



Manualul Pacientului

Ediția 2017 | Elaborat de Brian G.M. Durie, MD



Aceasta este o publicație **International Myeloma Foundation**

Îmbunătățirea vieții **Descoperirea unor tratamente curabile**



Despre International Myeloma Foundation

Înființată în 1990, International Myeloma Foundation [**Fundația Internațională pentru Mielom*] (IMF) este cea mai veche și cea mai mare fundație specifică mielomului din lume. Având peste 350.000 de membri din 140 de țări, IMF deservește pacienții cu mielom, membrii familiei acestora și comunitatea medicală. IMF oferă o gamă largă de programe în domeniile **Cercetare, Educație, Sprijin și Promovare**:

CERCETARE IMF este lider în colaborarea la cercetarea globală a mielomului. IMF sprijină cercetarea de laborator și a acordat peste 100 de granturi pentru cercetători juniori și seniori din 1995. În plus, IMF reunește experți de renume mondial printr-un mod unic și de succes prin intermediul Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG), prin publicarea de articole în reviste medicale de prestigiu, în care descrie demersul către vindecare, acționează în calitate de mentor pentru următoarea generație de anchetatori inovatori și îmbunătățește calitatea vieții, asigurând o îngrijire mai bună.

EDUCAȚIE IMF organizează seminare educaționale pentru Pacienți și Familie, Ateliere din Centrele Medicale și Atelierele Comunității Regionale în întreaga lume. Aceste întâlniri oferă informații actualizate prezentate direct pacienților cu mielom și familiilor acestora de specialiști și cercetători de frunte în domeniul mielomului multiplu. Biblioteca noastră, alcătuită din peste 100 de publicații, care sunt adresate pacienților și îngrijitorilor, precum și profesioniștilor din domeniul sănătății, este actualizată anual și disponibilă gratuit. Publicațiile sunt disponibile în peste 20 de limbi.

SPRIJIN Linia noastră de informații, netaxabilă, disponibilă prin apel la 800-452-2873 este deservită de coordonatori care răspund la întrebări și asigură sprijin și informații prin telefon și e-mail pentru mii de familii, anual. IMF susține o rețea ce cuprinde peste 150 de grupuri de sprijin și asigură instruire pentru sute de pacienți dedicați, îngrijitori și asistente care se oferă ca voluntari să organizeze aceste grupuri în comunitățile lor.

PROMOVARE Programul de promovare IMF instruește și asistă persoanele interesate de promovare cu privire la problemele medicale ce afectează comunitatea bolnavilor de mielom. Lucrând atât la nivel de stat, cât și la nivel federal, IMF conduce două coaliții pentru promovarea parității în domeniul asigurărilor. Anual, mii de susținători instruiți ai IMF au influență pozitivă asupra problemelor critice pentru comunitatea bolnavilor de mielom.

Puteți afla mai multe despre modul în care IMF contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu mielom, lucrând pentru prevenție și vindecare, în același timp. Ne puteți contacta la **800-452-2873** sau la **818-487-7455**, sau puteți vizita pagina **myeloma.org**.

Îmbunătățirea vieții **Descoperirea unor tratamente curabile**

Cuprins

IMF vă vine în ajutor	4
Mielomul este o boală extrem de tratabilă	4
De ce ar trebui să consultați un specialist?	4
Echipa medicală	5
Ce este mielomul și unde se dezvoltă acesta?	5
Câteva statistici despre mielom	5
Care sunt cauzele sau factorii declanșatori ai mielomului?	6
Mielomul este ereditar?	6
MGUS, SMM și mielomul activ	7
Celulele plasmatică și celulele mielomatoase	8
Care sunt criteriile pentru diagnosticarea mielomului?	8
Posibile probleme urgente la diagnosticare	8
Efectele mielomului în măduva osoasă	9
Efectele mielomului în afara măduvei osoase	9
Tipuri de mielom	9
Comportamentul diferitelor tipuri de mielom	11
Stadializarea mielomului	11
Studii genetice privind riscul bolii	12
Opțiuni de tratament pentru pacienții recent diagnosticați cu mielom	13
Transplantul de celule stem	20
Studii clinice	21
Îngrijirea paliativă	21
În încheiere	24
Termeni și definiții	24

IMF vă vine în ajutor

International Myeloma Foundation (IMF) se angajează să ofere educație și sprijin pentru pacienți și familiile acestora. Acest lucru se obține prin pagina noastră web, myeloma.org sau la numărul de telefon pentru informații, Seminare pentru Pacienți și Familie, Ateliere din Centrele Medicale și Atelierele Comunității Regionale, teleconferințe și alte programe și servicii. Publicațiile educaționale IMF sunt disponibile gratuit în format tipărit, la cerere, dar pot fi accesate și la adresa myeloma.org/publications.

Manualul Pacientului, conceput de IMF, a fost elaborat pentru a crea o imagine de ansamblu pentru înțelegerea mielomului multiplu – de obicei, numit pur și simplu mielom – și pentru a vă învăța termeni și concepte medicale, probabil nemaîntâlnite anterior. Mielomul se numește „multiplu” deoarece implică frecvent mai multe zone ale organismului. *Manualul Pacientului* se axează pe pașii de parcurs încă de la prima diagnosticare a mielomului și reprezintă un instrument destinat comunicării eficiente cu profesioniști din domeniul sănătății.

În acest manual, cuvintele marcate cu caractere **aldine** sunt explicate în secțiunea „Termeni și definiții”. Un glosar mai complet al termenilor referitori la mielom, *Glosar de termeni și definiții ale mielomului*, conceput de IMF, este disponibil la adresa myeloma.org/publications.

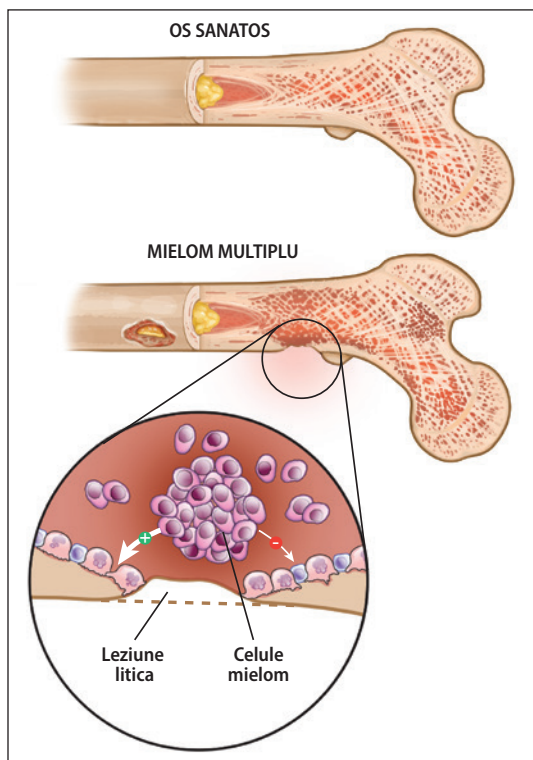
Mielomul este o boală extrem de tratabilă

În ultimii 15 ani, 9 „noi agenți” extrem de eficienți au fost aprobați pentru tratamentul mielomului. **Studiile clinice** care se derulează zi de zi vor adăuga alte terapii promițătoare în lista opțiunilor de tratament, care devine din ce în ce mai mare. Mulți dintre pacienți duc o viață plină și productivă ani de zile, chiar și decenii, după diagnosticare. Atât rata de supraviețuire, cât și calitatea vieții pacienților cu mielom se îmbunătățesc constant. Învățând despre mielom și înțelegând modul de tratament, veți putea reduce nivelul de anxietate, veți obține un sentiment de control și veți accepta mai ușor diagnosticul.

De ce ar trebui să consultați un specialist?

Mielomul este o boală extrem de specifică fiecărei persoane afectate. Deseori, aceasta are o evoluție lentă. Uneori, evoluția sa poate fi foarte agresivă. Un specialist specializat în mielom (un medic hematolog-oncolog specializat în mielom și alte boli ale celulelor plasmactice) va putea să stabilească cea mai bună abordare pentru situația individuală a fiecărui pacient. În cazul în care nu aveți un specialist în mielom în apropierea dumneavoastră, vă încurajăm să vă deplasați pentru a beneficia de o consultație programată cu un specialist. În cazul în care acest lucru nu este posibil, medicul dumneavoastră local poate programa o consultație telefonică cu un specialist în mielom pentru a discuta cazul dumneavoastră și poate apoi colabora cu acesta în administrarea tratamentului dumneavoastră. Este posibil ca un medic hematolog local să consulte doar câțiva pacienți cu mielom pe an sau deloc. Specialiștii în domeniul mielomului din centrele mari de tratament cu rulaj mare de

Figura 1. Osul sănătos comparat cu osul cu mielom



pacienți văd sute de pacienți, desfășoară studii clinice cu medicamente noi, își dezvoltă experiența și expertiza necesare pentru luarea deciziilor adecvate și pot anticipa și preveni problemele legate de tratament. Un studiu amplu publicat în 2016 arată că **ratele de supraviețuire globală (OS)** sunt mai mari la pacienții care sunt îngrijiți în centre cu "rulaj ridicat" instituții academice mari în care există specialiști, în comparație cu cei tratați în cabinetele medicale mai mici.

Echipa medicală

În timp ce medicii hematologi-oncologi planifică și administrează tratamente, o „echipă medicală” a pacientului va include probabil și cel puțin unii dintre următorii membri importanți:

- Un medic primar sau medic de familie
- Un asistent medical sau un asistent medical licențiat
- Un chirurg ortoped (specialist în oase) sau neurochirurg (specialist în coloana vertebrală)
- Un farmacist
- Un nefrolog (specialist în rinichi)
- Un medic dentist și/sau un chirurg ORL.

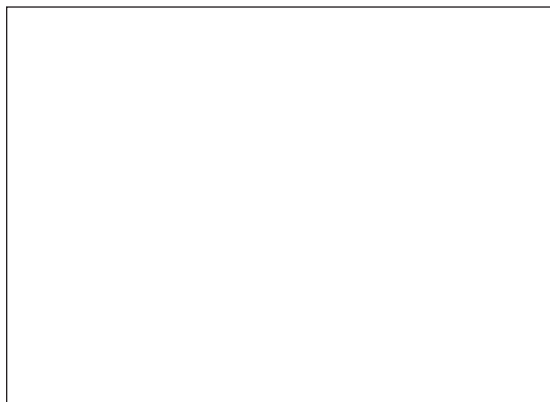
Îngrijirea optimă presupune comunicare eficientă între fiecare membru al echipei de îngrijire a sănătății și pacient sau îngrijitorul desemnat al acestuia.

Ce este mielomul și unde se dezvoltă acesta?

Mielomul este un cancer al **celulelor plasmaticе**, un tip de **leucocite (WBC)** din **măduva osoasă** care este responsabil pentru producerea de anticorpi (**imunoglobuline**). În limba greacă, limba celor mai mulți termeni medicali, „mielo” se referă la celulele producătoare de sânge din măduva osoasă, iar „oma” se referă la o tumoră sau la o masă de celule canceroase. O celulă plasmatică **malignă** (canceroasă) se numește celulă mielomatoasă sau plasmocit malign.

Cel mai adesea, mielomul se dezvoltă în măduva osoasă a coloanei vertebrale, a craniului, a pelvisului, a cutiei toracice, a umerilor și a șoldurilor. De obicei, oasele mâinilor, ale picioarelor și ale părților inferioare ale brațelor și picioarelor nu sunt afectate, menținând astfel funcția acestor zone critice.

Figura 2. Celulă mielomatoasă din aspiratul măduvei osoase

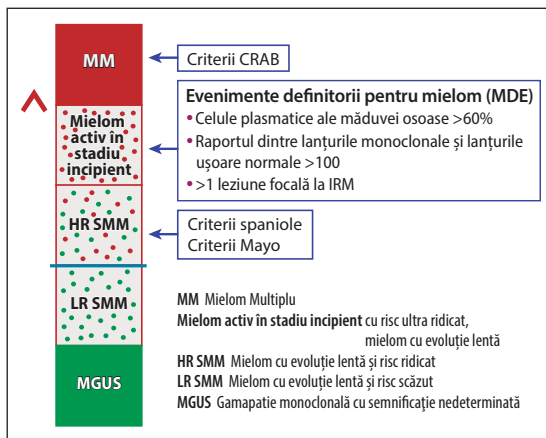


Mielomul poate apărea ca **tumoră** și/sau ca zonă de pierdere osoasă. În ambele cazuri, aceasta se numește **leziune**. Zonele de pierdere osoasă cauzate de mielom sunt denumite **leziuni litice**. Singurul moment în care mielomul nu este „multiplu” este în rarele cazuri de **plasmocitom osos solitar (SPB)**, o tumoră de celule mielomatoase ce poate apărea fie în interiorul, fie în exteriorul măduvei osoase.

Câteva statistici despre mielom

În prezent, există aproximativ 750.000 de persoane afectate de mielom la nivel mondial, peste 100.000 dintre aceștia fiind din Statele Unite. Programul de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (SEER) al National Cancer Institute [**Institutul*

Figura 3. Noile definiții ale mielomului și al mielomului în stadiu incipient



Național al Cancerului] (NCI) estimează că mielomul a reprezentat aproape 2% din toate cazurile de cancer diagnosticate în Statele Unite, 30.330 de pacienți nou diagnosticați în 2016. Vârsta medie la diagnosticare este de 69 de ani, 76% dintre pacienți având vârsta cuprinsă între 55 și 84 de ani. Doar 5%–10% dintre pacienți au vârsta sub 40 de ani. S-au raportat cazuri de mielom la copii, dar acestea sunt extrem de rare. Mielomul este mai frecvent la bărbați decât la femei (raportul este de 1,44 bărbați pentru fiecare femeie) și în rândul persoanelor de origine afro-americană. Se pare că incidența mielomului crește în mai multe părți ale lumii, în special în Asia.

