

НЕСООДВЕТНА ПРОДУКЦИЈА НА ЕРИТРОПОЕТИН (Еро) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МУЛТИПЕН МИЕЛОМ

Габриела Костова, Никола Силјановски

Клиника за хематологија, Клинички центар, Скопје

Апстракт: Анемијата е најчеста хематолошка компликација кај пациентите со малигни заболувања. Се среќава кај 60–90% од случаите со мултипен миелом. Патогенезата на оваа хипопрлиферативна, нормохромна, нормоцитна анемија е комплексна. Можно е пациентите со мултипен миелом, независно од бубрежната функција да имаат недостиг од **Еро**, на што упатуваат резултатите од клиничките студии во кои се евалуира тераписката ефикасност на рекомбинантниот хуман еритропоетин (**rHuEpo**). Врз основа на ова сознание произлезе и целта на трудот: евалуирање на еритропоетинската продукција кај пациентите со мултипен миелом за да се дефинираат клиничките состојби следени со недостаток на **Еро** а со тоа да се овозможи и рационална примена на овој скап лек.

Испитувани се 42 пациенти со мултипен миелом. Контролната група ја сочинуваат 25 пациенти со анемија од недостиг на железо. 14 здрави испитаници ја претставуваат т.н. „нормална контрола“. Соодветноста на **Еро** продукцијата е проценувана од графичкиот приказ на линеарната регресија меѓу **Еро** и хемоглобинот (**Hb**) кај контролната група, како и врз основа на соодносот **O/PEpo**, како мерка за степенот на соодветноста на **Еро** продукцијата (**O** – опсервирана **Еро** вредност, **P** – пресметана **Еро** вредност од регресивната равенка на контролата). Еритропоетинската активност е проценувана од графичкиот приказ на линеарната регресија меѓу солубилните трансферински рецептори (**sTfR**) и **Hb** кај контролната група и соодносот **O/PsTfR**, како мерка за степенот на соодветноста на еритропоетинската активност (**O** – опсервирана **sTfR** вредност, **P** – пресметана **sTfR** вредност од регресивната равенка на контролата).

Најдена е сигнификантна инверзна корелација меѓу **Еро** и **Нб** кај пациентите со мултипен миелом кај кои е зачувана бубрежната функција, што не е случај со пациентите со бубрежна инсуфициенција. 43% од пациентите без бубрежна инсуфициенција и 85% од пациентите со бубрежна инсуфициенција имаат несоодветен **Еро** одговор од анемијата. Наместо очекуваниот инверзен сооднос меѓу **Нб** и **sTfR** како кај контролната група, и во двете групи испитаници (со и без бубрежна инсуфициенција) најдена е позитивна корелација. Несоодветен **sTfR** од анемијата имаат 76% од пациентите. Вредностите на **О/РЕро** и **О/РsTfR** се сигнификантно помали во споредба со контролата и исто така го потврдуваат постоењето на несоодветна еритропоетинска продукција, односно еритропоетска активност. Најдена е позитивна корелација меѓу **О/РЕро** и **О/РsTfR** што е во прилог на **Еро** зависна еритропоеза.

Како заклучок може да се каже дека резултатите од оваа студија недвосмислено покажуваат дека анемијата кај пациентите со мултипен миелом се должи на намалената еритропоеза, која е последица на инфилтрацијата на коскената срцевина со малигни плазма клетки и на несоодветната **Еро** продукција. Притоа, кај пациентите со мултипен миелом најверојатно постојат две форми на несоодветна **Еро** продукција: една која е последица на бубрежната инсуфициенција и друга која се среќава кај пациентите со анемија од хронични заболувања и има нејасен механизам на создавање.

Клучни зборови: мултипен миелом, еритропоетин, солубилни трансферински рецептори.

Вовед

Анемијата е најчеста хематолошка компликација кај пациентите со малигни заболувања (1). Таа се смета за неповолен прогностички фактор; честотата се зголемува со прогресија и времетраење на болеста. Иако, карактеристиките на анемијата се познати, механизмот на нејзиното создавање и понатаму е непознат. Оваа анемија се вбројува во групата анемии на хроничните болести чие настанување покрај другото се поврзува и со инхибиција на еритропоетинската продукција.

