd*, PVd*</td><td rowspan="2">1) bolesnici refraktorni na lenalidomid: kombinacije s pomalidomidom (Pd, PCd, PVd)/ DPd, IsaPd*
2) valjana opcija može biti i jedna od terapijskih opcija navedenih za liječenje 1. relapsa, a koju bolesnik do sada nije primao.</td></tr>
<tr><td>2. bolesnici koji u prvoj liniji nisu liječeni lenalidomidom: DRd, KRd, IRd</td></tr>
<tr><td>**/***</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">*u slučaju dobivanja odobrenja od strane HZZO-a
**ako je Dara-VTd/ Dara-VMP korišten u prvoj liniji liječenja preporuča se u drugoj liniji kombinacija temeljena na lenalidomidu (KRd; IRd te DRd ukoliko nisu refraktorni na daratumumab)
*** ako je DRd korišten u prvoj liniji liječenja preporuča se u drugoj liniji kombinacija temeljena na bortezomibu (VMP, VCd); karfilzomibu (Kd) te ukoliko nisu refraktorni na daratumumab (DVd)</td></tr>
</table>

Dokazano je da kombinacija karfilzomiba i deksametazona (Kd) dovodi do duljeg preživljenja bez progresije bolesti u usporedbi s bortezomibom i deksametazonom (Vd) u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim multiplim mijelomom (RRMM, od eng. relapsed/refractory

multiple myeloma), međutim HRQoL nije znatno poboljšana. (57) Također, učinkovitost i sigurnost pomalidomida, bortezomiba i deksametazona (PVd) u usporedbi sa samim bortezomibom i deksametazonom (Vd) u bolesnika s RRMM-om u pacijenata koji su u prvoj liniji liječenja bili liječeni lenalidomidom, pokazala je veću učinkovitost u liječenju PVd u usporedbi s Vd protokolom. (58) Također, druga ATKMS u bolesnika s recidivom multiplog mijeloma nakon prethodne ATKMS dovodi do produljenog trajanja remisije i ukupnog preživljenja. Procijenjena je razlika između pacijenata koji su s RRMM-om bili podvrgnuti ATKMS i u onih na netransplantacijskoj konsolidaciji. U pacijenata kod kojih je učinjena druga ATKMS postojalo je smanjenje HRQoL i više nuspojava u prvih 6 mjeseci, uz jače izraženu bol i do 2 godine nakon transplantacije, nakon čega su pacijenti koji su primili ATKMS izvijestili o boljim ishodima. (60) Učinak karfilzomiba, lenalidomida i deksametazona (KRd) u odnosu na lenalidomid i deksametazon (Rd) na kvalitetu života povezanu sa zdravljem, pokazuje bolju HRQoL bez dodatnih štetnih nuspojava liječenja u usporedbi s Rd protokolom. Ovi podatci podupiru dobrobit primjene KRd-a u bolesnika s recidivom multiplog mijeloma. (61) Europska komisija je 2019. odobrila kombinaciju elotuzumaba (E) - imunostimulirajućeg protutijela usmjerenog na SLAMF7 s pomalidomidom (P) i niskim dozama deksametazona (EPd) za liječenje u bolesnika s RRMM-om koji su primili najmanje dvije prethodne terapije, uključujući lenalidomid i inhibitor proteasoma, i pokazali su progresiju bolesti po zadnjoj terapiji. Kombinacija elotuzumaba, pomalidomida i deksametazon rezultirala je značajno duljim preživljenjem bez progresije bolesti i višom stopom ukupnog odgovora na terapiju (ORR) nego kombinacija pomalidomida i deksametazona. (41) Elotuzumab je prvobitno odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) 2015. u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (ERd) za liječenje pacijenata s RRMM-om koji su primili 1-3 prethodne terapije. U 2018. FDA je odobrila elotuzumab u novoj kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (EPd) za liječenje bolesnika koji su primili najmanje dvije prethodne terapije,

uključujući lenalidomid i inhibitor proteasoma. Europska komisija je naknadno odobrila ERd i EPd 2016., odnosno 2019. (62)

