

**Ghid de diagnostic
și tratament
în mielomul multiplu**

Comisia de Hematologie

Protocol de diagnostic, tratament și monitorizare
pentru mielomul multiplu

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie.....	5
II. Diagnostic și clasificare	6
III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc.....	9
IV. Tratament.....	11
V. Recomandări practice.....	44
VI. Referințe	49

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Mielomul multiplu este o boală malignă ce constă în proliferarea monoclonală a celulelor plasmocitare, cu o frecvență de 1% din totalul afecțiunilor maligne și 10% din cele hematologice. Clona plasmocitară produce o imunoglobulină monoclonală, evidențiată prin intermediul electroforezei proteinelor prin prezența componentului monoclonal (proteina M). Proteina M reprezintă un „marker tumoral” serologic util în diagnostic și monitorizare.

Prezentare clinică

- **boală osoasă** (90% pacienți): dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoliză (rar osteoscleroză), plasmocitoame
- **anemie** (70% pacienți): paloare, fatigabilitate
- **afectare renală (Cr > 2 mg/dl)** (20% pacienți la diagnostic):
 - afectare tubulară (nefropatie mielomatoasă cu depozite de cilindri formați în principal din lanțuri monoclonale ușoare precipitate – proteina Bence Jones)
 - factori favorizanți pentru insuficiența renală: hipercalcemie, deshidratare, hiperuricemie, utilizarea medicamentelor nefrotoxice sau a substanței de contrast în radiologie
 - factori predictori pentru recuperarea insuficienței renale: Cr ser. < 4 mg/dl, Ca-mia < 11,5 mg/dl, Proteinurie < 1 g/24 ore, rehidratare adecvată
- **hipercalcemie (≥ 11 mg/dl)** (10–15% pacienți): astenie fizică, oboseală, polidipsie, poliurie, litiază renală, constipație, anorexie, greață, vomă, confuzie, stupoare sau comă; lipsa recunoașterii acestei complicații poate duce la afectare renală cronică sau chiar deces
- **afectare neurologică** (10–20% pacienți): compresie medulară, compresia rădăcinii nervilor, neuropatia periferică, plasmocitomul intracranian și determinarea la nivelul leptomeningelui
- **infecții bacteriene recurente și persistente:**
 - MM la diagnostic: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae*
 - MM refractar/recădere/insuficiență renală: BGN sau *Staphylococcus aureus*
 - factori de risc: scăderea nivelului imunoglobulinelor serice (prin afectarea producției de anticorpi), boală activă, granulocitopenie indusă de chimioterapie, afectarea funcției renale și tratamentul cu glucocorticoizi (în special dozele mari de Dexametazonă)
- **hipervâscozitate:** sângerare (mai ales oro-nazal), purpură, scăderea acuității vizuale, retinopatie, simptome neurologice, dispnee, dispnee cu insuficiență cardiacă congestivă; de obicei, apare la valori ale proteinei monoclonale de IgM > 30 g/l, IgA > 40 g/l, IgG > 60 g/l; majoritatea pacienților devin simptomatici la o valoare de 6–7 cp (N < 1,8 cp)

II. Diagnostic și clasificare

Diagnostic

Investigații la diagnostic

- anamneză și examen clinic
- hemogramă cu frotiu de sânge periferic
- creatinină serică (clearance la creatinină), uree, ionogramă
- calcemie, albumină serică
- LDH, Beta 2-microglobulina
- vâscozitate serică (dacă CM > 4 g/dl sau există simptome de hipervâscozitate)
- electroforeza proteinelor serice și cuantificarea componentului monoclonal, imunofixare proteine serice
- dozarea imunoglobulinelor serice, dozarea lanțurilor ușoare libere serice
- proteinurie/24h, electroforeza proteinelor urinare, imunofixarea proteinelor urinare
- evaluarea leziunilor osteolitice: CT *all body low dose* (noul standard) / Rx schelet / RMN / PET-CT (nu este procedură standard)
- puncție medulară și puncție biopsie osoasă
- examen citogenetic / FISH [del 13, del 17p13, t (4;14), t (11;14), t (14;16), anomalii cr 1]
- imunofenotipare (puncție medulară) – în vederea stabilirii MRD
- RMN vertebral – în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresiune medulară
- biopsie tisulară (formațiuni tumorale) – diagnostic plasmocitom osos sau extramedular
- biopsie grăsime abdominală – în cazul suspiciunii asocierii amiloidozei tip lanț ușor

Criterii de diagnostic și diagnostic diferențial

Afecțiune	Definiție	Referință
Gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS)	Toate criteriile: • CM < 3 g/dl • Plasmocite medulare < 10% • Absența afectării de organ (criteriile CRAB ce pot fi atribuite proliferării plasmocitare)	1
Gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată tip lanțuri ușoare (Light chain MGUS)	Toate criteriile: • Raport K/L anormal (< 0,26 sau > 1,65) • Creșterea nivelului lanțului ușor implicat • Fără expresia imunoglobulinelor pe imunofixare • Plasmocite medulare < 10% • Absența afectării de organ (criteriile CRAB ce pot fi atribuite proliferării plasmocitare)	2
Mielom multiplu asimptomatic (Smoldering multiple myeloma)	Ambele criterii: • CM plasmă (IgG sau IgA) ≥ 3 g/dl sau CM urină ≥ 500 mg/24h și/sau Plasmocite medulare 10–60% • Absența criteriilor de mielom sau amiloidozei	1 NCCN 2016
Mielom multiplu (MM)	Plasmocite medulare ≥ 10% sau plasmocitom extramedular și cel puțin unul dintre următoarele criterii: • Prezența markerului tumoral: - ≥ 60% plasmocite medulare - raport FLC în ser ≥ 100 - > 1 leziune descrisă la RMN (dimensiune ≥ 5 mm) • Evidențierea afectării de organ ce poate fi atribuită proliferării plasmocitare: - hipercalcemie ≥ 11,5 mg/dl sau creșterea cu > 1 mg/dl peste limita superioară a normalului - insuficiență renală: Cr serică > 2 mg/dl sau ClCr < 40 ml/min (folosind formula MDRD/CKD-EPI) - anemie: scăderea Hb cu > 2 g/dl față de normal sau < 10 g/dl - leziuni osoase: ≥ 1 leziuni osteolitice evidențiate la CT, Rx sau PET-CT	3
Gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată tip IgM (IgM MGUS)	Toate criteriile: • IgM seric < 3 g/dl • Infiltrat medular limfoplasmocitar < 10% • Absența afectării de organ (anemie, simptome constituționale, hipervâscozitate, adenopatii sau hepato-splenomegalie ce pot fi atribuite unei boli limfoproliferative)	4

