

Rezultati liječenja autolognom transplantacijom perifernih matičnih stanica u bolesnika s multiplim mijelomom u KB Merkur u Zagrebu

Bošnjak, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:640053>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

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



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Bošnjak

Rezultati liječenja autolognom
transplantacijom perifernih matičnih stanica u
bolesnika s multiplim mijelomom u KB
Merkur u Zagrebu

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za internu medicinu
Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom prof. dr. sc. Slobodanke Ostojić Kolonić i predan je
na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor: prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić

POPIS KRATICA:

ATKMS – autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica

CR – kompletni odgovor (*engl. complete response*)

DS – Durie-Salmon

FISH – fluorescencijska in situ hibridizacija

IMWG – *engl. International Myeloma Working Group*

ISS – *engl. International Staging System*

MGUS - monoklonalna gamapatija neutvrđenog značenja

MM – multipli mijelom

OS – ukupno preživljenje (*engl. overall survival*)

PD – progresivna bolest (*engl. progressive disease*)

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (*engl. progression-free survival*)

PR – parcijalni odgovor (*engl. partial response*)

R-ISS – *engl. Revised International Staging System*

SD – stabilna bolest (*engl. stable disease*)

SMM – asimptomatski multiple mijelom (*engl. „smoldering“ multiple myeloma*)

VCD – bortezomib, ciklofosfamid i deksametazon

VGPR – vrlo dobar parcijalni odgovor (*engl. very good partial response*)

VRD – bortezomiba, lenalidomida i deksametazona

VTD – bortezomib, talidomid i deksametazon

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Klinička slika.....	1
1.2. Dijagnostika.....	2
1.3. Prognostički čimbenici bolesti.....	3
1.4. Liječenje multiplog mijeloma.....	4
1.4.1. Liječenje novodijagnosticiranog multiplog mijeloma s autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica	5
1.4.2. Liječenje relapsa multiplog mijeloma.....	6
2. HIPOTEZA.....	7
3. CILJEVI RADA.....	7
4. ISPITANICI I METODE.....	7
4.1. Ispitanici.....	7
4.2. Metode.....	7
4.3. Statistička analiza.....	8
5. REZULTATI.....	9
5.1. Rezultati liječenja novodijagnosticiranog multiplog mijeloma.....	9
5.2. Rezultati liječenja relapsa multiplog mijeloma.....	19
6. RASPRAVA.....	22
7. ZAKLJUČCI.....	24
8. ZAHVALE.....	25
9. LITERATURA.....	26
10. ŽIVOTOPIS.....	29

SAŽETAK

Ana Miličević

REZULTATI LIJEČENJA AUTOLOGNOM TRANSPLANTACIJOM PERIFERNIH MATIČNIH STANICA U BOLESNIKA S MULTIPLIM MIJELOMOM U KB MERKUR U ZAGREBU

Multipli mijelom (MM) čini ukupno 10% hematoloških malignih bolesti i 1% malignih bolesti ukupno. Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ATKMS) danas je standard u liječenju bolesnika mlađih od 65 godina, ali i onih do 70 godina koji su bez značajnih komorbiditeta. Cilj ovog rada bio je prikazati rezultate liječenja bolesnika s MM-om koji su liječeni s ATKMS te procijeniti utjecaj ključnih kliničkih čimbenika na preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression Free Survival, PFS) i ukupno preživljenje (engl. Overall Survival, OS). U istraživanje su retrospektivno uključeni bolesnici s dijagnosticiranim MM-om koji su liječeni s ATKMS u KB Merkur u Zagrebu u razdoblju između 2017. do 2020. godine. Analizirani su podaci 82 pacijenta s novodijagnosticiranim MM koji su liječeni s ATKMS nakon uvodne terapije. Medijan PFS-a od transplantacije u ovoj skupini iznosio je 26,7 mjeseci, a 88,7% bolesnika je preživjelo 17,7 mjeseci nakon transplantacije. Također, procijenjeno je da je 89,3% pacijenata preživjelo 29,2 mjeseci od postavljene dijagnoze MM. Liječenje dvostrukom transplantacijom te viši stupanj odgovora na terapiju prije i nakon transplantacije bili su statistički značajni prognostički čimbenici za PFS. Također su analizirani podaci od 14 pacijenata kod kojih je relaps MM liječen s ponovljenom ATKMS. U ovoj skupini bolesnika, 61,1% bolesnika je preživjelo 31,6 mjeseci nakon transplantacije. OS od postavljanja dijagnoze MM u ovoj skupini bio je 68,8% nakon 95,5 mjeseci, dok je medijan PFS-a nakon transplantacije iznosio 24,8 mjeseci.

Ključne riječi: multipli mijelom, autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica, preživljenje, prognostički čimbenici

SUMMARY

Ana Miličević

RESULTS OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS IN CLINICAL HOSPITAL MERKUR IN ZAGREB

Multiple myeloma (MM) accounts for 10% of all hematologic malignancies and 1% of all cancers. Today, autologous stem cell transplantation (ASCT) is the standard of care for patients younger than 65, but also for patients up to 70 years without significant comorbidities. The aim of this study is to present results of treatment with ASCT for patients with MM and to analyse impact of clinical risk factors on progression free survival (PFS) and overall survival (OS). This retrospective study includes patients with diagnosed MM submitted to ASCT in Clinical Hospital Merkur in Zagreb between 2017 and 2020. Data from 82 patients with newly diagnosed MM treated with ASCT was analysed. Median of PFS from transplantation in this group was 26,7 months and 88,7% patients survived 17,7 months after the transplantation. Also, it was estimated that 89,3% patients survived 29,2 months after the diagnosis of MM. Treatment with double transplantation and higher response to the treatment before and after the transplantation were statistically significant prognostic factors of PFS. Data from 14 patients with relapse of MM treated with ASCT was also analysed. In this group, 61,1% patients survived 31,6 months after the transplantation. OS from the diagnosis of MM in this group was 68,8% after 95,5 months and the median of PFS after transplantation was 24,8 months.

Key words: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, survival, prognostic factors

1. UVOD

Multipli mijelom (MM) je neoplazma koja nastaje iz abnormalnog umnoženog klona plazma stanica. Ova bolest čini 10% hematoloških malignih bolesti i 1% malignih bolesti ukupno (1). Najčešće se javlja u starijih osoba te je u 70% slučajeva dob pri dijagnozi preko 60 godina (2).

Postoji cijeli spektar plazmastičnih diskrazija koji počinje s monoklinalnom gamapatijom neutvrđenog značenja (MGUS) kao najblažim oblikom sve do teških oblika bolesti poput plazmastične leukemije i ekstramedularnog mijeloma (3). MGUS i asimptomatski (engl. „smoldering“ multiple myeloma, SMM) mijelom mogu prethoditi razvoju simptomatskog MM. Smatra se da gotovo svi pacijenti s MM prethodno imaju MGUS (4). MGUS je asimptomatsko stanje u kojem postoji prisutnost abnormalnih monoklonalnih paraproteina. MGUS IgG i IgA tipa može progredirati u MM, dok IgM paraproteinemije češće progrediraju u limfoplastični limfom, a samo rijetko u IgM MM (2). Rizik za progresiju MGUS u MM ili drugu ozbiljnu hematološku bolest je oko 1% po godini (5). Za sada se smatra da ne postoji korist od liječenja MGUS te se stoga liječenje ni ne provodi (6).

SMM definira se prisutnošću monoklalnog proteina u serumu ≥ 3 g/dL ili 10% - 60% plazma stanica u koštanoj srži ili urinarni monoklalnog protein >500 mg/24 sata (7). Uz jedan od prethodnih kriterija moraju biti odsutni simptomi ili oštećenje tkiva i organa zbog poremećaja plazma stanica te odsutnost visoko rizičnih biomarkera bolesti ili AL amiloidoze. Za razliku od MGUS, SMM ima značajno veći rizik za progresiju u MM (8). Rizik za progresiju u MM u ovih pacijenata je 10% po godini u prvih 5 godina od dijagnoze, zatim 3% po godini u sljedećih 5 godina te samo 1% po godini u sljedećih 10 godina (9). Pacijente sa SMM ne liječimo već redovito pratimo.

1.1 Klinička slika

Zbog sekrecije imunoglobulina ili dijelova imunoglobulina, MM uzrokuje disfunkciju brojnih organa. Bolest se može prezentirati širokim spektrom simptoma: od mučnine do klasičnih „CRAB“ simptoma - hiperkalcemija, zatajenje bubrega, anemija, koštane lezije (*engl. hypercalcaemia, renal failure, anemia, bony lesions*) (2). Hiperkalcemija nastaje zbog pojačane aktivacije osteoklasta, a zatajenje bubrega može biti potaknuto hiperkalcijemijom, taloženjem lakih lanaca, anemijom, ali i nesteroidnim lijekovima protiv bolova. Anemija, neutropenija i trombocitopenija posljedica su infiltracije koštane srži plazma stanicama. Osteolitičke koštane lezije uzrokuju bol u leđima koji je čest, ali i vrlo nespecifičan simptom. Ipak, novonastala bol u leđima u osoba starijih od 50 godina treba pobuditi sumnju na MM. Također, kada je udružena

s laboratorijskim abnormalnostima poput leukopenije ili hiperkalcemije postoji puno veći prediktivni rizik za MM (10). Bol se može pojaviti i u drugim dijelovima kostura poput ramena, kuka, prsne kosti ili kostima udova.

Zbog nespecifične kliničke slike i brojnih simptoma koji mogu nastati, postavljanje dijagnoze MM često je otežano. Iz ovih razloga, MM se često dijagnosticira s dugim vremenskim odmakom (10).