Care sunt cauzele sau factorii declanșatori ai mielomului?

Expunerea la substanțe chimice toxice, radiații atomice, orice interferează cu sau suprimă sistemul imunitar, sau infecțiile cu viruși care cauzează cancer au fost implicate drept cauze sau declanșatoare ale mielomului. Substanțele chimice toxice care au fost identificate includ următoarele:

- benzen
- dioxine (cum ar fi cele găsite în Agentul Orange)
- substanțele chimice agricole (cum ar fi defolianții și pesticidele)

- solvenți
- combustibili
- gaze de evacuare din motor
- materiale de curățare.

Au fost identificați mai mulți viruși, inclusiv HIV (virusul SIDA), hepatita și câțiva viruși herpetici. Virusul Simian 40 (SV40), un contaminant din preparatele vaccinului Sabin polio care au fost utilizate între 1955 și 1963, a fost, de asemenea, implicat ca un posibil factor declanșator al mielomului.

Mielomul este ereditar?

Aproximativ 5%–7% dintre diagnosticile de mielom apar la un membru al familiei care are o rudă apropiată diagnosticată anterior cu mielom sau gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS). În cazul în care aveți un membru al familiei cu mielom trebuie să comunicați medicului de familie al dumneavoastră pentru înregistrare în fișa medicală. Dacă este cazul, medicul dumneavoastră poate dori să efectueze teste de screening incipiente. În cazul în care sunteți pacient, membrii familiei dumneavoastră ar trebui să-și informeze medicii referitor la diagnosticarea dumneavoastră pentru includerea acestei informații în istoricul medical al familiei.

Tabelul 1. Definițiile MGUS și ale mielomului

NUME	DEFINIȚIE
Gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS)	• Proteinele monoclonale sunt prezente, dar de obicei < 3,0 g/dL • Nu există caracteristici CRAB sau alți indicatori ai mielomului activ • Plasmocite monoclonale din măduva osoasă <10%
Mielom multiplu cu evoluție lentă (SMM)	• Nivel mai ridicat al bolii decât MGUS: componenta M serică poate fi > 3,0 g/dl și/sau plasmocite ale măduvei osoase între 10% și 60%, dar • Nu există caracteristici CRAB sau alți indicatori ai mielomului activ
Mielom pe bază de MDE	• > 60% plasmocite ale măduvei osoase • Raportul lanțului ușor liber > 100 • > 1 leziune focală IRM
Mielom pe bază de CRAB	• Proteine monoclonale prezente și • Una sau mai multe caracteristici CRAB și/sau indicatori ai leziuni la nivelul organelor*

*Leziunile la nivelul organelor clasificate drept CRAB sau orice altă problemă clinică semnificativă legată de progresia mielomului, cum ar fi infecții recurente sau neuropatie fără legătură cu tratamentul

C – creșterea nivelului de calciu (> 10 mg/dL)

R – disfuncție renală (creatinină > 2 mg/dL sau clearance-ul creatininei < 40 ml/min)

A – anemie (hemoglobină < 10 g/dL sau > 2g/dL scădere de la valorile normale ale pacientului)

B – boală osoasă (una sau mai multe leziuni osteolitice detectate pe radiografia scheletului, WBLC CT sau PET/CT)

Una sau mai multe caracteristici CRAB sau altă problemă semnificativă necesară pentru diagnosticarea Mielomului asimptomatic

MGUS, SMM și mielomul activ

Stadiul cel mai timpuriu al mielomului nu este deloc cancer, ci este afecțiunea benignă numită MGUS, și anume prezența unui nivel scăzut de **proteine monoclonale (proteine M)** fără indicatori de mielom activ. Persoanele cu MGUS sunt monitorizate cu atenție pentru a se asigura că diagnosticul este corect și că starea lor nu suferă modificări. Odată cu trecerea timpului, dacă nivelul proteinelor monoclonale rămâne stabil și nu există alte schimbări în starea de sănătate, durata dintre vizitele la hematolog poate fi extinsă. Toți pacienții cu mielom dezvoltă MGUS înainte de a trece la mielomul activ, însă reciprocă nu este valabilă: doar 20% dintre persoanele diagnosticate cu

MGUS dezvoltă în cele din urmă mielom. Riscul de progresie de la MGUS la mielom este de 1% pe an.

Stadiul de mielom între MGUS și mielomul activ se numește **Mielom multiplu cu evoluție lentă (SMM)**, care este caracterizat printr-un nivel mai ridicat de proteine monoclonale decât MGUS, fără indicatori de mielom activ. Riscul de progresie la mielom activ în rândul pacienților cu SMM cu risc standard este de 10% pe an pentru primii 5 ani, 3% pe an pentru următorii 5 ani și 1%–2% pe an pentru următorii 10 ani. Pentru mai multe informații despre MGUS și SMM, puteți consulta publicația IMF *Understanding MGUS and Smoldering Multiple Myeloma* [*Totul despre MGUS și mielomul multiplu cu evoluție lentă].

Tabelul 2. Problemele medicale asociate mielomului

EFECTELE CELULELOR MIELOMATOASE DEZVOLTATE ÎN MĂDUVA OSOASĂ CRITERIILE CRAB	CAUZA	IMPACTUL ASUPRA PACIENTULUI
C – Nivel crescut în sânge Calciu	Eliberarea calciului din osul deteriorat în fluxul sanguin.	• Confuzie mentală • Deshidratare • Constipație • Oboseală • Lipsă de putere • Insuficiență renală sau la nivelul rinichilor
R – Probleme Renale – insuficiență renală	Proteinele monoclonale anormale produse de celulele mielomatoase sunt eliberate în sânge, pot trece în urină și pot produce leziuni renale. Cantitatea mare de calciu din sânge, infecțiile și alți factori pot, de asemenea, să determine sau să crească severitatea leziunilor renale.	• Circulația lentă • Oboseală • Confuzie mentală
A – Anemie	Scăderea numărului și a activității celulelor producătoare de globule roșii în măduva osoasă.	• Oboseală • Lipsă de putere
B – Leziune Osoasă • Subțineri (Osteoporoză) sau • Zone cu leziuni mai severe (numite leziuni litice), fracturi sau colapsul unei vertebre	Celulele mielomatoase activează celulele osteoclaste. Acestea distrug osul și blochează celulele osteoblastice, care în mod normal repară osul deteriorat.	• Durere osoasă • Umflarea oaselor • Fractura sau colapsul unui os • Deteriorarea nervului spinal sau al măduvei spinării
Alte tipuri de disfuncții ale organelor	Efectele locale sau sistemice ale mielomului, altele decât caracteristicile CRAB.	• Neuropatie • Infecții recurente • Probleme de sângerare • Alte probleme individuale
Funcție anormală a sistemului imunitar	Celulele mielomatoase reduc numărul și activitatea celulelor plasmiei normale capabile să producă anticorpi ce luptă împotriva infecțiilor.	• Susceptibilitatea la infecții • Recuperare întârziată la infecție

Celulele plasmaticе și celulele mielomatoase

Celulele plasmaticе sănătoase reprezintă o parte importantă a sistemului imunitar. Acestea produc imunoglobuline, care sunt proteine complexe pe care le numim **anticorpi**. Celulele mielomatoase nu produc anticorpi normali, funcționali, ci produc o imunoglobulină anormală cunoscută sub numele de proteină monoclonală. Producția de proteine monoclonale, mai degrabă decât imunoglobulinele normale, are ca rezultat capacitatea redusă de combatere a infecțiilor. Prezența celulelor mielomatoase în măduva osoasă poate duce la multe alte probleme medicale în interiorul și în exteriorul micromediului măduvei osoase.

Care sunt criteriile pentru diagnosticarea mielomului?

Cele mai frecvente probleme medicale cauzate de mielom sunt numite criteriile CRAB, care sunt definite după cum urmează:

- un nivel ridicat de **Calciu** în sânge
- afectare renală (sau insuficiență Renală, în termeni medicali)
- număr scăzut de celule (în special număr scăzut de celule sanguine roșii, sau **Anemie**)
- Leziuni **Osoase**.

Timp de mulți ani, criteriile CRAB au constituit singura bază pentru diagnosticarea mielomului activ. Fără unul dintre aceste semne care să indice că mielomul a provocat deja așa-numitele „leziuni la nivelul organelor țintă” pacienții erau monitorizați la intervale regulate de către un medic, dar nu erau tratați. Cu toate acestea, în ultimii ani, tratamentele mai eficiente pentru mielom și metodele mai bune de evaluare incipientă a bolilor au dus la schimbări în paradigma tratamentului.

Membrii ramurii de cercetare a IMF, Grupul de Lucru Internațional pentru Mielom (IMWG), au studiat pacienții cu SMM **asimptomatic** pentru a identifica markerii biologici care ar putea prezice dacă vor avea loc leziuni la nivelul organelor periferice în decurs de 18 luni și până la 2 ani. După finalizarea și publicarea acestei cercetări, IMWG a scris noi orientări pentru diagnosticarea mielomului care

să includă trei noi „evenimente definitorii pentru mielom” ce preced criteriile CRAB. Fiecare dintre aceste evenimente indică în mod independent nevoia de tratament înainte de apariția iminentă a criteriilor CRAB. Aceste evenimente definitorii pentru mielom pot fi identificate folosind rezultatele testelor care fac parte din tratamentul pacientului nou diagnosticat cu mielom:

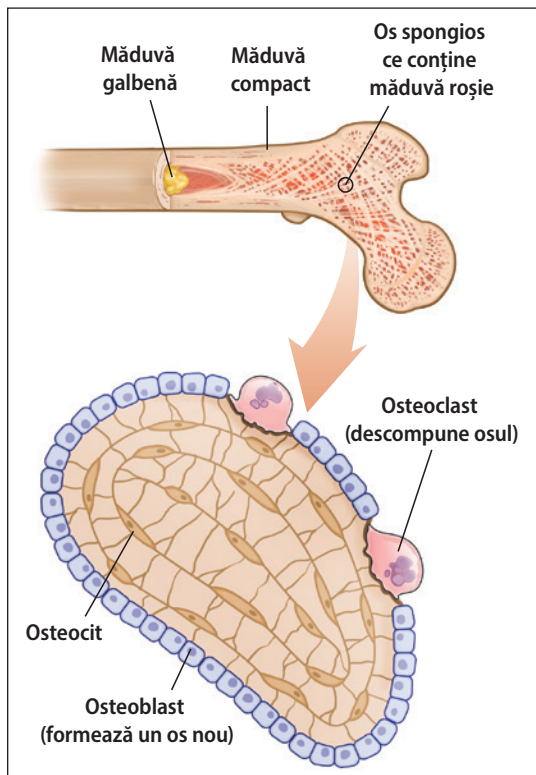
- biopsia măduvei osoase,
- testul Freelite® (testul de lanț ușor fără ser), și
- scanarea Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM).

Posibile probleme urgente la diagnosticare

Deoarece oasele coloanei vertebrale (vertebrele) sunt adesea afectate de mielom și deoarece măduva spinării trece prin vertebre, fracturile vertebrale dureroase care cauzează compresia nervilor, la rândul lor, nu sunt mai puțin frecvente. Pierderea nervilor motorii poate provoca paralizie. De asemenea, tumorile de plasmocite (plasmocitoame) care se dezvoltă în vertebre pot să preseze pe nervii spinali. Descompunerea calciului în oase poate avea ca rezultat **hipercalcemia**, adică un nivel ridicat de calciu în sânge. Atât hipercalcemia, cât și nivelurile ridicate de proteine monoclonale din sânge pot afecta grav rinichii, provocând insuficiență renală.

Fracturile vertebrale de compresie, deteriorarea nervilor spinali, infecțiile și insuficiența renală reprezintă probleme medicale de urgență care necesită atenție înainte de începerea tratamentului sistemic pentru mielom. Cu toate acestea, recomandăm consultarea unui specialist în mielom, încă din fază incipientă, pentru a ne asigura că orice tratament al problemelor urgente permite orice opțiuni terapeutice pe viitor. De exemplu, opțiunea de radioterapie pentru micșorarea unui plasmacitom care presează pe țesutul nervos trebuie să fie cântărită cu atenție față de opțiunea chirurgicală; radiațiile pot afecta în mod permanent măduva osoasă și pot limita alegerile pentru un tratament ulterior, în funcție de locul în care sunt focalizate și de cantitatea acestora.

Figura 4. Anatomia formării oaselor



©2017 Staybaugh Studios

Efectele mielomului în măduva osoasă

Cellulele mielomatoase eliberează multe proteine și alte substanțe chimice în micromediul local al măduvei osoase și direct în sânge. Toate celulele sanguine – globulele albe, **globulele roșii (RBC, eritrocite)**, și **trombocitele** – se formează în măduva osoasă. Atunci când mielomul se dezvoltă în măduva osoasă, efectele sale includ o reducere a producției de celule sanguine. **Anemia**, un nivel scăzut de globule roșii din sânge, este un semn precoce și comun al mielomului.