Кај пациентите со мултипен миелом анемијата се среќава во 60–90% од случаите (2, 3). Патогенезата на оваа хипопрлиферативна, нормохромна, нормоцитна анемија е комплексна. Вообичаено, потиснувањето на коскената срцевина со малигните плазма клетки се истакнува во преден план како причина за анемијата (3, 4). Кај пациентите со бубрежна инсуфициенција недостигот од еритропоетин е дополнителен фактор за анемијата (5). Меѓутоа анемични пациенти со мул-

типен миелом кои немаат бубрежна инсуфициенција во многу случаи покажуваат задоволителен тераписки одговор со рекомбинантниот хуман еритропоетин (**rHuЕро**) и корекција на анемијата [6, 7, 8]. Оттука можно е пациентите со мултипен миелом независно од бубрежната функција да имаат недостиг од **Еро**.

Според ова сознание произлезе и целта на трудот: еволуирање на еритропоетинската продукција кај пациентите со мултипен миелом, за да се дефинираат клиничките состојби следени со недостиг на **Еро** а со тоа да се овозможи рационална примена на овој скап лек.

Пациенти и методи

Испитувани се 42 пациенти со мултипен миелом. Пациентите ги исполнуваат дијагностичките критериуми според **Salmon** и **Durie** (9). Сите пациенти се третирани според **COMP** хемотерапискиот протокол (**cyclophosphamide**, **vincristine**, **melphalane**, **prednisone**). Кај пациентите се одредени сите рутински лабораториски и биохемиски параметри. Од посебен интерес во испитувањето (исклучување на анемија од недостиг на железо и бубрежна инсуфициенција) анализирани се: **Hb**, **Ht**, **Er** и еритроцитни индекси, морфологија на еритроцити, серумско железо, **TIBC** (вкупен врзувачки капацитет за железо), феритин, креатинин.

Контролната група ја сочинуваат 25 пациенти со анемија од недостиг на железо. Причина за анемијата кај пациентите е крвозагуба поради менометрорагија или крвавечки гастродуоденален улкус. Кај анемијата од недостиг на железо еритропоетинскиот одговор од анемијата е познат и се смета за соодветен, поради што овие пациенти се избрани за контролна група (10).

Таканаречената нормална контрола ја сочинуваат 14 здрави испитаници.

Проценувањето на соодветноста на **Еро** продукцијата се базира на математичка споредба на концентрациите на **Еро** кај пациентите со мултипен миелом и референтните испитаници со сличен хемоглобин.

Во ова испитување, соодветноста на **Еро** продукцијата е проценувана од графичкиот приказ на линеарната регресија меѓу **Еро** и **Hb** кај контролната група, како и врз основа на соодносот **O/P Еро**, како мерка за степенот на соодветноста на **Еро** продукцијата, при што **O** е опсервираната **Еро** вредност кај испитаниците, а **P** е пресметаната **Еро** вредност од регресивната равенка на контролата: $\log \text{Еро} = 3.925 - 0.234 \text{Hb}$. Притоа вредности на **O/P** < 0.8 означуваат несоод-

ветна **Еро** продукција што е одредена според 95% интервал на доверба за соодносот **О/Р** кај контролната група, кој изнесува 0.80–1.2.

За евалуација на еритропоетската активност се користени солубилните трансферински рецептори (**sTfR**) врз основа на општо познатата заемна поврзаност меѓу концентрацијата на солубилните трансферински рецептори (**sTfR**) и активноста на еритроноот. Проценувањето на активноста на еритропоезата е вршена од графичкиот приказ на линеарната регресија меѓу **sTfR** и **Hb** кај контролната група, како и врз основа на соодносот **О/РsTfR**, каде што **О** е опсервираната **sTfR** вредност кај испитаниците, а **Р** е пресметаната **sTfR** од регресивната равенка кај контролата: $\log sTfR = 4.526 - 0.029Hb$. Притоа **О/Р** < 0.9 означува несоодветна еритропоетска активност, што е одредено од 95% интервал на доверба за соодносот **О/Р sTfR** кај контролната група, кој изнесува 0.9–1.1.

Еритропоетинот и солубилните трансферински рецептори во серумот се мерени со комерцијален радиоимуно, односно **ELISA** есеј.

Во статистичката анализа вредностите на **Еро** и **sTfR** се логаритамски трансформирани. Користени се следните статистички тестови: **Student**-ов **t**-тест, **ANOVA**, **Pearson**-ов тест, линеарна регресивна анализа, анализа на коваријанса.