4.RASPRAVA

Postavlja se pitanje zašto uopće mjeriti HRQoL u pacijenata s multiplim mijelomom te postoje li adekvatni upitnici za objektivnu procjenu HRQoL? Odgovor je vrlo jednostavan. HRQoL važna je kako zbog utjecaja same hematološke bolesti na bolesnika, tako i zbog nuspojava pojedinih terapijskih protokola koji se primjenjuju u liječenju. Brojna istraživanja potvrđuju kako bolesnici oboljeli od multiplog mijeloma prijavljuju češće i teže simptome nego drugi hematološki bolesnici i imaju smanjenu kvalitetu života. Osim toga primjena nekih terapijskih protokola dovodi do bolje stope preživljenja, no nuspojave liječenja uzrokuju značajno smanjenje HRQoL. Stoga usprkos činjenici da je produljenje života bolesnika oboljelog od maligne bolesti glavni terapijski cilj, aspekt kvalitete života postaje sve važniji. U prilog navedenom, FDA i EMA su istaknule HRQoL kao važnu krajnju stavku u procesu odobrenja novih lijekova za maligne bolesti. Osim toga, lošija kvaliteta života rezultira nepravovremenim davanjem terapije, smanjenjem broja ciklusa i preskakanjem ciklusa, prijevremenim prekidom terapije te primjenom nižih doza lijekova, što posljedično dovodi do lošijeg ishoda liječenja. Kao primjer, kronična neuropatija izazvana talidomidom i bortezomibom, neurološka je komplikacija multiplog mijeloma povezana s iscrpljujućim simptomima kao što su parestezije i neuropatska bol, koja osim navedenim lijekovima može biti uzrokovana i samom bolešću. Posljedično tome, nerijetko je potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja navedenim lijekovima. Nasuprot tome, novije generacije inhibitora proteasoma i imunomodulirajućih lijekova, kao što su karfilzomib i pomalidomid, imaju dobru učinkovitost i manju neurotoksičnost, što predstavlja obećavajuću opciju za liječenje pacijenata s multiplim mijelomom. Također, transplantacija koštane srži u početku može imati prolazan negativan

učinak na HRQoL, ali poboljšani dugoročni ishodi povezani su s ukupnim poboljšanjem HRQoL, što dakle opravdava standarizirani terapijski protokol. Osim navedenog u liječenju RRMM-a Europska komisija je odobrila kombinaciju lijekova elotuzumaba s lenalidomidom i deksametazonom (ERd) i elotuzumaba s pomalidomidom i deksametazonom (EPd), gdje primjena imunostimulirajućeg monoklonalnog protutijela usmjerenog na signalnu molekulu aktivacije limfocita - F7 (SLAMF7) predstavlja noviju terapijsku opciju i povezana je s boljom HRQoL.

Procjena HRQoL je izrazito složena te ovisi o vrsti upitnika, pacijentovom subjektivnom doživljaju bolesti te načinu na koji se dobiveni rezultati tumače. EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 su najčešće korišteni upitnici u istraživanjima kvalitete života temeljene na zdravlju u onkologiji. Međutim rezultati pojedinih istraživanja upućuju da nisu dovoljno sveobuhvatni, budući da se najčešće temelje samo na simptomatologiji bolesti, ne uzimajući u obzir utjecaj simptoma na aktivnost bolesnika, sudjelovanje u svakodnevnom životu te utjecaj na njegov emocionalni status. Stoga je potrebno raditi na poboljšanju dostupnih upitnika te u rutinskoj kliničkoj skrbi sve češće procjenjivati utjecaj terapijskih protokola na HRQoL. Osim toga važno je znati da su pacijenti s multiplim mijelomom često starije odrasle osobe s čestim komorbiditetom koji također može utjecati na kvalitetu života i izbor terapije.

