



**SRPSKA MIJELOMSKA GRUPA (SMG)**

**MULTIPLI MIJELOM  
DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI VODIČ**

**OSMO IZDANJE 2026.**

**Prof. dr Jelena Bila  
Klinika za Hematologiju, Univerzitetski Klinički Centar Srbije  
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu**

- Savremena dijagnostika multiplog mijeloma

## Dijagnostički kriterijumi

Dijagnoza multiplog mijeloma se postavlja na osnovu sledećih kriterijuma:

*(International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma, Lancet Oncology 2014):*

1. **10% i veća** infiltracija srži monoklonskim plazmocitima u aspiratu i biopsiatu kostne srži; ili plazmocitom dokazan biopsijom tumorskog tkiva

± **Monoklonski protein** u serumu i/ili urinu<sup>1</sup>

2. **Organska disfunkcija uzrokovana aktivnošću mijeloma (≥1 kriterijum):**

**(C)** Povišena vrednost kalcijuma u serumu

(0,25mmol/l i više iznad gornje granice referentnih vrednosti; ili kalcijum >2,75mmol/l)

**(R)** Bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina <40ml/min; ili kreatinin >177mmol/l)

**(A)** Anemija (hemoglobin niži <100gr/l; ili 2gr niži od normalnih vrednosti)

**(B)** ≥1 osteolitične lezije dokazane standardnom radiografijom, CT ili PET-CT pregledom

3. **≥1 BIOMARKERA plazmocitne neoplazije:**

- **60%** i veća infiltracija srži monoklonskim plazmocitima

- **Kappa/lambda odnos ≥100** utvrđen metodom kvantitativnog određivanja slobodnih lakih lanaca u serumu<sup>2</sup>

- **≥1 fokalne lezije na skeletu veličine 5mm i više** dokazane NMR pregledom

4. **„Smouldering“ ili indolentni mijelom:**

- Oba kriterijuma moraju biti ispunjena

- a) M protein u serumu (IgG ili IgA) ≥30gr/l, ili ≥500mg u 24h urinu; i/ili infiltracija

srži monoklonskim plazmocitima 10-60%

- b) Otsustvo drugih kriterijuma za postojanje multiplog mijeloma ili amiloidoze

<sup>1</sup> Ukoliko se ne detektuje monoklonski protein (nesekretorna bolest)

<sup>2</sup> Koncentracija monoklonskih slobodnih lakih lanaca u serumu mora biti ≥100mg/l

Posebni entiteti kao što su monoklonske gamapatije i solitarni plazmocitom definišu se na osnovu u sledećih kriterijuma:

- **MGUS:**

1. Monoklonski protein u serumu  $<30\text{gr/l}$  i/ili prisutni monoklonski slobodni laki lanci u serumu (kappa/lambda odnos  $>1.65$  ili  $< 0.26$ ) utvrđen metodom kvantitativnog određivanja slobodnih lakih lanaca u serumu
2. Infiltracija srži monoklonskim plazmocitima  $<10\%$
3. Odsustvo: a) CRAB kriterijuma; b) kliničkih i laboratorijskih znaka amiloidoze/bolesti taloženja lakih lanaca i drugih B ćelijskih limfoproliferativnih bolesti.

- **Solitarni plazmocitom:**

1. Biopsijom tumorske mase dokazan izolovan plazmocitom kosti ili mekih tkiva. Moguća je udruženost sa niskim koncentracijama monoklonske belančevine u serumu i/ili urinu.
2. Infiltracija srži monoklonskim plazmocitima  $<10\%$ .
3. Odsustvo drugih koštanih lezija i znakova organske disfunkcije vezane za aktivnost multiplog mijeloma.

## Dijagnostičke metode

U cilju dijagnostikovanja multiplog mijeloma prema navedenim kliničkim i laboratorijskim kriterijumima, neophodno je sprovođenje širokog panela dijagnostičkih testova koga čine:

1. Osnovna (bazična) dijagnostika;
2. Prognostički značajna dijagnostika;
3. Dopunska dijagnostika.

## Panel osnovnih dijagnostičkih testova

- **Krv:** Krvna slika i kompletna analiza bihumoralnog statusa + ukupni proteini, albumin, Ca, LDH,  $\beta_2$  mikroglobulin, CRP, elektroforeza proteina u serumu sa imunofiksacijom, nefelometrijsko određivanje koncentracije imunoglobulina
- **Urin:** 24h proteinurija sa elektroforezom i imunofiksacijom
- **Kostna srž:** Infiltracija patološkim plazmocitima iz aspirata i/ili bioptata kostne srži
- **Radiološka ispitivanja:** Radiografija lobanje, cele kičme, grudnog koša, karlice i dugih kostiju

## Prognostički značajna dijagnostika

- **Interfazna citogenetika (Fluorescentna In-Situ Hibridizacije (iFISH))** na magnetnom selekcijom izolovanim plazmocitima iz aspirata kostne srži pri plazmocitnoj infiltraciji  $\geq 30\%$ , na prisustvo:
  - a) IgH rearanžmana – u slučaju pozitivnosti analizirati: t(4;14); t(14;16); t(14;20); t(11;14)
  - b) del 17p;
  - c) del 1p; +1q21

## Dopunska dijagnostika

- **Klonalnost plazmocitne infiltracije:** Imunohistochemijska analiza bioptata i/ili imunofenotipizacija sledeće generacije (**NGF**) mononuklearnih ćelija iz uzorka aspirata kostne srži
  - **Slobodni laki lanci u serumu:** Mijelom lakih lanaca; amiloidoza; oligosekretorni mijelom; sumnja na nesekretorni mijelom; praćenje i detekcija progresije monoklonske gamopatije (MGUS), solitarnog plazmocitoma, indolentnog mijeloma, ili u slučaju sumnje na progresiju bolesti kod bolesnika sa multiplim mijelomom koji se prate tokom perioda postignute remisije<sup>1</sup>;
  - **Negativnost radiografskog nalaza<sup>2</sup>; solitarni plazmocitom; indolentni mijelom:**
    - Niskodozni CT celog tela (WBLDCT)
    - NMR kičmenog stuba i karlice,
    - PET-CT u slučaju sumnje na asimptomatski mijelom u IA kliničkom stadijumu, ili ekstramedularnu lokalizaciju<sup>2</sup>
- 2. Sledeća Generacija Sekvencioniranja (NGS):** U okviru ispitivanju postizanja i praćenja kompletne remisije (CR), u potvrdi negativnosti/odsustva minimalne rezidualne bolesti (MRD), iz uzorka aspirata kostne srži;

<sup>1</sup>Merljiva M komponenta se definiše kao:  $\geq 10\text{gr/l}$  u serumu ili  $\geq 200\text{mg}/24\text{h}$  u urinu. U slučaju dijagnostikovanog oboljenja plazmocitne loze, određivanje odnosa slobodnih lakih lanaca u serumu se NE može koristiti kao zamena za analizu uzorka 24h urina.

<sup>2</sup>Scintigrafija skeleta se **NE preporučuje** u proceni skeletnih lezija kod bolesnika sa multiplim mijelomom.