Macroglobulinemie Waldenström asimptomatică (Smoldering Waldenström Macroglobulinemia)	Toate criteriile: • Gamapatie monoclonală IgM (indiferent de valoarea CM) • $\geq 10\%$ infiltrat medular limfoplasmocitar (de obicei intra-trabecular) cu limfocite mici cu diferențiere plasmocitară sau plasmacitoidă și imunofenotip IgM+ , CD5+/- , CD10- , CD19+ , CD20+ , CD23+ , ce exclude alte boli limfoproliferative • Anemie, simptome constituționale, hipervâscozitate, adenopatii, hepatosplenomegalie ce pot fi atribuite unei boli limfoproliferative	4
Plasmocitom solitar	Toate criteriile: • Biopsie ce dovedește plasmocitomul solitar (osos sau tisular) • Măduvă osoasă fără plasmocite clonale • Rx schelet și IRM coloană și pelvis normale (cu excepția plasmocitomului solitar) • Absența afectării de organ (criteriile CRAB ce pot fi atribuite proliferării plasmocitare)	5
Sindrom POEMS (Mielomul osteosclerotic)	Toate criteriile: • Polineuropatie • Boală proliferativă de plasmocite monoclonale (aproape întotdeauna λ) • Unul dintre următoarele criterii majore: 1. leziuni osoase sclerotice 2. boala Castelman 3. nivel crescut al VEGF • Unul dintre următoarele criterii minore: 1. organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie sau adenopatie) 2. exces de volum extravascular (edem, revărsat pericardic, ascită) 3. endocrinopatie (SR, tiroidă, gonadală, parotidiană, pancreatică) 4. modificări cutanate (hiperpigmentare, hipertricoză, hemangiom glomeruloid, pletoră, acrocianoză, flushing, leuconichie) 5. papiledem 6. trombocitoză/policitemie	6
Leucemia cu plasmocite	• $> 20\%$ plasmocite în sângele periferic • > 2.000 plasmocite/μL	Wintrobe's Clinical Hematology, ed. 13
Mielomul multiplu IgD și IgE	• IgD: - CM foarte mic sau fără pe EF - mai frecvent afectare renală, asociere amiloidoză, proteinurie, afectare extramedulară, leziuni litice, mai des implicarea lanțului ușor λ • IgE: 40 cazuri în literatură	Wintrobe's Clinical Hematology, ed. 13

III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc

Stadializare

Stadiu	Criterii Durie-Salmon	Criterii ISS	Criterii R-ISS
I	Toate criteriile: • Hb > 10g/dl • Calcemie normală sau ≤ 12 mg/dl • Rx. schelet: structură osoasă normală sau plasmocitom solitar • CM scăzut: - IgG < 5 g/dl - IgA < 3 g/dl - proteina Bence Jones < 4 g/24h	Beta 2-microglobulina $\leq 3,5$ mg/l și albumina serică $\geq 3,5$ g/dl	ISS I + risc citogenetic standard + LDH normal
II	Fără criterii pentru Stadiul I sau III	Fără criterii pentru Stadiul I sau III*	Fără criterii pentru Stadiul I sau III
III	Unul sau mai multe dintre următoarele criterii: • Hb < 8,5 g/dl • Calcemie > 12 mg/dl • Osteolize avansate • CM crescut: - IgG > 7g/dl - IgA > 5g/dl - proteina Bence Jones > 12 g/24h	Beta 2-microglobulina $\geq 5,5$ mg/l	ISS III + risc citogenetic înalt sau LDH crescut
Subclasificare: A. Funcție renală normală (Cr serică < 2 mg/dl) B. Funcție renală anormală (Cr serică ≥ 2 mg/dl)		• Exista 2 posibilități pentru ISS II: 1. Beta 2-microglobulina < 3,5 mg/l, albumină < 3,5 g/dl 2. Beta 2-microglobulina 3,5–5,5, indiferent de valoarea albuminei	

Factori de risc generali

- Hb < 8,5 g/dl
- Creatinina serică ≥ 2 mg/dl
- Calcemie > 12 mg/dl
- Albumină < 3,5 g/dl
- Beta 2-microglobulina $\geq 5,5$ mg/l
- LDH crescut peste limita normală

Noua definiție IMS/IMWG pentru pacienții cu MM cu risc crescut

Criterii pentru HRMM (mielom multiplu cu risc crescut)

- del (17p) și/sau mutația TP53
- una dintre aceste translocatii – t (4;14) sau t (14;16) sau t (14;20) – coexistând cu + 1q și/sau del (1p32)
- deleție monoalelică del (1p32) împreună cu + 1q sau deleție bialelică del (1p32)
- nivel crescut de $\beta 2$ -microglobulină (> 5,5 mg/dL) cu creatinină normală (< 1,2 mg/dL)

Note

- CCF $\geq 20\%$, prin analize efectuate pe celule CD138-pozitive/purificate
- evaluat utilizând o metodă bazată pe secvențierea de nouă generație (NGS)
- + 1q = câștig (3 copii) sau amplificare (≥ 4 copii) a brațului lung al cromozomului 1

IV. Tratament

Monitorizare și criterii de inițiere terapie

Criterii de inițiere a terapiei specifice: prezența cel puțin a unui criteriu CRAB

CRAB:

- hipercalcemie $\geq 11,5$ mg/dl
- insuficiență renală: Cr serică > 2 mg/dl sau ClCr < 40 ml/min
- anemie: normocromă, normocitară; scăderea Hb cu > 2 g/dl față de normal sau < 10 g/dl
- leziuni osoase: osteolize, osteopenie severă sau fracturi patologice

SliM CRAB

- 60% sau mai mult plasmocite în măduva osoasă
- *light chain ratio* ≥ 100
- IRM cu > 1 leziune focală
- calciu crescut în sânge
- renal (insuficiență renală)
- anemie și trombocitopenie
- boală osoasă (leziuni osoase)

Alți biomarkeri specifici

- plasmocitoză medulară $\geq 60\%$
- raport K/L anormal:
 - ≥ 100 (kappa implicat)
 - $< 0,01$ (lambda implicat)
- > 1 leziune focală pe IRM (dimensiuni de ≥ 5 mm)

Markeri predictivi ai probabilității ridicate de progresie a MM

- infiltratul medular plasmocitar mare la diagnostic
- raportul FLC ≥ 100
- niveluri ridicate de plasmocite circulante
- $< 5\%$ plasmocite normale la imunofenotipare
- rata ridicată de proliferare a plasmocitelor după fază S în citometria de flux
- ≥ 3 leziuni focale la MRI
- deleția 17p detectată prin studii citogenetice
- creșterile semnificative ale nivelurilor serice ale proteinei M sau lanțurilor ușoare
- scădere inexplicabilă a clearance-ului creatininei cu $\geq 25\%$, precum și creșterea proteinei M urinare

Tratament

Plasmocitom solitar

- radioterapie
- chirurgie
- urmărire (3–6 luni):
 - creatinină serică, uree, albumină, Ca-mia, B2M, LDH
 - proteinurie/24h
 - EFPP, dozare Ig și lanțuri ușoare
 - aspirat MO (suspiciune de apariție a unui infiltrat medular cu plasmocite în condițiile în care apar modificări pe hemogramă: anemie, trombocitopenie)
 - Rx schelet – la apariția durerilor osoase sau anual
 - RMN/CT – în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresiune medulară

Mielom multiplu asimptomatic (*smoldering*)

Standard, NU se tratează în prezent (se tratează doar în cadrul trialurilor clinice MM *smoldering* cu risc citogenetic crescut).

- urmărire (3–6 luni):
 - EFPP, cuantificare CM, dozare Ig și lanțuri ușoare libere
 - hemogramă cu formulă leucocitară
 - creatinină serică, uree, albumină, Ca-mia, B2M, LDH
 - Rx schelet – la apariția durerilor osoase sau anual
 - aspirat MO (suspiciune de apariție a unui infiltrat medular cu plasmocite în condițiile în care apar modificări pe hemogramă: anemie, trombocitopenie)
 - RMN/CT – în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresiune medulară
- progresia la MM simptomatic → tratament

Mielom multiplu simptomatic – tratamentul complicațiilor MM

Tratamentul hipercalcemiei

- Hipercalcemie ușoară (10,5–11,5 mg/dl): se poate rezolva cu rehidratare orală/pev.
- Hipercalcemie moderată-severă (> 11,5 mg/dl): rehidratare cu soluție salină, diuretice, alcalinizare, dexametazonă (se încearcă creșterea excreției renale).
- Hipercalcemie severă: se recomandă folosirea unui bifosfonați. Dacă valoarea rămâne crescută după 72h, se va administra o a doua doză.
- Dacă pacientul prezintă insuficiență renală acută și hipercalcemie la diagnostic: se recomandă tratamentul conservator al hipercalcemiei fără folosirea bifosfonaților.