Cellulele din măduva osoasă sănătoasă ne mențin scheletul într-un proces dinamic și echilibrat de descompunere și de formare a oaselor. Prezența celulelor mielomatoase în măduva osoasă stimulează celulele care descompun osul (**osteoclaste**) și suprimă celulele care formează oase noi (**osteoblaste**). Acest lucru le afectează echilibrul, ducând la dureri osoase, fracturi și eliberarea de calciu în sânge.

Efectele mielomului în afara măduvei osoase

Efectele mielomului în afara măduvei osoase sunt cauzate în mare parte de proteina monoclonală produsă de celulele mielomatoase. Deoarece celulele mielomatoase se înmulțesc și se acumulează în măduva osoasă, proteina monoclonală, specifică tipului de mielom, este eliberată în fluxul sanguin. Această proteină specifică de imunoglobulină poate provoca leziuni tisulare în poziții îndepărtate. De exemplu, leziunile renale sunt destul de frecvente. De asemenea, proteina monoclonală poate să interfereze cu coagularea și/sau circulația sângelui și poate provoca alte leziuni ale organelor sau

Tabelul 3.
Subtipuri de imunoglobuline

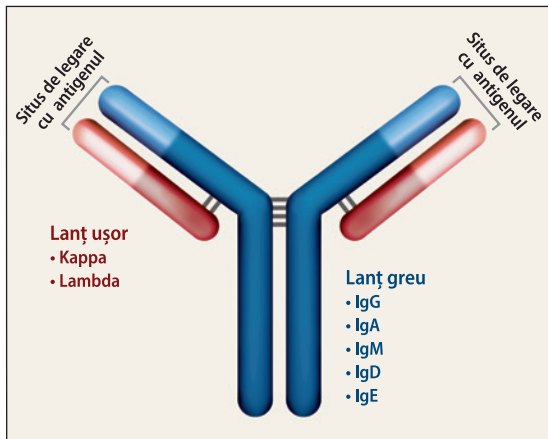
IgG kappa
IgA kappa
IgD kappa
IgE kappa
IgM kappa
IgG lambda
IgA lambda
IgD lambda
IgE lambda
IgM lambda

țesuturilor, cum ar fi leziuni ale țesutului nervos (**neuropatie periferică, PN**). Tratamentul pentru mielom controlează alterarea structurii osoase și dezvoltarea tumorilor, precum și efectele diverse cauzate de proteinele monoclonale și de **citokinele** pe care le eliberează.

Tipuri de mielom

Există diferite tipuri și subtipuri de mielom. Acestea se bazează pe tipul de proteină imunoglobulină produsă de celulele mielomatoase. Există 5 tipuri de imunoglobuline normale – G, A, D, E și M –

Figura 5. Structura unei imunoglobuline (anticorp)



fiecare îndeplinind diferite funcții în organism. Fiecare imunoglobulină este alcătuită din două lanțuri grele și două lanțuri ușoare. Lanțurile ușoare sunt mai mici și cântăresc mai puțin decât lanțurile grele, fiindu-le astfel posibil să încapă prin capilarele mici care duc sângele la rinichi. Cele două tipuri de lanțuri ușoare sunt kappa (κ) și lambda (λ).

Clasificarea mielomului se face cu testul de **electroforeză cu imunofixare (IFE)**, care identifică atât tipul lanțului greu, cât și al lanțului

ușor. Celulele mielomatoase produc proteine **monoclonale**, fiind un grup de celule identice dintr-o celulă strămoș obișnuită. Prin urmare, celulele mielomatoase produc doar un singur tip de proteină imunoglobulină. Aproximativ 65% dintre pacienții cu mielom au imunoglobulină monoclonală G (**IgG**) cu lanțuri ușoare kappa sau lambda. Următorul tip cel mai frecvent este mielomul cu imunoglobulină A (**IgA**) care, de asemenea, are lanțuri ușoare kappa sau lambda. Mieloamele **IgD**, **IgE**, și **IgM** sunt destul de rare.

Tabelul 4. Tipuri de mielom și bolile asociate

TIP BOALĂ	DESCRIERE
Mielom: IgG κ sau λ IgA κ sau λ Subtipuri mai rare: IgD, E sau M	• Mielom obișnuit: majoritatea pacienților. • Monitorizată prin urmărirea proteinei monoclonale în ser utilizând SPEP (IgG) și/sau măsurarea cantitativă a imunoglobulinei (QIG) (IgA/D/E). Măsurarea imunoglobulinei cantitative este adesea mai fiabilă pentru mielomul IgA.
Numai lanț ușor sau mielom Bence Jones (BJ): tipurile κ sau λ	• Mielom Bence Jones: aproximativ 15%–20% dintre pacienți. • Monitorizat prin urmărirea lanțurilor ușoare monoclonale în urină utilizând măsurătorile UPEP și/sau lanțurile ușoare libere (Freelite®) din ser.
Mielom non-secretor: tipurile κ sau λ	• Mielom mai puțin frecvent: 1%–2% dintre pacienți. • Deoarece atât SPEP, cât și UPEP sunt negative (fără un vârf monoclonal în ser sau urină), boala este monitorizată folosind testul Freelite®.
Mielom IgM: subtipuri κ sau λ	• Mielomul IgM este un subtip foarte rar. • În mod obișnuit, producția de IgM apare într-o boală numită macroglobulinemie Waldenström, care se aseamănă mai mult cu un limfom (cancer al nodulului limfatic) decât cu mielomul, acesta fiind un cancer al măduvei osoase.
Amiloidoză: tip de lanț ușor AL sau imunoglobulină subtipuri κ sau λ	• În amiloidoză, lanțurile ușoare sunt depuse în mod liniar (β-plisate) în țesuturi, în loc să fie defalcate și/sau excretate în urină. • Există multe varietăți de amiloidoză care implică depozite de diferite tipuri de proteine. De exemplu, boala Alzheimer implică depuneri de proteine în creier. • În amiloidoză asociată mielomului, lanțurile ușoare pot fi depozitate în multe țesuturi, incluzând pielea, limba, inima, rinichii, nervii, plămânii, ficatul și intestinale. • O colorație pozitivă a țesuturilor la un test de colorare „roșu congo” reprezintă diagnosticul pozitiv. Testele mai detaliate cu spectroscopie de masă și/sau microscopie electronică pot fi adecvate și necesare.
Boala cu depunere de lanțuri ușoare (LCDD): subtipuri κ sau λ	• În LCDD, lanțurile ușoare sunt depozitate într-o manieră mai dezorganizată (legături încrucișate aleatorii). • Țesuturile colorează pozitiv la imunocolorare directă κ sau λ. Colorarea roșu de congo este de obicei negativă. • Există diferite tipuri de depuneri de țesut care implică adesea rinichii, membrana plămânilor (pleura) sau peritoneu (în jurul intestinelor) sau în interiorul ochilor.
Sindrom POEMS: de obicei IgG sau IgA λ (rar subtipul κ)	• Sindrom POEMS este o tulburare complexă care implică polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamopatie monoclonală și modificări cutanate. Diagnosticate și tratate diferit față de mielom. Consultați textul pentru discuție.

Aproximativ o treime dintre pacienții cu mielom produc **lanțuri ușoare libere** (separat de lanțurile grele) în plus față de combinația completă a moleculelor de lanțuri ușoare legate de lanțurile grele. La aproximativ 15%–20% dintre pacienți, celulele mielomatoase produc numai lanțuri ușoare, nu și lanțuri grele. Acesta se numește lanț ușor sau **mielom Bence-Jones**, numit după medicul englez care a detectat și identificat pentru prima dată lanțurile ușoare și care și-a publicat concluziile în 1848. Rar, doar la aproximativ 1%–2% dintre pacienți, celulele mielomatoase produc foarte puține proteine monoclonale sau deloc. Această situație se numește **mielom nonsecretor**. Cu toate acestea, testul Freelite® poate detecta cantități mici de lanțuri ușoare în sângele a aproximativ 70% din acești pacienți cu un nivel foarte scăzut de secreție. Un studiu clinic Mayo, efectuat pe 124 de pacienți cu mielom nonsecretor, publicat în 2015, a indicat că supraviețuirea pacienților cu mielom nonsecretor pare a fi superioară celei pacienților cu boală secretoare.

Comportamentul diferitelor tipuri de mielom

Fiind cel mai frecvent tip de mielom, comportamentul mielomului IgG este conform cu caracteristicile obișnuite CRAB.

Mielomul IgA poate fi uneori caracterizat de tumori în afara osului.

Mielomul IgD poate fi însoțit de leucemie cu celule plasmactice, care se caracterizează prin niveluri ridicate de celule mielomatoase care circulă în sânge. De asemenea, s-a constatat că mielomul IgD provoacă leziuni renale.

Mielomul cu lanț ușor este cel mai probabil să provoace leziuni renale și/sau să ducă la depuneri de lanțuri ușoare în rinichi și/sau pe nervi sau alte organe. În funcție de caracteristicile depozitelor de lanțuri ușoare, această afecțiune se numește **amiloidoză cu lanț ușor amiloid (amiloidoză AL)** sau boală cu depunere de lanțuri ușoare (LCDD).

Două alte afecțiuni asociate ale celulelor plasmactice sunt **macroglobulinemia Waldenström (WM)**, care este asociată cu proteina monoclonală IgM și sindromul POEMS, o boală rară asociată cu neuropatia, organele mărite, afecțiunile endocrine, proteinele monoclonale și modificările cutanate.

Stadializarea mielomului

La diagnosticare, stadiul mielomului variază de la un pacient la altul. Cel mai frecvent utilizat sistem de stadializare clinică, sistemul de stadializare Durie-Salmon demonstrează corelația dintre cantitatea de masă tumorală și daunele pe care le-a cauzat, cum ar fi boala osoasă sau anemia.

„Masa măsurată a celulelor mielomatoase” pentru sistemul de stadializare Durie-Salmon a fost calculată din studiile în care s-a măsurat cantitatea de proteină monoclonală per celulă mielomatoasă. S-au efectuat, de asemenea, studii privind metabolismul corporal al proteinelor monoclonale, ceea ce a permis calculul numărului exact al celulelor mielomatoase din organism. Acest lucru a dus la înțelegerea faptului că, pentru unii pacienți care produc o mulțime de proteine, numărul de celule mielomatoase poate fi destul de scăzut. În schimb, la pacienții cu producție redusă de proteine, numărul celulelor mielomatoase poate fi ridicat.

De asemenea, stadializarea mielomului se poate face în funcție de factorii de prognostic sau de supraviețuirea preconizată. Sistemul de stadializare cel mai frecvent utilizat pentru mielom, care se bazează pe factori de prognostic, este Sistemul Internațional de Stadializare (ISS).

ISS este rezultatul colaborării a peste 20 de instituții de cercetare din întreaga lume. Analiza datelor comune ale acestora a identificat care dintre numeroasele teste pentru evaluarea comportamentului bolii au fost cele mai predictive pentru mielomul agresiv. Sistemul ISS se bazează pe patru markeri predictivi extrem de agresivi, dintre care toți sunt proteine din sânge: **beta 2 microglobulină** serică (S **β2M**), **albumina** serică (S **ALB**), **proteina C reactivă (CRP)**, și **lactat dehidrogenază serică (LDH)**.

Se pot folosi teste de laborator necostisitoare pentru a evalua acești markeri ai mielomului agresiv. În general, rezultatele anormale ale testelor indică mielomul mai activ, precum și, posibil, o probabilitate mai mică de a avea un răspuns lung la tratament. Pentru informații mai detaliate, consultați publicația FMI *Understanding Your Test Results* [*Totul despre rezultatele la teste].

Tabelul 5. Sistemul de stadializare Durie-Salmon

STADIU	CRITERII	MASA MĂSURATĂ A CELULEI MIELOMATOASE (celule mielomatoase în miliarde/m ²)*
STADIUL I (masă celulară scăzută)	<i>Toate cele ce urmează:</i> • Valoarea hemoglobinei > 10 g/dL • Valoarea normală a calciului seric sau < 10,5 mg/dL • Radiografie osoasă, structură normală a oaselor (scara 0), sau doar plasmacitom osos solitar • Ratele scăzute de producție ale componentelor M valoare IgG < 5 g/dL; valoare IgA < 3 g/dL • Componenta M a lanțului ușor de urină pe electroforeză < 4 g/24h	600 de miliarde*
STADIUL II (masă celulară medie)	<i>Nu se încadrează nici în stadiul I, nici în stadiul III</i>	600 – 1.200 de miliarde*
STADIUL III (masă celulară mare)	<i>Una dintre următoarele:</i> • Valoarea hemoglobinei < 8,5 g/dL • Valoarea normală a calciului seric sau > 12 mg/dL • Leziuni osoase litice avansate (scara 3) • Ratele ridicate de producție ale componentelor M valoare IgG > 7 g/dL; valoare IgA > 5 g/dL • Componenta M a lanțului ușor de urină pe electroforeză > 12 g/24h	> 1.200 de miliarde*
SUBCLASIFICARE (fie A, fie B)	• A: funcția renală relativ normală (valoarea creatininei serice) < 2,0 mg/dL • B: funcția renală anormală (valoarea creatininei serice) > 2,0 mg/dL <i>Exemple: Stadiul IA (masă celulară scăzută cu funcție renală normală); Stadiul IIIB (masă mare a celulelor cu funcție renală anormală)</i>	

*celulele mielomatoase în întregul corp

Studii genetice privind riscul bolii

În plus față de cei patru markeri predictivi utilizați în ISS, citogenetica standard a măduvei osoase (cariotipare) și **fluorescență în hibridizare in Situ (FISH)** sunt studii care, de asemenea, evaluează riscul bolii. Aceste două studii cromozomiale se efectuează pe probe de aspirație a măduvei osoase. Recomandăm insistent ca aceste studii cromozomiale să fie efectuate pe probe de măduvă osoasă prelevate în momentul diagnosticării.