## Procena i praćenje terapijskog odgovora:

- 1) Panel osnovnih dijagnostičkih metoda;
- 2) Dopunska dijagnostika u procenti stepena terapijskog odgovora i/ili sumnji na progresiju bolesti

## Klinički stadijumi i prognostički indeksi

Najčešće primenjivani kriterijumi za određivanje kliničkog stadijuma bolesti su istorijski Durie-Salmon kriterijumi kao parametar opsežnosti tumorske mase:

Durie&Salmon Kriterijumi	I stadijum Sve od navedenog	II stadijum ≥ 1 kriterijum	III stadijum ≥ 1 kriterijum
Hemoglobin	> 100gr/l	85-100gr/l	< 85gr/l
Kalcijum	< 3mmol/l	< 3mmol/l	> 3mmol/l
M komponenta IgA IgG Laki lanci u urinu	< 30gr/l < 50gr/l < 4gr/24h	30-50gr/l 50-70gr/l 4-12gr/24h	> 50gr/l > 70gr/l > 12gr/24h
Rtg skeleta	Normalan	-	3 osteolizne promene
Podklasifikacija	A. kreatinin < 177μmol/l B. kreatinin > 177μmol/l ili klirens kreatinina < 40ml/min		

U slučaju negativnog Rtg nalaza a sumnje na zahvaćenost skeleta potrebno je uraditi MR ili PET scan. Značaj ovih pregleda definisan je Durie-Salmon plus klasifikacijom u koju su uključeni dodatni parametri nepovoljnog prognostičkog značaja.

## Durie-Salmon PLUS klasifikacija<sup>1</sup>

Stadijum PLUS	MRI i/ili FDG PET nalaz
MGUS	Negativan nalaz
MM IA („smouldering“/indolentni)	Solitarni plazmocitom ili ograničena bolest
MM IB	<5 fokalnih lezija, blaga propagacija bolesti
MM IIA/B	5-20 fokalnih lezija, umerena propagacija bolesti
MM IIIA/B	>20 fokalnih lezija, teška difuzna bolest

A) Kreatinin <177mmol/l<sup>1</sup>; Otsustvo ekstramedularne bolesti

B) Kreatinin >177mmol/l<sup>1</sup>; Ekstramedularna bolest

<sup>1</sup> Dodatni parametri negativnog prognostičkog značaja:

Trombociti <130x10<sup>9</sup>/l; i/ili povišena vrednost LDH

Brojne multivarijantne analize mogućih prognostičkih faktora u multiplom mijelomu rezultovale su formiranjem internacionalnog prognostičkog indeksa – **International Staging System (ISS)** kao parametra aktivnosti bolesti, kojim su definisane tri prognostički različite grupe bolesnika: niskog; umerenog i visokog stepena rizika.

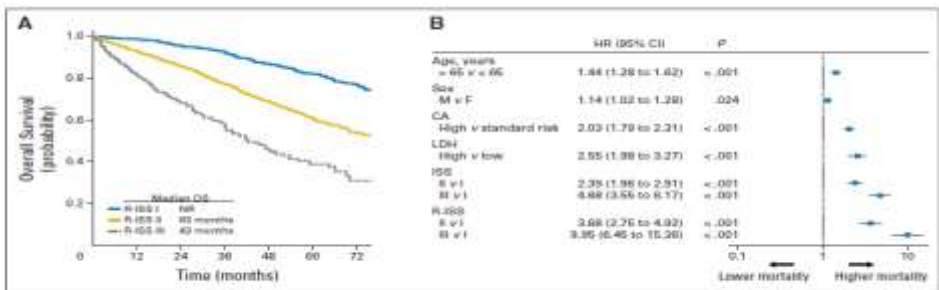
International Staging System	1 (niskog rizika)	2 (umerenog rizika)	3 (visokog rizika)
β2 mikroglobulin	< 3,5mg/l	< 3,5mg/l	> 5,5mg/l
Albumin	> 35gr/l	< 35gr/l ili β2 3,5-5,5mg/l	

- Primenom **ISS** skora definišu se bolesnici sa veoma lošom prognozom i očekivanim preživljavanjem 12 – 24 meseca, kao i bolesnici sa veoma dobrim preživljavanjem dužim od 5 godina.
- Faktori rizika koji dodatno ukazuju na agresivni tok bolesti su starost bolesnika iznad 60 godina, snižen broj trombocita ( $<130 \times 10^9/l$ ), i povišena vrednost LDH.
- Preživljavanje duže od 5 godina se očekuje kod bolesnika kod kojih nisu prisutni navedeni faktori rizika, i specifične citogenetske abnormalnosti od negativnog prognostičkog značaja.

**Revidirani ISS** skor objedinjuje kliničko laboratorijske parametre izražene kroz ISS skor i LDH sa molekularno genetskim profilom bolesnika, čime su deifinisane tri prognostički različite grupe od uticaja na ukupno preživljavanje (Palumbo et al. JCO 2015; 33:2863-2869)

HROMOZOMSKE ABNORMALNOSTI (HA)	STANDARDNOG RIZIKA	VISOKOGO RIZIKA
del17p	∅	+
t(4,14)	∅	+
t(14,16)	∅	+

<b>R-ISS</b>	
<b>I</b>	<b>ISS 1 + HA STANDARDNOG RIZIKA + normalna LDH</b>
<b>II</b>	<b>Ne ispunjava kriterijume za R-ISS I ili III</b>
<b>III</b>	<b>ISS 3 + HA VISOKOG RIZIKA / povišena LDH</b>

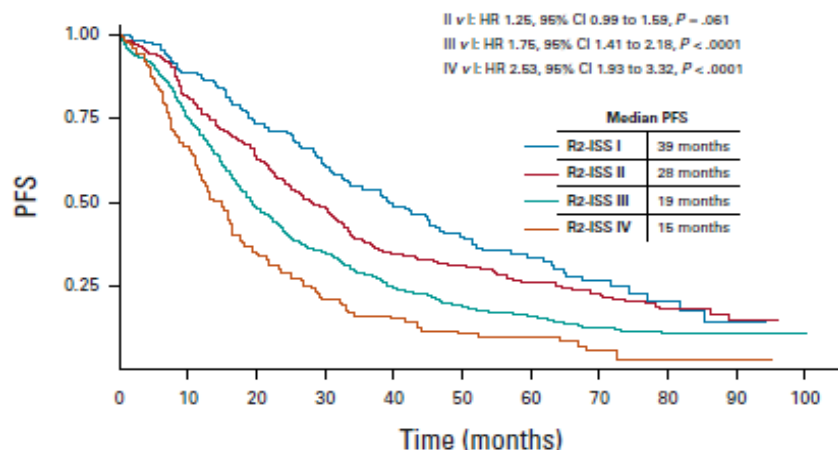


**Fig 1.** (A) Overall survival (OS) in patients with multiple myeloma stratified by revised International Staging System (R-ISS) algorithm. Median OS was not reached for patients included in R-ISS stage I, whereas it was 83 months for R-ISS stage II and 43 months for R-ISS stage III. (B) Univariate analysis of OS. CA, chromosomal abnormalities; F, female; HR, hazard ratio; LDH, lactate dehydrogenase; M, male; NR, not reached.