1.2 Dijagnostika

Za postavljanje dijagnoze MM potrebno je ispuniti nekoliko dijagnostičkih kriterija. Dijagnoza MM postavlja se kada je prisutnost klonalnih plazma stanica u koštanoj srži $\geq 10\%$ ili postoji biopsijom potvrđen ekstramedularni plazmacitom. Uz to, mora biti zadovoljen 1 ili više sljedećih kriterija: postojanje oštećenja organa ili tkiva zbog poremećaja plazma stanica (CRAB kriteriji) ili prisutnost 1 ili više visoko rizičnih biomarkera ($>60\%$ plazma stanica u koštanoj srži, odnos zahvaćenih i nezahvaćenih slobodnih lakih lanaca u serumu >100 , više od jedne abnormalne fokalne koštane lezije na MRI veći od 5 mm) (7).

Pri sumnji na MM, potrebno je napraviti elektroforezu serumskih bjelančevina, imunofiksaciju seruma te odrediti razinu slobodnih lakih lanaca u serumu kako bi otkrili prisutnost monoklonskog proteina ili lakih lanaca. Imunofiksacijom se utvrđuje Ig razred monoklonskog proteina, a često otkriva i lake lance koji su na standardnoj elektroforezi bili lažno negativni (11). Imunoglobulini koje stvaraju zloćudne plazma stanice potječu od istog klona te se na elektroforezi seruma ili urina taj monoklonski protein uočava se kao uski šiljak. Najčešći podtipovi MM su IgG i IgA, dok su podtipovi IgD, IgE i IgM znatno rjeđi i čine samo 7% svih MM (12). Oko 15% pacijenata ima MM lakih lanaca kod kojeg postoji abnormalni omjer kappa i lambda lanaca, ali plazma stanice ne stvaraju paraprotein (13). Nesekretorni MM, kod kojeg nema mjerljivog serumskog ili urinarnog paraproteina, javlja se u 2% pacijenata (14).

Prilikom postavljanja dijagnoze korisno je napraviti analizu citogenetičkih abnormalnosti flouescencijskom in situ hibridizacijom (FISH) kako bi se odredila prognoza i rizik bolesti. U procjeni proširenosti bolesti najbolje je koristiti nisko doznu kompjutoriziranu tomografiju (CT) cijelog tijela ili kompjutoriziranu tomografiju s pozitronskom emisijskom tomografijom (PET/CT) cijelog tijela (15). Rendgenske snimke cijelog tijela su manje osjetljive od navedenih pretraga te se preporučuju u slučajevima kada naprednije slikovne metode nisu dostupne.

1.3 Prognostički čimbenici bolesti

Pri liječenju MM pratimo trajanje preživljenja do progresije bolesti (engl. Progression Free Survival, PFS) i ukupno preživljenje (engl. Overall Survival, OS) (16).

Na OS bolesnika s MM mogu utjecati osobine samog pacijenta (poput dobi i komorbiditeta), stadij bolesti, citogenetske abnormalnosti te odgovor na terapiju (17).

Stadij bolesti simptomatskog MM određuje se pomoću ISS (engl. *International Staging System*). Za određivanje ISS stadija bolesti potrebno je odrediti razinu β 2-mikroglobulina (β 2-M) te razinu albumina u serumu. Stadij I bolesti postoji kada je β 2-M <3.5 mg/L i albumin u serumu ≥ 35 g/L, stadij II kada ne postoje kriteriji za stadij I ili III te stadij III kada je β 2-M ≥ 5.5 mg/L. Određivanje ISS stadija ima prognostičku vrijednost te je stadij I povezan s medijanom preživljenja od 62, stadij II od 44 i stadij III od 29 mjeseci (18). Revidirani ISS sustav (R-ISS) dodatno uzima u obzir razinu serumske laktat dehidrogenaze te visoko rizične kromosomske abnormalnosti (19). Citogenetske abnormalnosti uključene u R-ISS su t(4;14), t(14;16) i del(17p) te ih smatramo čimbenicima loše prognoze. R-ISS pruža pouzdanije informacije o prognozi bolesti od originalnog ISS sustava.

Citogenetske abnormalnosti dokazujemo FISH-om, a od značajne su važnosti u klasifikaciji, određivanju prognoze i liječenja pacijenata s MM (20). S obzirom na citogenetske abnormalnosti, pacijente dijelimo na one s lošom (t(4;14), t(14;16), del17p13), srednjom (del13q14) te dobrom prognozom (svi ostali). U jednoj studiji, medijan preživljenja pacijenata s lošom prognozom bio je 25 mjeseci, sa srednjom 42 mjeseca, a s dobrom prognozom 51 mjesec (21).

Durie-Salmon (DS) sustav koristi kliničke parametre koji su u korelacijom s tumorskom masom. Parametri potrebni za određivanje DS stadija su razina monoklonalnih imunoglobulina u serumu i krvi, kalcija i hemoglobina u krvi te oštećenje uzrokovano koštanim lezijama (22). Određivanje DS stadija ima niz nedostataka zbog kojih DS stadij nije dovoljno pouzdan u određivanju prognoze bolesti i preživljenja.

1.4 Liječenje multiplog mijeloma

MM je za sada u većine pacijenata neizlječiva bolest te niti jedna terapijska kombinacija nije kurativna (16). Liječenje MM-a s ATKMS započelo je prije 30 godina, a još i danas predstavlja standard u liječenju bolesnika mlađih od 65 godina te bolesnika do 70 godina koji su bez značajnih komorbiditeta (1,23).

Prije ATKMS primjenjuje se uvodna terapija čija je uloga smanjiti veličinu tumora, produbiti odgovor na terapiju i povećati izglednost prihvatanja transplantata. Uvijek se vodi računa da se primjeni najveća moguća doza, ali da terapija ima minimalnu moguću toksičnost na normalne hematopoetske stanice (16). Nakon transplantacije dio bolesnika se može samo pratiti bez terapije, dok dio bolesnika treba terapiju održavanja (16). Terapija održavanja primjenjuje se kako bi produbila odgovor na terapiju, spriječila progresiju bolesti i produljio OS (1). Uz to, može se primjenjivati i konsolidacijska terapija kod pacijenata s MM visokog rizika ili kod onih sa suboptimalnim odgovorom na terapiju kako bi se produbio odgovor nakon transplantacije (24).

Osobe koje nisu kandidati za transplantaciju, zbog dobi ili komorbiditeta, liječe se uvodnom terapijom koja se najčešće sastoji od kombinacije tri lijeka u trajanju od 8-12 ciklusa. Nakon toga se mogu liječiti konsolidacijskom terapijom, terapijom održavanja ili samo pratiti bez terapije (16). Liječenje se individualizira prema osobinama pacijenta (dobi, komorbiditetima).

Zbog relapsno remitirajućeg oblika bolesti, pacijente treba redovito pratiti kako bi mogli odrediti postoji li remisija odnosno progresija bolesti. U praćenju bolesti bitnu ulogu ima mjerenje monoklalnog proteina elektroforezom seruma te određivanje omjera slobodnih lakih lanaca. Ove pretrage se provode svaki mjesec za vrijeme provođenja terapije te svaka 3-4 mjeseca u razdoblju kad je pacijent bez terapije (17). Elektroforeza urina preporuča se svakih 3-6 mjeseci za praćenje monoklalnog proteina u urinu (17).

Cilj terapije je postići potpuniji i dublji odgovor što rezultira duljim trajanjem remisije (16). Odgovor na terapiju klasificira se prema preporuci IMWG-a (*engl. International Myeloma Working Group*) (25). Odgovor na liječenje može biti kompletni odgovor (*engl. Complete response – CR*), vrlo dobar parcijalni odgovor (*engl. Very good partial response – VGPR*), parcijalni odgovor (*engl. Partial response – PR*), stabilna bolest (*engl. Stable disease – SD*) te progresivna bolest (*engl. Progressive disease – PD*). Novi kriteriji uključuju i određivanje minimalne rezidualne bolesti te se na taj način postojanje CR može još preciznije definirati (25).

1.4.1. Liječenje novodijagnosticiranog multiplog mijeloma s autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica

U uvodnoj terapiji bolesnika koji su podobni za ATKMS standard je korištenje kombinacije tri lijeka. U Hrvatskim smjernicama iz 2017. preporuča se kombinacija bortezomiba, talidomida i deksametazona (VTD) ili bortezomiba, ciklofosfamida i deksametazona (VCD) (16). Iako je do nedavno uvodna terapija s VCD ili VTD bila prvi izbor, trenutno je novi standard kombinacija bortezomiba, lenalidomida i deksametazona (VRD) (1). Ukoliko ova terapija nije dostupna ili ako pacijent ima akutno zatajenje bubrega, preporuča se korištenje VCD ili VTD kombinacije lijekova koje predstavljaju dobru alternativu (17). Učinak terapije procjenjuje se nakon 2-4 ciklusa, a potrebno je postići najmanje PR. Samo u iznimnim slučajevima kada nije moguće postići bolji odgovor, a bolesnik je u stanju podnijeti transplantaciju, može se liječiti s ATKMS (16).

Transplantacija može biti rana, nakon uvodne, ili odgođena, do prvog relapsa bolesti. Preporučuje se provođenje rane transplantacije jer je pri takvom pristupu OS dulji te dio pacijenata pri relapsu bolesti više neće biti kandidati za transplantaciju (26).

Nakon zadovoljavajućeg odgovora na uvodnu terapiju, potrebno je mobilizirati krvotvorne matične stanice iz koštane srži u perifernu krv. Najčešće korišteni lijekovi za kemomobilizaciju su visoke doze ciklofosfamida s filgrastimom ili lenograstimom (1). Nekoliko dana nakon pristupa se prikupljanju matičnih stanica iz periferne krvi. Minimalni broj prikupljenih matičnih stanica treba biti 2×10^6 stanica CD34+/kg, dok je optimalni cilj prikupiti 5×10^6 stanica CD34+/kg (1). Prije same ATKMS provodi se kondicioniranje melfalanom u ukupnoj dozi od 200 mg/m^2 ili 140 mg/m^2 za starije od 65 godina te one s oštećenjem bubrežne funkcije (16). Reinfuzija krvotvornih matičnih stanica provodi se 24-48 sati nakon primjene melfalana te ovaj postupak zahtjeva hospitalizaciju od nekoliko tjedana (2). U tom razdoblju, pacijenti su pod stalnom nadzoru zbog opasnosti od krvarenja, anemije i febrilne neutropenije.