Citogenetică

Citogenetica este evaluarea cromozomilor în divizarea celulelor mielomatoase după o cultură rapidă în laborator. Întrucât rata de creștere activă a celulelor mielomului este de obicei foarte scăzută (mai puțin de 3% și adesea mai puțin de 1% dintre celule sunt proliferative), aceasta oferă o evaluare incompletă a oricăror modificări cromozomiale

prezente. Cu toate acestea, în cazul în care se observă anomalii, acestea sunt importante, deoarece apar pe cele câteva celule care sunt efectiv în dezvoltare.

FISH

FISH reprezintă evaluarea cromozomilor tuturor celulelor mielomatoase dintr-o probă de măduvă osoasă. FISH permite detectarea modificărilor indiferent dacă celulele mielomatoase se dezvoltă sau nu. Sondele speciale genice care prezintă fluorescență (strălucire) sunt adăugate la proba de măduvă osoasă. Aceste probe urmăresc materialul genetic după diviziunea celulară și semnalează prezența sau absența anomaliilor cromozomiale despre care se știe că apar în mielom. Fiecare cromozom primește sonde de culoare diferită. Dacă, de exemplu, materialul genetic din cromozomul 4 este conectat în mod eronat la cromozomul 14, atunci punctele de culoare diferită de materialul genetic din acești cromozomi apar împreună, indicând risc

Tabelul 6. Factori prognostici

TEST	SEMNIFICAȚIE
Microglobulină $\beta 2$ serică (S $\beta 2M$)	Cu cât nivelul este mai mare , cu atât mai avansat este stadiul.
Albumină serică (S ALB)	Cu cât nivelul este mai mic , cu atât mai avansat este stadiul.
Proteina C reactivă (CRP)	Crescută cu boală activă.
Lactat dehidrogenază serică (LDH)	Crescută cu boală activă.
Cromozomi anormali în citogenetica măduvei osoase și Fluorescența în hibridizare in situ (FISH)	Mai multe pierderi sau translocări cromozomiale sunt considerate cu risc ridicat; acestea pot fi asociate cu o durată mai scurtă a remisiunii.

Tabelul 7. Sistem Internațional de Stadializare (ISS) pentru stadializare

STADIU	VALORI
STADIUL 1	$\beta 2M < 3,5$ ALB $\geq 3,5$
STADIUL 2	$\beta 2M < 3,5$ ALB $< 3,5$ sau $\beta 2M 3,5 - 5,5$
STADIUL 3	$\beta 2M > 5,5$

Notă: $\beta 2M$ = microglobulină $\beta 2$ serică în mg/L
ALB = albumină serică în g/dL

ridicat de anormalitate cu t(4;14), ceea ce reprezintă prescurtarea pentru „translocatie de material genetic între cromozomii 4 și 14”. Alte anomalii considerate ca fiind de risc ridicat sunt t(14;16), t(14;20), 17p-, care corespunde „pierderii brațului scurt (partea superioară) al cromozomului 17” și 1q+ care corespunde „unui braț lung suplimentar (partea inferioară) al cromozomului 1”. Prezența translocațiilor, a pieselor lipsă, a pieselor suplimentare și a pierderii cromozomilor poate fi detectată prin testul FISH.

Prezența cromozomilor anormali sugerează, în general, un prognostic slab, dar aceasta este o tendință, nu un rezultat garantat. De exemplu, aproximativ o treime dintre pacienții cu oricare dintre așa numitele anomalii cu risc ridicat pot avea rezultate bune și pot avea rezultate normale cu abordări standard, actuale pentru tratament, inclusiv **terapie de inducție** urmată de **transplant** de celulele stem autologe. Tratamentul prompt

și eficient este esențial pentru orice pacient cu mielom și, în special, pentru cei cu caracteristici cu risc crescut ale bolii.

Opțiuni de tratament pentru pacienții recent diagnosticați cu mielom

Cea mai importantă decizie inițială este de a se stabili dacă este necesar sau nu tratamentul. Testele de referință, stadializarea și clasificarea prognosticului sunt esențiale. Tratamentul este recomandat pentru mielom activ, simptomatic. Tratamentul este recomandat pentru mielom cu evoluție lentă, mielom asimptomatic cu **evenimente definitorii pentru mielom (MDE)**. Urgența tratamentului depinde de problemele exacte cu care se confruntă un pacient individual. Acesta este motivul pentru care experiența și expertiza unui specialist în mielom este foarte utilă.

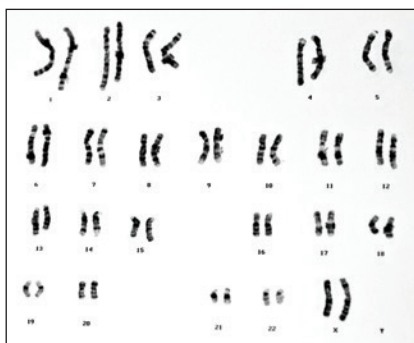
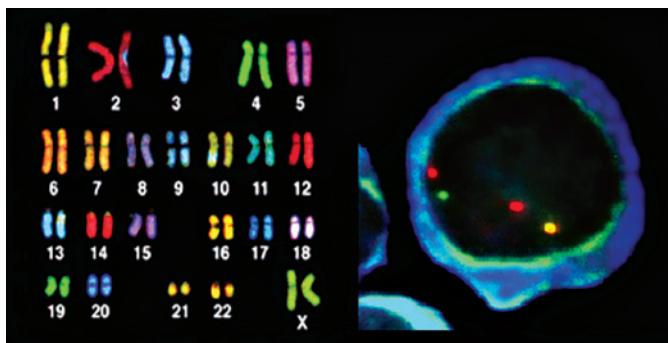
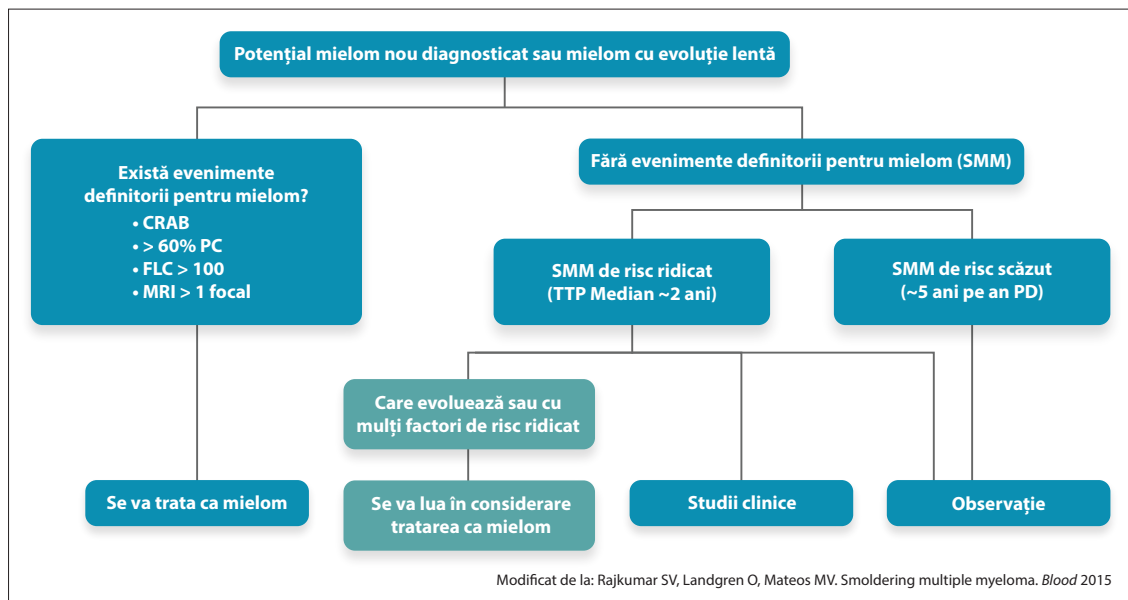
Figura 6. Analiza cariotipului din cromozomi umani**Figura 7. Fluorescența în hibridizare in situ (FISH) a celulei mielomatoase**

Figura 8. Când trebuie să se înceapă tratamentul?



Multe studii au demonstrat superioritatea terapiilor combinate cu trei medicamente în combinații cu două medicamente pentru pacienții recent diagnosticați cu mielom. În Statele Unite, cea mai utilizată terapie de inducție pentru pacienții în stare bună, eligibili pentru transplant, este combinația de Velcade® (bortezomib) + Revlimid® (lenalidomidă) și dexametazonă în doză mică (VRd). Alte opțiuni de terapii de inducție includ:

- Velcade + ciclofosamidă + dexametazonă (VCD sau CyBorD)
- Velcade + thalidomidă + dexametazonă (VTD)
- Revlimid + dexametazonă (Rd)
- Velcade + dexametazonă (Vd)
- VRd Lite (doză redusă)

După ce s-a obținut răspunsul maxim la terapia de inducție, medicul dumneavoastră vă poate recomanda un regim de întreținere. S-a demonstrat beneficiul terapiei continue până la progresia bolii pentru îmbunătățirea supraviețuirii, dar aceasta nu este necesară sau adecvată pentru fiecare pacient. Se vor avea în vedere implicațiile financiare, fizice și emoționale ale terapiei continue împreună cu caracteristicile mielomului fiecărui pacient.

Seria de broșuri IMF *Understanding* [*Totul despre] include informații despre medicamentele individuale utilizate pentru tratamentul mielomului. (<https://www.myeloma.org/imf-publications/understanding-series>)

În plus față de rezultatele testelor de bază, se vor lua în considerare o serie de aspecte importante în selectarea unui regim de tratament:

- **Funcționarea zilnică:** Tratamentul vă va afecta capacitatea de a efectua activitățile zilnice?
- **Activitatea profesională:** Vor fi necesare modificări sau întreruperi ale acesteia?
- **Vârsta:** Este acesta un factor determinant în selecția tratamentului și în rezultatele preconizate?
- **Efectele adverse ale tratamentului:** Cât de semnificative vor fi acestea?
- **Alte probleme medicale:** Vor afecta acestea alegerea tratamentului și toleranța la tratament?
- **Transplantul:** Este recomandată chimioterapia în doze mari cu transplantul de celule stem din sânge?
- **Viteza de răspuns:** Cât de rapid va funcționa tratamentul și cum se va evalua acest lucru?

Tabelul 8. Testele de referință

TEST	OBIECT
Biopsia măduvei osoase Se efectuează teste speciale pentru a evalua prognosticul (de exemplu, cromozomi, tiparea imună, colorarea pentru amiloid)	Acesta este cel mai critic test pentru determinarea atât a prezenței, cât și a procentului celulelor mielomatoase din măduva osoasă. În Stadiul I al bolii pentru plasmacitomul solitar, poate fi necesară biopsia directă a masei tumorale. Analiza cromozomilor (testarea citogenetică) poate prezenta caracteristici cromozomiale bune sau slabe, utilizând analiza directă (colorare Giemsa pentru profil) și/sau analiză FISH. Este necesară o probă proaspătă pentru acest tip de testare.
Testarea sângelui Hemogramă completă (CBC)	• Pentru a evalua prezența/severitatea anemiei (hemoglobină scăzută) • Pentru a evalua numărul scăzut de globule albe • Pentru a evalua numărul scăzut de globule roșii
Profil chimic	Folosit pentru a evalua funcția renală (creatinină și BUN), funcțiile hepatice, albumina, nivelul de calciu și LDH
Testarea proteinei speciale	Acest test arată prezența proteinei monoclonale mielomatoase „maxime”
Electroforeza proteinelor serice (SPEP)	Cantitatea de proteină a lanțului greu anormal de mielom
Electroforeză cu imunofixare (IFE)	Afișează lanțul greu (G, A, D, E, și M) și lanțul ușor (kappa [κ], de tip lambda [λ]) al proteinei mielomatoase
Testul Freelite®	Poate fi utilizat pentru măsurarea cantității de lanțuri ușoare kappa sau lambda în cazul în care nu a fost descoperită o anomalie SPEP sau UPEP
Testul Hevlyte®	Poate fi folosit pentru a măsura nivelurile normale și anormale ale imunoglobulinelor intacte
Testarea urinei Testarea specială a proteinelor similară cu serul de mai sus: • Electroforeza proteinelor urinare (UPEP) • Imunofixare	Afișează prezența, cantitatea și tipul de proteine mielomatoase anormale în urină.
Testarea oaselor Radiografii	Pentru a evalua prezența, gravitatea și localizarea oricăror zone de leziuni osoase: Radiografiile sunt folosite în continuare pentru identificarea unei leziuni osoase de mielom. La majoritatea pacienților, radiografiile indică o boală osoasă mielomatoasă caracteristică (leziuni litice sau „găuri” în oase). Cu toate acestea, rezultatele radiografiilor pot fi negative la aproximativ 25% dintre pacienții cu mielom activ, iar pentru a exclude implicarea posibilă a oaselor este necesară imagistica suplimentară IRM pe întreg corpul, CT cu doză mică în întregul corp sau cu PET/CT. Este necesară o analiză completă a scheletului pentru detectarea leziunilor mielomatoase utilizând o serie de radiografii pentru a demonstra pierderea sau subțierea osului (osteoporoza sau osteopenia cauzată de distrugerea osoasă ca urmare a mielomului), leziunile litice și/sau orice fractură sau colaps de os.
IRM (Imagistică prin rezonanță magnetică)	Se utilizează atunci când rezultatele radiografiilor sunt negative și/sau pentru testarea mai detaliată a anumitor zone, cum ar fi coloana vertebrală și/sau creierul. Pot indica prezența și distribuția bolii în măduva osoasă atunci când radiografiile nu indică nicio leziune osoasă. Poate indica boala și în afara osului, acesta putând presa pe nervi și/sau măduva spinării.
Scanare CT (Tomografie computerizată)	Se utilizează atunci când rezultatele radiografiilor sunt negative și/sau pentru testarea mai detaliată a anumitor zone. Este deosebit de utilă pentru evaluarea detaliată a zonelor mici de posibile deteriorări osoase sau de presiune exercitată asupra nervului.
Scanări în medicina nucleară	Scanarea de rutină a osului este utilizată pentru alte tipuri de cancer. Nu este utilă în cazul mielomului și nu se va efectua <i>decât dacă nu excludeți alte diagnostice</i> .
Scanare FDG/PET sau scanare PET/CT	O tehnică mult mai sensibilă de scanare a întregului corp. Utile pentru monitorizarea bolii, în special pentru boala nonsecretoare. CT este utilizat pentru evaluarea locației PET-pozitiv al bolii.
Testarea densității osoase	Este utilă evaluarea severității pierderii osoase difuze la mielom și măsurarea îmbunătățirii seriale cu terapia cu bisfosonați.