**Druga Revizija R-ISS skora** umesto t(14,16) uključuje specifičnu HA tipa 3 i više kopija 1q21 hromozoma (+1q21; gain/amp 1q21) i time preciznije definiše 4 prognostički različite grupe bolesnika sa različitim trajanjem remisije i različitim preživljavanjem (M.D'Agostino on behalf of the EMN. JCO 2022).

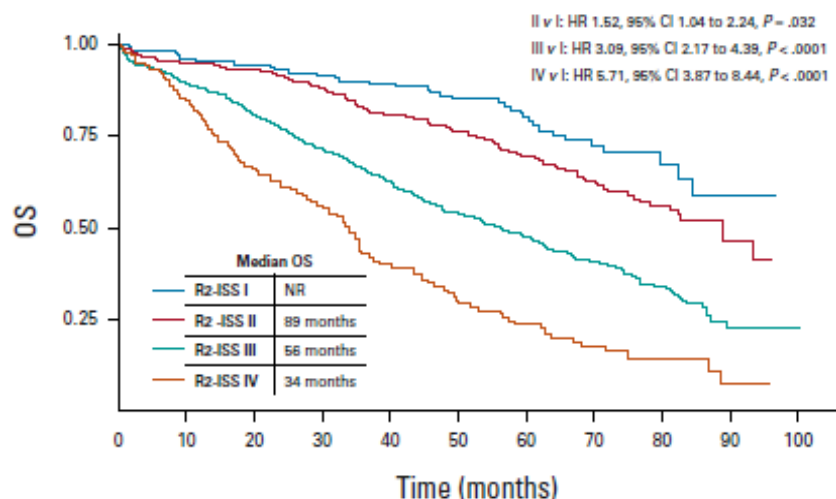
Visokorizične karakteristike	SKOR
ISS2	1
ISS3	1.5
LDH↑	1
del17p	1
t(4;14)	1
+1q21	0.5

Stepen rizika	R2-ISS SKOR
Nizak (I)	0
Umereno-Nizak (II)	0.5-1
Umereno-Visok (III)	1.5-2.5
Visok (IV)	3-5



No. at risk (censored):

I	135 (0)	119 (1)	98 (2)	81 (2)	62 (5)	47 (9)	32 (17)	18 (25)	8 (32)	1 (37)	0 (38)
II	322 (0)	257 (8)	197 (9)	148 (13)	103 (16)	81 (28)	59 (38)	38 (53)	21 (63)	6 (76)	0 (82)
III	627 (1)	454 (25)	289 (26)	209 (27)	143 (31)	100 (44)	71 (58)	40 (76)	17 (94)	6 (105)	1 (110)
IV	130 (0)	83 (6)	44 (6)	26 (6)	18 (7)	11 (9)	9 (10)	3 (13)	1 (14)	1 (14)	0 (15)



No. at risk (censored):

I	135 (0)	129 (1)	126 (2)	122 (2)	113 (8)	94 (22)	75 (36)	44 (61)	21 (82)	6 (95)	0 (101)
II	322 (0)	297 (9)	290 (12)	266 (19)	233 (31)	181 (70)	136 (100)	92 (133)	50 (167)	12 (200)	0 (211)
III	627 (0)	540 (23)	485 (28)	424 (32)	351 (53)	271 (86)	205 (121)	139 (160)	70 (214)	12 (258)	1 (269)
IV	130 (0)	106 (6)	80 (8)	68 (8)	47 (10)	32 (14)	22 (17)	13 (21)	8 (24)	2 (28)	0 (30)

## mSMART KLASIFIKACIJA MULTIPLOG MIJELOMA

MM VISOKOG RIZIKA	MM STANDARDNOG RIZIKA <sup>1</sup>
<b>Visokorizične Genske Abnormalnosti<sup>1,2</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ t(4;14)</li> <li>▪ t(14;16)</li> <li>▪ t(14;20)</li> <li>▪ del17p</li> <li>▪ amplifikacija 1q</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ R-ISS3</li> <li>✓ Visok Indeks Udvajanja Plazmocita<sup>3</sup></li> <li>✓ Visokorizični GEP profil</li> </ul>	<b>Druge Genske Abnormalnosti uključujući</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trizomije</li> <li>▪ t(11;14)<sup>4</sup></li> <li>▪ t(6;14)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Double Hit MM: Udruženost 2 visokorizične genske abnormalnosti</li> <li>▪ Triple Hit MM: Udruženost 3 visokorizične genske abnormalnosti</li> </ul>	

<sup>1</sup> Udruženost sa trizomijama ublažava negativan prognostički značaj

<sup>2</sup> Nalaz dobijen primenom iFISH-a ili ekvivalentnom metodom molekularne genetike

<sup>3</sup> Različite „cut-off“ vrednosti

<sup>4</sup> t(11;14) može biti udružena sa nalazom plazmocitne leukemije

Dispenzieri et al. Mayo Clin Proc 2007; 82:323-341;

Kumar et al. Mayo Clin Proc 2009; 84:1095-1110;

Mikhael et al. Mayo Clin Proc 2013;88:360-376. V14// poslednja revizija 2018.

**International Myeloma Society – International Myeloma Working Group (IMS-IMWG) novi konsenzus o multiplom mijelomu visokog rizika (Avet-Loiseau H, et al. J Clin Oncol 43(22):2553):**

- del(17p)<sup>a</sup> and/or TP53 mutation<sup>b</sup>
- t(4;14), t(14;16) or t(14;20), co-occurring with +1q<sup>c</sup> and/or del(1p32)
- Monoallelic del(1p32) along with 1q gain, or biallelic del(1p32)
- High  $\beta_2$  microglobulin (>5.5 mg/dl) with normal creatinine (<1.2 mg/dl)

IMS, International Myeloma Society; IMWG, International Myeloma Working Group; MM, multiple myeloma. <sup>a</sup>Cancer clonal fraction  $\geq 20\%$ , by analyses conducted on CD138-positive/purified cells. <sup>b</sup>Assessed using a next-generation sequencing-based method. <sup>c</sup>+1q refers to gain (three copies) or amplification (four or more copies) of the long arm of chromosome 1. See ref. 15.

**IMWG “FRAILITY” SKOR** objedinjuje godine starosti, klasični Charlson-ov komorbiditetni indeks, i gerijatrijske skale funkcionalnosti (IADL, i CCI). Kao takav predstavlja zlatni standard u kliničkoj proceni bolesnika za primenu intenzivnog lečenja, deleći ih u tri grupe: snažni; umereno slabi; slabi; “fit; intermediate-frail; frail”. Jednostavna primena je omogućena korišćenjem internet kalkulatora na web-stranici:

<http://www.myelomafraailtyscorecalculator.net/>

(Palumbo A, et al. Blood. 2015, 26;125(13):2068-7)

## Procena terapijskog odgovora

Visokodozna hemioterapija praćena autologom transplantacijom matične ćelije hematopoeze (MČH), i uvođenje novih terapijskih modaliteta rezultovali su definisanjem kompletne i «čvrste» kompletne remisije kao najviših stepena postignutog terapijskog odgovora.