Dio pacijenata može imati koristi od dvije uzastopne transplantacije. Iako u literaturi nema jedinstvenog stava o primjeni dvostruke ATKMS, smatra se da je takav pristup koristan za bolesnike koji imaju visokorizičnu citogenetiku te za one s R-ISS3 stadijem bolesti (1). Hrvatske smjernice preporučuju dvostruku transplantaciju ukoliko prvom transplantacijom nije postignuta CR ili pacijent ima visokorizičnu citogenetiku (16).

Dodatno se može primijeniti i konsolidacijska terapija koja se sastoji od nekoliko ciklusa liječenja sličnim ili istim protokolom kao u uvodnoj terapiji. U terapiji održavanja najčešće se

koriste talidomid, bortezomib i lenalidomid. Ovi lijekovi produžuju PFS te produbljuju remisiju. Lenalidomid se preporuča pacijentima sa standardnim rizikom, dok se terapija održavanja bortezomibom preporuča za pacijente s MM visokog rizika (17).

1.4.2. Liječenje relapsa multiplog mijeloma

Pri relapsu bolesti, vrijedi ponoviti prethodnu terapiju na koju je postignut povoljan odgovor i na koju bolest nije refraktorna (16). Smatra se da pacijenti kod kojih je PFS nakon prve transplantacije bio ≥ 18 mjeseci mogu imati koristi od ponovljene ATKMS (27). Pacijenti kod kojih je to razdoblje trajalo manje od 12 mjeseci ne bi trebali biti liječeni novom ATKMS jer će vjerojatno iskusiti samo neželjene nuspojave terapije bez kliničkog poboljšanja (27). U bolesnika s refraktornom bolesti nakon više linija terapije, potrebno je nastaviti s potpornom terapijom te provoditi palijativno liječenje vodeći maksimalno računa o kvaliteti života i manjoj toksičnosti terapije (16).

2. HIPOTEZA

ISS stadij bolesti, odgovor na terapiju prije i poslije transplantacije te citogenetičke abnormalnosti prognostički su čimbenici ishoda u pacijenata s MM liječenih s ATKMS.

3. CILJ

Cilj ovog rada je prikazati rezultate liječenja bolesnika s MM koji su liječeni s ATKMS te procijeniti utjecaj ključnih kliničkih čimbenika na PFS i OS.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Retrospektivno su uključeni bolesnici s dijagnosticiranim MM-om koji su liječeni s ATKMS u KB Merkur u Zagrebu u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. Kraj perioda praćenja bio je 23. studeni 2020.

U istraživanju nisu korišteni osobni podaci koji bi otkrili identitet ili ugrozili privatnost bolesnika. Budući da je riječ o retrospektivnoj studiji, informirani pristanak nije bio osiguran.

Isključni kriteriji su nepostojanje nalaza reevaluacije nakon ATKMS zbog čega su isključena 2 pacijenta iz istraživanja. Također, 2 pacijenta su isključena jer su liječeni dvostrukom transplantacijom od kojih je prva transplantacija bila prije 1. siječnja 2017.

4.2. Metode

Podaci su retrospektivno analizirani iz povijesti bolesti. Istraživanje je obuhvatilo ukupno 96 pacijenata. Na temelju medicinske dokumentacije dobiveni su podaci o spolu, dobi pacijenata pri transplantaciji, primjeni jedne ili dvostruke transplantacije, ISS stadij bolesti pri dijagnozi, DS stadiju pri dijagnozi, vrsti monoklonalnog proteina, citogenetskim abnormalnostima te o odgovoru na terapiju prije i nakon transplantacije prema IMWG kriterijima.

Prisutnost citogenetskih abnormalnosti određena je prema nalazu FISH pretrage prema kojem su ispitanici podijeljeni u skupinu s normalnim FISH-om te sa standardnim (translokacija IGH/CCND1 i del13q34) i visoko rizičnim citogenetičkim abnormalnostima (translokacija IGH/FGFR3, translokacija IGH/MAF i del17p13).

PFS određen je kao vrijeme izraženo u mjesecima od ATKMS do progresije bolesti ili smrti ili kraja perioda praćenja. OS od transplantacije je vrijeme izraženo u mjesecima od ATKMS do

smrti ili kraja perioda praćenja, dok je OS od dijagnoze vrijeme izraženo u mjesecima od dijagnoze MM do smrti ili kraja perioda praćenja.

4.3. Statistička analiza

Nakon deskriptivne statistike, za procjenu PFS, OS od transplantacije i OS od dijagnoze korištene su Kaplan-Meierove krivulje. Čimbenici povezani s navedenim ishodima analizirani su Kaplan-Meierovim krivuljama s log-rank testom. Statistička obrada podataka izvedena je na programu *Statistical Package for the Social Sciences*, verzija 26.0 (IBM). Statistički značajnim smatrane su P vrijednosti manje od 0,05. Za skupinu bolesnika kod kojih je liječen relaps bolesti nije rađena analiza čimbenika povezanih s PFS i OS zbog malog broja bolesnika u toj skupini, već je napravljena samo deskriptivna analiza.

5. REZULTATI

U ispitivanje je ukupno uključeno 96 bolesnika. Bolesnici su podijeljeni s obzirom na to da li je s ATKMS liječen novodijagnosticirani MM ili relaps bolesti.

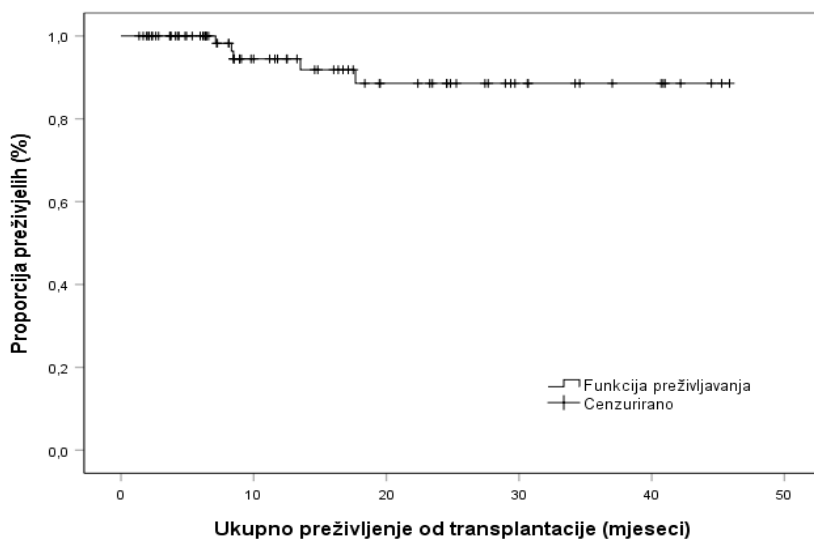
5.1. Rezultati liječenja novodijagnosticiranog multiplog mijeloma

Analizirani su podaci 82 bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su nakon uvodne terapije liječeni s ATKMS. Među njima je bilo 48 muškaraca i 34 žena. Prosječna dob pri transplantaciji iznosila je 61,3 godine (SD=6,7). Dvostruka transplantacija napravljena je kod 51,2% pacijenata, a kod ostalih jedna transplantacija. Ostali podaci o pacijentima prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz karakteristika pacijenata s novodijagnosticiranim MM

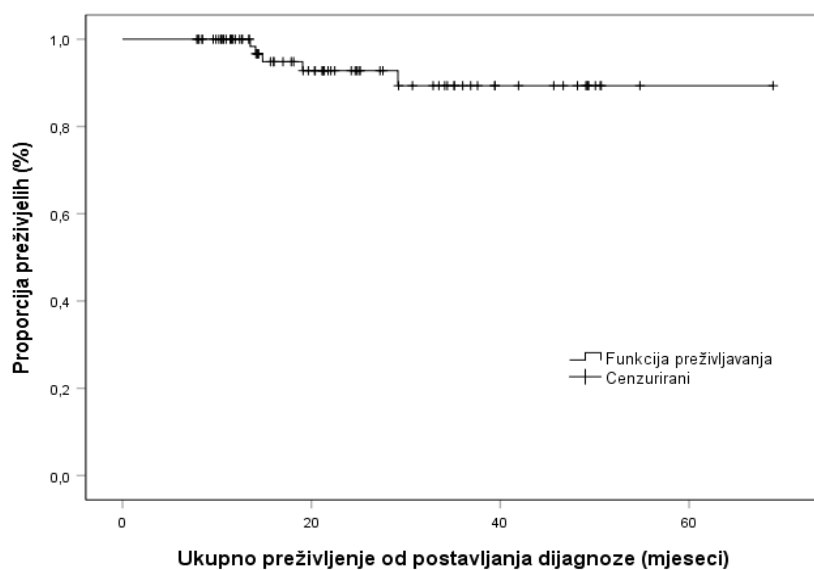
	Broj pacijenata	Postotak pacijenata (%)
Ukupni broj pacijenata	82	-
Spol		
Muški	48	58,5
Ženski	34	41,5
Ukupno	82	
Jedna transplantacija/dvostruka		
Jedna transplantacija	40	48,8
Dvostruka transplantacija	42	51,2
Ukupno	82	
ISS stadij		
I	18	26,9
II	19	28,4
III	30	44,8
Ukupno	67	
DS stadij		
I	3	5,9
II	7	13,7
III	41	80,4
Ukupno	51	
Monoklonalni protein		
IgG	44	55,7
IgA	22	27,8
Lakih lanaca	10	12,7
Nesekretorni	3	3,8
Ukupno	79	
Odgovor na terapiju prije transplantacije		
CR	25	32,5
VGPR	47	61,0
PR	3	3,9
SD	1	1,3
PD	1	1,3
Ukupno	77	
Odgovor na terapiju poslije transplantacije		
CR	52	67,5
VGPR	16	20,8
PR	4	5,2
SD	1	1,3
PD	4	5,2
Ukupno	77	
Citogenetske abnormalnosti		
Normalan FISH	36	60
Standardno rizična	4	6,7
Visoko rizična	20	33,3
Ukupno	60	

Medijan praćenja pacijenata nakon ATKMS iznosio je 11,4 mjeseci (raspon od 1,4 – 45,9). Medijan OS-a nakon transplantacije nije dosegnut (Slika 1). Do kraja perioda praćenja, umrlo je 5 pacijenata. Dosegnut je plato u krivulji te je nakon 17,7 mjeseci nakon transplantacije 88,7% bolesnika preživjelo.