Terapia cu bifosfonați (Pamidronat sau Acid zoledronic)

Este recomandată la toți pacienții cu MM simptomatic, indiferent dacă leziunile osoase sunt evidente sau nu.

În tratamentul cu bifosfonați se recomandă suplimentarea cu calciu p.o. și vitamina D după administrarea acestora.

Doza standard:

- Pamidronat 90 mg iv în pev de 2 ore
- Acid zoledronic 4 mg iv în pev de 20 min.

Ajustarea dozelor de bifosfonați în cazul BRC asociată pacienților cu MM

EGFR	Pamidronat	Zoledronat
30/35–60 ml/min.	30–90 mg în 4 h	3 mg în 20 min.
< 30 ml/min.	Nerecomandat	Nerecomandat

Recomandări de utilizare a bifosfonaților*:

- întreruperea terapiei cu bifosfonați după 1 sau 2 ani de tratament la pacienții respondenți
- reluarea tratamentului la pacienții cu afecțiune activă pe durata chimioterapiei
- interzicerea tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu gamapatii monoclonale asimptomatice (mielom multiplu asimptomatic, gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată)
- consult stomatologic înainte de utilizare și evaluarea dentară și urmărirea la pacienții supuși terapiei cu bifosfonați
- în cazul extracțiilor dentare se va întrerupe administrarea de bifosfonați 3 luni înainte și după extracția dentară

O complicație asociată terapiei cu bifosfonați o reprezintă osteonecroza aseptică de mandibulă (ONJ) (10% dintre pacienți). Întreruperea sau continuarea terapiei cu bifosfonați la pacienții cu mielom care dezvoltă ONJ rămâne o problemă majoră. Nu sunt disponibile date prospective randomizate pentru determinarea duratei sau frecvenței tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu mielom și ONJ. În plus, bifosfonații au un timp de înjumătățire extrem de lung în oase, care s-a estimat că depășește 10 ani, așa încât sistarea administrării de bifosfonați poate avea sau nu efect asupra ONJ.

Tratamentul cu Denosumab

Denosumab este un anticorp monoclonal uman (IgG2) care are ca țintă și se leagă cu mare afinitate și specificitate de RANKL, prevenind activarea receptorului său, RANK, pe suprafața precursorilor osteoclaștilor și pe suprafața osteoclaștilor. Prevenirea interacțiunii RANKL/RANK inhibă formarea, funcția și supraviețuirea osteoclaștilor, reducând astfel resorbția osoasă atât la nivelul osului cortical, cât și al celui trabecular.

Este recomandată înjumătățirea dozei (60 mg) la prima administrare la pacienții cu insuficiență renală; dacă pacientul nu prezintă hipocalcemie severă secundară, atunci se poate crește doza la 120 mg; dacă prezintă hipocalcemie severă secundară, se va menține doza de 60 mg la pacienții cu boală renală cronică. Se menține riscul crescut de apariție a osteonecrozei de ram mandibular (mai crescut la pacienții care primesc concomitent și tratament cu steroizi).

Tratamentul cu Denosumab se face permanent 120 mg sc la 4 săptămâni și cu profilaxia hipocalcemiei.

Boala osoasă din mielomul multiplu

Boala osoasă apare cu o incidență de 90% la pacientul cu mielom multiplu. Apariția bolii osoase difuze sau focale poate duce la durere, fracturi patologice, compresie a măduvei osoase și hipercalcemie.

Leziunile scheletale afectează mobilitatea, independența zilnică a pacientului și scad calitatea vieții, precum și cresc costul tratamentului.

Fracturile pe os patologic

Fracturile de la nivelul oaselor lungi necesită stabilizare și ulterior radioterapie. Radioterapia este utilă în controlul durerii și inițiază și vindecarea la nivelul fracturii. Atunci când leziunile litice sunt mari și pot cauza instabilitate scheletală, este necesară reevaluare ortopedică, iar în cazuri selectate se poate interveni chirurgical. Se poate opta pentru vertebroplastii sau chifoplastii în cazul durerii asociate cu fracturi vertebrale.

Vertebroplastia și chifoplastia

Vertebroplastia percutană este o tehnică ce presupune injectarea fluoroscopică percutană de polimetilmetacrilat (o componentă a cimentului osos) în corpii vertebrali pentru stabilizarea sau atenuarea durerii. Corpul vertebral afectat este injectat bilateral sau unilateral, tehnica oferind ameliorare imediată la un număr semnificativ de pacienți.

Chifoplastia este o tehnică din vertebroplastie ce presupune plasarea de plasturi osoși gonflabili în corpul vertebral. Această tehnică încearcă să readucă corpul vertebral la înălțimea sa inițială și oferă un compartiment în care poate fi injectat cimentul osos.

Ambele tehnici duc la atenuarea durerii osoase induse de mielom și îmbunătățirea activității funcționale la pacienții cu fracturi cu compresie vertebrală secundară afectării osoase. Capacitatea de reușită a intervenției chirurgicale depinde de amploarea afectării osoase și este invers proporțională cu timpul scurs de la apariția fracturii pe os patologic.

Radioterapia

Radioterapia este utilă în tratarea leziunilor osoase din mielomul multiplu. Aproximativ 70% din pacienții cu mielom pot efectua radioterapie pe durata evoluției bolii. Durerea osoasă este tratată de regulă cu 30 Gy pentru atenuarea durerii. Se evită radioterapia în doze mai mari înainte de autotransplantul medular pentru a nu compromite continuarea chimioterapiei sau a împiedica recoltarea de celule stem pentru autotransplantul ulterior.

Compresia medulară

Compresia medulară datorată unei localizări focale extramedulare apare la 5% dintre pacienții cu mielom multiplu de-a lungul evoluției bolii lor. Aspectul clinic depinde de natura compresiei medulare: leziune osoasă / leziune de țesut moale, localizare, extinderea bolii și rata de progresie a leziunii medulare compresive, dar în mod obișnuit se asociază cu pierderea sensibilității, parestezii, pareză la nivelul membrilor, dificultate la mers și tulburare sfincteriană.

Aceasta este o urgență medicală ce necesită diagnostic și tratament:

- Este urgență inițierea tratamentului cu Dexametazonă 40 mg/zi, 4 zile.
- Efectuarea în urgență a examenului RMN sau CT (când există contraindicație pentru RMN).
- Este obligatoriu consultul neurochirurgical; intervenția chirurgicală se face pentru decompresie și este consolidată de radioterapie.
- Pentru determinările de țesut moale se recomandă de primă intenție radioterapia, care trebuie începută în 24h de la diagnostic.

Tratamentul insuficienței renale

- Hidratare > 2 litri de soluție salină și ser glucozat 10% , alcalinizare, diuretice zilnic.

- Tratamentul factorilor precipitanți: hipercalcemie, sepsis, hiperuricemie, întreruperea medicației nefrotoxice (în special AINS).
- Un studiu recent a arătat că boala renală este reversibilă la circa 70% din pacienții proaspăt diagnosticați cu mielom și tratați cu regimuri ce conțin Dexametazonă în doză mare.
- Monitorizarea nivelului lanțurilor ușoare libere.
- Pacienții cu insuficiență renală necesită reducerea dozei de bifosfonați.