**Kriterijumi terapijskog odgovora (International Myeloma Working Group uniform response criteria for multiple myeloma):**

### 1. Čvrsta kompletna remisija (sCR) = CR PLUS

- Normalan kvantitativni odnos slobodnih lakih lanaca u serumu
- Odsustvo monoklonskih plazmocita u kostnoj srži, dokazano imunohistohemijom ili imunofenotipizacijom

### 2. Kompletna remisija (CR)

- Odsustvo paraproteina u serumu i/ili 24h urinu
- Manje od 5% plazmocita u aspiratu i bioplatu kostne srži
- Normalna vrednost kalcijuma
- Odsustvo Rtg znaka progresije na skeletu
- Odsustvo znaka tzv. ekstramedularne bolesti

Sa uvođenjem novih terapijskih modaliteta i novih molekularno genetskih metoda, pored čvrste kompletne remisije sCR, definisane su i tzv. imunofenotipska CR i molekularna CR (ESMO 2017):

Table 4. 2011 response criteria

Response subcategory	Response criteria
Molecular CR	CR plus negative ASO-PCR, sensitivity $10^{-5}$
Immunophenotypic CR	Stringent CR plus Absence of phenotypically aberrant PCs (clonal) in BM with a minimum of 1 million total BM cells analysed by multiparametric flow cytometry (with > 4 colours)
Stringent CR	CR as defined below plus Normal FLC ratio and Absence of clonal PCs by immunohistochemistry or 2- to 4-colour flow cytometry

### **3. Vrlo dobra parcijalna remisija (VGPR)**

- Isključivo imunofiksacijom dokazan paraprotein, uz odsustvo istog primenom elektroforeze seruma, ili
- Redukcija paraproteina  $\geq 90\%$ , plus paraprotein u 24h urinu ispod 100mg/24h

### **4. Parcijalna remisija (PR)**

- Redukcija paraproteina u serumu za  $\geq 50\%$
- Redukcija paraproteina u 24h urinu za  $\geq 90\%$  (ispod 200mg/24h)
- Redukcija odnosa slobodnih lakih lanaca u serumu za  $\geq 50\%$  kod bolesnika sa mijelomom lakih lanaca ili oligosekretornim mijelomom
- $\geq 50\%$  redukcija plazmocitne infiltracije srži kod bolesnika sa nesekretornim mijelomom
- Normalna vrednost kalcijuma
- Odsustvo Rtg znaka progresije na skeletu
- Redukcija ekstramedularne bolesti za  $\geq 50\%$

### **5. Stabilna bolest (SD)**

- Otsustvo kriterijuma za CR, VGPR, PR ili progresiju bolesti

### **6. Progresija bolesti – relaps (PD)**

Prisustvo  $\geq 1$  od sledećih kriterijuma:

- Porast paraproteina u serumu za više od 25% ili  $\geq 5\text{gr/l}$
- Porast paraproteina u urinu za više od 25% ili  $\geq 200\text{mg/24h}$

- Porast odnosa slobodnih lakih lanaca u serumu za više od 25% ili >10mg/dl kod bolesnika sa mijelomom lakih lanaca ili oligosekretornim mijelomom
- Infiltracija srži patološkim plazmocitima  $\geq 10\%$
- Hiperkalcemija (iznad 2,65mmol/l)
- Pojava novih promena na skeletu i/ili novih mekotkivnih infiltrata, ili povećanje veličine inicijalnih  $\geq 50\%$  poprečnog preseka
- Kod bolesnika sa nesekretornim mijelomom: Povećanje broja i veličine koštanih promena; Povišen nivo kalcijuma; povećanje plazmocitne infiltracije srži i/ili porast  $\beta 2$  mikroglobulina  $\geq 50\%$  u odnosu na inicijalnu vrednost

## 7. Klinički relaps

Prisustvo  $\geq 1$  od sledećih kriterijuma:

- Pojava novih promena na skeletu i/ili novih mekotkivnih infiltrata
- Povećanje veličine inicijalnih promena na skeletu i/ili mekotkivnih infiltrata  $\geq 50\%$  poprečnog preseka
- Hiperkalcemija (iznad 2,65mmol/l)
- Pad hemoglobina  $\geq 20\text{gr/l}$
- Porast kreatinina  $\geq 177\text{mmol/l}$

**NAPOMENA:** Normalan odnos slobodnih kappa (3,3-19,4mg/l) i lambda (5,7-26,3mg/l) lakih lanaca u serumu se kreće u opsegu 0,26-1,65. Bolesnici sa  $\kappa/\lambda$  odnosom  $< 0,26$  se odlikuju monoklonskim  $\lambda$  paraproteinom, dok je  $\kappa$  paraproteinemija definisana sa  $\kappa/\lambda$  odnosom  $> 1,65$ .

## **Dopunski kriterijumi terapijskog odgovora:**

- **Relapsirajući mijelom:** Bolesnici prethodno lečeni sa najmanje jednom terapijskom linijom
- **Relapsirajući i refraktarni mijelom:** Progresija bolesti u toku «salvage» terapije ili u toku prvih 60 dana nakon poslednje terapijske linije
- **Minimalni odgovor (MR) kod bolesnika sa relapsirajućim/refraktarnim mijelomom:**
  - a) Redukcija M komponente u serumu za 25 -49%
  - b) Redukcija paraproteina u 24 urinu za 50-89% uz perzistiranje 24h proteinurije iznad 200mg/24h
  - c) Redukcija odnosa slobodnih lakih lanaca u serumu za 25-49% kod bolesnika sa mijelomom lakih lanaca ili oligosekretornim mijelomom
  - d) Redukcija veličine ekstramedularnog infiltrata 25-49%
- **Progresija indolentnog u aktivni multipli mijelom:**

Progresija bolesti prema IMWG kriterijumima i najmanje jedan od sledećih kriterijuma:

  - a) Pojava novih mekotkivnih infiltrata ili koštanih lezija
  - b) Hiperkalcemija (>2,65mmol/l)
  - c) Pad hemoglobina najmanje 20gr/l
  - d) Porast kreatinina iznad 177µmol/l

## Praćenje aktivnosti bolesti tokom remisije

Parametri praćenja bolesti po završenom lečenju, u 2-4 mesečnim intervalima tokom perioda remisije, su:

<b>PARAMETRI PRAĆENJA</b>	<b>INDIKACIJA</b>
Plazmocitna infiltracija u srži	<ul style="list-style-type: none"><li>• Potvrda CR</li><li>• Sumnja na PD</li></ul>
Koncentracija M proteina	<ul style="list-style-type: none"><li>• EF i IEF seruma</li><li>• Nefelometrijsko određivanje imunoglobulina (IgA mijelom)</li><li>• Kvantitativno određivanje slobodnih lakih lanaca u serumu pri potvrdi CR i sumnji na PD</li></ul>
Koštana bolest	<ul style="list-style-type: none"><li>• Najmanje kontrolna standardna radiografija u slučaju sumnje na koštanu progresiju</li><li>• WBLDCT/NMR kičmenog stuba i karlice/PET-CT u slučaju negativnosti nalaza standardne radiografije i/ili sumnje na ekstramedularnu lokalizaciju</li></ul>

Sa uvođenjem podkategorija kompletne remisije formiran je i koncept praćenja minimalne rezidualne bolesti (MRD, ESMO 2017):