Podaci o kvaliteti života mogu biti koristan prediktor odgovora bolesnika na liječenje i mogu utjecati na donošenje odluka o terapijskim opcijama. Liječenje bolesnika s mijelomom moglo bi se stoga poboljšati boljim razumijevanjem utjecaja pojedinih tretmana na kvalitetu života. Međutim, stvarni podaci o HRQoL u bolesnika i dalje su oskudni.

5.ZAKLJUČAK

Iako je multipli mijelom i dalje neizlječiva hematološka bolest koja dovodi do oštećenja u fizičkoj, psihološkoj i društvenoj domeni kvalitete života, tijekom posljednjih nekoliko godina došlo je do značajnog napretka u liječenju, uključujući razne modalitete (npr. inhibitori proteasoma, imunomodulatorni lijekovi i monoklonska antitijela). Iako su ti pomaci poboljšali očekivano trajanje života, dio bolesnika ne postiže potpunu remisiju svih simptoma bolesti. Također, toksičnost pojedinih terapijskih protokola ostaje problem, a pacijenti žive dulje s komplikacijama bolesti i nuspojavama liječenja, što posljedično dovodi do smanjene kvalitete života. Uz standarizirane terapijske protokole, stalno se radi na istraživanju novih kombinacija lijekova kako bi se utjecalo na poboljšanje HRQoL. Osim liječenja same bolesti, važna je profilaksa i suportivno liječenje kako komplikacija bolesti, tako i nuspojava liječenja uključujući koštane destrukcije, bol, anemiju, zatajenje bubrega, umor, infekcije, hiperkalcemiju, perifernu neuropatiju te emocionalni stres. Prepoznavanje i liječenje komplikacija te primjena preventivnih terapijskih postupaka glavne su uloge kliničara. Primjeri nekih od suportivnih postupaka uključuju primjenu zolendronata ili denosumaba već u trenutku dijagnoze, primjenu ESA za pacijente koji primaju kemoterapiju i imaju Hb <10 g/dL, profilaksu infekcija primjenom levofloksacina prva 3 mjeseca od početka terapije i to osobito u bolesnika koji primaju lenalidomid ili pomalidomid i mnoge druge navedene u prethodnom tekstu. Podaci HRQoL također igraju važnu ulogu i u procjeni isplativosti novih tretmana. Osim toga, smanjena kvaliteta života može utjecati na ciljeve i izbor liječenja; npr. neki pacijenti, osobito stariji radije biraju modalitete liječenja koji pružaju bolju HRQoL u odnosu na dulje ukupno preživljenje. Stoga se u rutinskoj kliničkoj skrbi veća pažnja mora posvetiti praćenju HRQoL nakon primjene pojedinih terapijskih protokola, kao i raditi na poboljšanju dostupnih upitnika za mjerenje HRQoL.

6. SAŽETAK

Multipli mijelom je maligna bolest koštane srži karakterizirana neoplastičnom proliferacijom plazma stanica, praćena abnormalnim porastom monoklonskih imunoglobulina koji se mogu detektirati u serumu ili urinu. Unatoč značajnim poboljšanjima u liječenju multiplog mijeloma, to je još uvijek kronična, neizlječiva bolest koja je povezana sa smanjenom HRQoL zbog spontanih prijeloma, osteolitičkih lezija, rekurentnih infekcija, zatajenja bubrega, anemije, psiholoških poremećaja i drugih povezanih problema. Redovitom procjenom pacijentove HRQoL tijekom cijele bolesti, kliničari mogu dobiti uvid u pacijentovo zdravstveno stanje, razinu boli, njegovo fizičko funkcioniranje te u skladu s tim mogu razviti plan liječenja. Najčešće korišteni upitnici u procjeni HRQoL u bolesnika s multiplim mijelomom kao što su EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20, prema rezultatima pojedinačnih istraživanja nisu dovoljno sveobuhvatni te je potrebno raditi na njihovom poboljšanju. Uvođenje novih lijekova tijekom posljednjih nekoliko godina dovelo je do značajnog poboljšanja u preživljenju, ali nuspojave nekih tretmana uzrokuju značajno smanjenje HRQoL. Stoga se u rutinskoj kliničkoj skrbi mora obratiti pozornost na praćenje HRQoL nakon primjene određenih terapijskih protokola. Uz liječenje same bolesti, profilaksa i potporno liječenje osteolitičkih lezija, boli, anemije, zatajenja bubrega, umora, infekcija, hiperkalcemije i periferne neuropatije su ključni dijelovi terapijskog liječenja pacijenata s multiplim mijelomom.