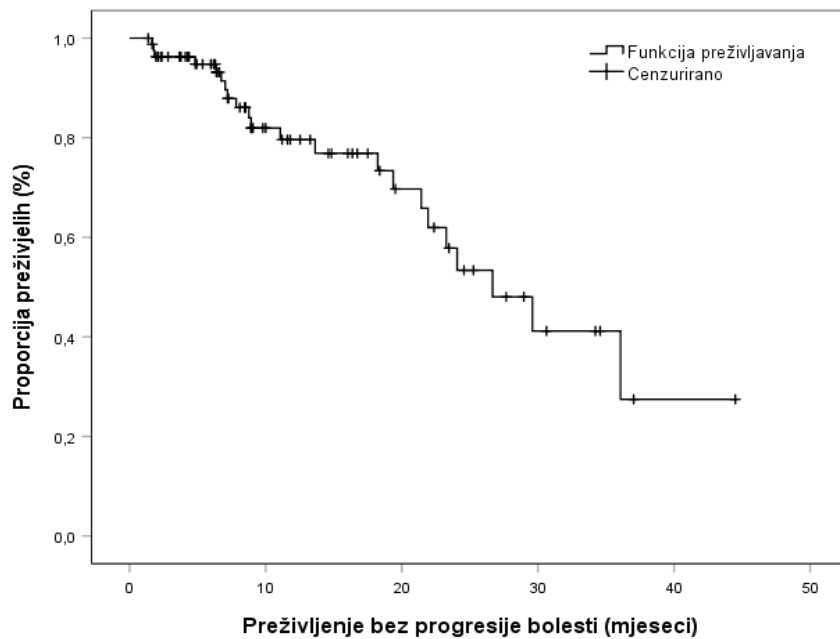
Slika 1. Ukupno preživljenje pacijenata s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom nakon transplantacije

Medijan praćenja pacijenata od postavljanja dijagnoze bio je 21,2 mjeseci (raspon od 7,9 – 68,9). Medijan OS-a nakon dijagnoze nije dosegnut (Slika 2). Dosegnut je plato u krivulji te je nakon 29,2 mjeseci praćenja od dijagnoze 89,3% bolesnika preživjelo.



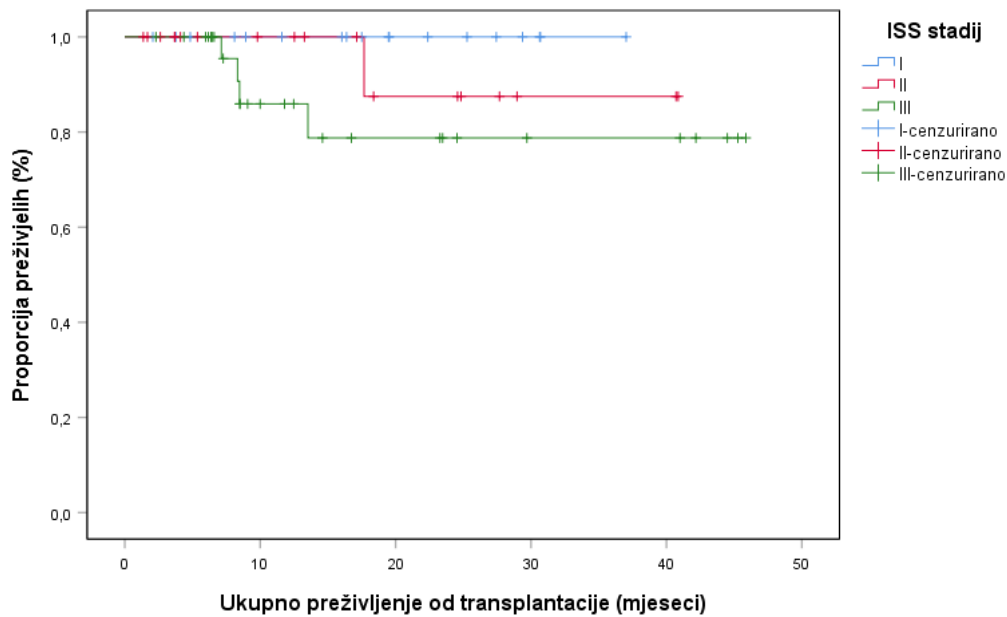
Slika 2. Ukupno preživljenje pacijenata s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom od postavljanja dijagnoze

Medijan PFS-a iznosi 26,7 mjeseci (Slika 3). Nakon 36,1 mjeseci praćenja, 27,5% pacijenata nije imalo progresiju bolesti.



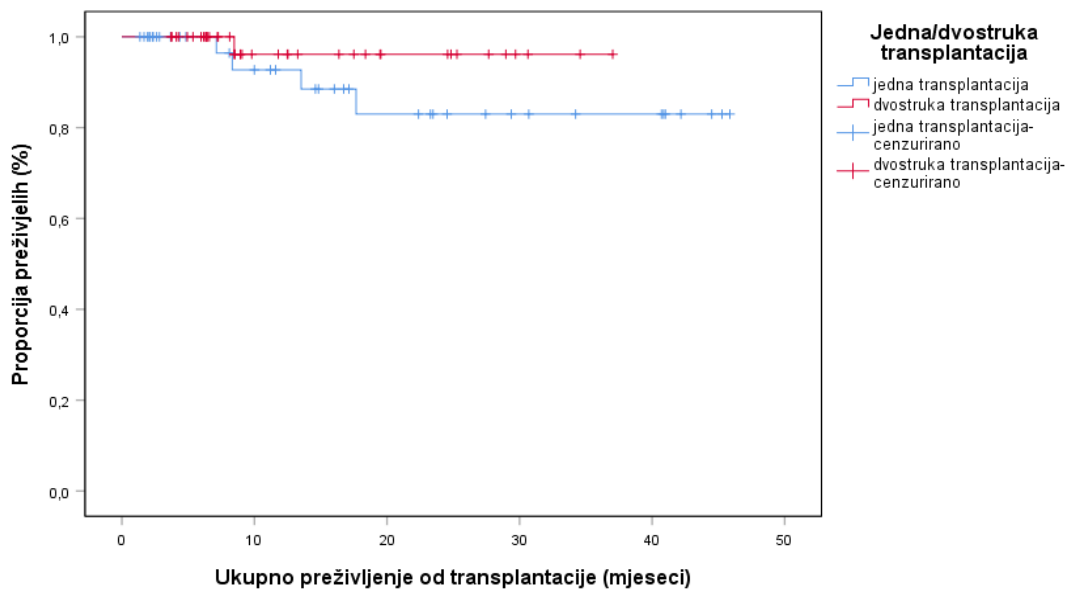
Slika 3. Preživljenje bez progresije bolesti pacijenata s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom nakon transplantacije

Razlika u OS-u od transplantacije nije bila statistički značajna s obzirom na ISS stadij bolesti iako se razdvajanje krivulja moglo uočiti ($\chi^2 = 3,7$; $DF = 2$; $p = 0,157$) (Slika 4).



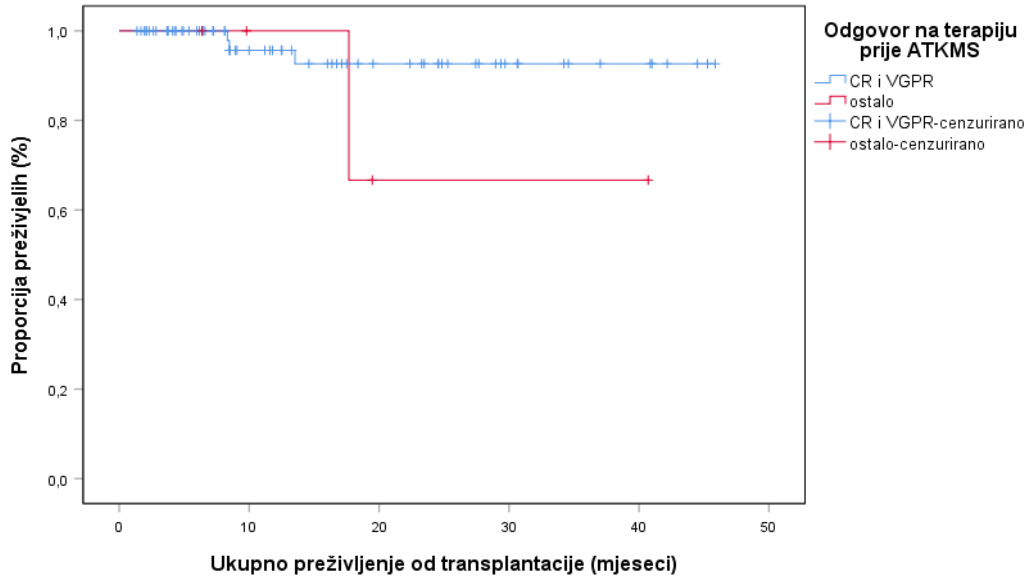
Slika 4. Ukupno preživljenje od transplantacije s obzirom na ISS stadij bolesti

Također, razlika u OS-u od transplantacije osoba koje su liječene jednom ili dvostrukom transplantacijom nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 1,448$; $DF = 1$; $p = 0,229$) (Slika 5).