Table 5. 2016 response criteria		
Response subcategory		Response criteria
IMWG MRD negativity criteria	Sustained MRD-negative	MRD-negative in the marrow (next-generation flow and/or NGS) and by imaging as defined below, confirmed one year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (e.g. MRD-negative at 5 years)
	Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by next-generation flow cytometry on BM aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in MM (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in $10^5$ nucleated cells or higher
	Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on BM aspirates in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of BM aspirates using the Lymphosight <sup>®</sup> platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in $10^5$ nucleated cells or higher
	Imaging + MRD-negative	MRD-negative as defined by next-generation flow cytometry or NGS plus Disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET-CT or decrease to < mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue

**Detaljni algoritam dijagnostičkih procedura i praćenja bolesnika sa multiplim mijelomom je dat u EHA-EMN preporukama 2025. (MA Dimopoulos et al, Nature Reviews in Clinical Oncology, 22, 680-700):**

Tool	Diagnosis	At response	At follow-up	At relapse
<b>Blood tests</b>				
Blood count and blood smear	Obl	Obl	Obl	Obl
Serum electrophoresis and immunofixation	Obl	Obl	Obl	Obl
Serum free light chain	Obl	Obl to confirm sCR	Obl	Obl
Serum immunoglobulin levels	Obl	Obl	Obl	Obl
Renal and liver function tests	Obl	Obl	Obl	Obl
Calcium	Obl	Obl	Obl	Obl
Lactate dehydrogenase	Obl	Obl	Obl	Obl
Albumin, $\beta_2$ microglobulin	Obl	NR	Opt	Obl
Flow cytometry	Opt	NR	NR	Opt
<b>Urine tests</b>				
Urine sample from 24-h urine collection to check for proteinuria and serum free light chain proteinuria	Obl	NR	NR	Obl
Urine electrophoresis and immunofixation	Obl	Obl	NR	Obl
<b>Bone marrow assessments</b>				
Bone marrow cytology and biopsy to confirm plasmacytosis and monoclonality	Obl	Obl to confirm CR or for non-secretory MM	NR	Opt (obl for non-secretory MM)
NGF or NGS to detect clonal plasma cells	Obl	Obl to confirm MRD negativity in patients with CR or sCR	Every 12 months in MRD-negative patients	Opt
Cytogenetics: karyotype and FISH for detection of del(7p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), 1q gain or amplification, del(1p32) and t(11;14), and NGS for TP53 mutations	Obl	NR	NR	Obl in patients with del(7p), del(1p32), 1q gain or amplification and TP53 mutations
Advanced techniques: GEP, NGS	Only in clinical trials	Only in clinical trials	Only in clinical trials	Only in clinical trials
<b>Imaging</b>				
PET-CT or DWI MRI	Obl	Obl to confirm imaging MRD	Every 12 months in MRD-negative patients	Obl (also for detection of paramedullary or extramedullary disease)
WBILD CT	Obl (if PET-CT or DWI MRI NA)	NR	When symptomatic (or CT of the symptomatic area)	Obl (if PET-CT or DWI MRI NA)

CR, complete response; DWI, diffusion-weighted imaging; FISH, fluorescence in situ hybridization; GEP, gene expression profiling; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; NA, not available; NGF, next-generation flow cytometry; NGS, next-generation sequencing; NR, not required; Obl, obligatory; Opt, optional; sCR, stringent complete response; WBILD, whole-body low-dose.

- **Prognostički značaj terapijskog odgovora**

Terapijske smernice savremenog lečenja multiplog mijeloma zasnovane su na analizi prognostičkog profila bolesnika, njemu prilagođenog terapijskog pristupa i proceni stepena i dužine terapijskog odgovora:

- **Cilj savremenog lečenja: Postizanje CR – od esencijalnog značaja na tok bolesti i dužinu preživljavanja!**
- **Prognostički značaj dužine povoljnog terapijskog odgovora:**
  - **KRATKA REMISIJA** (remisija kraća od 2 godine) = Primena **NOVIH** terapijskih modaliteta u okviru **TROJNIH** kombinacija;
  - **DUGA REMISIJA** (remisija u trajanju od najmanje 2 godine) = **LEČENJE SE MOŽE ZAPOČETI REINDUKCIJOM SA INICIJALNOM** terapijom **ILI** kombinacije bazirane na primeni **NOVIH** terapijskih modaliteta. U slučaju da novi terapijski modaliteti nisu dostupni, sekundarna visokodozna hemioterapija i autologa transplantacija matične ćelije hematopoeze (**MČH**) se može sprovesti kod bolesnika podobnih za ovakav vid lečenja.

**Terapijskom odgovoru prilagođen ISS skor (*Response-adjusted ISS*; *Ra-ISS* skor)** predstavlja veoma jednostavan prognostički indeks u validaciji stepena agresivnosti bolesti, koji uključuje ISS skor, i postizanje CR (A.Corso et al. Am J Hematol 2012; 87:150-54).

KATEGORIJE	SKOR
ISS1	0
ISS2	1
ISS3	1
CR	0
<CR	2

KATEGORIJE	SKOR	STEPEN RIZIKA
<b>Ra-ISS1</b>	0-1	niskog
<b>Ra-ISS2</b>	2-3	umerenog
<b>Ra-ISS3</b>	4	visokog

**TABLE V. Estimated Progression-Free Survival after Transplant According to R-adjusted ISS (Response-Adjusted ISS) in the Learning and Validation Cohort (Cox Regression)**

	PFS after transplant		HR
	Median	Range	
Learning cohort			
Low risk	35.9	31.4–58.8	–
Intermediate	21.7	18.53–24.93	1.79
High	15.4	9.66–21.03	2.97
Validation cohort			
Low risk	34.9	28.96–60.9	–
Intermediate	29.26	22.63–40	1.46
High	18.96	13.2–23.73	2.51

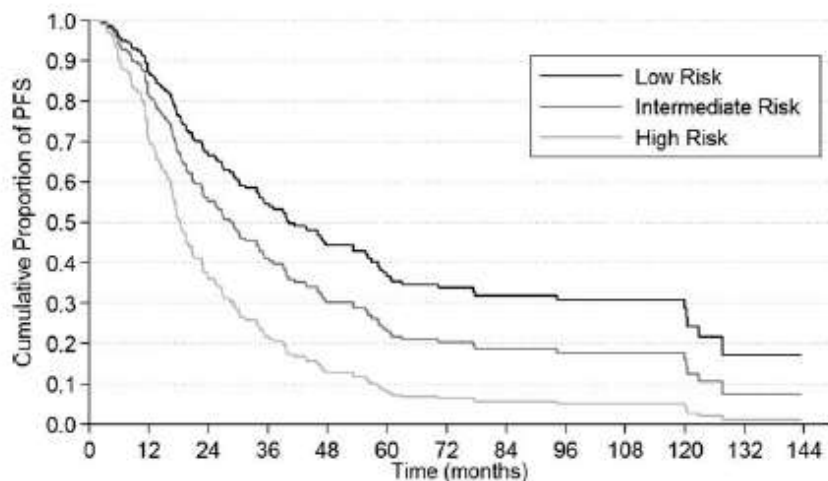


Figure 5. Post-transplant progression-free survival (PFS) according to response-adjusted ISS (R-adjusted ISS) in the validation cohort.