Tabelul 9. Medicamente de uz curent

DENUMIRE GENERICĂ NUMELE MĂRCII	CONTEXTUL BOLII	ADMINISTRARE: DOZĂ
Agent de alchilare		
melfalan Alkeran®	- Inducția la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant - Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor	- IV (injecție intravenoasă): 200 mg/m² - Orală: 6 mg (trei tablete) pe zi
ciclofosamidă Cytosan®	- Inducție - Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor	- IV: 40–50 mg/kg împărțite în 2–5 zile - Orală: 300 mg/m² o dată pe săptămână
Antraciclină		
doxorubicină lipozomală pegilată Doxil® (plus Velcade® + dexametazonă)	- Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor	IV: 30 mg/m ² în ziua 4 după tratamentul cu bortezomib
Corticosteroizi		
dexametazonă Decadron®	- Inducție - Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor	- Se poate administra și IV - De obicei, se administrează săptămânal, la 40 mg pe cale orală (10 capsule) („doză mică” de dexametazonă) - Ca monoterapie, administrată oral la 40 mg timp de patru zile, patru zile pauză
Medicament imunomodulator		
talidomidă Thalomid® (plus dexametazonă)	- Inducție - Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor - Întreținere	Orală: Aprobata în doză de 200 mg zilnic, dar este rareori administrat peste 100 mg zilnic, fiind eficient în doze mai mici și, în general, dozele mai mari nu sunt bine tolerate.
lenalidomidă Revlimid® (plus dexametazonă)	- Inducție - Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor - Întreținere	Orală: 25 mg în zilele 1–21 dintr-un ciclu de 28 de zile.
pomalidomidă Pomalyst® (plus dexametazonă)	- Una și până la trei recidive anterioare - Recidivant/refractor	Orală: 4 mg în zilele 1–21 dintr-un ciclu de 28 de zile.

EFECTE ADVERSE	OBSERVAȚII
Suprimarea numărului de celule sanguine, reacții de hipersensibilitate, toxicitate gastrointestinală, toxicitate pulmonară, infertilitate, malignități secundare (leucemie).	• Se utilizează ca terapie cu doze mari în transplantul autolog. • Se utilizează în asociere cu prednison – al treilea medicament pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant (MPV, MPR).
Supresia numărului de celule sanguine, infecții, tract urinar și toxicitate renală, cardiotoxicitate, toxicitate pulmonară, malignități secundare, febră, alopecie (IV), greață, vărsături, diaree.	• Este utilizat uneori pentru mobilizarea celulelor stem din măduvă până la sângele periferic pentru recoltare înainte de ASCT. • Se administrează pe cale orală, în terapii combinate, cum ar fi CyBorD. • Se administrează IV în terapii combinate cum ar fi DCEP și DVSPACE.
Cardiotoxicitate, reacții la perfuzie, scăderea numărului de celule sanguine, sindromul mână-picior, ulceratii la nivelul gurii, greață și vărsături, oboseală, lipsă de putere.	Un nou producător american, aprobat anul trecut, pentru a atenua problemele de aprovizionare. Consultați pagina doxilsupply.com
Infecții, afecțiuni cardiace/retenție de lichide, acnee, erupție cutanată, creșterea glucozei din sânge, tulburări gastrointestinale, creștere în greutate, tuse, răgușeală, osteoporoză, dureri musculare, tulburări oftalmologice, efecte psihiatrice, insomnie.	• Precauții privind interacțiunile medicamentoase. Pentru detalii, citiți publicația FMI <i>Understanding Dexamethasone and Other Steroids</i> [<i>*Totul despre dexametazonă și alte steroizi</i>]. Mai multe studii au demonstrat că reducerea dozei de dexametazonă în combinație cu terapia îmbunătățește toleranța, extinde durata tratamentului și supraviețuirea globală. • Studiul efectuat de Institutul Karolinska, ASH 2015 a demonstrat că, pentru a obține cel puțin o remisiune parțială cu terapia de linia a doua cu Revlimid + dexametazonă, continuarea cu dexametazonă în plus față de Revlimid nu aduce beneficii.
Toxicitate embrio-fetală, tromboembolism venos și arterial, neuropatie periferică, constipație, somnolență, amețeli, scăderea numărului de globule albe, erupție cutanată.	• Pacienții trebuie să participe la un program de evaluare a riscurilor și strategii de atenuare (REMS). • Ambii parteneri trebuie să utilizeze metode contraceptive. • Cauzează neuropatie periferică ireversibilă. • Risc sporit de tromboembolism atunci când este combinat cu dexametazonă, necesitând utilizarea unui antitrombotic.
Toxicitate embrio-fetală, scăderea numărului de celule albe din sânge, scăderea numărului de trombocite, tromboembolism venos și arterial (cheag de sânge care poate ajunge în plămân), diaree, oboseală, anemie, constipație, erupție cutanată.	• Pacienții trebuie să participe la un program de evaluare a riscurilor și strategii de atenuare (REMS). • Ambii parteneri trebuie să utilizeze metode contraceptive. • PRIMUL studiu a demonstrat beneficiul administrării continue a Revlimid la pacienții nou diagnosticați cu mielom care nu sunt eligibili pentru transplant. • Risc sporit de tromboembolism atunci când este combinat cu dexametazonă, necesitând utilizarea unui antitrombotic.
Toxicitate embrio-fetală, scăderea numărului de celule albe din sânge, scăderea numărului de celule roșii din sânge, scăderea numărului de trombocite, tromboembolism venos și arterial, oboseală, lipsă de putere, amețeli și confuzie, constipație, greață, diaree, neuropatie.	• Pacienții trebuie să participe la un program de evaluare a riscurilor și strategii de atenuare (REMS). • Ambii parteneri trebuie să utilizeze metode contraceptive. • Risc sporit de tromboembolism atunci când este combinat cu dexametazonă, necesitând utilizarea unui antitrombotic.

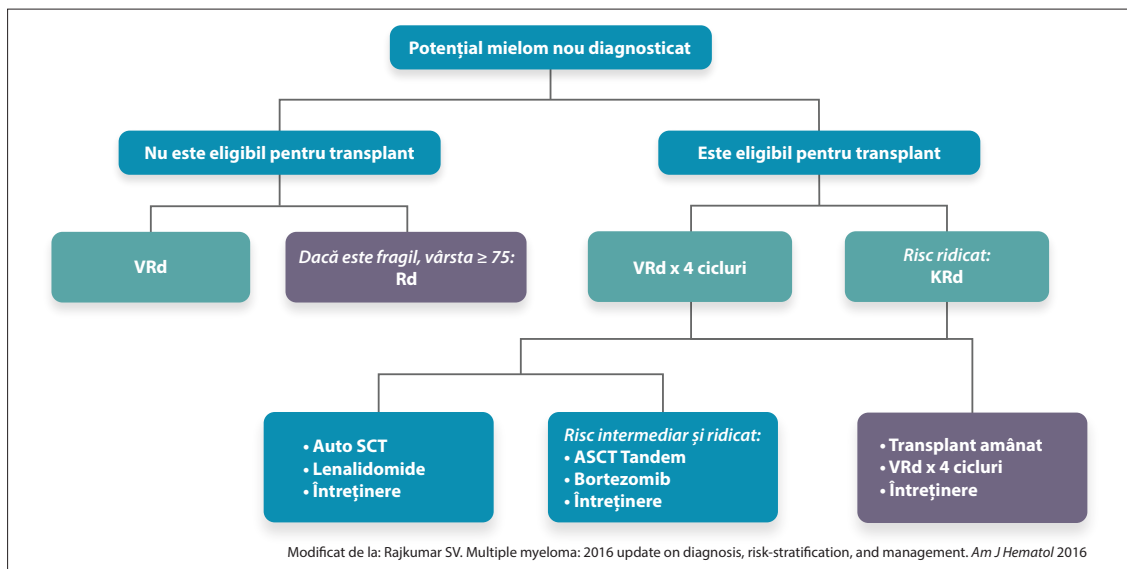
(Tabelul 9 continuă la pagina următoare)

Tabelul 9. Medicamente de uz curent

DENUMIRE GENERICĂ NUMELE MĂRCII	CONTEXTUL BOLII	ADMINISTRARE: DOZĂ
Inhibitori de proteazomi		
bortezomib Velcade® (plus dexametazonă)	• Inducție • Una și până la trei recidive anterioare • Recidivant/refractor • Întreținere	IV sau injecție SQ (subcutanat) la 1,3 mg/m ² în zilele 1, 4, 8, 11 la fiecare ciclu de 21 de zile.
carfilzomib Kyprolis® (independent sau plus Revlimid + dexametazonă)	• Una și până la trei recidive anterioare • Recidivant/refractor	IV: infuzie pentru 10 minute de două ori pe săptămână în 2 zile consecutive, timp de 3 săptămâni la fiecare ciclu de 4 săptămâni. 20 mg/m ² ciclul 1, zilele 1 + 2; 27 mg/m ² ciclul 1 zilele 8, 9, 15, 16 și toate ciclurile viitoare.
ixazomib Ninlaro® (plus Revlimid + dexametazonă)	Una și până la trei recidive anterioare	Orală: 4 mg în zilele 1, 8, 15 dintr-un ciclu de 28 de zile.
Anticorp monoclonal (mAb)		
daratumumab Darzalex®	Recidivant/refractor	IV: 16 mg/kg în ciclurile 1 și 2 săptămânale, în ciclurile 3–6, la fiecare două săptămâni, și de la ciclul 7, la fiecare patru săptămâni.
elotuzumab Empliciti® (plus Revlimid + dexametazonă)	Una și până la trei recidive anterioare	IV: 10 mg/kg cicluri 1 + 2 o dată pe săptămână, zilele 1, 8, 15, 22 într-un ciclu de 28 de zile; după aceea, la fiecare săptămână, în zilele 1 și 15, la fiecare 28 de zile.
Inhibitor HDAC (inhibitor al histon-deacetilazei)		
panobinostat Farydak® (plus Velcade + dexametazonă)	• Una și până la trei recidive anterioare • Recidivant/refractor	Orală: 20 mg la fiecare 2 zile, în 3 doze pe săptămână (zilele 1, 3, 5, 8, 10, 12) din săptămânile 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 21 de zile, timp de 8 cicluri.

EFECTE ADVERSE	OBSERVAȚII
Neuropatie periferică, oboseală, greață, diaree, trombocitopenie, hipotensiune arterială.	• Incidență crescută a virusului zona zoster (herpes zoster). Discutați cu medicul cu privire la utilizarea medicamentelor antivirale ca măsură preventivă în timpul tratamentului cu Velcade. • S-a dovedit a fi eficace la pacienții cu t(4;14) cu risc ridicat de anomalie citogenetică. • Sigur pentru pacienții cu insuficiență renală (rinichi). • Administrarea subcutanată și/sau o dată pe săptămână reduce riscul de neuropatie periferică.
Oboseală, anemie, trombocitopenie, dificultăți de respirație, diaree, febră, scăderea tensiunii arteriale, insuficiență cardiacă și alte evenimente cardiace, reacții la perfuzie.	• Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente pot prezenta un risc mai mare de complicații cardiace. • A depășit Velcade + dexametazonă în mielomul recidivat pentru PSF, OS (indiferent de vârstă, citogenetică, tratament anterior). • Este recomandată terapia antivirală pentru prevenirea virusului zona zoster (herpes zoster).
Trombocitopenie, neutropenie, diaree, constipație, greață, vărsături, neuropatie periferică, edem periferic (umflarea picioarelor), erupții cutanate, toxicitate hepatică, dureri de spate, infecții ale căilor respiratorii superioare.	• Doza trebuie să fie de 3 mg pentru pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă. • Cauzează toxicitate embrio-fetală. • Discutați cu medicul despre utilizarea terapiei antivirale pentru prevenirea virusului zona zoster (herpes zoster). • Se va administra cu o oră înainte sau două ore după masă. • În asociere cu Revlimid + dexametazonă (Rd), risc sporit de tromboembolism care necesită utilizarea unui antitrombotic.
Reacțiile la infuzie, oboseală, greață, dureri de spate, febră, tuse, număr scăzut de celule sanguine.	• Studiu clinic în curs de desfășurare pentru testarea administrării SQ noi. • În asociere cu Velcade + dexametazonă sau Revlimid + dexametazonă după cel puțin o terapie anterioară. • Darzalex poate provoca toxicitate embrio-fetală. • Pacienții trebuie să primească medicamente înainte și după infuzii cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic, pentru a preveni reacțiile la perfuzie.
Reacțiile la perfuzie, scăderea numărului de celule sanguine, infecții, oboseală, diaree, febră, constipație, spasme musculare, apetit scăzut.	• Anticoagularea este recomandată pentru asocierea cu Revlimid datorită incidenței mari a trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare. • Pacienții trebuie să fie premedicați cu dexametazonă, antihistamină, ranitidină și acetaminofen înainte de fiecare doză de elotuzumab pentru a preveni reacțiile la perfuzie.
Scăderea numărului de celule sanguine, diaree, greață sau vărsături, toxicitate cardiacă, hemoragie (datorită trombocitelor scăzute), infecții, toxicitate hepatică, toxicitate embrio-fetală, oboseală.	• Nu se va administra Farydak pacienților cu antecedente de infarct miocardic recent sau angină instabilă. • Nu se va administra Farydak pacienților cu insuficiență hepatică severă; doza se va reduce pentru pacienții cu insuficiență ușoară sau moderată. • Reduceți doza la 10 mg dacă vi se administrează inhibitori puternici ai CYP3A, inclusiv claritromicină (Biaxin®).