La **pacienții cu disfuncție renală** rata de răspuns la chimioterapia convențională este mai scăzută decât la cei cu funcție renală normală (40% față de 60%):

- Se recomandă evitarea regimurilor care conțin Melfalan, din cauza necesității ajustării dozei de Melfalan pentru evitarea mielosupresiei excesive, ducând astfel, în general, la un tratament suboptimal. În plus, răspunsul la Melfalan este tardiv.
- Tratamentul convențional preferat la debut: pulsuri intermitente cu Ciclofosamidă/Dexametazonă și Bortezomib.
- HDT/ASCT cu MEL-140: fezabil la pacienții sub 60 ani cu status de performanță bun și boală chimiosensibilă.
- Plasmafereză: nu este utilă pacienților cu mielom multiplu și BRC în stadiu avansat.
- Hemodializă: măsură paliativă valoroasă.

Tratamentul hipervâscozității

- *Plasma exchange* și chimioterapie.

Tratamentul insuficienței medulare

- **Neutropenia severă:** apare la diagnostic la pacienții cu infiltrare plasmocitară masivă la nivel medular. La acești pacienți granulocitopenia se reduce de regulă atunci când boala răspunde la chimioterapie și reapare la recădere. Această neutropenie se corectează cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF).
- **Anemia:** apare fie la diagnostic prin infiltrare medulară cu celule mielomatoase, fie pe parcursul tratamentului secundar chimioterapiei. Dacă nivelul Hb < 8 g/dl, se recomandă administrarea de MER; dacă nivelul Hb < 10 g/dl, se vor administra EPO.

Recomandări de terapie cu EPO la pacienții cu cancer

- Nivel Hb < 10 g/dl
- Limitat în anumite circumstanțe clinice dacă Hb este cuprinsă între 10 g/dL și 12 g/dL.
- Întreruperea terapiei dacă nu apare niciun răspuns în 8 săptămâni (Hb ↑: 1–2 g/dL).
- Selectarea dozei pentru menținerea Hb până la 12 g/dL.
- Dacă Hb > 12 g/dL, se reduce doza cu 50%.
- Dacă Hb > 14 g/dL, se întrerupe EPO și se reia cu doză redusă dacă scade sub 12 g/dL.
- Nivelul feritinei

Tratamentul și profilaxia infecției

Episoadele infecțioase la pacienții cu MM ar trebui gestionate drept complicații potențial grave, necesitând începerea imediată a terapiei. Dacă apare suspiciunea unei infecții bacteriene, se recomandă începerea de urgență a antibioterapiei, de preferabil împotriva bacteriilor încapsulate. Se recomandă efectuarea screeningului bacteriologic la fiecare episod infecțios și administrarea antibioticelor specific florei locale și conform antibiogramelor.

Dat fiind riscul de apariție a rezistenței la peniciline, nu se recomandă folosirea acestora la pacienții cu infecții pneumococice recurente. La pacienții selectați a fi cu risc ridicat, înainte de obținerea unui răspuns la chimioterapie, poate fi luată în considerare profilaxia antibiotică cu macrolide noi (Telitromicină) sau noile fluorochinolone (Levofloxacină).

Vaccinările în mielomul multiplu: recomandări și considerații clinice

Pacienții cu mielom multiplu prezintă imunodeficiență secundară, ceea ce îi expune unui risc crescut de infecții severe. În acest context, vaccinarea reprezintă o strategie esențială pentru prevenirea complicațiilor infecțioase, însă răspunsul imun post-vaccinare poate fi redus comparativ cu cel al indivizilor imunocompetenți, din cauza imunodeficienței asociate bolii și tratamentelor imunosupresoare.

Momentul optim pentru vaccinare

Pentru maximizarea eficacității imunizării, momentul administrării vaccinurilor trebuie atent planificat:

- Înainte de inițierea tratamentului, cu cel puțin 2–4 săptămâni înainte de chimioterapie sau transplant de celule stem.
- După transplantul autolog, vaccinarea se poate relua începând cu 3 luni post-transplant.
- În timpul tratamentului activ sunt permise doar vaccinurile inactivate, deși eficacitatea acestora poate fi diminuată.

Vaccinările recomandate (obligatorii) la pacienții cu mielom multiplu

- Vaccin antigripal (administrare anuală, în fiecare toamnă)
 - esențial pentru prevenirea formelor severe de gripă
 - se recomandă versiunea inactivată, tetravalentă (nu spray nazal cu virus viu atenuat)
- Vaccin antipneumococic (repetat la fiecare 5 ani)
 - protejează împotriva pneumoniei și infecțiilor invazive cauzate de *Streptococcus pneumoniae*
- Vaccin anti-COVID-19
 - indicat pentru reducerea riscului de forme severe ale infecției
- Vaccin anti-*Haemophilus influenzae* tip B
 - protecție împotriva pneumoniei și meningitei cauzate de *Haemophilus influenzae*
- Vaccin antimeningococic (tulpinile A și B)
 - oferă protecție împotriva infecțiilor meningococice severe
- Vaccin anti-hepatită B
 - indicat în următoarele cazuri:
 - dacă pacientul nu este imunizat anterior
 - dacă valoarea AcHBs < 10 UI/L

Vaccinările recomandate (opționale) la pacienții cu mielom multiplu

- Vaccin anti-Zoster
 - se recomandă exclusiv vaccinul Shingrix (inactivat)
- Vaccin anti-TD/Tdap (Tetanos-Difterie-Tuse convulsivă)
 - administrat în cazul în care rapelul nu a fost efectuat în ultimii 10 ani

Vaccinuri contraindicate la pacienții cu mielom multiplu

Vaccinurile cu virus viu sunt contraindicate din cauza riscului de infecții severe:

- Vaccin ROR (Rujeolă-Oreion-Rubeolă)

- Vaccin anti-varicelă
- Vaccin gripal intranasal (FluMist)
- Vaccin anti-febra galbenă
- Vaccin Zostavax (variantea cu virus viu a vaccinului anti-Zoster)

Evaluarea markerilor virali înaintea administrării tratamentelor imunosupresoare

Înainte de inițierea tratamentului cu anticorpi monoclonali, anticorpi bispecfici sau imunomodulatori este necesară testarea markerilor virali:

- HIV
- Hepatita virală C (Ac anti-VHC)
- Hepatita virală B (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc)

Dacă pacientul prezintă Ag HBs sau Ac anti-HBc pozitiv, se recomandă testarea ADN VHB.

Pentru pacienții cu Ac anti-HBc pozitiv sau dacă AcHBs < 10 UI/l, este necesară profilaxia antivirală permanentă cu Entecavir 0,5 mg/zi, administrată:

- pe întreaga durată a tratamentului.
- continuată 6 luni după ultima doză de medicație imunosupresoare.
- monitorizarea ADN VHB la fiecare 6 luni.

Tratamentul specific MM

Eligibilitate pentru autotransplant	
DA	NU
Inducție	• DaraRd • DaraVMP • VRD • VMP • Rd
• DVTD • DVRD* • DCyBorD* • VRD	
Consolidare	
• Melfalan 200 mg/m², urmat de ASCT	
Întreținere	
• Lenalidomidă – <i>standard risk</i> • Lenalidomidă și Bortezomib* – <i>high risk</i> • Lenalidomidă și Carfilzomib* – <i>high risk</i> • Lenalidomidă și Daratumumab* – <i>high risk</i>	

Figura 1. Tratamentul de primă intenție al pacienților cu mielom multiplu simptomatic

Legendă

ASCT = autotransplant de celule stem

DaraRd = Daratumumab, Lenalidomidă, Dexametazonă

DaraVMP = Daratumumab, Bortezomib, Melfalan, Prednison

DaraVRd = Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomidă, Dexametazonă

DaraVTD = Daratumumab, Bortezomib, Thalidomidă, Dexametazonă

Rd = Lenalidomidă, Low-Dose Dexametazonă

VRD = Lenalidomidă, Bortezomib, Dexametazonă

VCD = Bortezomib, Ciclofosfamidă, Dexametazonă

VMP = Bortezomib, Melfalan, Prednison

VTD = Bortezomib, Thalidomidă, Dexametazonă

* Aprobat de către ghidurile internaționale NCCN și ESMO 2025, dar nerambursat în România.