Резултати

Проследени се 42 пациенти со мултипен миелом. Карактеристиките на пациентите се претставени на табела 1. Пациентите се на средна возраст од 53 ± 12 години. Бубрежна инсуфициенција имаат 14 пациенти. Според класификацијата на **Salmon** и **Durie** [9], 15 пациенти се во I стадиум, 6 во II и 21 во III стадиум на болеста. Анемијата е од умерен степен со средна вредност на **Hb** 8.3 ± 1.2 g/dl, која се продлабочува со напредување на стадиумот на болеста (ранг 6.0–10.5 g/dl) и не е предизвикана од недостиг на железо (серумско железо – 19.2 ± 1.9 $\mu\text{mol/l}$, феритин – 130.9 ± 28.3 $\mu\text{g/l}$).

Пациентите со мултипен миелом, кај кои е зачувана бубрежната функција, имаат сигнификантно повисоки вредности за **Еро** од здравите испитаници (60.8 ± 36.3 наспрема 13.9 ± 3.8 mU/ml, $p < 0.05$), што не е случај со пациентите кои имаат бубрежна инсуфициенција (19.1 ± 13.8 наспрема 13.9 ± 3.8 mU/ml, $p > 0.05$) (сл. 1). Не е најдена сигнификантна разлика меѓу **Еро** во различните стадиуми на болеста, ниту меѓу пациентите кои претходно примале и оние кои не примале хемотерапија.

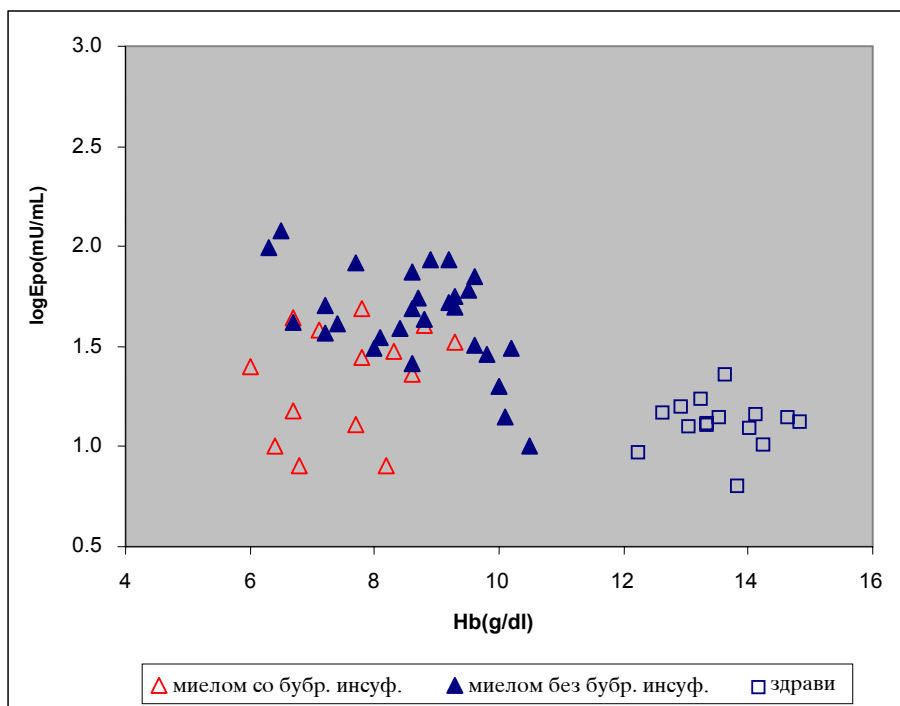
Табела 1

Карактеристики на пациентите со мултипен миелом

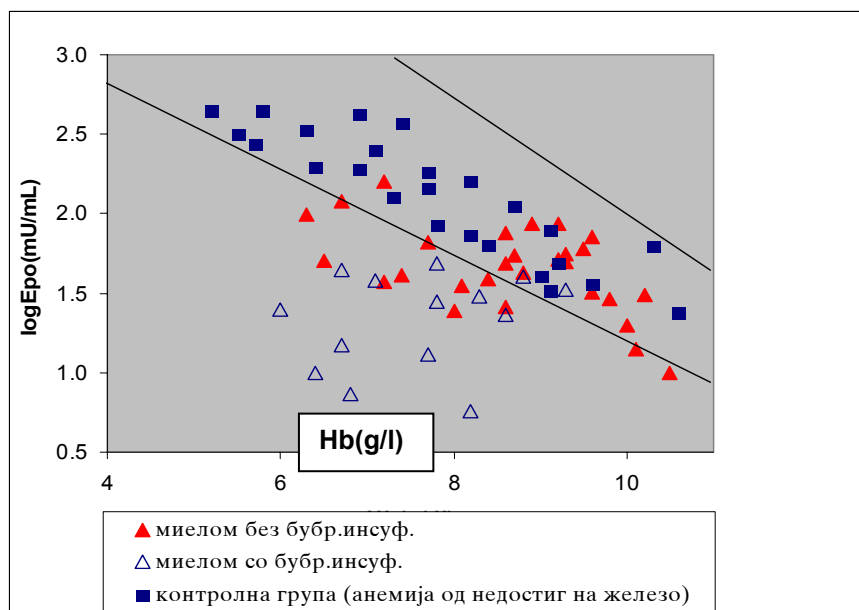
Пациенти (n = 42)			
Возраст (средна вредност \pm SD)		53 \pm 12 (42–71)	
пол м/ж		29 / 13	
Стадиум на болеста	Пациенти без бубрежна инсуфициенција (n = 28)	I	12
		II	6
		III	10
	Пациенти со бубрежна инсуфициенција* (n = 14)	I	3
		II	/
		III	11
M компонента (IgG / Ig A)		35 / 7	
Претходна хемотерапија да / не		27 / 15	
Hb (g/dl) (ранг)		8.3 \pm 1.2 (6.0–10.5)	
Серумско железо (μ mol/l)		19.2 \pm 1.9	
Феритин (μ g/l)		130.9 \pm 28.3	