Figura 9. Tratamentul inițial al mielomului



■ **Decizii inițiale și ulterioare:** Ce trebuie să decidem imediat?

■ **Considerații financiare:** Care este cuantumul din tratament acoperit de asigurătorul meu și care va fi responsabilitatea mea financiară? Există resurse care să mă ajute să îmi plătesc tratamentul?

Punct-cheie: Dacă un tratament nu funcționează, acest lucru nu înseamnă că un alt tratament nu poate funcționa foarte bine și că nu va asigura o remisiune excelentă.

Dacă o anumită terapie de inducție nu funcționează, există numeroase opțiuni de tratament disponibile dincolo de scopul acestui manual introductiv. **Cu toate acestea, nu se recomandă să treceți rapid de la un regim de tratament la altul fără a epuiza opțiunile disponibile.**

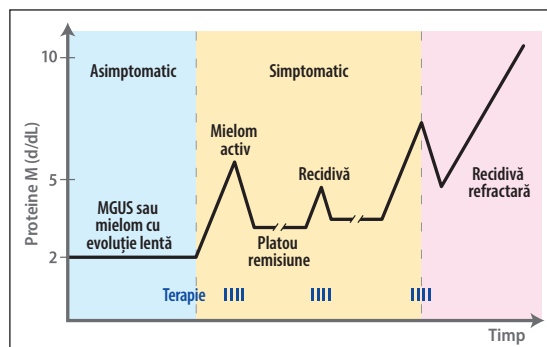
Transplantul de celule stem

Cel mai bine este să aveți în vedere transplantul de celule stem dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră considerați că acesta poate fi o opțiune viabilă. Opinia curentă a IMWG este că toți pacienții eligibili pentru transplant trebuie să depoziteze celulele stem pentru posibilele nevoi viitoare. În general, pacienții cu vârsta sub 65 de ani (care nu au alte afecțiuni medicale care i-ar

pune în pericol) sunt considerați candidați eligibili pentru transplantul de celule stem. Deși rezultatele definitive ale studiilor clinice cu date generale privind supraviețuirea nu sunt încă disponibile, studiile indică faptul că răspunsurile mai profunde și durata mai lungă a remisiunii – cunoscută ca **supraviețuirea fără progresia bolii (PFS)** – apar la pacienții care au transplant de celule stem autologe ca parte planificată a terapiei inițiale pentru mielom.

În Statele Unite, asigurarea Medicare va acoperi un singur transplant de celule stem autolog pentru pacienții eligibili, indiferent de vârstă, atâta timp cât aceștia suferă de mielom Durie-Salmon de stadiu II sau III. Aceștia trebuie să fie pacienți recent

Figura 10. Fazele bolii



Tabelul 10. Obiectivele tratamentului pentru mielom

TIP TRATAMENT	OBIECTIV	EXEMPLE	TIMP DE DECIZIE
Stabilizare	Combaterea tulburărilor care amenință viața față de chimia organismului și sistemul imunitar	• Plasmafereza pentru subțierea sângelui și evitarea accidentului vascular cerebral • Hemodializa atunci când funcția renală este afectată • Medicamente pentru reducerea hipercalemiei (pot include chimioterapie)	Ore până la zile
Paliativă	Reducerea disconfortului și creșterea capacității pacientului de a funcționa	• Radiații pentru a opri distrugerea oaselor • Transfuzia de celule roșii pentru ameliorarea anemiei • Chirurgie ortopedică pentru repararea și/sau întârzierea osului	Zile până la luni
Induce remisiunea	Ameliorarea simptomelor, încetinirea sau oprirea evoluției bolii	• Terapie pentru distrugerea celulelor maligne pe tot corpul • Radiații pentru distrugerea celulelor maligne într-un situs al tumorii	Săptămâni până la luni
Curativă	Remisiune permanentă*	• Transplanturile de măduvă osoasă ca mijloc de livrare a dozelor mari de chimioterapie	Săptămâni până la luni

* Vindecare înseamnă eradicarea permanentă a mielomului, care este rar documentată. Termenul „vindecare funcțională” a fost utilizat pentru a descrie remisiunile complete care durează mai mult de 4 ani. Răspunsul complet (inclusiv la nivel molecular) poate fi urmat de recidivă. Astfel este necesară monitorizarea pe termen lung.

diagnosticați cu mielom, ori trebuie să răspundă în continuare la tratament și să aibă funcții adecvate ale inimii, ficatului, plămânilor și rinichilor. Medicare nu va acoperi transplanturile autologe tandem sau duble.

Dacă un pacient primește un transplant care este acoperit de Medicare și apoi recidivează după o remisiune de doi ani sau mai mult, la momentul respectiv, Medicare poate acoperi costul unui alt transplant. Se va evalua individual eligibilitatea pentru transplantul de celule stem, luând în considerare starea de sănătate, alte afecțiuni și istoricul tratamentului. Mulți pacienți mai în vârstă se află într-o stare excelentă de sănătate în punct de vedere fizic și ar putea fi considerați adecvați și eligibili pentru transplant.

Studii clinice

Deși sunt disponibile studii clinice pentru terapia de inducție, pacienții trebuie să fie complet confortabili cu posibilitatea de a fi repartizați aleatoriu unui tratament în raport cu altul, în funcție de structura studiului. Acest lucru ar putea duce la blocarea unui pacient în viitoarele randomizări și tratamente. Este esențial să înțelegeți domeniul de aplicare al protocolului de studiu al tratamentului. Pentru

o discuție mai completă privind studiile clinice, consultați publicația IMF *Understanding Clinical Trials* [*Totul despre studiile clinice].

Îngrijirea paliativă

Sunt disponibile tratamente pentru a atenua impactul fizic și emoțional al bolii. Utilizarea timpurie a măsurilor de îngrijire paliativă este la fel de importantă ca inițierea terapiei de inducție. Dincolo de gestionarea simptomelor specifice, este extrem de importantă o serie întreagă de măsuri paliative:

- **Activitatea fizică:** Pacienții trebuie să se consulte cu medicul privind posibilitatea de a efectua activitate fizică completă sau dacă trebuie sunt necesare ajustări ca urmare a bolii osoase sau a anumitor zone de leziuni osoase. De obicei, poate fi planificată o activitate fizică, cum ar fi mersul pe jos sau înotul, exercițiile de flexibilitate și tonifiere și/sau un program de yoga personalizat.
- **Dieta:** Nu a fost concepută o dietă specifică pentru pacienții cu mielom, deși cercetările au demonstrat în mod clar legătura dintre obezitate și mielom. Recomandăm pacienților o dietă sănătoasă, mediteraneană, cu accent pe fructe, legume, pește, alte proteine animale slabe,

cereale integrale și alimente „reale” neprocesate. Recomandăm pacienților să evite alimentele care includ zaharuri procesate și grăsimi trans artificiale. Se recomandă prudență la două aspecte:

- **Vitamina C:** Dozele mai mari de 1000 mg pe zi pot fi contraproductive în cazul mielomului și pot crește riscul de insuficiență renală.
- **Suplimente din plante și vitamine:** Discutați cu medicul sau farmacistul utilizarea suplimentelor împreună cu tratamentul pentru mielom. Unele suplimente pot împiedica eficiența tratamentelor. Interacțiunile medicament-suplimente pot genera, de asemenea, probleme medicale grave. Multe farmacii au programe de calculator care pot identifica potențiale interacțiuni între medicamente și/sau suplimente.

■ **Sănătatea mentală:** Sănătatea dvs. mentală este critică pe măsură ce avansați cu tratamentul planificat. Asigurați-vă că vă simțiți confortabil cu planul de tratament. Programați o întâlnire cu un profesionist în domeniul sănătății mentale dacă credeți că ați putea fi deprimat/ă sau dacă alte persoană vă consideră deprimat/ă. Depresia este o reacție normală la diagnosticarea cancerului, iar majoritatea pacienților vor avea nevoie de ajutor la un moment dat sau altul. De asemenea, în acest context, ar putea fi util un grup de sprijin pentru mielom. În acest stadiu, colectarea de informații și sprijinul între semeni sunt vitale. Pentru referințe la un grup de sprijin pentru mielom din zona dvs., apăsați linia de informații IMF sau accesați pagina myeloma.org/support-groups pentru a găsi un grup din apropiere.

Tabelul 11. Medicamente de uz curent pentru mielom – aprilie 2017

DENUMIRE GENERICĂ NUMELE MĂRCII	CONTEXTUL BOLII	ADMINISTRARE: DOZĂ	EFECTE ADVERSE	OBSERVAȚII
Bisfosfonat				
pamidronat Aredia®	Pentru tratamentul bolii osoase mielomatoase	IV: 90 mg infuzate timp de 2–4 ore, o dată pe lună.	Toxicitate renală, febră, iritație a venelor, dureri generale și dureri, osteonecroză maxilară.	• Utilizarea pe termen lung (5+ ani) poate duce la fracturi atipice ale femurului. • Pacienții fără boală osoasă mielomatoasă documentată nu trebuie să ia bisfosfonați.
zoledronat, acid zoledronic Zometa®	Pentru tratamentul bolii osoase mielomatoase	IV: 4 mg în cel puțin 15 minute la fiecare 3–4 săptămâni; de obicei, 30–45 de minute, o dată pe lună.	Toxicitate renală, febră, iritație a venelor, dureri generale și dureri, osteonecroză maxilară.	• Utilizarea pe termen lung (5+ ani) poate duce la fracturi atipice ale femurului. • Nu se vor administra bisfosfonați pacienților fără boală osoasă mielomatoasă documentată. • Se va reduce doza la pacienții cu insuficiență renală. • Se vor administra zilnic 500 mg calciu și 400 IU de vitamina D.
Mobilizator celule stem				
plerixafor Mozobil®	Pentru utilizare în combinație cu GCSF pentru mobilizarea celulelor stem hematopoietice înainte de ASCT	IV: la 0,24 mg/kg greutate corporală.	Greață, vărsături, diaree, oboseală, cefalee, amețeli, dureri articulare sau musculare, reacție la locul injectării, scăderea trombocitelor.	Poate provoca probleme embrio-fetale.

Tabelul 12. Îngrijire paliativă

<i>SIMPTOM</i>	<i>TRATAMENT</i>	<i>COMENTARII</i>
Oboseală și lipsă de putere datorate anemiei	• Transfuzia de sânge (globule roșii din sânge ambalate: leucoreduș, necontaminate viral) în cazul unei anemii severe • Eritropoietina, dacă anemia este ușoară până la moderată și este indusă de terapie	Tratamentele sunt simple, de obicei foarte benefice, și îmbunătățesc bunăstarea.
Durere osoasă	• Bisfosfonat (ex., Aredia® 90 mg IV la 2–4 ore lunar; Zometa® 4 mg IV la 15–45 minute pe lună) • Medicație pentru durere, la nevoie (de exemplu, acetaminofen, derivați de morfină orală, fentanil)	Ameliorarea durerii osoase este importantă în sine și îmbunătățește activitatea fizică, ceea ce la rândul său promovează forța osoasă și vindecarea și îmbunătățește bunăstarea emoțională. Potențiala afectare a rinichilor și a maxilarelor, deși rară, poate rezulta din terapia cronică cu bisfosfonați. Conștientizarea este esența prevenției.
Febră și/sau dovezi ale infecției	• Antibiotice corespunzătoare • Neupogen®, la nevoie pentru a stimula numărul scăzut de globulele albe • Globulină gama intravenos pentru infecții severe • Se vor efectua testele necesare pentru a diagnostica exact tipul de infecție (cu excepția biopsiilor/culturilor periculoase)	Cu toate că antibioticele trebuie selectate și utilizate cu grijă, este extrem de important ca infecțiile să fie ținute sub control prompt. Este recomandat un antibiotic la îndemână pentru utilizare în caz de urgență (în special în cazul călătoriilor).
Efecte adverse gastrointestinale	• Medicamente adecvate pentru a trata greața, vărsăturile, constipația sau diareea • Mențineți aportul adecvat de fluide și nutriție	Discutați despre simptome cu furnizorii de asistență medicală; simptomele severe pot necesita spitalizare.
Cheaguri de sânge și evenimente tromboembolice	• Evenimentele de coagulare sunt urgențe medicale; tratament bazat pe evenimente și factori de risc pentru pacienți • Se pot prescrie aspirină sau medicamente anti-coagulare	Riscul poate fi redus prin exerciții fizice, scădere în greutate, renunțare la fumat.
Neuropatie periferică	• Anestezice • Ajustarea dozei, a programului și/sau a căii de administrare • Fizioterapie, vitamine și alte suplimente	Discutați despre simptome cu furnizorii de asistență medicală. Intervenția timpurie poate preveni deteriorarea permanentă și poate permite tratament continuu. Nu ajustați dozele pe cont propriu. Nu luați suplimente fără a discuta cu medicul.
Efectele adverse ale steroizilor	• Se va administra împreună cu mâncarea, dimineata devreme • Atenție la semne și simptome de infecție, modificările zahărului din sânge • Medicamente pentru prevenirea herpesului zoster și a infecțiilor micotice.	Raportați reacțiile adverse și simptomele furnizorilor de asistență medicală. Nu opriți, nici nu ajustați dozele pe cont propriu.