Ključne riječi: multipli mijelom, kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL), inhibitori proteasoma, imunomodulatorna terapija, suportivna terapija, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20

7. SUMMARY

Multiple myeloma is a malignant bone marrow disease characterized by neoplastic proliferation of plasma cells, accompanied by an abnormal increase in monoclonal immunoglobulins that can be detected in serum or urine. Despite significant improvements in the treatment of multiple myeloma, it is still a chronic, incurable disease that is associated with reduced HRQoL due to spontaneous fractures, osteolytic lesions, recurrent infections, renal failure, anaemia and psychological disorders and other related problems. By assessing a patient's HRQoL regularly throughout their disease, clinicians can gain insight into the patient's health condition, pain level, physical functioning, and they can develop a treatment plan accordingly. The most often used questionnaires in assessment of HRQoL in patients with multiple myeloma such as EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-MY20, according to the results of individual researches, are not good enough, and it is necessary to work on their improvement. The introduction of novel therapies over the past few years has led to significant improvement in survival, but side effects of some treatment cause a significant reduction in HRQoL. Therefore, in routine clinical care, attention must be paid to monitoring HRQoL after the application of certain therapeutic protocols. In addition to treatment of the disease itself, prophylaxis and supportive treatment of bone destruction, pain, anaemia, renal failure, fatigue, infections, hypercalcaemia and peripheral neuropathy are essential parts of the therapeutic management of multiple myeloma patients.

Key words: multiple myeloma, health-related quality of life (HRQoL), proteasome inhibitors, immunomodulatory therapy, supportive therapy, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20

8. LITERATURA

1. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. Palliat Care Soc Pract. 2019; 13: 1-13.

2. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. Lancet. 2015; 385(9983): 2197-208.

3. Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., Bilten 44, Zagreb, 2021. [Internet] Pristupljeno: 10.07.2022.

Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/publikacije-odjel-za-maligne-bolesti/.

5. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. Ann N Y Acad Sci. 2016; 1364(1): 32-51.

6. Giuliani N, Storti P, Bolzoni M, Palma BD, Bonomini S. Angiogenesis and multiple myeloma. Cancer Microenviron. 2011; 4(3): 325-37.

7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15(12): 538–548.

8. Markovina S, Callander NS, O'Connor SL, et al. Bone marrow stromal cells from multiple myeloma patients uniquely induce bortezomib resistant NF-kappaB activity in myeloma cells. Mol. Cancer. 2010; 9: 176.

9. Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. Annu Rev Med. 2011; 62: 249-64.

10.Charliński G, Jurczyszyn A. Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management. Nowotwory. Journal of Oncology. 2020; 70(5): 173-183.

11. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. [Internet] Pristupljeno: 15.07.2022. Dostupno na: https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma

12. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. Cancer Growth Metastasis. 2014; 7 :33-42.

13. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL). Exp Hematol. 2004; 32(8): 685-91.

14. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost. 2003; 29(5): 467-71.

15. Hanamura I, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. Blood. 2006; 108(5): 1724–32.

16. Fonseca R, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. Blood. 2003; 102(7): 2562-67.

17. Sambol K, Cikač T. Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom. Med Jad. 2018; 48(4): 257-267.

18. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003; 78(1): 21-33.

19. Multiple myeloma. MDS MANUAL Professional Version. [Internet] Pristupljeno: 10.07.2022. Dostupno na: https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/plasma-cell-disorders/monoclonal-gammopathy-of-undetermined-significance-mgus

20. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. Blood. 2002; 99(4): 1305-13.

21. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. Infections in multiple myeloma. Infect Dis Clin North Am. 2001; 15(2): 373-84.