A. Tratamentul inițial al pacienților eligibili pentru transplant (recomandări ghid ESMO 2021/NCCN 2025)

La pacienții nou diagnosticați cu MM care sunt considerați eligibili pentru ASCT (pacienți < 65–70 ani, fără comorbidități importante asociate) este important să se evite terapia prelungită pe bază de melfalan, deoarece poate interfera cu mobilizarea adecvată a celulelor stem, indiferent dacă se intenționează transplant timpuriu sau întârziat. Astfel, determinarea eligibilității la SCT influențează decizia de a se aplica sau nu terapia pe bază de melfalan.

Pacienții stabiliți drept candidați la ASCT sunt de regulă tratați cu 4–6 cicluri de terapie de inducție fără melfalan, urmată de recoltarea de celule stem. Recoltarea de celule stem se realizează destul de repede de la inițierea terapiei, atât la pacienții care urmăresc din start varianta ASCT, cât și la aceia care doresc rezervarea ASCT drept opțiune întârziată în boala refractară/recăzută.

În urma unor trialuri clinice de tip prospectiv, s-a demonstrat că VCD și PAD au eficacitate similară, VCD având toxicitate mai mică. Totodată, s-a observat superioritatea VTD comparativ cu VCD în ceea ce privește obținerea răspunsului de tip VGPR, dar este însoțit mai frecvent de neuropatie periferică. Inducția cu DVTd sau DVRd are rezultate mai bune decât VCD, VTD sau PAD, DVTd prezentând toxicități mai mici față de DVRd, în special în ceea ce privește neurotoxicitatea.

Majoritatea pacienților ating răspunsul maximal la tratamentul de inducție după 4–6 cicluri de tratament. Deși răspunsul complet înainte de autotransplant reprezintă un factor de prognostic bun, nu există dovezi care să susțină prelungirea tratamentului de inducție pentru a obține răspunsul complet. Este recomandat să tratezi până la obținerea a cel puțin unui răspuns parțial, care apare de obicei după 4–6 cicluri de tratament.

Pentru ASCT se preferă recolta de grefon din sângele periferic, nu din măduva osoasă, iar regimul de condiționare standard se face cu Melfalan 200 mg/m² iv. Pentru pacienții cu boală renală cronică sau aflați în program de hemodializă se va administra Melfalan 140 mg/m² iv.

1. Pentru al doilea transplant programat/tandem (efectuarea celui de-al doilea transplant între 3 și 6 luni după primul autotransplant) (EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, A. Dimopoulos *et al.*, 2021)

- pacienții cu risc citogenetic crescut
- leucemie cu plasmocite
- MM + plasmocitoame extramedulare
- MM cu LDH x 2 normal

2. Pentru al doilea transplant la recădere (Uptodate 2023, The NCCN Multiple Myeloma Panel)

- pacienții sub 60 ani

• pacienții care au tolerat bine transplantul inițial și au prezentat o remisiune susținută după primul HCT (**cel puțin 3 ani de supraviețuire fără progresie [PFS] după HCT cu întreținere sau cel puțin 2 ani de PFS după HCT fără întreținere**) – **se vor remobiliza și recolta la recădere**. Având în vedere că beneficiul PFS în urma celui de-al doilea HCT este de obicei mai scurt decât cel observat cu primul HCT, o strategie fără transplant este o alternativă rezonabilă. În condițiile în care se indică al doilea transplant, după minimum 36 de luni de PFS, dacă nu există deja celule crioprezervate, se vor recolta din nou celule stem hematopoietice.

Beneficiul ASCT în tandem s-a observat la pacienții care nu au obținut CR sau VGPR după primul autotransplant, cât și la aceia cu factori de prognostic citogenetic nefavorabili. În urma ASCT în tandem crește atât perioada de supraviețuire fără progresia bolii, cât și supraviețuirea globală.

Întreținerea cu Lenalidomidă este standard de tratament pentru toți pacienții care au efectuat auto-transplant. [1, A] De asemenea, Bortezomibul, Carfilzomibul sau Daratumumabul pot fi folosite pentru pacienții *high risk* în combinație cu Lenalidomidă*.

Tratamentul de întreținere cu Lenalidomidă

- Pacienți *standard risk*: permanent pentru 3 ani. Se poate întrerupe dacă MRD este negativă (cu 3 probe recoltate consecutiv la interval de 6 luni). Dacă MRD este pozitivă, se continuă întreținerea cu Lenalidomidă până la progresie sau acumularea toxicităților.
- Pacienți *high risk*: dublă întreținere permanent până la progresie sau acumularea toxicităților chiar dacă MRD este negativă. Dacă pacientul dezvoltă toxicități doar la unul dintre medicamentele din întreținere, se poate continua tratamentul cu un singur medicament.

Allotransplantul de celule stem nu reprezintă o opțiune de primă intenție și nu trebuie efectuat decât în contextul unor trialuri clinice.

Regim	Mod de administrare
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomidă + Dexametazonă (DaraVTD)	Schema de inducție: 4 cicluri urmate de transplant autolog de celule stem (ASCT) și consolidare cu 2 cicluri suplimentare. Premedicație (cu 1 oră înainte de administrarea de Daratumumab): • Paracetamol: 1 g oral • Montelukast: 10 mg oral • Clorfenamină: 4 mg oral Administrare (ciclu de 28 zile) cu maximum 6 cicluri. • Daratumumab: 1.800 mg (doză fixă) subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–6) • Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutanat în Zilele 1, 4, 8, 11 ale fiecărui ciclu (C1–6) • Thalidomidă: 50 mg oral seara (<i>nocte</i>) în primele 14 zile, ulterior 100 mg (C1–6) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (C1–2), apoi 20 mg în aceleași zile (C3–6)

Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomidă + Dexametazonă (DaraVRd)*	Schema de inducție: 4 cicluri urmate de ASCT și consolidare cu 2 cicluri suplimentare. Premedicație (cu 1 oră înainte de administrarea de Daratumumab): • Paracetamol: 1 g oral • Montelukast: 10 mg oral • Clorfenamină: 4 mg oral Administrare (ciclu de 28 zile) cu maximum 6 cicluri. • Daratumumab: 1.800 mg subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–6) • Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutanat în Zilele 1, 4, 8, 11 (C1–6) • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză adaptată funcției renale) oral, seara, Zilele 1–21 (C1–6) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (C1–2), apoi 20 mg în aceleași zile (C3–6) sau • Dexametazonă: 40 mg po/iv, Zilele 1–4, 9–12
Daratumumab + Ciclofosfamidă + Bortezomib + Dexametazonă (Dara-CyBorD)*	Schema de inducție: 4 cicluri urmate de transplant autolog de celule stem (ASCT) și consolidare cu 2 cicluri suplimentare. Premedicație (cu 1 oră înainte de administrarea Daratumumabului): • Paracetamol: 1 g oral • Montelukast: 10 mg oral • Clorfenamină: 4 mg oral Administrare (ciclu de 28 zile) cu maximum 6 cicluri. • Daratumumab: 1.800 mg (doză fixă) subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–6) • Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutanat în Zilele 1, 4, 8, 11 ale fiecărui ciclu (C1–6) • Ciclofosfamidă: 1.000 mg/m² Z1 (C1–6) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (C1–2), apoi 20 mg în aceleași zile (C3–6)
Bortezomib + Lenalidomidă + Dexametazonă (VRD)	Schema de inducție: 4–6 cicluri urmate de ASCT. Administrare (ciclu de 21 zile) cu maximum 6 cicluri. • Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutanat în Zilele 1, 4, 8, 11 (C1–6) • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză adaptată funcției renale) oral, seara, Zilele 1–14 (C1–6) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 3, 4

Evaluarea răspunsului la tratament. Monitorizare

Criterii de răspuns în MM

Dezvoltarea criteriilor de răspuns a fost esențială în gestionarea mielomului multiplu.