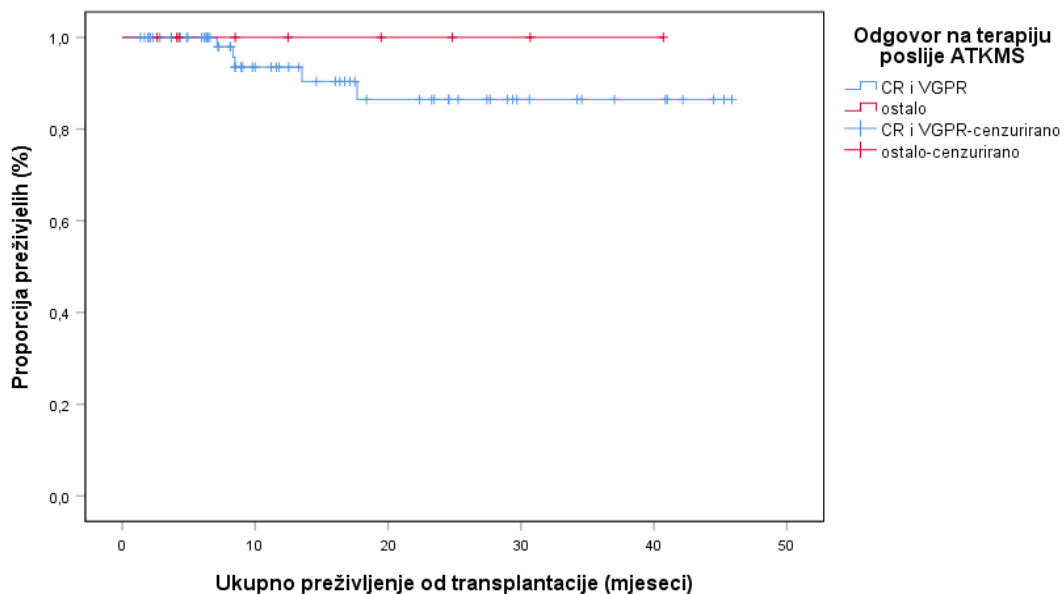
Slika 5. Ukupno preživljenje od transplantacije s obzirom na liječenje jednom ili dvostrukom transplantacijom

Nije pronađena statistički značajna razlika u OS-u od transplantacije kod osoba koje su prije transplantacije bile u CR ili VGPR u odnosu na bolesnike s lošijim odgovorom na terapiju prije transplantacije (PR, SD ili PD) ($\chi^2 = 1,29$; DF = 1; p = 0,256) (Slika 6).



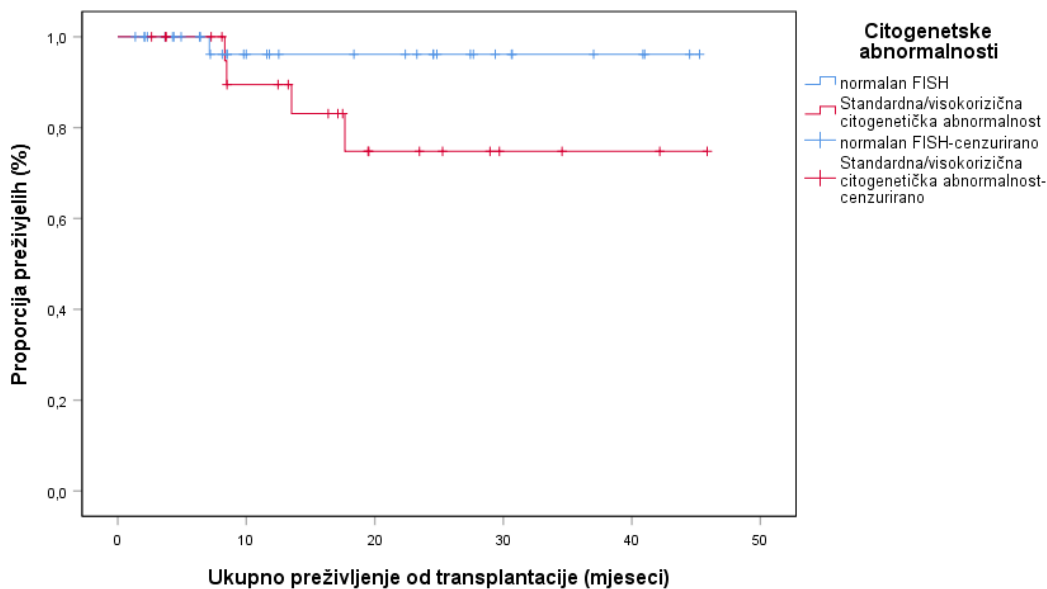
Slika 6. Ukupno preživljenje od transplantacije s obzirom na odgovor na terapiju prije transplantacije

Ne postoji statistički značajna razlika u OS-u od transplantacije kod osoba koje su poslije transplantacije bile u CR ili VGPR u odnosu na bolesnike s lošijim odgovorom poslije transplantacije (PR, SD ili PD) ($\chi^2 = 0,71$; DF = 1; p = 0,401) (Slika 7).



Slika 7. Ukupno preživljenje od transplantacije s obzirom na odgovor na terapiju nakon transplantacije

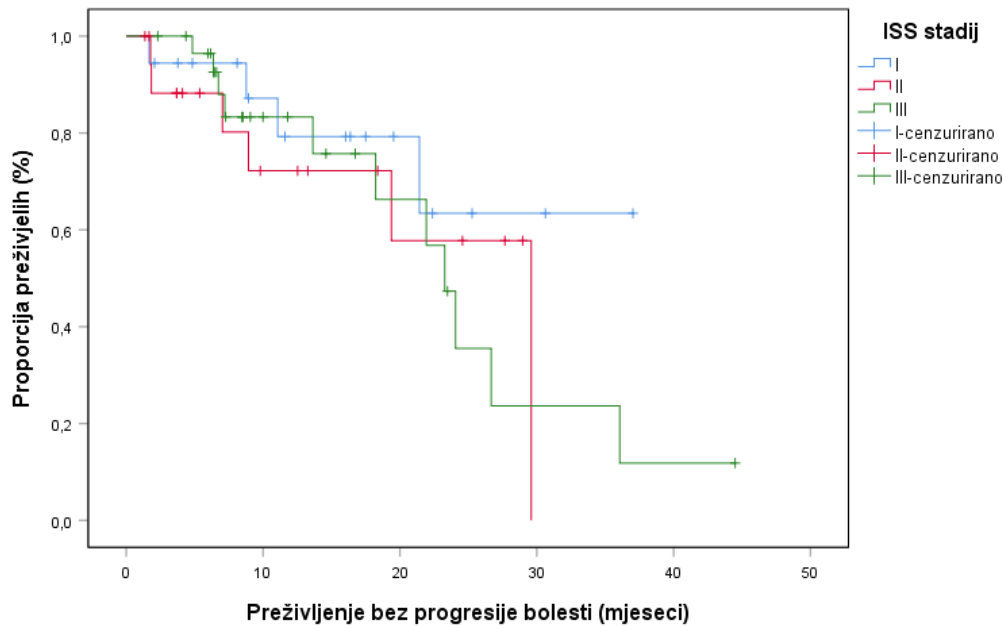
Nije nađena statistički značajna razlika u OS-u od transplantacije između osoba s standardnim ili visoko rizičnim citogenetskim abnormalnostima u usporedbi s bolesnicima kojima je FISH bio uredan ($\chi^2 = 2,67$; DF = 1; p = 0,102) (Slika 8).



Slika 8. Ukupno preživljenje od transplantacije s obzirom na citogenetičke abnormalnosti

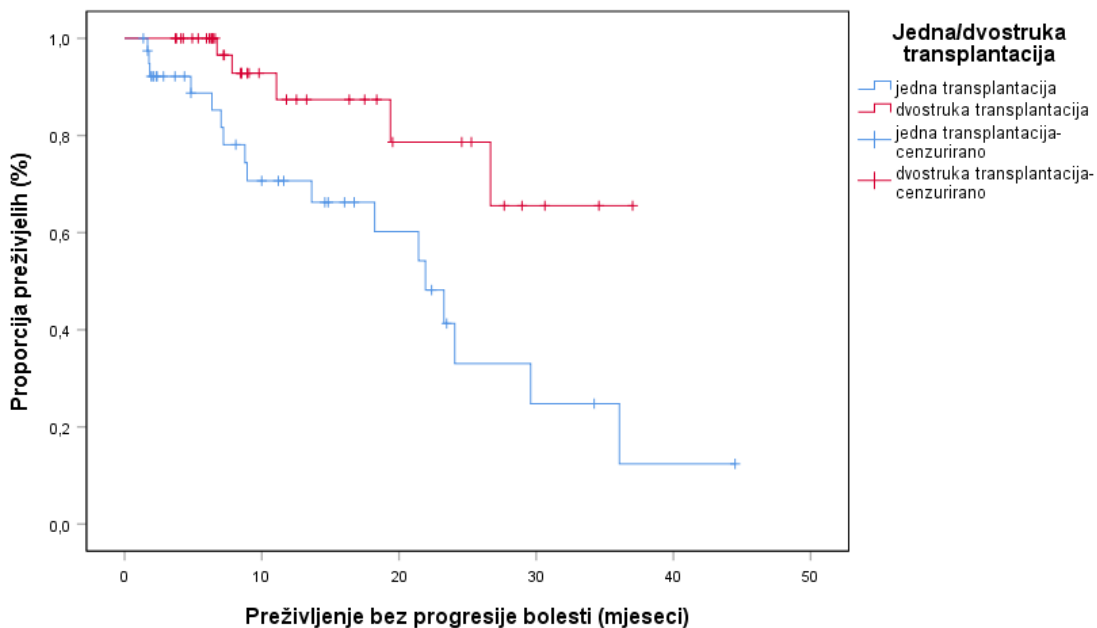
Nije nađena statistički značajna razlika u OS-u s obzirom na spolnu razdiobu, dob (≤ 60 u odnosu na > 60 godina), DS stadij bolesti i vrstu monoklonalnog proteina.