* Креатинин > 110 μ mol/l.

Постои сигнификантна инверзна корелација меѓу **Еро** и **Нб** ($r = -0.76$, $p < 0.001$). Тоа не е случај со пациентите со бубрежна инсуфициенција ($r = 0.272$, $p > 0.05$) (сл. 2). Како што се гледа од сликата, кај 43% од пациентите без бубрежна инсуфициенција и 85% од пациентите со бубрежна инсуфициенција, вредноста на **Еро** се наоѓа под долната граница на 95% интервал на доверба на контролната група (на графиконот претставен со полна линија) и следствено на тоа имаат несоодветен **Еро** одговор од анемијата.



Сл. 1. Еро кај пациентите со мултипен миелом и здрави



Сл. 2. Корелација меѓу Еро и Нб кај пациентите со мултипен миелом

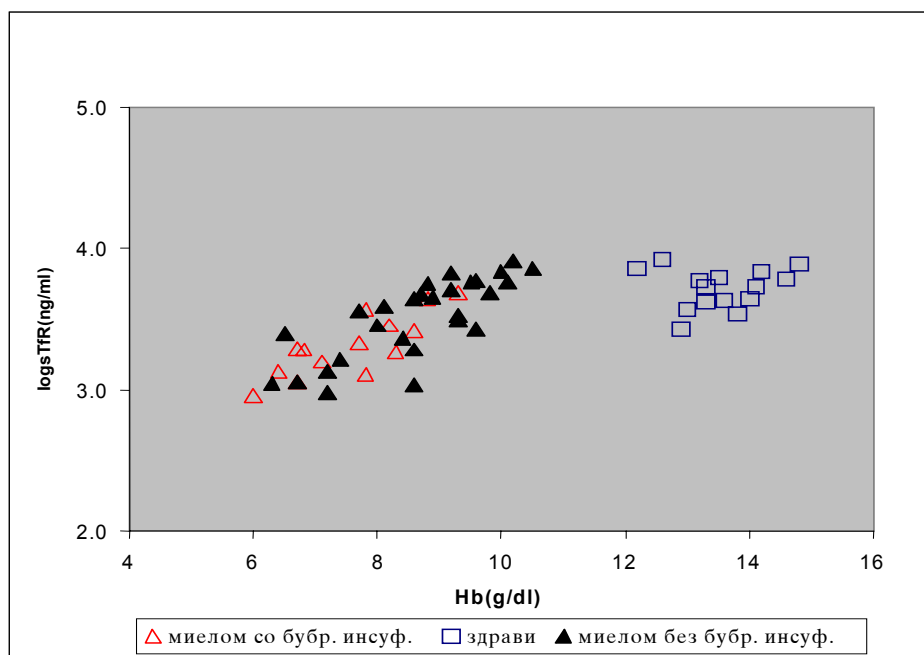
Несоодветноста на **Еро** одговорот од анемијата кај пациентите со мултипен миелом ја потврдуваат и вредностите на соодносот **О/Р Еро** (табела 2).