22. Cohen G, Horl WH. Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. Semin. Dial. 2009; 22: 369–72.

23. Katagiri D, Noiri E, Hinoshita F. Multiple myeloma and kidney disease. Scientific World Journal. 2013; 2013: 487285.

24. Hong SM, Kim TW, Park KH. Continuous multiple vertebral compression fractures in multiple myeloma patient. Korean J Spine. 2012; 9(1): 37-40.

25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020; 95(5): 548-567.

26. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Pristupljeno: 11.07.2022. Dostupno na: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics

27. Osbourne TR, et al. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. BMC Cancer. 2014; 14: 496.

28. Mols F, et al. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. Eur J Haematol. 2012; 89: 311–319.

29. EORTC-QLQ-C30 scoring manual. [Internet] Pristupljeno: 11.07.2022. Dostupno na: https://qol.eortc.org/manuals/

30. Multiple Myeloma (update of MY20). [Internet] Pristupljeno: 10.07.2022. Dostupno na:

https://qol.eortc.org/questionnaire/multiple-myeloma-update-of-my20/

31. Lin C, Shen H, Zhou S, et al. Assessment of infection in newly diagnosed multiple myeloma patients: risk factors and main characteristics. BMC Infect Dis. 2020; 20: 699.

32. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N. Engl J Med. 2011; 364: 1046–60.

33. Pinjatela R. Neke karakteristike kvalitete života osoba sa i bez malignog oboljenja. Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja. 2008; 44 (2): 79-98.

34. World Health Organization Quality of Life Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). Qual Life Res. 1993; 2(2): 153-9.

35. Grammatico S, Cesini L, Petrucci M. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. Blood Lymphat Cancer. 2016; 6: 37-47.

36. Berlotti P, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nurs. 2008; 12: 9–12.

37. Coleman EA, Goodwin JA, Coon SK, Richards K, Enderlin C, Kennedy R, Stewart CB, McNatt P, Lockhart K, Anaissie EJ, Barlogie B. Fatigue, sleep, pain, mood, and performance status in patients with multiple myeloma. Cancer Nurs. 2011; 34(3): 219-27.

38. Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale. Pristupljeno: 10.07.2022. Dostupno na: https://wongbakerfaces.org/

39. Hajek R. Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress [Internet]. London: IntechOpen; 2013 [citirano 4.8.2022.]. Dostupno na: https://www.intechopen.com/books/3386

40. KroHem : Radna skupina za Multipli mijelom (MM). Hrvatske smjernice za liječenje MM 2021. Pristupljeno: 20.07.2022. Dostupno na: https://www.krohem.hr/multipli-mijelom/

41. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018; 379(19): 1811-1822.

42. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, Lucraft H, Maclean R, Feyler S, Pratt G. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol. 2011; 154: 76–103.

43. Noonan K, Rome S, Faiman B, Verina D. Heart and Lung Complications: Assessment and Prevention of Venous Thromboembolism and Cardiovascular Disease in Patients With Multiple Myeloma. Clin J Oncol Nurs. 2017; 21(5): 37-46.

44. Cömert M, Güneş AE, Sahin F, Saydam G. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. Turk J Haematol. 2013; 30(3): 234-46.

45. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Haematological malignances. 2017; 28(4): 52-61.

46. Ludwig H, Zojer N. Supportive care in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2007; 20: 817–835.

47. Von Moos R, Costa L, et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. European Journal of Cancer. 2017; 71: 80-94.

48. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (5): CD003188.

49. Lee SE, Jeon YW, Yoon JH, et al. Effectiveness of darbepoetin alfa in multiple myeloma patients receiving chemotherapy including novel agents. Blood Res. 2018; 53(2): 123-129.

50. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G et al. TEAMM Trial Management Group and Trial Investigators. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(12): 1760-1772.

51. Lancman G, Sastow D, Aslanova M, et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin on Infections in Multiple Myeloma (MM) Patients Receiving Daratumumab. Blood. 2020; 136(1) 6-7.