S obzirom na ISS stadij bolesti nije pronađena statistički značajna razlika u PFS-u ($\chi^2 = 1,318$; $DF = 2$; $p = 0,517$) (Slika 9).



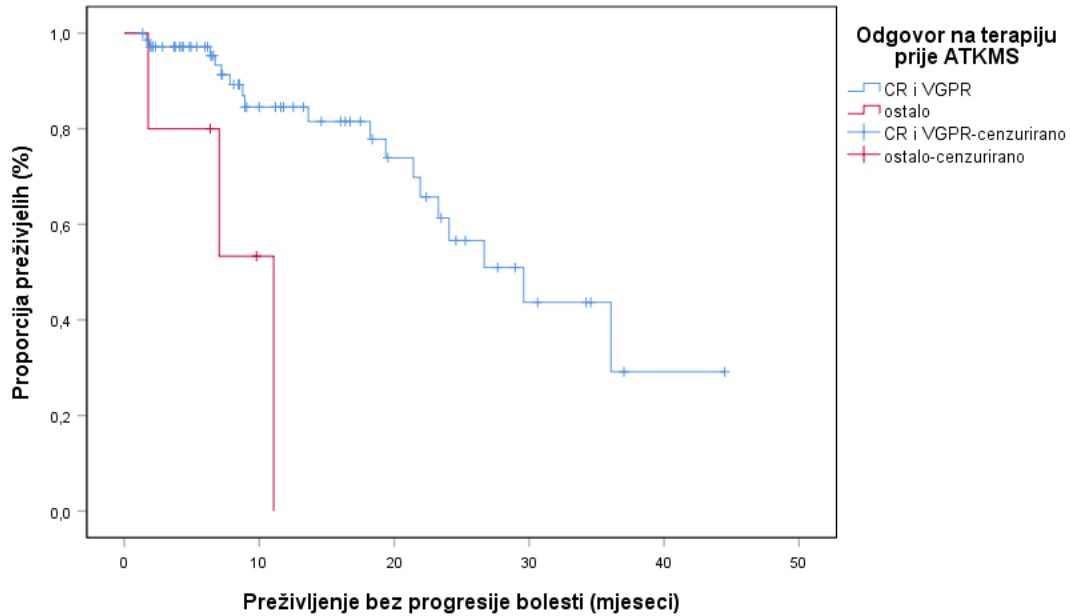
Slika 9. Preživljenje bez progresije bolesti s obzirom na ISS stadij bolesti

Primjena dvostruke transplantacije u usporedbi s primjenom jedne transplantacije pokazala je statistički značajnu razliku u PFS-u ($\chi^2 = 7,31$; $DF = 1$; $p = 0,007$). Medijan PFS-a bolesnika koji su liječeni jednom transplantacijom bio je 21,9 mjeseci, dok medijan PFS-a bolesnika liječenih dvostrukom transplantacijom nije dosegnut (Slika 10).



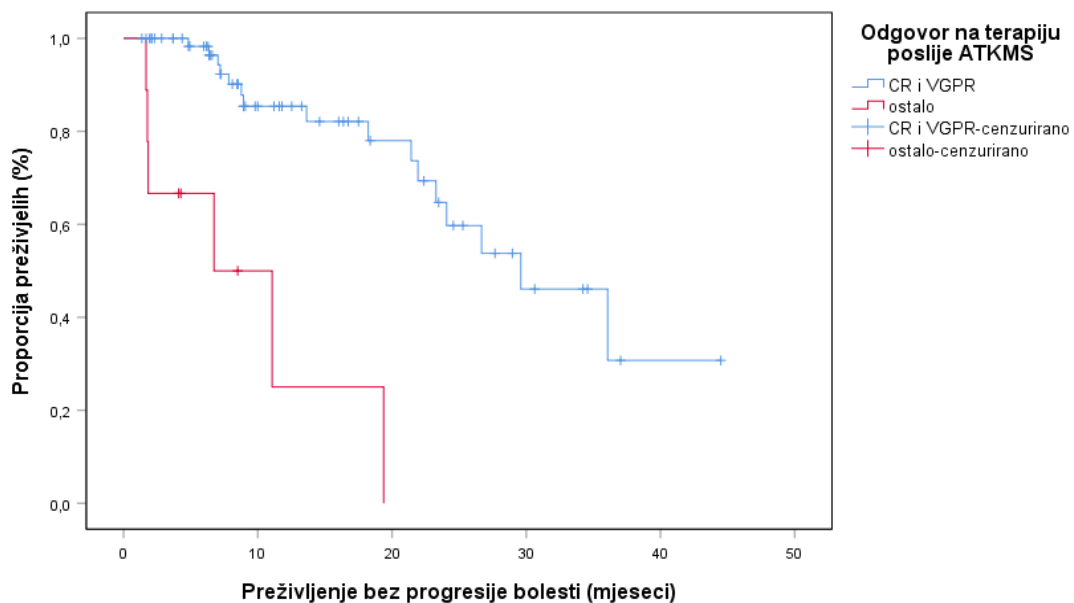
Slika 10. Preživljenje bez progresije bolesti s obzirom na liječenje jednom ili dvostrukom transplantacijom

Pronađena je statistički značajna razlika u PFS-u kod osoba koje su prije transplantacije imale CR ili VGPR u odnosu na bolesnike s lošijim odgovorom na terapiju prije transplantacije (PR, SD ili PD) ($\chi^2 = 10,35$; DF = 1; $p = 0,001$) (Slika 11).



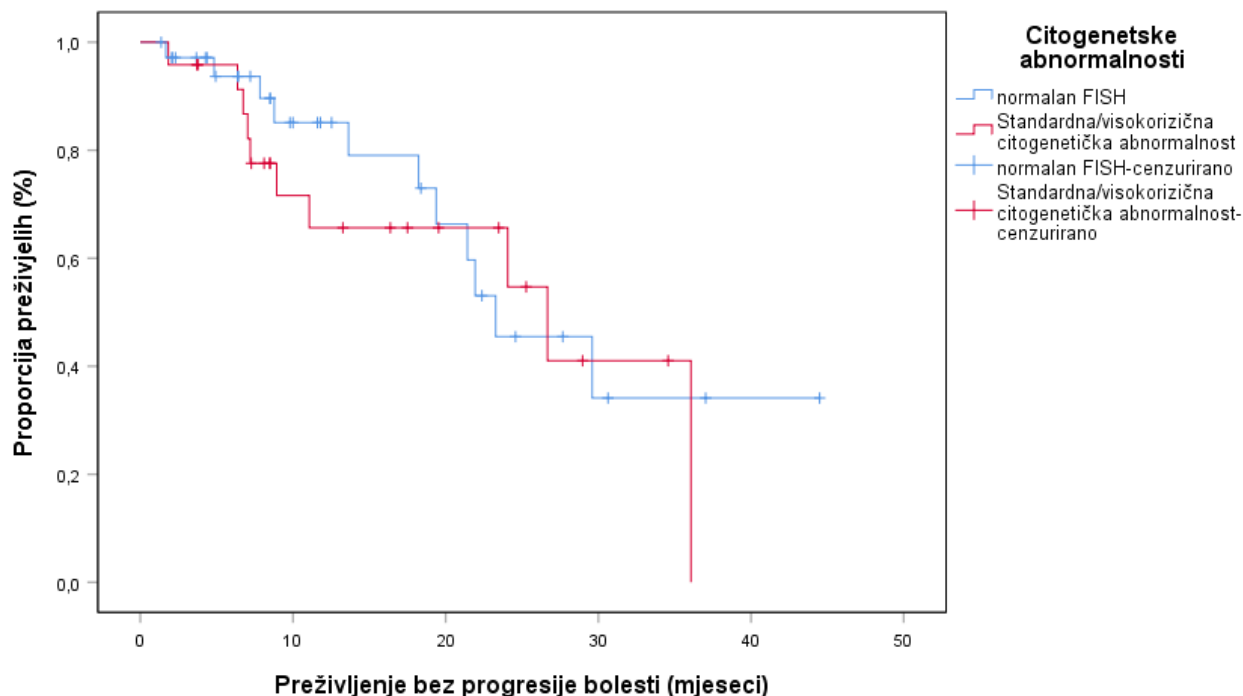
Slika 11. Preživljenje bez progresije bolesti s obzirom na odgovor na terapiju prije transplantacije

Također, postoji statistički značajna razlika u PFS-u kod osoba koje su poslije transplantacije imale CR ili VGPR u odnosu na bolesnike s lošijim odgovorom poslije transplantacije (PR, SD ili PD) ($\chi^2 = 26,21$; DF = 1; $p < 0,001$). (Slika 12)



Slika 12. Preživljenje bez progresije bolesti s obzirom na odgovor na terapiju poslije transplantacije

Nije pronađena statistički značajna razlika u PFS-u između osoba s standardnim ili visoko rizičnim citogenetskim abnormalnostima u usporedbi s bolesnicima kojima je FISH bio uredan ($\chi^2 = 0,27$; DF = 1; p = 0,602) (Slika 13).



Slika 13. Preživljenje bez progresije bolesti s obzirom na citogenetičke abnormalnosti

Nije nađena statistički značajna razlika u PFS-u s obzirom na spolnu razdiobu, dob (≤ 60 u odnosu na > 60 godina), DS stadij bolesti i vrstu monoklonalnog proteina.