Табела 2

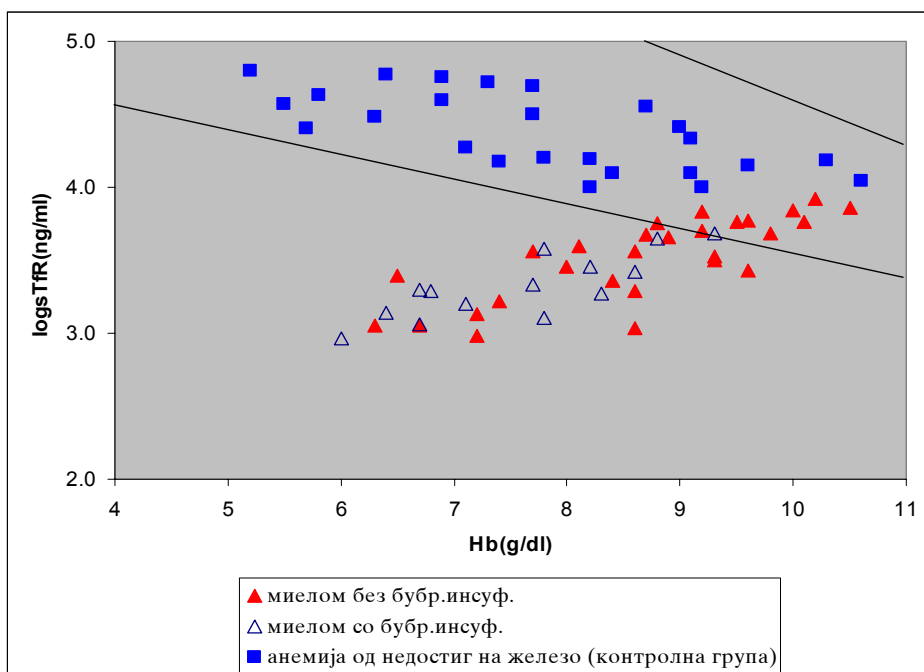
О/Р Еро кај пациентите со мултипен миелом

	О/Р _{Еро}
Пациенти без бубрежна инсуфициенција n = 28	0.83 ± 0.13
I стадиум	0.93 ± 0.12
II стадиум	0.84 ± 0.09
III стадиум	0.71 ± 0.07
Пациенти со бубрежна инсуфициенција n = 14	0.59 ± 0.16
I стадиум	0.78 ± 0.11
II стадиум	/
III стадиум	0.59 ± 0.14
Контролна група n = 25	1.00 ± 0.11

Вредностите на **sTfR** кај пациентите со мултипен миелом и во двете групи се сигнификантно помали од оние кај здравите испитаници (3379 ± 2000 наспрема 5470 ± 1670 , $p < 0.05$) (сл. 3). Од сликата впечатливо е прогресивното намалување на вредностите на **sTfR** во напреднатите стадиуми на болеста и значителна е разликата по стадиуми. Според тоа, кај пациентите со мултипен миелом очекуваната стимулација на еритропоезата соодветно на контролната група, во одговор на анемијата изостанува. Кај нив прогресијата на анемијата е поврзана со влошување на еритропоетската хипоплазија, што е видно и од сл. 4. Наместо очекуваниот инверзен сооднос меѓу **Hb** и **sTfR** постои позитивна корелација, како во групата пациенти без бубрежна инсуфициенција ($r = 0.78$, $p < 0.001$), така и во групата пациенти со бубрежна инсуфициенција ($r = 0.81$, $p < 0.001$). Од сликата исто така се гледа дека 76% од пациентите имаат вредности за **sTfR** значително под долната граница на очекуваниот ранг кај контролната група, односно имаат несоодветен **sTfR** одговор од анемијата. Оттука и **O/PsTfR** се сигнификантно помали како во двете групи пациенти со мултипен миелом така и по стадиуми споредено со контролната група (таб. 3).