- **Lečenje bolesnika sa multiplim mijelomom**

Odluka o inicijalnom terapijskom pristupu bolesniku zavisi od:

- Prognoističkog profila
- Podobnosti za lečenje visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom MČH (ATMČH)
- Prisustva bubrežnog oštećenja
- Postojanja drugih komorbiditeta (kardiovaskularna oboljenja, dijabetes, prisustvo trombofilije ili drugih trombogenih stanja, i dr.)

U zavisnosti od ovih kriterijuma, za svakog pojedinačnog bolesnika potrebno je definisati cilj lečenja i konkretan terapijski pristup.

**NAPOMENA:** Lečenje standardnom hemioterapijom (MP, VAD, i sl) se može primeniti u slučaju: 1) Nedostupnosti; i/ili 2) Kontraindikovanosti savremenih terapijskih modaliteta.

## **1. Novodijagnostikovani bolesnici sa asimptomatskim mijelomom**

Bolesnici sa asimptomatskim mijelomom standardnog rizika ne zahtevaju neodložno započinjanje specifičnog hematološkog lečenja. Kod ovih bolesnika je indikovano praćenje hematološkog statusa u tromesečnim intervalima.

Specifično hematološko lečenje, u skladu sa preporukama za lečenje asimptomatskog multiplog mijeloma primenjuje se kod bolesnika visoko-rizičnog profila.

## 2. Novodijagnostikovani bolesnici sa simptomatskim mijelomom

### A. Mlađi od 70 godina i podobni za lečenje visokodoznom hemioterapijom i ATMČH

Krajnji cilj lečenja ovih bolesnika je postizanje dugotrajne remisije i potencijalno izlečenje:

- 1) Četvorostuke kombinacije monoklonskog antiCD38 antitela sa inhibitorima proteazoma i imunomodulatornim lekovima (Dara-VRD sa lenalidomidom, Isa-VRD sa lenalidomidom, Dara-VTD sa talidomidom) kod bolesnika sa visokorizičnim karakteristikama;
- 2) Trojne hemioterapijske kombinacije bortezomiba sa imunomodulatornim lekovima (VRD sa lenalidomidom, VTD sa talidomidom) kod bolesnika bez visokorizičnih karakteristika;
- 3) Trojne hemioterapijske kombinacije bortezomiba sa standardnim citostaticima (CVD sa ciklofosfamidom; PAD sa doksorubicinom), ili hemioterapijske kombinacije talidomida sa standardnim citostaticima (CTD ili TAD) u slučaju nedostupnosti optimalnih, četverostrukih i trojnih, kombinacija sa antiCD38 monoklonskim antitelima.

**Terapijski izbor** zavisi od individualnog profila bolesnika: prognostičkog profila, prisustva bubrežnog oštećenja, komorbiditeta

uključujući trombofilije i druga trombogena stanja, ili aktuelne dostupnosti novih terapijskih modaliteta.

- Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom koja zahteva hemodijalizu, lečenje se može započeti visokim dozama deksametazona, do primene optimalnog lečenja prema preporukama za lečenje multiplog mijeloma;
- Kod bolesnika mlađih od 70 godina, koji su podobni za lečenje visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom matične ćelije hematopoeze, nakon 4-6. ciklusa indukciono terapije i postignute parcijalne remisije (PR), lečenje se može nastaviti primenom visokodozne hemioterapije i autologe transplantacije MČH;
- Kod bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije koje ne zahteva hemodijalizu, nakon 4-6. ciklusa indukciono terapije i postignute PR, lečenje se može nastaviti primenom visokodozne hemioterapije redukovane za 50%;
- Mobilizacija sa aferezom i krioprezervacijom  $\geq 5 \times 10^6 / \text{kgTT}$  CD34+/MČH iz periferne krvi treba da bude sprovedena 3-5 nedelja nakon 4-6. ciklusa indukcionog lečenja;
- Visokodozna hemioterapija po protokolu Melphalan  $200 \text{mg/m}^2$  praćena autologom transplantacijom MČH iz periferne krvi treba da bude sprovedena 3-5 nedelja nakon mobilizacije i afereze MČH. Procena terapijskog odgovora se sprovodi +100.dana od autologe transplantacije;

- «Tandem» autologa transplantacija se sprovodi kod bolesnika visokog rizika (R2-ISS 3 i 4), bolesnika koji su inicijalno lečeni indukcijom hemioterapijom po protokolu CVD, ili u slučaju postizanja PR kao maksimalnog odgovora, i to +100.dana od prve autologe transplantacije. Optimalno, «tandem» autologa transplantacija MČH se sprovodi u prvih 3-12 meseci nakon prve transplantacije.
- Konsolidaciona terapija sa 2 ciklusa indukcione terapije se može primeniti kod bolesnika visokog rizika (R2-ISS 3 i 4) nakon prve visokodozne HT i ATMČH, u slučaju nemogućnosti sprovođenja „tandem“ ATMČH.

**B. Stariji  $\geq 70$  godina\* i bolesnici koji nisu podobni za lečenje visokodoznom hemioterapijom i ATMČH**

Cilj lečenja ovih bolesnika je produžiti ukupno preživljavanje, uz održavanje dobrog opšteg stanja i smanjenje neophodnosti hospitalnog lečenja u najvećoj mogućoj meri:

- 1) Četvorostruke ili trojne hemioterapijske kombinacije monoklonskog antiCD38 antitela sa imunomodulatornim lekovim i inhibitorima proteazoma (Dara-VRd, Isa-VRd, Dara-VMP, DRd) kod bolesnika sa visokorizičnim karakteristikama u zavisnosti od komorbiditetnog statusa;
- 2) Trojna hemioterapijska kombinacija bortezomiba sa lenalidomidom (VRd) kod bolesnika standardnih karakteristika;
- 3) Dvojne kombinacije sa lenalidomidom ili bortezomibom (Len-dex; Vel-dex) kod bolesnika sa visokim komorbiditetnim indeksom;

- 4) Istorijske trojne hemioterapijske kombinacije bortezomiba sa standardnim citostaticima (CVd sa ciklofosamidom; MPV sa melfalanom), ili istorijske hemioterapijske kombinacije sa talidomidom (CTd sa ciklofosamidom; MPT sa talidomidom) mogu se primeniti u slučaju nedostupnosti četvorostrukih i trojnih kombinacija sa monoklonskim antiCD38 antitelom.

**Terapijski izbor** zavisi od individualnog profila bolesnika: prognostičkog profila, prisustva bubrežnog oštećenja, komorbiditeta uključujući trombofilije i druga trombogena stanja, postojanja polineuropatije.

- Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom koja zahteva hemodijalizu, lečenje se može započeti visokim dozama deksametazona, do primene optimalnog lečenja prema preporukama za lečenje multiplog mijeloma;
- Kod bolesnika starije dobi  $\geq 70$  godina, dnevna doza deksametazona u okviru četvorodnevni blokova se može redukovati za 50%;

**\*NAPOMENA:** U zavisnosti od biološke podobnosti za lečenje visokodoznom hemioterapijom, starosna granica se pomera do 70 godina starosti.

## **Praćenje terapijskog odgovora**

U slučaju odsustva povoljnog terapijskog odgovora i/ili progresije bolesti nakon 2. kompletno sprovedenog ciklusa hemioterapije, indikovano je nastavak lečenja primenom druge terapijske linije.