Criterii de răspuns uniform stabilite pentru MM de grupul internațional de studiu al mioamelor

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
Răspuns molecular complet	• CR + ASO-PCR negativ, sensibilitate 10^{-5}
Răspuns imunofenotipic complet	• CRs + absența caracterului clonal al infiltratului plasmocitar la analiza ≥ 1 mln de celule la citometrie de flux (în > 4 culori)
Răspuns complet (CR)^a	• Imunofixare negativă a serului și urinei • Dispariția tuturor plasmocitoamelor de părți moi • $< 5\%$ plasmocite în măduva osoasă
Răspuns complet stringent (sCR)^b	CR, conform definiției de mai sus și • Raport FLC normal • Absența plasmocitelor clonale în măduvă, prin imunohistochimie ($K/L \leq 4:1$ sau $\geq 1:2$, după numărarea a ≥ 100 plasmocite)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)^a	• CM seric și urinar decelabil prin imunofixare, dar nu la electroforeză sau • Reducerea cu $\geq 90\%$ a componentului M seric și a componentului M urinar < 100 mg la 24 ore
Răspuns parțial (PR)	• Reducerea cu 50% a proteinei M serice și reducerea proteinei M în urină pe 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg la 24 ore • Dacă proteina M serică și urinară sunt nemăsurabile, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelul FLC implicat și normal în locul criteriilor referitoare la proteina M. • Dacă nivelurile de proteină M serică și urinară sunt nemăsurabile, iar proba de lanț seric ușor este tot nemăsurabilă, e necesară o reducere $\geq 50\%$ a celulelor plasmocitare din măduvă osoasă în locul criteriilor referitoare la proteina M, cu condiția ca procentajul la bază să fi fost $\geq 30\%$. • Pe lângă criteriile de mai sus, dacă sunt prezente la bază, se impune și reducerea cu $\geq 50\%$ a mărimii plasmocitoamelor de părți moi.
Răspuns minim (MR)	Reducere cu $\geq 25\%$, dar $\leq 49\%$, a proteinei M serice și reducerea a proteinei M în urină pe 24 ore cu $50-89\%$. Pe lângă criteriile de mai sus, dacă sunt prezente la bază, se impune și reducerea cu $\geq 50\%$ a mărimii plasmocitoamelor de părți moi.
Boală stabilă (SD)	Neîndeplinirea criteriilor de CR, VGPR, PR sau afecțiune progresivă

Boală progresivă (PD)	Creșterea cu 25% față de valoarea răspunsului minim pentru unul sau mai multe dintre criteriile de mai jos: • Componenta M serică (creșterea absolută trebuie să fie $\geq 0,5$ g/dL) și/sau • Creșterea CM serică cu ≥ 1 g/dl dacă cea mai mică CM a fost ≥ 5 g/dl și/sau • Componenta M urinară (creșterea absolută trebuie să fie ≥ 200 mg/24 ore) și/sau • Doar la participanții fără niveluri măsurabile de proteina M în ser și urină: diferența dintre nivelurile implicate și neimplicate de lanțuri ușoare libere (FLC) (creșterea trebuie să fie ≥ 10 mg/dL). • Doar la participanții fără niveluri măsurabile de proteina M în ser și urină, dar cu boala măsurabilă prin nivelurile FLC: procentul de plasmocite din măduva osoasă (creșterea absolută trebuie să fie $\geq 10\%$). • Apariția unei leziuni noi osoase sau o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea minimă în diametrele perpendiculare (SPD) a uneia sau mai multor leziuni sau o creștere de $\geq 50\%$ în cel mai lung diametru al unei leziuni anterioare >1 cm pe axa scurtă. • Creștere de $\geq 50\%$ a plasmocitelor circulante (minimum 200 de celule/microlitru) dacă aceasta este singura metodă de măsurare a bolii.
Recădere clinică	Indicatori direcți ai progresiei bolii sau ai disfuncției de organ (CRAB) determinate de proliferarea clonală plasmocitară • Apariția unui nou plasmocitom de părți moi sau a unei leziuni osteolitice (fracturile osteoporotice nu constituie progresie de boală) • Creșterea în dimensiuni a unui plasmocitom de părți moi sau a unei leziuni osteolitice, definită ca o creștere cu $\geq 50\%$ (și ≥ 1 cm) • Hipercalcemie (> 11 mg/dl) • Scăderea valorii hemoglobinei cu ≥ 2 g/dl, fără legătură cu tratamentul sau cu alte cauze ce nu țin de MM • Creșterea valorii creatininei cu 2 mg/dl sau mai mult de la inițierea tratamentului, atribuită mielomului multiplu • Hipervâscozitate

Sursa: Kumar S., Paiva B., Anderson K. *et al.*, „International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma”, *The Lancet Oncology*, 2016, 17, pp. e328-e346.

Toate categoriile de răspuns (CR, sCR, VGPR, PR și PD) necesită două evaluări consecutive realizate în orice moment înaintea instituirii oricărei noi terapii.

Note clarificatoare la criteriile IMWG pentru codificarea CR și VGPR la pacienții la care singura afecțiune măsurabilă este după nivelurile FLC serice: La astfel de pacienți, în afara criteriilor CR enumerate anterior, CR presupune și un raport FLC normal de 0,26–1,65. La acești pacienți VGPR presupune în plus o scădere cu $> 90\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC ale lanțurilor ușoare libere implicate și cele normale.

Note clarificatoare la criteriile IMWG pentru codificarea PD: Criteriile pentru boala progresivă la nivel medular se vor aplica doar la pacienții fără afecțiune măsurabilă pentru proteina M și FLC. „Creșterea de 25%” se referă la rezultatele medulogramei, proteinei M și FLC și nu se referă la leziunile osoase, plasmocitoamele tisulare sau hipercalcemie. De reținut că „valoarea minimă responsabilă” nu trebuie să fie o valoare confirmată.

Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG) definește criteriile pentru răspunsul la **boala reziduală minimală (MRD)** pe baza sensibilității și detectării celulelor plasmactice clonale.

1. Negativitatea MRD:

- MRD negativ este definit ca **absența celulelor plasmactice clonale** în aspiratul de măduvă osoasă, cu o **sensibilitate minimă a testului de 1 din 10^5 celule nucleate** (pragul de 10^{-5}).

- Aceasta înseamnă că negativitatea MRD este atinsă atunci când mai puțin de 1 din 100.000 de celule nucleate din măduva osoasă sunt identificate ca celule plasmactice clonale.

2. Metode de evaluare MRD:

- Evaluarea MRD se efectuează frecvent folosind **citometria de flux de nouă generație (NGF)** sau **secvențierea de nouă generație (NGS)**, care pot identifica celule plasmactice clonale cu o sensibilitate de până la pragul de 10^{-5} .

- Conform FDA, se recomandă utilizarea citometriei în flux multiparametrice (MPFC), definită printr-o sensibilitate minimă de 10^4 celule nucleate, adică detectarea a cel puțin unei celule plasmactice clonale la fiecare 10.000 de celule nucleate.