Сл. 3. sTfR кај пациентите со мултипен миелом и здрави

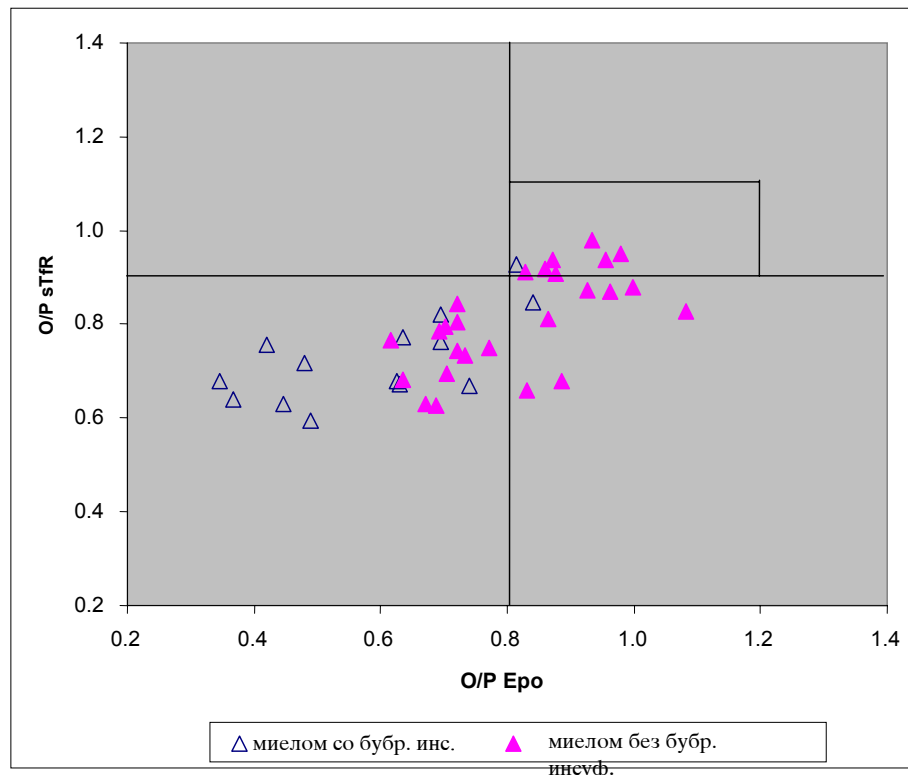


Сл. 4. Корелација меѓу Hb и sTfR кај пациентите со мултипен миелом

Табела 3

O/PsTfR кај пациентите со мултипен миелом

	O/P sTfR
Пациенти без бубрежна инсуфициенција n = 28	0.78 ± 0.2
I стадиум	0.84 ± 0.1
II стадиум	0.78 ± 0.1
III стадиум	0.69 ± 0.3
Пациенти со бубрежна инсуфициенција n = 14	0.73 ± 0.2
I стадиум	0.85 ± 0.1
II стадиум	/
III стадиум	0.69 ± 0.1
Контролна група n = 25	1.00 ± 0.04



Сл. 5. Корелација меѓу O/PEpo и O/PsTfR кај пациентите со мултипен миелом

Со цел да се оцени поврзаноста меѓу еритропоетинската продукција и еритропоезата, одредена е корелација меѓу **O/P Epo** и **O/P sTfR** (сл. 5). Постои позитивна корелација меѓу **O/P Epo** и **O/P sTfR** ($r = 0.51$, $p < 0.001$), што е во прилог на **Epo** зависна еритропоеза. На сликата правоаголникот го претставува 95% интервал на доверба кај контролната група. Вертикалната и хоризонталната права ја означуваат долната граница на нормалниот **O/PEpo**, односно **O/PsTfR**.

Дискусија и заклучок

Во оваа студија е проучувана улогата на ендегената еритропоетинска продукција во механизмот на анемијата кај пациентите со мултипен миелом.

Голем број студии во кои е проучувана патогенезата на анемијата кај малигните заболувања воопшто, покажале дека анемијата кај овие не стимулира соодветен еритропоетински одговор (6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Тие пациенти во најголем број случаи не покажуваат соодветно зголемување на концентрацијата на еритропоетинот во серумот со намалување на концентрацијата на хемоглобинот како што тоа е случај кај анемијата од недостиг на железо.

Вредностите на **sTfR** во ова испитување сугерираат дека анемијата се јавува поради еритроидна хипоплазија: 50% од пациентите имаат апсолутно затајување на коскената срцевина, т.е. изостанува очекуваната стимулација на еритропоезата во одговор на анемијата. Од друга страна, кај пациентите со мултипен миелом вредностите на **Epo** во серумот упатуваат на несоодветен еритропоетински одговор од анемијата и во двете групи пациенти: 86% од пациентите во групата со бубрежна инсуфициенција и 43% од пациентите во групата без бубрежна инсуфициенција. Несоодветната **Epo** продукција придонесува за еритроидната хипоплазија што се покажува со најдената позитивна корелација помеѓу **O/PsTfR** и **O/PEpo** соодносот.

Несоодветна **Epo** продукција кај пациентите со мултипен миелом нашле и други автори [8, 18, 19]. Од друга страна лекувањето на анемијата со рекомбинантен хуман еритропоетин (**rHuEpo**) кај повеќето болни со мултипен миелом е успешно. Притоа вредностите на **Epo** во серумот се во негативна корелација со терапискиот одговор и времето потребно за негово постигнување [8, 18].