## Specifičnosti lečenja imunomodulatornim lekovima i inhibitorima proteazoma:

### A. Hemioterapijske kombinacije sa imunomodulatornim lekovima (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) i

deksametazonom: Antikoagulantna profilaksa

(niskomolekularni heparin ili peroralna antikoagulantna terapija) tokom prvih 4-6 meseci lečenja.

### B. Monoterapija talidomidom/lenalidomidom:

Antiagregaciona profilaksa aspirinom (100mg/dan p.o.) uz odsustvo drugih faktora rizika za tromboze.

### C. Pozitivna lična anamneza o prethodnim trombozama:

Hemostatsko i genetsko ispitivanje na trombofiliju. Kod bolesnika sa trombofilijom ne preporučuje se lečenje sa imunomodulatornim lekovima.

### D. Pojava polineuropatije:

- Polineuropatija NCI CTC gradus 1+bol ili gradus 2, supkutana primena bortezomiba 1x nedeljno i/ili redukcija bortezomiba (1,0mg/m<sup>2</sup>); redukcija doze talidomida (100mg/dan p.o.);
- Polineuropatija gradus 2+bol ili gradus 3, odlaganje primene bortezomiba do povlačenja simptoma, a nakon toga primena redukovane doze 0,7mg/m<sup>2</sup> 1x nedeljno, obustavljanje talidomida;
- Polineuropatija gradus 4, obustavljanje bortezomiba;
- Polineuropatija gradus ≥ 2 pri dijagnozi relapsa, primena hemioterapije sa lenalidomidom;

### F. Hemioterapijske kombinacije sa inhibitorima proteazoma

- Neophodna antivirusna profilaksa HZV infekcije.
- Neophodna antikoagulantna profilaksa u slučaju primene karfilzomiba.

## Shema redukcije primenjene hemioterapije u zavisnosti od faktora rizika

<b>FAKTORI RIZIKA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Starost &gt;75 godina</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blaga, umerena ili teška slabost</b></li> </ul> <p>*Nesposobnost samostalnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Komorbiditeti</b></li> </ul> <p>*Srčana, plućna, hepatična, bubrežna oboljenja</p>

Puna doza	Prvi stepen redukcije	Drugi stepen redukcije
Ø Faktora rizika	≥1 Faktor rizika	≥1 Faktor rizika + Nehematološki neželjeni efekti lečenja gradusa 3-4

<b>Primenjeno lečenje</b>	<b>PUNA DOZA</b>	<b>PRVI STEPEN REDUKCIJE</b>	<b>DRUGI STEPEN REDUKCIJE</b>
Deksametazon (4-dnevni blokovi)	40mg	20mg	10mg
Melfalan 1-4.dan	0,25mg/kg	0,18mg/kg	0,13mg/kg
Talidomid (dnevna doza)	200mg	100mg	50mg
Lenalidomid 1-21.dan	25mg	15mg	10mg
Lenalidomid 1-21.dan	10mg	5mg	5mg/II dan
Bortezomib	1,3mg/m <sup>2</sup> 2x nedeljno	1,3mg/m <sup>2</sup> 1x nedeljno	1,0mg/m <sup>2</sup> 1x nedeljno

## Terapija održavanja

- Lenalidomid 10-15mg/dan do progresije bolesti, nakon lečenje visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom MČH (ESMO 2017, ESMO 2021, EHA-EMN 2025), optimalno u kombinaciji sa monoklonskim antiCD38 antitelom, daratumumab kod bolesnika sa visokorizičnim karakteristikama;
- U slučaju nemogućnosti primene monoklonskog antiCD38 antitela u kombinaciji sa lebnalidomidom, kod bolesnika visokog rizika (R2-ISS 3-4, plazmocitna leukemija, mijelom sa mekotkivnom ekstramedularnom bolešću) bez polineuropatije, može se primeniti terapija održavanja sa bortezmibom 1.3mg/m<sup>2</sup> s.c. 1x na 2 nedelje, tokom maksimalno 24 meseca; ili sa iksazomibom 4mg p.o. 1x nedeljno tokom 24 meseca.
- Po postizanju parcijalne remisije može se primeniti terapija održavanja: talidomid 50-100mg/dan p.o. tokom 12 meseci nakon indukcionog lečenja i/ili visokodozne hemioterapije i autologe transplantacije MČH, u slučaju nedostupnosti optimalnog vida terapije održavanja;

## Lečenje bolesnika u relapsu multiplog mijeloma

Terapijski pristup u relapsu se zasniva na:

- **Dužini prethodne remisije:** U slučaju duge prethodne remisije (remisija  $\geq 2$  godine) može se ponoviti prethodna terapijska linija u slučaju nedostupnosti novih terapijskih modaliteta. U slučaju remisije kraće od 2 godine, primenjuju se terapijske kombinacije sa novim terapijskim modalitetima u zavisnosti od inicijalno primenjene terapije.
  
- **Individualnom prognostičkom profilu bolesnika:** Svi bolesnici u relapsu se moraju ponovo prognostički stratifikovati u odnosu na R-ISS; R2-ISS; ECOG i IMWG „frailty“ skor.
  - 1) **Kod bolesnika sa R-ISS skorom 2 i 3, i/ili u slučaju prethodne remisije < 2 godine:** u zavisnosti od prethodno primenjene terapije i kliničkog profila, primenjuju se trojne kombinacije sa monoklonskim antiCD38 antitelom (daratumumab, isatuksimab); imunomodulatornim lekovima (lenalidomid, pomalidomid)); i/ili inhibitorima proteazoma (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) do progresije bolesti;
  - 2) **Kod bolesnika sa R-ISS 1, i/ili u slučaju remisije  $\geq 2$  godine, u slučaju postojanja opsežnih komorbiditeta,** lečenje u relapsu se može započeti dvojnim kombinacijama sa lenalidomidom (Len-Dex), ili sa bortezomibom (Vel-Dex);
  - 3) **Podobnosti za lečenje visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom:** U slučaju nedostupnosti novih terapijskih modaliteta, kod bolesnika <70 godina, može se razmotriti mogućnost sekundarne autologe transplantacije MČH, ukoliko je remisija nakon ATMČH u prvoj terapijskoj liniji trajala  $\geq 2$  godine.

## Lečenje relapsirajućih / refraktarnih (RRMM) bolesnika

- Monoterapija sa monoklonskim antiCD38 antitelom (daratumumab) može se primeniti kod bolesnika koji su prethodno lečeni sa najmanje 2 terapijske linije koje uključuju inhibitore proteazome i imunomodulatorne lekove.
- **Lečenje sa bispecifičnim antiBCMA i antGPRC5D antitelima (teklistamab, elranatamab, talkvetamab), ili sa antiBCMA konjugatom (belantamab mafodotin)** je indikovano u slučaju ispoljene trostruke rezistencije, kod RRMM bolesnika čije prethodno lečenje je uključivalo primenu imunomodulatornih lekova, inhibitora proteazoma, i monoklonskog antiCD38 antitela.
- **Optimalno - lečenje sa antiBCMA CAR-T ćelijama (Idecabtagene vicleucel, Ide-cel; Ciltacabtagene autoleucel, Cilta-cel)** je indikovano pre primene bispecifičnih antitela, u slučaju ispoljene trostruke rezistencije, kod RRMM bolesnika čije prethodno lečenje je uključivalo primenu imunomodulatornih lekova, inhibitora proteazoma, i monoklonskog antiCD38 antitela.
- Primarno rezistentni progresivni bolesnici mogu biti lečeni novim modalitetim u okviru kliničkih studija.