Vă rugăm vizitați pagina myeloma.org sau contactați IMF pentru fișele de educație pentru pacienți cu privire la prevenirea formării cheagurilor de sânge și a evenimentelor tromboembolice, gestionarea efectelor secundare asociate steroizilor, gestionarea mielosupresiei, prevenirea neuropatiei periferice și gestionarea efectelor secundare gastrointestinale.

- **Somnul regulat:** Acesta este foarte important pentru sistemul imunitar.
- **Efectuați ajustări:** Pe cât posibil, reduceți sau eliminați stresul la locul de muncă, în familie sau în situațiile sociale. Evitați contactul apropiat cu copii de vârstă școlară. Evitați mulțimile, cât mai mult posibil. Spălați-vă frecvent pe mâini. Sistemul dumneavoastră imunitar este compromis atât de boală, cât și de tratamente. Managementul mielomului este prioritatea de vârf până se ajunge la remisiune sau într-o situație stabilă.

În încheiere

În timp ce diagnosticul de cancer este în afara controlului dumneavoastră, dobândirea de cunoștințe care vă vor îmbunătăți interacțiunea cu medicii și asistenții medicali este ceva ce puteți controla și va avea un impact semnificativ asupra succesului dumneavoastră pe parcursul evoluției bolii.

Această broșură nu înlocuiește sfatul medicilor și al asistenților medicali, cei din urmă fiind cel mai în măsură să răspundă la întrebări legate de planul dvs. specific de gestionare a asistenței medicale. IMF vă oferă doar informații care vă vor ghida în discuțiile cu echipa dvs. medicală. Pentru a asigura un tratament eficient cu o bună calitate a vieții, trebuie să jucați un rol activ în îngrijirea medicală proprie.

Vă încurajăm să vizitați pagina myeloma.org pentru informații actualizate despre mielom și să contactați linia de informații IMF pentru orice întrebări și nelămuriri legate de mielom. Linia de informații IMF oferă în mod constant apelanților cele mai bune informații despre mielom într-o manieră grijulie și cu compasiune. Specialiștii liniei de informații IMF pot fi contactați la InfoLine@myeloma.org, la 800-452-2873 sau la 818-487-7455.

Termeni și definiții

Albumină (ALB): Proteină simplă, solubilă în apă, care se găsește în serul sangvin. Producția este inhibată de interleukina-6 atunci când mielomul este foarte activ.

Amiloidoză cu lanț ușor amiloid (amiloidoză AL): O afecțiune în care lanțurile ușoare de mielom reticulează reciproc într-un mod beta-plisat și apoi

sunt depuse în țesuturi și organe din întreg corpul, cum ar fi inima, nervii și rinichii, în loc să fie excretați prin rinichi. Această afecțiune este cunoscută și sub numele de amiloidoză primară.

Anemie: O scădere a hemoglobinei conținută în globulele roșii care transportă oxigen în țesuturile și organele organismului. Anemia este de obicei definită ca o valoare sub 10 g/dl a hemoglobinei, valoarea peste 13–14 g/dl fiind considerată normală, și/sau o scădere ≥ 2 g/dl de la nivelul normal pentru o persoană.

Anticorp: O proteină produsă de globulele albe numite celule plasmatică care ajută la combaterea infecțiilor și a bolilor.

Boală progresivă: Mielomul care se agravează sau recidivează, după cum indică testele. Definită ca o creștere de $\geq 25\%$ din cea mai mică valoare confirmată a răspunsului la nivelul proteinei monoclonale și/sau noi dovezi ale bolii.

Calciu: Un mineral găsit în principal în partea dură a matricei osoase sau a hidroxiapatitei. Atunci când este produs sau eliberat în exces, acesta se poate acumula în fluxul sangvin. Consultați „**Hipercalcemie**.”

Celule plasmatică: Globule albe speciale care produc anticorpi (imunoglobuline). Mielomul este un cancer al celulelor plasmatică. Celulele plasmatică maligne se numesc celule mielomatoase. În mielom, celulele plasmatică maligne produc cantități mari de anticorpi anormali care nu au capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor. Acești anticorpi anormali sunt proteina monoclonală sau proteina M, care funcționează ca marker tumoral pentru mielom. Plasmocitele de asemenea, alte substanțe chimice care pot provoca leziuni ale organelor și țesuturilor (adică anemie, leziuni la rinichi și leziuni ale nervilor).

Citokine: Proteine secretate de celule care pot stimula sau inhiba creșterea/activitatea altor celule. Citokinele sunt produse local (adică, în măduva osoasă) și circulă în fluxul sangvin. Acestea sunt eliberate în mod normal ca răspuns la infecție.

Electroforeză cu imunofixare (IFE): Un test imunologic al serului sau al urinei utilizat pentru identificarea proteinelor. Pentru pacienții cu

mielom, acesta permite medicului să identifice tipul de proteină M (IgG, IgA, kappa sau lambda). Fiind cea mai sensibilă tehnică de rutină de imunizare, aceasta identifică exact tipul de lanț greu și ușor de proteină M.

Evenimente definitorii pentru mielom (MDE):

Markerii biologici care indică progresia până la mielom simptomatic care are loc în interval de 18 luni până la 2 ani.

Fluorescență în hibridizare in situ (FISH):

O procedură care permite cercetătorilor să localizeze pozițiile secvențelor ADN specifice pe cromozomi.

Gamapati monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS):

O categorie de tulburări de celule plasmatică caracterizate prin niveluri relativ scăzute de proteine monoclonale în sânge și/sau urină. Nivelurile celulelor plasmatică ale măduvei osoase sunt scăzute (< 10%). Simptomele legate de mielom (adică, anemie, insuficiență renală, hipercalcemie și leziuni litice) sunt absente.

Globule albe (WBC): Termen general pentru o varietate de celule responsabile de combaterea microbilor, a infecțiilor și a agenților care provoacă alergii. Aceste celule își încep dezvoltarea în măduva osoasă și apoi călătoresc în alte părți ale corpului. Globulele albe includ neutrofile, granulocite, limfocite și monocite.

Globule roșii (RBC, eritrocite): Celulele din sânge care conțin hemoglobină, furnizează oxigen și iau dioxid de carbon din toate părțile corpului. Producția de globule roșii este stimulată de un hormon (eritropoietină) produs de rinichi. Pacienții cu mielom care au rinichii afectați nu produc suficientă eritropoietină și pot deveni anemici. De asemenea, pacienții cu mielom pot deveni anemici din cauza efectului celulelor mielomului asupra capacității măduvei osoase de a produce noi globule roșii.

Hipercalcemie: Un nivel mai mare decât cel normal al calciului din sânge. La pacienții cu mielom, de obicei, acesta rezultă din distrugerea osoasă cu eliberarea de calciu din os în fluxul sangvin. Această afecțiune poate provoca o serie de simptome, inclusiv pierderea apetitului, greață, sete, oboseală, slăbiciune musculară, agitație și confuzie. Consultați „**Calciu**.”

IgD, IgE: Două tipuri de mielom care apar mai puțin frecvent. Consultați „**IgG, IgA**.”

IgG, IgA: Două dintre cele mai comune tipuri de mielom. G și A se referă la tipul de proteină produs de celulele mielomice. Proteina mielomului, care este o imunoglobulină, constă din două lanțuri grele (de exemplu, de tip G) combinate cu două lanțuri ușoare, care sunt fie kappa, fie lambda. Prin urmare, cele mai comune două subtipuri ale mielomului au lanțuri grele identice (adică IgG kappa și IgG lambda). Termenii „greu” și „ușor” se referă la mărimea sau greutatea moleculară a proteinei, lanțurile grele fiind mai mari decât lanțurile ușoare.

IgM: De obicei, este asociată cu macroglobulinemia Waldenström. În cazuri rare, IgM poate fi un tip de mielom.

Imunoglobulină (Ig): O proteină produsă de celulele plasmei; o parte esențială a sistemului imunitar al organismului. Imunoglobulinele se atașează la substanțe străine (antigene) și ajută la distrugerea acestora. Clasele (numite și izotipuri) ale imunoglobulinelor sunt IgG, IgA, IgD, IgE și IgM. Termenul non-medical pentru imunoglobulină este „anticorp”.

Lactat dehidrogenază serică (LDH): O enzimă producătoare de energie care este prezentă în aproape toate țesuturile din organism. Nivelurile LDH din fluxul sangvin cresc ca răspuns la deteriorarea celulelor. LDH poate fi utilizat pentru monitorizarea activității mielomului.

Lanț ușor: O catenă ușoară de imunoglobulină reprezintă cea mai mică dintre cele două unități ale unui anticorp (imunoglobulină). Lanțurile ușoare sunt legate de legături chimice până la capetele lanțurilor grele, dar facem lanțuri ușoare suplimentare care intră în sânge. Acestea se numesc și „lanțuri ușoare libere”. Există două tipuri de lanțuri ușoare: kappa și lambda.

Lanț ușor liber: O porțiune a proteinei monoclonale cu greutate moleculară mică. Poate fi legat de un lanț greu sau poate fi nelegat sau liber. Lanțurile ușoare libere pot fi măsurate printr-un test sensibil numit testul Freelite®.

Leziune: O zonă de țesut anormal. O protuberanță sau un abces care poate fi cauzat de răni sau de boli, cum ar fi cancerul. În mielom, „leziune” se poate referi la un plasmacitom sau la o gaură în os.

Leziuni litice: Zona afectată a unui os care apare ca un punct întunecat pe radiografie atunci când cel puțin 30% din osul sănătos din orice zonă este consumat. Leziunile litice arată ca niște găuri în os și sunt dovada faptului că osul este slăbit.

Litic (liză): Dizolvarea sau distrugerea celulelor sau a țesuturilor.

Macroglobulinemie Waldenström (WM): Un tip rar de limfom indolent care afectează celulele plasmatică. Se produc cantități excesive de proteine IgM. Nu este un tip de mielom.

Malign: Canceros; Care poate să invadeze țesutul din apropiere și să se răspândească în alte părți ale corpului.

Măduvă osoasă: Țesut moale, spongios din centrul oaselor, care produce globule albe, globule roșii și trombocite. Acesta este țesutul în care se acumulează celulele plasmatică anormale care determină mielomul.

Microglobulină Beta-2 (numită și microglobulină β_2 , β_2M , sau β_2M): O cantitate mică de proteine este găsită în sânge. La pacienții cu mielom activ apar niveluri ridicate. Nivelurile scăzute sau normale apar la pacienții cu mielom în stadiu incipient și/sau boli inactive. Aproximativ 10% dintre pacienți au mielom care nu produce β_2M . În momentul recidivei, β_2M poate crește înainte de a exista o schimbare a nivelului proteinei mielomice. Factorii precum infecția virală pot produce, uneori, niveluri ridicate de β_2M seric.

Mielom asimptomatic: Mielom care nu prezintă semne sau simptome de boală; mielom în stadiu incipient. Consultați „**Mielom multiplu cu evoluție lentă (SMM)**.”

Mielom Bence-Jones: Mielomul caracterizat prin prezența proteinei Bence-Jones, o proteină anormală din urină formată din lanțuri ușoare libere kappa sau lambda.

Mielom multiplu cu evoluție lentă (SMM) SMM este un nivel mai ridicat al bolii decât MGUS, dar nu

este încă mielom activ cu caracteristici CRAB care să indice leziuni la nivelul organelor. Pacienții cu SMM cu risc standard nu necesită tratament, dar trebuie monitorizați la intervale regulate de către un medic hematolog-oncolog. Pacienții cu SMM cu risc ridicat pot opta să participe la un program studiu clinic.

Mielom non-secretor: Aproximativ 1% dintre pacienții cu mielom nu au proteină M detectabilă în sânge (ser) și urină. Unii dintre acești pacienți pot fi monitorizați cu succes folosind testele de lanț ușor fără ser; altele pot fi monitorizate prin biopsia măduvei osoase și prin scanare PET/CT. Pacienții cu mielom nonsecretor sunt tratați în același mod ca și cei cu boală care secretă proteina M.

Monoclonal: O clonă sau un duplicat al unei singure celule. Mielomul se dezvoltă dintr-o singură celulă plasmatică malignă (monoclonală). Tipul de proteină mielomatoasă produsă este, de asemenea, monoclonal; cu o singură formă, mai degrabă decât mai multe forme (policlonale). Aspectul practic important al unei proteine monoclonale este acela că apare ca un vârf ascuțit (vârf M) în testul de electroforeză serică.