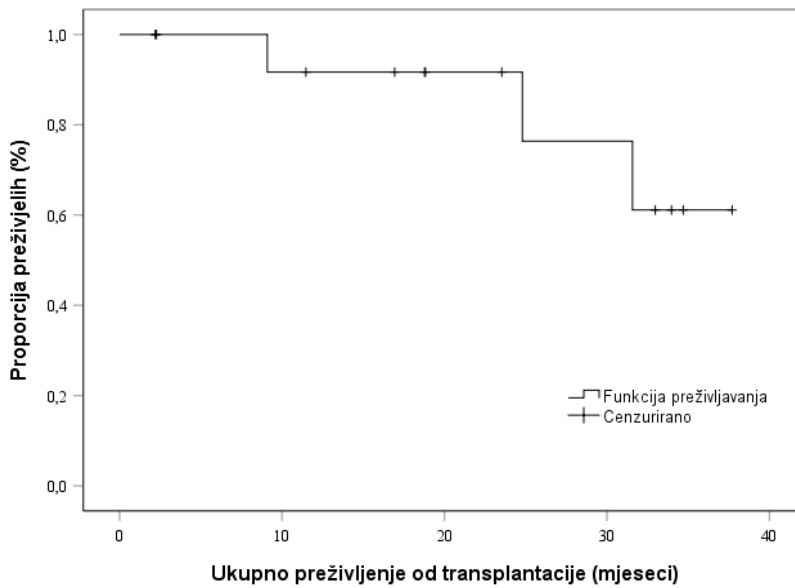
5.2. Rezultati liječenja relapsa multiplog mijeloma

Analizirani su podaci 14 pacijenata liječenih zbog relapsa MM s ATKMS. Među ispitanicima bio je podjednaki broj muškaraca i žena. Prosječna dob pri transplantaciji bila je 60,6 godina (SD=4,7). Svi pacijenti liječeni su jednom transplantacijom. Ostali podaci o pacijentima prikazani su u Tablici 2. Medijan praćenja pacijenata nakon ATKMS bio je 21,2 mjeseci (raspon od 2,2 – 37,7).

Tablica 3. Prikaz karakteristika pacijenata s relapsom multiplog mijeloma

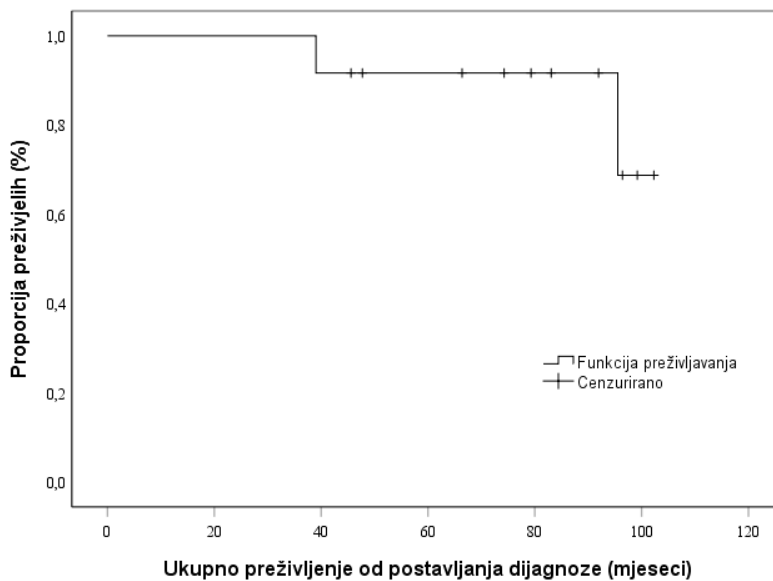
	N	%
Ukupni broj pacijenata	14	100
Spol		
M	7	50
Ž	7	50
Ukupno	14	100
Jedna/ dvostruka transplantacija		
Jedna transplantacija	14	100
Ukupno	14	100
ISS stadij		
I	1	10
II	4	40
III	5	50
Ukupno	10	100
DS stadij		
I	1	11,1
II	2	22,2
III	6	66,7
Ukupno	9	100
Vrsta monoklonalnog proteina		
IgG	7	58,3
IgA	5	41,7
Ukupno	12	100
Odgovor na terapiju prije transplantacije		
CR	3	30
VGPR	6	60
PD	1	10
Ukupno	10	100
Odgovor na terapiju poslije transplantacije		
CR	8	61,5
VGPR	5	38,5
Ukupno	13	100
Citogenetske abnormalnosti		
Normalan FISH	4	50
Standardno rizična	1	37,5
Visoko rizična	3	12,5
Ukupno	8	

Medijan OS-a nakon transplantacije nije dosegnut (Slika 14). Do kraja perioda praćenja, umrlo je 3 bolesnika. Nakon 31,6 mjeseci od transplantacije, 61,1% bolesnika je preživjelo.



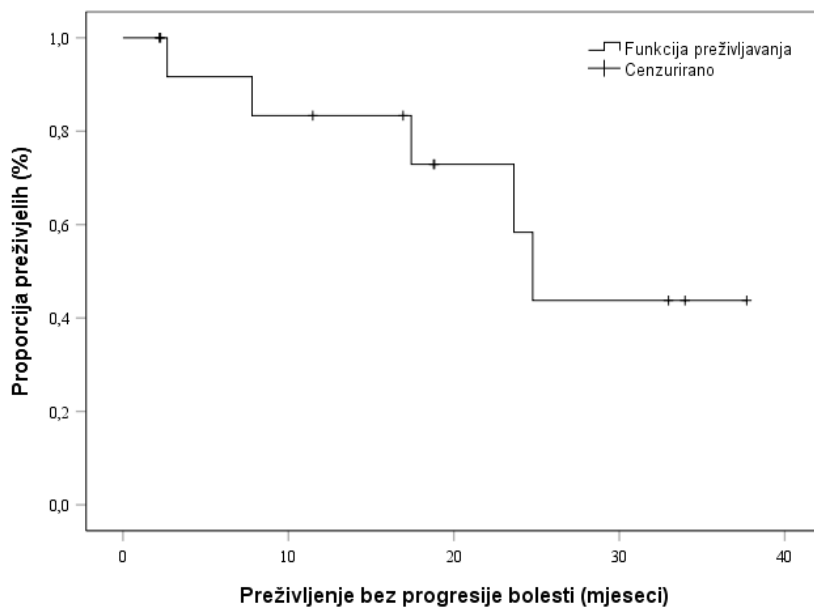
Slika 14. Ukupno preživljavanje od transplantacije pacijenata liječenih zbog relapsa multiplog mijeloma

Medijan praćenja pacijenata od postavljanja dijagnoze bio je 81,2 mjeseca (raspon od 39 – 102,3). Medijan OS-a nakon dijagnoze nije dosegnut (Slika 15). Nakon 95,5 mjeseci praćenja od postavljanja dijagnoze MM, 68,8% bolesnika je preživjelo.



Slika 15. Ukupno preživljenje od postavljanja dijagnoze pacijenata liječenih transplantacijom zbog relapsa multiplog mijeloma

Medijan PFS-a u skupini bolesnika kod kojih je liječen relaps bolesti iznosio je 24,8 mjeseci (Slika 16).



Slika 16. Preživljenje bez progresije bolesti pacijenata liječenih transplantacijom zbog relapsa multiplog mijeloma

6. RASPRAVA

Zadnjih godina, zbog razvoja ATKMS i primjene novih lijekova, odgovor na liječenje i kvaliteta života bolesnika s MM znatno je napredovala (28). Potencijalno nove mogućnosti liječenja MM uvijek su aktualna tema, a danas se najviše raspravlja o uporabi novih uvodnih terapija poput daratumumaba, monoklonskog protutijela koji se veže na CD38 molekulu na stanicama mijeloma, te o mogućoj primjeni CAR-T stanične terapije (kimerni antigenski receptori T stanica) u liječenju MM (24). Iako razvoj medicine donosi nove mogućnosti liječenja te se često uloga ATKMS preispituje, ATKMS i dalje ostaje standard liječenja osoba koje su kandidati za transplantaciju (1,24). ATKMS poboljšava prognozu i značajno povećava PFS i OS (28).

U ovom retrospektivnom istraživanju odredili smo OS i PFS pacijentima s novodijagnosticiranim MM koji su liječeni s ATKMS. Iako zbog kratkog medijana praćenja bolesnika nismo mogli procijeniti OS kroz dulji vremenski period, u našoj skupini je 88,7% bolesnika preživjelo 17,7 mjeseci nakon transplantacije. Također, procijenjeno je da je 89,3% bolesnika preživjelo 29,2 mjeseci nakon postavljene dijagnoze. MM ima obilježje relapsno remitirajuće bolesti te smo stoga određivali medijan PFS-a od transplantacije koji je iznosio 26,7 mjeseci. Nakon 36,1 mjeseci praćenja od transplantacije, 27,5% bolesnika nije imalo progresiju bolesti. PFS i OS ovisi o brojnim čimbenicima te je stoga teško uspoređivati rezultate s drugim studijama. Novije studije pokazuju kako osobe liječene ATKMS imaju 4-godišnje preživljenje više od 80% (29), dok je medijan preživljenja 8 godina u osoba mlađih od 65 godina (30).

Iako se očekivalo da će ISS stadij bolesti i postojanje visoko ili standardno rizičnih citogenetskih abnormalnosti biti statistički značajni prognostički čimbenici za OS i PFS, u našoj skupini ispitanika ovo se nije dokazalo. Razlog tome mogao bi biti premali period praćenja bolesnika te bi se možda razlike istaknule tek nakon duljeg perioda praćenja. Drugo objašnjenje moglo bi biti u primjeni dvostruke transplantacije kod pacijenata koji nisu postigli CR nakon prve transplantacije ili imaju visoko rizične citogenetičke abnormalnosti te je na taj način postignut bolji OS i PFS u ovih bolesnika od očekivanog. Dvostrukom transplantacijom liječeno je čak 51,2% bolesnika u našem istraživanju.