3. Categoriile de răspuns MRD:

- Răspuns complet negativ la MRD (CR):** Se consideră că pacientul a obținut un răspuns complet negativ la MRD atunci când nu există boală reziduală detectabilă și îndeplinește **criteriile pentru răspuns complet (CR)** cu pragul de negativitate MRD de 10^{-5} .

- Pozitivitate MRD (la diferite praguri):** Dacă sunt detectate celule plasmactice clonale la praguri mai mari de 10^{-5} , pacientul este considerat MRD-pozitiv. Gradul de pozitivitate poate varia în funcție de sensibilitatea metodei de testare.

4. Impactul clinic al MRD:

- Obținerea **negativității MRD** este asociată cu o **supraviețuire fără progresie (PFS)** și o **supraviețuire globală (OS)** îmbunătățite în diverse setări de tratament (diagnostic nou, recidivă sau refractaritate).

Examinarea PET-CT

Criterii CNAS de efectuare a PET-CT

- Declarație de consimțământ pentru tratament semnată de pacient
- Evaluarea pacienților nou-diagnosticați sau în caz de boală refractară ori recurentă
- Pacienți cu plasmocitom solitar extramedular sau în caz de plasmocitom solitar cu localizare osoasă dacă RMN corp întreg nu este disponibilă sau este contraindicată
- Diagnostic diferențial între forma activă sau inactivă
- Monitorizare postterapeutică

Răspuns PET după terapie	Criterii de răspuns
Răspuns metabolic complet	Captare $\leq$ activitatea hepatică în zonele de măduvă osoasă (BM) și leziuni focale (FL) implicate anterior (inclusiv boală extramedulară și paramedulară) (Scor DS 1–3)
Răspuns metabolic parțial	Scăderea numărului și/sau activității BM/FL prezente la momentul inițial, dar persistența leziunii/leziunilor cu captare $>$ activitatea hepatică (Scor DS 4 sau 5)
Boală metabolică stabilă	Nicio modificare semnificativă a BM/FL comparativ cu valoarea inițială
Boală metabolică progresivă	Leziuni focale (FL) noi comparativ cu valoarea inițială, compatibile cu mielomul

Legendă

BM = măduva osoasă

DS = Scala Deauville

FL = leziune focală

PET = tomografie cu emisie de pozitroni

B. Tratamentul inițial al pacienților

neeligibili pentru transplant

Până în 2019, standardul terapeutic pentru pacienții neeligibili pentru transplant consta în VMP și Rd. Din aprilie 2019, EMA a aprobat tratamentul cu VRd la pacienții fără indicație de ASCT, pe baza rezultatelor unui trial de faza a III-a ce îi dovedea superioritatea comparativ cu Rd.

Adăugarea Daratumumabului la VMP și Rd a dus la apariția a două noi standarde terapeutice, în prezent DaraVMP și DaraRd fiind prima opțiune de tratament la pacientul ineligibil pentru ASCT.

Regim	Mod de administrare
Regimuri preferate	
Daratumumab + Lenalidomidă + Dexametazonă (DaraRd)	Premedicație (cu 1 oră înainte de administrarea Daratumumabului): • Paracetamol: 1 g oral • Montelukast: 10 mg oral • Clorfenamină: 4 mg oral Administrare (Ciclu de 28 zile) până la progresie sau la toxicități importante: • Daratumumab: 1.800 mg subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–6), apoi Z1 din C7 • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză adaptată funcției renale) oral, seara, Zilele 1–21 • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (C1–2), apoi 20 mg în aceleași zile din C3.
Daratumumab + Bortezomib + Melfalan + Prednison (DaraVMP)	Ciclul 1 (repetat la 6 săptămâni): • Bortezomib: 1,3 mg/m² sc Z1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 • Melfalan: 9 mg/m²/zi po Z1–4 • Prednison: 60 mg/m²/zi po Z2–4 • Daratumumab: 1.800 mg sc Z1, 8, 15, 22, 29, 36 Ciclurile 2–9 (repetate la 6 săptămâni): • Bortezomib: 1,3 mg/m² sc Z1, 8, 22, 29 • Melfalan: 9 mg/m²/zi po Z1–4 • Prednison: 60 mg/m²/zi po Z2–4 • Daratumumab: 1.800 mg sc Z1, 22 Începând cu Ciclul 10, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă: • Daratumumab: 1.800 mg sc Z1, repetat la 4 săptămâni

Bortezomib + Lenalidomidă + Dexametazonă (VRd)	Administrare (ciclu de 21 zile) cu maximum 6–8 cicluri: • Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutanat în Zilele 1, 4, 8, 11 (C1–6) • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză adaptată funcției renale) oral, seara, Zilele 1–14 (C1–6) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 3, 4
VRD <i>lite</i>	Administrare (ciclu de 35 zile) cu maximum 9 cicluri: • Bortezomib: 1,3 mg/m² subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–9) • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză adaptată funcției renale) oral, seara, Zilele 1–21 (C1–6) • Dexametazonă: 20 mg oral în Zilele 1, 2, 3, 4
Lenalidomidă + <i>Low dose</i> Dexametazonă (Rd)	• Lenalidomidă: 25 mg po/zi Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg Z1, 8, 15, 22 La fiecare 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.

Mielomul multiplu la pacienții vârstnici

În evaluarea pacienților vârstnici cu mielom multiplu, Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă utilizarea unor instrumente specifice de evaluare geriatrică pentru a determina starea generală de sănătate și a personaliza planul de tratament. Stratificarea pacienților pe categorii de fragilitate permite personalizarea tratamentului și ajustarea dozelor terapeutice în funcție de starea generală și vulnerabilitățile fiecărui pacient.

Evaluarea pacienților cu mielom multiplu cu vârsta peste 65–70 de ani ar trebui să includă următoarele scoruri geriatrice:

- **Scorul Charlson de comorbidități:** evaluează prezența și severitatea comorbidităților, oferind o estimare a prognosticului pacientului.
- **Scorul ADL (Activities of Daily Living):** măsoară capacitatea pacientului de a efectua activitățile zilnice de bază, precum îmbrăcatul, hrănirea și igiena personală.
- **Scorul IADL (Instrumental Activities of Daily Living):** evaluează abilitățile necesare pentru a trăi independent, cum ar fi gestionarea finanțelor, administrarea medicației și utilizarea mijloacelor de transport.

La toți pacienții vârstnici neeligibili pentru transplant este obligatorie efectuarea unui scor de fragilitate anterior inițierii oricărui tratament, precum și înaintea fiecărui ciclu terapeutic ulterior. Scopul acestei evaluări este încadrarea pacientului într-o grupă de risc corespunzătoare. Identificarea unei stări de fragilitate impune adaptarea conduitei terapeutice prin ajustarea dozelor și/sau modificarea ritmului de administrare a tratamentului, în vederea optimizării raportului beneficiu-risc.