Според нашите резултати и податоците од литературата, анемијата кај пациентите со мултипен миелом се должи на намалената еритропоеза, која е последица на инфилтрацијата на коскената срцевина со малигни плазма клетки и на несоодветна **Epo** продукција.

Притоа, кај пациентите со мултипен миелом најверојатно постојат две форми на несоодветна **Еро** продукција: една која е последица на бубрежната инсуфициенција и друга која се среќава кај пациентите со анемија од хронични заболувања и има нејасен механизам на настапување [18, 20, 21]. Најверојатно е последица од супресивното дејство на некои цитокини врз **Еро** продукцијата, на што упатуваат повеќе експериментални и клинички опсервации. На пр., зголемени концентрации на **ИЛ-1**, **TNF**, **INF- γ** , **TGF- β** , **ИЛ-6** во серумот често се присутни кај пациентите со различни видови карциноми [22, 23, 24, 25, 26, 27]. **ИЛ-1**, **TNF** и **TGF** во експерименти кај хумана хепатома клеточна линија (модел систем за изучување на **Еро** регулацијата) ја инхибираат продукцијата на **Еро** во услови на хипоксија. Спротивно, **ИЛ-6** ја стимулира [28]. Инхибиторните дејства на овие цитокини врз еритроидните прекурсори се антагонизираат со високи дози **Еро** додаден од надвор [29].

Како заклучок може да се каже дека **Еро** продукцијата не соодветствува со степенот на анемијата кај пациентите со мултипен миелом, не само кај пациентите со бубрежна инсуфициенција туку и кај значителен број пациенти без бубрежна инсуфициенција (43%). Индикациите за терапија со **rHuEpo** треба да се базираат на соодветноста на ендогениот **Еро** спрема степенот на анемијата, имајќи предвид дека концентрацијата на ендогениот еритропоетин не е единствениот параметар на терапевскиот одговор кон **rHuEpo**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson R., Roodman G. (1989): Haematological manifestations of malignancy. *Dis Mon* 35: 726–768.
2. Drivsholm A. (1964): Myelomatosis. A clinical and biochemical study of 105 cases. *Acta Med Scand* 176: 509–616.
3. Ting WC, Cavill U, Jacobs A *et al.* (1982): Anaemia in patients with myelomatosis. *Br J Cancer* 45: 887–94.
4. Kyle RA. (1975): Multiple myeloma. *Mayo Clinical Proceedings* 50: 29–40.
5. Paaske Hansen O., Drivsholm A. (1987): Interrelationship between blood volume, venous haematocrit and renal failure in myelomatosis. *Scand H Haematol* 20: 461–6.
6. Barlogie B., Beck T. (1993): Recombinant human erythropoietin and the anaemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 11: 88–94.
7. Beck JT, Hayden K., Hutcsins L. *et al.* (1992): Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) is effective in correcting the anaemia of multiple myeloma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 1228–1234.

8. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H., Gisslinger H. (1990): Erythropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma. *New Engl J Med* 322: 1693–1699.
9. Durie BG, Salmon SE. (1975): A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 36: 842.
10. Barosi G., Cazzola M., Stefanelli M. *et al.* (1985): Classification of anaemia by means of ferrokinetic parameters. *Br J Haematol* 61: 357–370.
11. Cox R., Musial T., Gyde O. (1986): Reduced erythropoietin levels as a cause of anaemia in patients with lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 511–514.
12. Dainiak N., Kulkarni V., Howard D. *et al.* (1983): Mechanism of abnormal erythropoietin in malignancy. *Cancer* 57: 1101–1106.
13. Boyd HK, Lappin TRJ. (1991): Erythropoietin deficiency in the anaemia of chronic disorders. *Eur J Haematol* 46: 198–201.
14. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S. *et al.* (1990): Decreased erythropoietin response in patients with the anaemia of cancer. *New Engl J Med* 322: 1689–1692.
15. Ward HP, Kurnick JE, Pisarezyk MJ (1971): Serum level of erythropoietin in anaemias associated with chronic infection, malignancy and primary haematopoietic disease. *J Clin Invest* 50: 332–335.
16. Mittelman M. (1996): Anaemia of cancer: Pathogenesis and treatment with recombinant human erythropoietin-an improved quality of life. *Isr J Med Sci* 32: 1201–1206.
17. Mittelman M., Zeidman A., Fradin Z. *et al.* (1997): Recombinant Ruman erythropoietin in the treatment of multiple myeloma-associated anaemia. *Acta Haematol* 98: 204–210.
18. Ludwig H., Fritz E., Leitgeb C. *et al.* (1993): Erythropoietin treatment of chronic anaemia of selected hematological malignancies and solid tumors. *Ann Oncol* 14: 161–7.
19. Osterborg A., Boogaerts MA, Cimnio R. *et al.* (1996): Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma randomised study. *Blood* 87: 2675–82.
20. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S. *et al.* (1990): Decreased erythropoietin response in patients with the anaemia of cancer. *New Engl J Med* 322: 1689–1692
21. Means RT, Kranz SB. (1992): Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 80: 1639–47.
22. Jelkmann W., Fandrey J. (1993): Role of inflammatory cytokines in the pathophysiology of erythropoietin response. *Erythropoiesis* 4: 10–15.
23. Srinivasiah J., Jacobs PC, Rozmiarek SK *et al.* (1993): Studies in nonhuman primates on the pathogenesis of rh-IL-6 related anaemia. *Proc. Am. Soc Clin Oncol* 12: 348–354.
24. Naumovski L, Utz PJ, Bergstro SK *et al.* (1989): SUP-HDI: a new Hodgkin's disease derived cell line with lymphoid features produces interferon-gamma. *Blood* 74: 2733–2742.