## Palijativna terapija

Kod bolesnika sa multiplim relapsima, koji nisu podobni za dalje intenzivno hematološko lečenje, može se primeniti palijativna terapija: ciklofosfamid 50mg/II dan p.o. naizmenično sa pronizonom 30mg/II dan p.o. tokom 6-12 meseci, uz odgovarajuću suportivnu terapiju.

## Hiperkalcemija i koštana bolest

- **Hiperkalcemija**

Hiperkalcemija se javlja kod 30% bolesnika sa multiplim mijelomom, i znak je aktivne/progresije bolesti:

a) Blaga hiperkalcemija (2,6-2,9mmol/l): Rehidracija.

b) Umerena-teška hiperkalcemija (kalcijum > 2,9mmol/l):

1) Rehidracija; 2) Osmotski diuretici i/ili furosemid (80-100mg/dan); 3) **Neodložna** primena bisfosfonata (zolendronat 4mg i.v. u 15 min infuziji; pamidronat 90mg i.v. u 4h infuziji); 4) kalcitonin.

c) Pri oštećenju bubrežne funkcije: 1) Ne preporučuje se primena zolendronata u slučaju kreatinina > 300mmol/l; 2) Može se primeniti antiRANKL antitelo, denosumab u terapijskoj dozi 120mg s.c, ili pamidronat u vidu produžene infuzije preko 4h; 3) Uz izbegavanje simultane primene nefrotoksičnih lekova (nesteroidni antireumatici, aminoglikozidi, kontrastna sredstva).

- **Koštana bolest**

Skeletne lezije se javljaju u 90% bolesnika sa multiplim mijelomom.

- **Terapijski pristup** bolesnicima sa koštanim lezijama podrazumeva uz lokalnu zračnu terapiju (8-30Gy), ortopedске intervencije (kifoplastika i vertebroplastika) i dugotrajnu primenu bisfosfonata (zolendronat 4mg i.v. u 5-15min infuziji, u četvoronedeljnim ciklusima; pamidronate 90mg i.v. u 2-4h infuziji, u četvoronedeljnim ciklusima), ili

monoklonsko antiRANKL antitelo (denosumab subkutano 120mg 1x nedeljno tokom 3 nedelje, zatim 1x mesečno).

- **Indikacije za primenu bisfosfonata ili monoklonskog antiRANKL antitela:** Bolesnici u III kliničkom stadijumu sa izraženim koštanim lezijama, i/ili progresija bolesti u vidu novih patoloških fraktura.
- **Terapijski izbor** između navedenih bisfosfonata i denosumaba zavisi od postojanja bubrežnog oštećenja, i/ili opredeljenja ordinirajućeg lekara i bolesnika.
- **Dužina primene:** 1) Optimalno – tokom godinu dana lečenja; 2) Maksimalno – tokom dve godine lečenja.

**NAPOMENA:** a) Tokom lečenja sa zolendronatom, neophodno je praćenje nivoa kreatinina. U slučaju kreatinina  $>300\mu\text{mol/l}$ , ne preporučuje se primena zolendronata. Može se razmotriti primena pamidronata ili denosumaba; b) Suplementaciju preparatima kalcijuma (500mg/dan p.o.) i vitamina D (400 IU/dan p.o); c) Nakon obustavljanja denosumaba, u prevenciji „rebound“ fenomena, neophodno je nastaviti lečenje koštane bolesti tokom 6 meseci sa primenom zolendronata.

## LITERATURA

1. Rajkumar V.S. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet*, vol 15, 2014.
2. Kyle R.A, Rajkumar V.S. Criteria for diagnosis, risk stratification, and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 3-9, 2009.
3. Munshi C.N. Investigative tools for diagnosis and management. *Hematology*, 2008: 298-305.
4. Dimopoulos M.A. et al. International myeloma Working Group statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009: 1-12.
5. Dispenzieri A. et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification and Risk-Adapted Therapy (mSMART): Consensus Statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3), 323-341.
6. San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Hematologica* 2011; 96(9):1246-1248.
7. Rajkumar V, Kumar SK. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(1):101-119.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). MULTIPLE MYELOMA, Version 3.2023, NCCN.org.
9. Ludwig H. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014: 981-92.
10. Engelhardt M. et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014: 99(2).
11. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle R, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 17046(3):1-20.

12. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33:2863-69.
13. D'Agostino M, Caims DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 2022: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02614>
14. Palumbo A, Rajkumar V, San-Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group Consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32(6):587-600.
15. Corso A, Galli M, Mangiacavalli S, et al. Response-adjusted ISS (Ra-ISS) is a simple and reliable prognostic scoring system for predicting progression-free survival in transplanted patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2012; 87: 150-4.
16. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalised therapy in multiple myeloma according to the patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118:4519-4529.
17. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015, 26;125(13):2068-7.
18. Moreau P, Miguel JF, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 0:1-11.
19. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(3); 309-322.
20. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e105-18.

21. Bringhen S, De Wit Edwin, Dimopoulos MA. New agents in multiple myeloma: An examination of safety profile. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(7):391-407.
22. Sonneveld P, De Wit E, Moreau P. How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 112:153-170.
23. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendation of International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30(5):1005-1017.
24. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase III non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):431-440.
25. Cavo M, Rajkumar V, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(23):6063-6073.
26. Pasquier E, Kavallaris M, Andre N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7(8):455-465.
27. Terpos E, International Myeloma Society. Multiple myeloma: Clinical updates from the American Society of Hematology annual meeting 2016. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(6):329-339.
28. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28(5):1122-1128.
29. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the real world: what is really happening? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(3):133-144.
30. Raab M, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 2016; 175(1):66-76.
31. Song X, Cong Z, Wilson K. Real-world treatment patterns, comorbidities and disease-related complications in patients with

- multiple myeloma in the United States. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(1):95-103.
32. Mohty M, Evangelos T, Mateos MV, Palumbo A, Wojciech L, Beksac M. Frontline induction therapy for multiple myeloma (MM) in real-world clinical practice: third interim analysis of the multinational, observational EMMOS study (NCT01241396).
  33. Kumar S, Vij R, Noga SJ, et al. Treating multiple myeloma patients with oral therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(5):243-51.
  34. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016; 101(4):396-406.
  35. International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. International Myeloma Society 30<sup>th</sup> March 2020.
  36. Terpos E, Engelhardt M, Cook G, et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2020; 34: 2000-11.
  37. Kumar S, Callander N, Adekola K, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma, Version 2, 2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(12):1281–1301
  38. Rajkumar V. Multiple myeloma: 202 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Haematol* 2024; 99: 1802-24.
  39. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2025; 22: 680-700.
  40. Avet-Loiseau H, Davies F, Samur M, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2025; 43(24): 2739-751.