52. Ammann EM, Jones MP, Link BK, Carnahan RM, Winiecki SK, Torner JC, McDowell BD, Fireman BH, Chrischilles EA. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy. Blood. 2016; 127(2): 200-7.

53. Lancman G, Lozada K, Athar N, et al. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Preventing Infections in Patients with Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021; 21(5): 470-476.

54. Ding J, Gu H, Zhong C. Long-acting granulocyte colony-stimulating factor in primary prophylaxis of early infection in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Support Care Cancer. 2022; 30(5): 4049-4054.

55. Cerchione C, Nappi D, Martinelli G. Pegfilgrastim for primary prophylaxis of febrile neutropenia in multiple myeloma. Support Care Cancer. 2021; 29: 6973–6980.

56. Leleu X, Gay F, Flament A, et al. Incidence of neutropenia and use of granulocyte colony-stimulating factors in multiple myeloma: is current clinical practice adequate?. Ann Hematol. 2021; 97: 387–400.

57. Ludwig H, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019; 9(3): 23.

58. Richardson PG, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Onc. 2019; 20(6): 781–794.

59. Rosiñol L, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplantation in multiple myeloma. Blood. 2019; 134(16): 1337–1345.

60. Ahmedzai SH, Snowden JA, Ashcroft AJ, et al. Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label, Randomized Phase III Myeloma X Trial Evaluating Salvage Autologous Stem-Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2019; 37(19): 1617-1628.

61. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2016; 34(32): 3921-3930.

62. European Commission approves Empliciti® (elotuzumab) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (EPd) for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Pristupljeno: 2.8.2022. Dostupno na: https://news.bms.com/news/details/2019/European-Commission-Approves-Empliciti-elotuzumab-Plus-Pomalidomide-and-Low-Dose-Dexamethasone-EPd-for-the-Treatment-of-Patients-with-Relapsed-and-Refractory-Multiple-Myeloma/default.aspx

63. Gay F et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(12): 1705-1720.

64. Perrot A, Facon T, Plesner T, et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. J Clin Oncol. 2021; 39(3): 227-237.

65. Nielsen LK, Stege C, Lissenberg-Witte B, et al. Health-related quality of life in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients treated with either thalidomide or lenalidomide-based regimen until progression: A prospective, open-label, multicenter, randomized, phase 3 study. Haematologica. 2020; 105(6): 1650-1659.

66. Knop S, Mateos MV, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. BMC Cancer. 2021; 21(1): 659.

67. Roussel M, Moreau P, Hebraud B, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple

myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020; 7(12): 874- 883.

68. Nielsen L, Stege C, Witte B, et al. Health-related quality of life in non-transplant eligible newly diagnosed multiple myeloma patients treated with melphalan/prednisolone plus either thalidomide or lenalidomide; results of the HOVON87/NMSG18 study. Quality of life research. 2017; 26(1): 56-57.

69. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-based Phase IIIB trial of three UPFRONT bortezomib-based myeloma regimens. J Clin Oncol. 2015; 33: 3921–9.

70. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Haematology. 2019; 11: 1465- 1858.

9. ŽIVOTOPIS

Elizabeta Kostelac rođena je 19.07.1996. u Rijeci. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja u Osnovnoj školi „Milan Brozović Kastav“ i tijekom srednjoškolskog obrazovanja u Salezijanskoj gimnaziji proglašena je najboljom učenicom u generaciji te joj je 2015. godine uručena nagrada akademika Petra Strčića. Kao članica Atletskog kluba „Kvarner“, sudjelovala je na brojnim državnim i međunarodnim natjecanjima te je bila državna prvakinja u disciplini 4x100 metara 2013. godine.

Tijekom obrazovanja na Medicinskom fakultetu u Rijeci, dodijeljena joj je Dekanova nagrada za izvrsnost za prvu godinu studija te je bila demonstrator na Zavodu za anatomiju i Zavodu za histologiju i embriologiju. 2017. godine bila je dobitnica državne STEM stipendije. Također, je bila i redovita stipendistica grada Kastva za izvrsnost tijekom cijelog srednjoškolskog i fakultetskog obrazovanja. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.