25. Kremer JP, Reisbach G., Neri C., Dormer P. (1992): B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express and release transforming growth factor-beta. *Br J Haematol* 80: 480–487.

26. Emillie D., Coumbaras J., Raphael M. *et al.* (1992): Interleukin-6 production in high-grade B lymphoma: correlation with the presence of malignant immunoblasts in acquired immunodeficiency syndrome and in human immunodeficiency virus-seronegative patients. *Blood* 80: 498–504.

27. Faquin WC, Schenider TJ, Goldberg MA. (1992): Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production *Blood* 79: 1987–1994.

28. Doweiko JP, Goldberg MA. (1991): Erythropoietin therapy in cancer patients. *Oncology* 5: 31–37.

29. Means RT, Krantz SB. (1991): Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 78: 2564–2567.

Summary

INADEQUATE ERYTHROPOIETIN PRODUCTION (Epo) IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Gabriela Kostova, Nikola Siljanovski

Haematology Clinic, Clinical Centre, Skopje

Anaemia is the most common haematological complication in patients with malignant diseases. It is found in 60%–90% of cases with multiple myeloma. The pathogenesis of this hypoproliferative, normochromic, normocytic anaemia is complex. Results from clinical studies which evaluate the efficacy of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) refer to the possibility that patients with multiple myeloma independently of renal function could have Epo deficiency. Based on this finding, the aim of the study was to evaluate the erythropoietin production in patients with multiple myeloma in order to define clinical conditions of Epo deficiency and thereby enable rational use of this expensive drug.

42 patients with multiple myeloma were examined. The control group consisted of 25 patients with iron deficiency anaemia. 14 healthy volunteers represented the so-called “normal“ control. The adequacy of Epo production was estimated from the graphic representation of the linear regression between Epo and haemoglobin (Hb) in the control group, as well as from O/PEpo ratio as a measure of the degree of adequacy of Epo production (O – observed Epo value, P – predicted Epo value from the regression equation of the control group). The erythropoietic activity was estimated from the graphic representation of the linear regression between soluble transferrin receptors (sTfR) and Hb in the control group, as well as from O/PsTfR ratio, as a measure of the

degree of adequacy of erythropoietic activity (O – observed sTfR value, P – predicted sTfR value from the regression equation of the control group).

Significant inverse correlation between Epo and Hb was found in patients with multiple myeloma but preserved renal function, which was not the case in patients with renal insufficiency. 43% of patients without renal insufficiency and 85% of patients with renal insufficiency had inadequate Epo response to anaemia. In both patient groups (with and without renal insufficiency) instead of the expected inverse relationship between Hb and sTfR as in the control group, a positive correlation was found. 76% of patients had inadequate sTfR response to anaemia. There is a positive correlation between O/PEpo and O/PsTfR which is in favour of Epo driven erythropoiesis. O/PEpo and O/PsTfR in patients with multiple myeloma are significantly lower in comparison to the control group, which also points to the inadequacy of erythropoietin production, respectively erythropoietic activity.

In conclusion, the results from this study show unambiguously that anaemia in patients with multiple myeloma appears because of decreased erythropoiesis as a consequence of bone marrow infiltration with malignant plasma cells as well as inadequate Epo production. Most probably, there are two forms of inadequate Epo production: one because of the renal insufficiency and the other that found in patients with anaemia of chronic diseases the mechanism of which is not clear.

Key words: multiple myeloma, erythropoietin, soluble transferrin receptors.

Прифатено за печатење на 21 јули 2003 година.