Pokazalo se kako je upravo liječenje dvostrukom transplantacijom bilo statistički značajan prognostički čimbenik za PFS. Bolesnici koji su liječeni jednom transplantacijom imali su medijan PFS-a 21,9 mjeseci, dok medijan nije dosegnut kod osoba liječenih dvostrukom

transplantacijom. Rasprava o koristi dvostruke transplantacije i danas je aktualna. Prethodne su studije pokazale da osobe koje su liječene s dvostrukim transplantacijama imaju bolju prognozu i rezultate liječenja (31,32). Cavo i sur. (32) pokazali su da je primjena dvostruke ATKMS pokazala dulji PFS i dulji OS za ispitivanu populaciju. Podskupine s lošijom prognozom zbog uznapređovalog R-ISS stadija bolesti i visoko rizične citogenetike također su imale dulji PFS i dulji OS u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni jednom transplantacijom. Naše istraživanje je pokazalo statistički značajan pozitivan utjecaj dvostruke transplantacije na PFS, dok je razlika u OS nakon transplantacije postojala, ali nije bila statistički značajna.

Prethodne studije su pokazale kako je postizanje CR prije i nakon transplantacije važan prognostički čimbenik za PFS i OS (28,33). Iacobelli i sur. (33) iznose činjenicu da viši stupanj remisije prije transplantacije dovodi do očitog poboljšanja PFS i OS nakon transplantacije. U našem istraživanju, viši stupanj odgovora na terapiju prije transplantacije i nakon transplantacije bili su statistički značajni prognostički čimbenici za dulji PFS, dok nisu utjecali na OS nakon transplantacije. Moguće je da zbog kratkog vremena praćenja ovi čimbenici nisu utjecali na OS nakon transplantacije u našoj skupini.

Pri relapsu bolesti vrijedi ponoviti prethodnu terapiju na koju je postignut povoljan odgovor i na koju bolest nije refraktorna (16). Korist od ponovljene ATKMS pokazala je i studija koja je uspoređivala preživljenje bolesnika s relapsom MM koji su liječeni ATKMS u odnosu na one liječene samo oralnim ciklofosfamidom (34). U toj studiji medijan OS-a kod osoba s relapsom bolesti koje su liječene s ATKMS bio je 67 mjeseci. U našoj skupini bolesnika s relapsom MM medijan OS-a od transplantacije nije dosegnut, no nakon 31,6 mjeseci od transplantacije 61,1% bolesnika je preživjelo. OS od postavljanja dijagnoze MM u našoj skupini bolesnika s relapsom iznosilo je 68,8% nakon 95,5 mjeseci, dok je medijan PFS-a od transplantacije iznosio 24,8 mjeseci.

Ograničenja ove retrospektivne studije vezana su uz malen broj uključenih ispitanika te kratko vrijeme praćenja. Osim toga, zbog retrospektivnog oblika istraživanja dio podataka o bolesnicima nije bio dostupan.

7. ZAKLJUČCI

U ovoj studiji određen je OS i PFS za bolesnike s novodijagnosticiranim MM koji su liječeni s ATKMS. Nakon 17,7 mjeseci od transplantacije, 88,7% bolesnika je preživjelo. Medijan PFS-a od transplantacije u ovoj skupini iznosio je 26,7 mjeseci. Također, procijenjeno je da je 89,3% pacijenata preživjelo 29,2 mjeseci nakon postavljene dijagnoze MM.

Liječenje dvostrukom transplantacijom te viši stupanj odgovora na terapiju prije i nakon transplantacije bili su statistički značajan prognostički čimbenik za PFS u ovoj skupini. Ovo istraživanje pokazuje da postoji korist od primjene dvostruke transplantacije u bolesnika koji ne postignu CR nakon prve ATKMS ili imaju visokorizičnu citogenetičku abnormalnost. Ipak, ograničenja studije svakako su kratko vrijeme praćenja i mali broj ispitanika te je ove zaključke potrebno provesti na većem broju ispitanika.

U skupini bolesnika s relapsom MM medijan OS-a od transplantacije nije dosegnut, no nakon 31,6 mjeseci od transplantacije 61,1% bolesnika je preživjelo. OS od postavljanja dijagnoze MM u ovoj skupini bilo je 68,8% nakon 95,5 mjeseci, dok je medijan PFS-a iznosio 24,8 mjeseci.

Nove terapijske mogućnosti za uvodnu terapiju te terapiju održavanja dovele su do duljeg PFS i OS pacijenata s dijagnosticiranim MM. U središtu liječenja i dalje ostaje ATKMS koja je dobra terapijska opcija za bolesnike koji su kandidati za transplantaciju.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Slobodanki Ostojić Kolonić na predloženoj temi, stručnim savjetima i ukazanoj prilici da radim znanstveno istraživanje te kroz njega steknem nova znanja.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima Željku i Claudiji te braći Andriji i Petru na bezuvjetnoj potpori i podršci. Zahvaljujem se svojem Viti na velikoj podršci i motivaciji.

9. LITERATURA

1. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2019;9(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>
2. Chavda SJ, Yong PK. Multiple myeloma. *Br J Hosp Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Mar 14];78(2):C21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28165783/>
3. Kazandijan D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676–81.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* [Internet]. 2009;113(22):5412–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>
5. Obert R, Yle AK, Herneau EMT, Incent S V, Ajkumar R, Anice J, et al. A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE A BSTRACT Background A monoclonal gammopathy of unde [Internet]. Vol. 564, *N Engl J Med*. 2002. Available from: www.nejm.org
6. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia R V., Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A consensus statement: Guideline. *Br J Haematol*. 2010;150(1):28–38.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(12):e538–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
8. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3069–75.
9. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma A b s t r a c t [Internet]. 2007. Available from: www.nejm.org
10. Shephard EA, Neal RD, Rose P, Walter FM, Litt EJ, Hamilton WT. Quantifying the risk of multiple myeloma from symptoms reported in primary care patients: A large case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract*. 2015;65(631):e106–13.
11. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Multipli mijelom [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/bolesti-plazma-stanica/multipli-mijelom>
12. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):32–75.
13. Magrangeas F, Cormier ML, Descamps G, Gouy N, Lodé L, Mellerin MP, et al. Light-chain only multiple myeloma is due to the absence of functional (productive)

- rearrangement of the IgH gene at the DNA level. *Blood*. 2004;103(10):3869–75.
14. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*. 2001;97(9):2900–2.
 15. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302–12.
 16. S. Bašić-Kinda, J. Batinić, D. Pulanić, T. Valković, D. Radić-Krišto, I. Mandac Rogulj, Nj. Gredelj-Šimec, M. Piršić, I. Aurer DN. Hrvatske smjernice za liječenje multiplog mijeloma. *Bilt Krohem*. 2017;9(1):3–13.
 17. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548–67.
 18. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–20.
 19. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9.
 20. Rajan AM, Rajkumar S V. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J [Internet]*. 2015;5(10):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2015.92>
 21. Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003;101(11):4569–75.
 22. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*. 1975;36(3):842–54.
 23. Mcelwain TJ, Powles RL. High-Dose Intravenous Melphalan for Plasma-Cell Leukaemia and Myeloma. *Lancet*. 1983;322(8354):822–4.
 24. Choi T. Is autologous stem cell transplantation still relevant for multiple myeloma? *Curr Opin Hematol*. 2019;26(6):386–91.
 25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol [Internet]*. 2016;17(8):e328–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
 26. Kansagra A, Gonsalves WI, Gertz MA, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Analysis of Clinical Factors and Outcomes Associated with Nonuse of Collected Peripheral Blood Stem Cells for Autologous Stem Cell Transplants in Transplant-Eligible Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2127–32.
 27. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;163(5):565–72.
 28. Zhang BL, Zhou J, Lin Q De, Liu YZ, Zhang YL, Gui RR, et al. Retrospective analysis

- of the efficacy and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Artif Organs*. 2019;43(10):1028–34.
29. Attal M, Lauwers-cances V, Hulin C, Pessac B, Leleu X, Caillot D, et al. HHS Public Access. 2018;376(14):1311–20.
 30. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, Holt B Van Der, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma : long-term results from the phase III HOVON-65 / GMMG-. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2017;32(2):383–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.211>
 31. Bergantim R, Trigo F, Guimarães JE. Impact of tandem autologous stem cell transplantation and response to transplant in the outcome of multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1(1):1–7.
 32. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, Zamagni E, Montefusco V, Dozza L, et al. Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):401–401.
 33. Iacobelli S, De Wreede LC, Schönland S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, et al. Impact of CR before and after allogeneic and autologous transplantation in multiple myeloma: Results from the EBMT NMAM2000 prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):505–10.
 34. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT / UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised , open-label , phase 3 trial. *Lancet Haematol [Internet]*. 2016;3(7):e340–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30049-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30049-7)

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 1996. godine gdje sam završila XV. Gimnaziju s odličnim prosjekom. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Studij prolazim s odličnim uspjehom, s prosjekom ocjena 4,80. U akademskoj godini 2016./2017. dobila sam Dekanovu nagradu za uspjeh na drugoj godini studija medicine. Za vrijeme studija bila sam demonstrator na kolegiju Patofiziologije (2018/2019, 2019/2020) i Kliničke propedeutike (2019/2020). Dugogodišnja sam dobitnica Stipendije Grada Zagreba. Za vrijeme studija bila sam na studentskoj praksi u sklopu Erasmus+ projekta u Oxfordu na Zavodu za kognitivnu neuroznanost u trajanju od 2 mjeseca. Engleski jezik čitam, pišem i govorim na C1 razini.