Neuropatie periferică (PN): Amorțeală, furnicături și/sau durere la nivelul mâinilor, a labelor picioarelor, a picioarelor și/sau a brațelor.

Osteoblast: O celulă osoasă asociată cu producerea de țesut osos. Osteoblastele produc osteoid, care devine mineralizat cu calciu pentru a forma un nou os dur.

Osteoclast: O celulă găsită în os și măduvă osoasă la intersecția dintre măduva osoasă și os. Acesta este responsabil pentru descompunerea sau remodelarea vechilor țesuturi osoase. În mielom, osteoclastele sunt stimulate în timp ce activitatea osteoblastică este blocată. Combinația de resorbție osoasă accelerată și formarea de blocuri osoase noi determină leziuni litice.

Plasmacitom extramedular: O tumoră formată din celule plasmatică monoclonale care se găsește în țesutul moale în afara măduvei osoase și separată de os.

Plasmocitom: Consultați „**Plasmacitom extramedular**” și „**Plasmocitom solitar osos (SPB)**.”

Plasmocitom osos solitar (SPB): O masă discretă, individuală de celulele plasmatiche monoclonale dintr-un os. Diagnosticul SPB necesită o leziune osoasă solitară, a cărei biopsie arată infiltrarea celulelor plasmatiche; rezultate imagistice negative pentru alte leziuni osoase; absența celulelor plasmatiche clonale într-o probă aleatorie de măduvă osoasă; și nicio evidență a anemiei, a hipercalcemiei sau a implicării renale care să sugereze mielom sistemic.

Proteină Bence-Jones: O proteină monoclonală mielomatoasă. Proteina este compusă fie din lanțuri libere ușoare kappa, fie din lanțuri libere ușoare lambda. Datorită dimensiunilor mici, lanțurile ușoare Bence-Jones trec liber în urină. Cantitatea de proteină Bence-Jones din urină este exprimată în grame la 24 de ore. În mod normal, o cantitate foarte mică de proteine (<0,1 g/24 h) poate fi prezentă în urină, aceasta fiind mai degrabă albumină decât proteina Bence-Jones. Prezența oricărei proteine Bence-Jones în urină este anormală.

Proteină C reactivă (CRP): O proteină sintetizată în ficat, ale cărei niveluri cresc atunci când există o inflamație în corp.

Proteină monoclonală (proteină M): O proteină anormală produsă de celulele mielomului care se acumulează și afectează oasele și măduva osoasă. Un nivel ridicat de proteină M indică faptul că celulele mielomice sunt prezente în număr mare.

Rata de supraviețuire globală (OS): Pentru un grup de indivizi care suferă de cancer, acest termen denotă șansele de a rămâne în viață. Acesta denotă numărul mediu de persoane din grup care sunt susceptibile de a fi în viață după o anumită durată. La nivel de bază, OS este reprezentativ pentru ratele de vindecare. OS este adesea folosită ca măsură a eficacității tratamentului în studiile clinice.

Sistem imunitar: Grupul complex de organe și celule care produce anticorpi, răspunsuri celulare pentru apărarea organismului împotriva substanțelor străine, cum ar fi bacteriile, virușii, toxinele și cancerule.

Studiu clinic: Un studiu de cercetare privind un nou tratament care implică pacienți. Fiecare studiu este conceput pentru a găsi modalități mai bune de prevenire, detectare, diagnosticare sau tratare a cancerului și de a răspunde la întrebările științifice.

- **Grupul de control** – Brațul unui studiu clinic randomizat care primește tratamentul standard sau placebo (fără tratament).
- **Grupul experimental** – Brațul unui studiu randomizat care primește noul tratament.
- **Studiu clinic randomizat** – Un studiu de cercetare în care subiecții sunt repartizați aleatoriu pentru a primi sau nu un anumit tratament.
- **Braț** – Unul dintre grupurile de tratament ale unui studiu randomizat. Majoritatea studiilor randomizate au două, dar unele au mai multe.
- **Obiectiv clinic** – Obiectivul studiului; ceea ce un studiu clinic încearcă să măsoare sau să afle. Obiectivele clinice includ măsurători ale toxicității, ale ratei de răspuns și ale supraviețuirii.
- **Dublu orb** – Aspectul unui studiu randomizat în care nici participantul, nici investigatorul nu cunosc brațul procesului la care pacientul este desemnat. Scopul acestuia este eliminarea oricărei prejudecăți în raportarea rezultatelor.
- **Studiu de fază I** – Un studiu conceput pentru a determina doza maximă tolerată (MTD) a unui medicament nou sau a unei noi combinații de medicamente. De obicei, aceasta este prima testare umană a unui nou tratament, deși este posibil ca elementele individuale să fi fost deja testate în studiile de fază I ale terapiilor combinate. Pacienții din studiile de fază I au în general cancer avansat, care este refractar la toate tratamentele standard. Într-un studiu de fază I tipic, tratamentul se administrează la grupuri succesive („cohortă”) compuse din 3 și până la 6 pacienți. Toți pacienții dintr-o cohortă obțin aceeași doză. În mod normal, prima cohortă primește o doză foarte mică, iar doza este crescută cu fiecare cohortă ulterioară, până când un număr determinat de pacienți prezintă o doză-limită toxică (DLT). Nivelul dozei utilizate pentru cohorta anterioară este considerat MTD. Această doză este apoi utilizată într-un studiu de fază II.
- **Studiu de fază II** – Un studiu conceput pentru a determina rata de răspuns a unei noi terapii care a fost deja testată în studiile de fază I. În mod tipic, sunt tratați între 14 și până la 50 de pacienți cu un singur tip de cancer pentru a vedea câți

pacienți au un răspuns. De obicei, este necesar ca pacienții să prezinte cancer avansat, refractar la orice tratament standard și, în plus, o boală măsurabilă. Dacă rezultatele unui studiu de fază II sunt suficient de promițătoare, tratamentul poate fi apoi testat într-un studiu de fază III. Dacă rezultatele sunt, în mod evident, mult mai bune decât tratamentul standard, atunci este posibil să nu fie necesară efectuarea unui studiu de fază III, iar tratamentul poate deveni standard bazat pe rezultatele studiului de fază II.

- **Studiu de fază III** – Un studiu conceput pentru a compara două sau mai multe tratamente pentru un anumit tip și stadiu de cancer. Obiectivul clinic al unui studiu de fază III este de obicei supraviețuirea sau supraviețuirea fără boală. Studiile de fază III sunt, de obicei, randomizate, astfel încât pacienții nu își aleg tratamentul pe care îl primesc. Un studiu tipic de fază III are între 50 și până la mii de pacienți. Anumite studii din faza III compară un nou tratament care a avut rezultate bune în studiile de fază II cu un tratament standard mai vechi, bine cunoscut. Alte studii din faza III compară tratamente care sunt deja în uz comun. Unele tratamente din studiile de fază III pot fi disponibile în afara contextului studiului clinic.
- **Studiu de fază IV** – Chiar și după ce un medicament a fost aprobat de către Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) pentru a fi utilizat cu o anumită indicație, s-ar putea să fie necesare studii suplimentare. Studiile clinice de fază IV pot fi solicitate de autoritățile de reglementare sau pot fi întreprinse de compania care sponsorizează din mai multe motive. De exemplu, supravegherea pentru asigurarea siguranței este concepută pentru a detecta orice reacții adverse rare sau pe termen lung asupra unei populații mai mari de pacienți și pe o perioadă mai lungă de timp decât era posibil în timpul studiilor clinice de fază I–III.

Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS):

Supraviețuirea îmbunătățită a unui pacient care poate fi direct atribuită tratamentului administrat pentru mielom. Perioada de timp în care pacientul supraviețuiește, iar mielomul nu reapare sau nu recidivează. Consultați „**Boală progresivă**.”

Terapia de inducție: Tratamentul inițial utilizat într-un efort de a obține remisiune la un pacient diagnosticat recent cu mielom. Este cunoscută, uneori, sub numele de terapie de „primă linie”.

Transplant (transplantare): Există mai multe tipuri de transplanturi diferite.

- **Transplant periferic de celule stem din sângele periferic (PBSC)** – Medicii recoltează celulele stem sănătoase din sistemul circulator (nu din măduva osoasă) și le depozitează înainte ca pacientul să primească doze mari de chimioterapie pentru a distruge celulele canceroase. Celulele stem sunt apoi reintroduse în corpul pacientului, unde pot produce celule sanguine care să înlocuiască celulele distruse de tratament. Utilizarea PBSC pentru transplant autolog permite colectarea mai ușoară și mai sigură a celulelor stem și recuperarea mai rapidă după transplant decât transplantul de măduvă osoasă.
- **Transplant autolog** – O procedură în care celulele stem sunt îndepărtate din sângele pacientului și apoi sunt reintroduse în corpul pacientului după un tratament intensiv.
- **Transplant de măduvă osoasă** – Acest termen se referă la procesul de colectare a celulelor stem din măduva osoasă și infuzarea acestora într-un pacient. Acest termen este utilizat mai rar astăzi în cazurile de mielom, deoarece celulele stem sunt acum colectate din sângele periferic sau circulant.
- **Transplant alogen (alogrefă)** – Infuzia de măduvă osoasă sau de celule stem de la un individ (donator) la altul (recipient). Un pacient primește măduvă osoasă sau celule stem de la un donator compatibil, dar care nu este identic din punct de vedere genetic. Se va efectua o analiză de sânge HLA pentru a determina dacă donatorul potențial este compatibil cu pacientul. Donatorul poate fi membru al familiei sau poate fi obținut prin intermediul unui registru al donatorilor, cum ar fi Programul Național al Donatorilor de Măduvă (NMDP). Rareori, celulele donatoare pot fi obținute de la o bancă de sânge din cordonul ombilical.
- **Transplant alogenic cu condiționare de intensitate redusă (RIC)** – O tehnică mai nouă și mai sigură decât un transplant alogenic, în cazul mielomului. RIC este un transplant de „mini-allo” cu intensitate redusă, efectuat în termen de 180 de zile de la un transplant autolog standard.

- **Transplant tandem** – Un termen utilizat pentru a indica două transplanturi. Acestea pot fi două transplanturi autologe sau un transplant autolog urmat de un transplant alogen (donator). Transplanturile tandem sunt planificate, de obicei, cu intervale de 3 până la 6 luni între transplanturi. Transplantul tandem a devenit mai puțin comun în era noilor terapii eficiente.
- **Transplant de la un donator neînrudit compatibil (MUD)** – Se referă la o procedură de transplant de celule stem în care pacientul și celulele stem sunt compatibile genetic, fără ca donatorul să fie un membru al familiei. Această procedură nu este recomandată pacienților cu mielom deoarece are o rată de mortalitate inacceptabil de mare.
- **Transplant singenic** – Infuzia de măduvă osoasă sau de celule stem de la gemeni identici.
- **Transplant cu sânge din cordonul ombilical** – Celulele stem obținute din cordonul ombilical al nou-născuților. Acestea sunt înghețate și depozitate în băncile de sânge din cordonul ombilical.

Note

Note

10 STEPS TO BETTER CARE®

UN INSTRUMENT UNIC PENTRU DIAGNOSTICARE ȘI INFORMAȚII PRIVIND TRATAMENTUL

Unul dintre cele mai descurajatoare aspecte în diagnosticarea mielomului multiplu este să înveți despre – și să înțelegi – o boală nefamiliară care este destul de complicată. De la diagnosticare până la supraviețuire pe termen lung, 10 Steps to Better Care® [**Cei 10 pași pentru o îngrijire mai bună*] vă vor ghida pe parcursul călătoriei mielomului:

- 1. Trebuie să știți cu ce aveți de-a face. Aflați diagnosticul corect.**
- 2. Testele de care aveți cu adevărat nevoie.**
- 3. Opțiunile de tratament incipient.**
- 4. Îngrijire paliativă și cum să o obțineți.**
- 5. Transplant: Aveți nevoie de un transplant?**
- 6. Evaluarea răspunsului: Tratamentul funcționează?**
- 7. Consolidare și/sau întreținere.**
- 8. Urmărirea mielomului: Monitorizare fără mister.**
- 9. Recidiva: Aveți nevoie de o schimbare a tratamentului?**
- 10. Noi studii: Cum să le găsiți.**

Vizitați pagina **10steps.myeloma.org** pentru a obține o mai bună înțelegere a bolii și a diagnosticului și pentru a înainta cu pașii pentru a afla cele mai bune teste, tratamente, îngrijire paliativă și studii clinice disponibile în prezent.

Ca întotdeauna, International Myeloma Foundation (IMF) vă îndeamnă să discutați temeinic toate problemele medicale cu medicul dumneavoastră. IMF vă stă la dispoziție cu toate instrumentele necesare pentru a înțelege și pentru a vă gestiona mai bine mielomul. Vizitați pagina web a IMF la adresa myeloma.org sau sunați la linia de informații, la numărul 800-452-2873 sau 818-487-7455 pentru a discuta cu specialiștii noștri calificați despre întrebările sau neclaritățile dumneavoastră. IMF vă este alături.

Aceasta broșura educatională este endorsată de
Organizația Myeloma Euronet România



www.myeloma.ro
0040 723 543 333
viorica@myeloma.ro



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 SUA

Telefon:

800-452-2873
(SUA și Canada)

818-487-7455
(mondial)

Fax: 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org
myeloma.org