Exemple de scoruri de fragilitate

Algoritm revizuit de fragilitate (cu ECOG)

1. Evaluare funcțională (ECOG Performance Status)

- ECOG 0–2 → **Pacient fit** → Scor: 0 puncte
- ECOG 3–4 → **Pacient fragil** → Scor: 1 punct

2. Comorbidități (Charlson Comorbidity Index)

- CCI = 0 → Scor: 0 puncte
- CCI ≥ 1 → Scor: 1 punct

3. Vârsta

- < 75 ani → Scor: 0 puncte
- ≥ 75 ani → Scor: 1 punct

Clasificarea fragilității pe baza scorului total (0–3 puncte):

- **0 puncte** → Pacient *fit*
- **1 punct** → Pacient **intermediar**
- **≥ 2 puncte** → Pacient **fragil**

Scorul Charlson (Charlson Comorbidity Index (CCI))

Comorbiditate	Punctaj
Infarct miocardic	1
Insuficiență cardiacă congestivă	1
Boală arterială periferică	1
Accident vascular cerebral (AVC) / AIT	1
Demență	1
Boală pulmonară cronică (BPOC, astm sever)	1
Boală de țesut conjunctiv / boli reumatice	1
Ulcer gastric sau duodenal (activ sau în antecedente)	1
Boală hepatică ușoară	1
Diabet zaharat fără complicații	1
Diabet zaharat cu complicații (retinopatie, nefropatie etc.)	2
Neoplasm solid fără metastaze	2
Leucemie	2
Limfom malign	2
Boală hepatică moderată sau severă (ciroză, insuficiență hepatică)	3
Boală renală cronică severă (inclusiv dializă)	2
SIDA/HIV cu boală simptomatică	6
Neoplasm cu metastaze	6

Interpretarea scorului total CCI:

- **0 puncte** → Fără comorbidități majore
- **1–2 puncte** → Comorbiditate moderată
- **≥ 3 puncte** → Comorbiditate severă, risc crescut de mortalitate

Deoarece pacienții > 65 de ani asociază deseori mai multe comorbidități, care pot influența semnificativ prognosticul postchimioterapie, alegerea protocolului terapeutic prezintă un anumit grad de dificultate. Pentru a reduce rata complicațiilor tratamentului, se recomandă încadrarea pacienților în funcție de

prezența sau absența factorilor de risc, scoruri geriatrice (scor Charlson, ADL, IADL) în 3 categorii: nivel 0, nivel –1 și nivel –2 și ajustarea dozelor în funcție de acestea:

Nivel 0	Nivel –1	Nivel –2
Lenalidomidă 25mg, Z1–21 / 4S	15 mg/d, Z1–21 / 4S	10 mg, Z1–21 / 4S
Thalidomidă 100 mg/zi	50 mg/zi	50 mg la 2 zile
Bortezomib 1,3 mg/m ² Z1, 8, 15, 22 / 5S	1 mg/m ² Z1, 8, 15, 22 / 5S	1,3 mg/m ² Z1, 15 / 4S
Melfalan 0,2 mg/kg, Z1–4 / 5S	0,15 mg/kg, Z1–4 / 5S	0,10 mg/kg, Z1–4 / 5S
Prednison 2 mg/kg, Z1–4 / 5S	1,5 mg/kg, Z1–4 / 5S	1 mg/kg, Z1–4 / 5S

Medicament	< 65 ani	65–75 ani	> 75 ani
Dexametazonă	40 mg, po, Z1–4, 15–18, la 4S	40 mg, po, Z1, 8, 15, 22, la 4S	20 mg, po, Z1, 8, 15, 22, la 4S
Lenalidomidă	25 mg, po, Z1–21, la 4S	15–25 mg, po, Z1–21, la 4S	10–25 mg, po, Z1–21, la 4S
Bortezomib	1,3 mg/m ² , sc, Z1, 4, 8, 11, la 3S	1,3 mg/m ² , sc, Z1, 4, 8, 11, la 3S	1–1,3 mg/m ² , sc, Z1, 8, 15, 22, la 5S
Melfalan	0,25 mg/kg, po, Z1–4, la 6S	0,25 mg/kg, po, Z1–4, la 6S	0,18 mg/kg, po, Z1–4, la 6S

C. Tratamentul mielomului multiplu la recădere și/sau recăzut/refractor

MM refractor/recăzut este definit ca reprezentându-i pe pacienții care obțin cel puțin un răspuns minor (MR) sau mai bun, urmat de recidivă și progresie în terapia de salvare sau înregistrează progresie în termen de 60 zile de la ultima terapie.

Terapia repetată conduce de regulă la durate de răspuns din ce în ce mai scurte, ceea ce reflectă apariția rezistenței la medicament. Scăderea duratei răspunsului poate să reflecte și modificări în biologia afecțiunii în organismul fiecărui pacient, celulele tumorale exprimând un fenotip mai agresiv, o rată proliferativă mai mare și rate apoptotice mai ridicate.

Boala progresivă (progresia de boală) este definită printr-o creștere (două determinări consecutive) cu 25% față de cel mai bun răspuns obținut a oricăruia dintre:

- component monoclonal seric (creștere absolută $\geq 0,5$ g/dl)
- component monoclonal urinar (creștere absolută ≥ 200 mg/24h)
- infiltrat medular plasmocitar (creștere absolută $\geq 10\%$) la pacienții la care nu se poate măsura nivelul componentului monoclonal
- diferența între lanțurile kappa și lambda (raportul trebuie să fie anormal și creșterea absolută trebuie să fie > 10 mg/dl)

Progresia de boală este diagnosticată și prin identificarea de noi leziuni osoase sau de țesuturi moi (ex. plasmocitoame) sau dacă există o creștere a dimensiunilor unor leziuni preexistente. Apariția unei valori crescute a calciului seric $> 11,5$ mg/dl inexplicabilă prin alt mecanism este considerată un marker de PB.

Când progresia de boală este evidențiată, evaluarea răspunsului inițial la terapie poate fi utilizat pentru identificarea pacienților care se încadrează în grupa de risc înalt (*high risk*).

- Pacienții care recad la mai puțin de 12 luni de la prima linie de terapie sau progresează în cursul terapiei (boală refractară) sunt considerați ca având profil *high risk* chiar dacă rezultatul examenului FISH îi încadra în grupa de risc standard.

- Pacienții încadrați în grupa de risc înalt (*high risk*) conform rezultatul examenului FISH și care recad la mai mult de 2 ani după tratamentul inițial pot fi considerați ca făcând parte din grupa de risc standard la recădere, în absența apariției unor noi anomalii citogenetice.

Chiar dacă s-au identificat mai mulți factori de prognostic pentru mielomul nou diagnosticat, rămân de definit exhaustiv factorii ce rețin valoarea de prognostic în contextul afecțiunii refractare/recidivate. (Vezi **Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc.**)

Reguli generale de urmărit în alegerea tratamentului pentru MM recăzut-refractor

- Alegerea noii linii de terapie se bazează pe tipul reacțiilor adverse posibile. De exemplu, carfilzomib, ixazomib sau daratumumab poate fi preferat în locul schemelor terapeutice pe bază de bortezomib la pacienții cu neuropatie preexistentă sau care au dezvoltat neuropatie periferică după administrarea de bortezomib.

- Pacienții cu recădere agresivă necesită combinații multi-drog, în timp ce pacienții vârstnici cu comorbidități vor fi candidați pentru scheme terapeutice mai simple și mai ușor de tolerat tip dublă terapie sau triplă terapie cu doze ajustate și rădarea ritmului de administrare.

- La fiecare recădere, o nouă combinație terapeutică poate aduce beneficii clinice. Astfel, regimurile existente trebuie utilizate progresiv, la fiecare nouă recădere. Pentru majoritatea pacienților, în cazul în care starea clinică o permite, trebuie să se aibă în vedere administrarea de linii terapeutice care să includă cel puțin o dată în decursul evoluției bolii terapiile anti-mielom importante (lenalidomidă, bortezomib, dexametazonă, carfilzomib, pomalidomidă, ixazomib, isatuximab, daratumumab sau anticorpi bispecfici).

Prima recidivă	
<i>Sensibil la CD38 mAb</i>	<i>Sensibil la Lenalidomidă, dar refractar la Daratumumab</i>
• Dara-Rd	• KRD (preferat)
	• Elo-Rd (Elotuzumab + Lenalidomidă + Dexametazonă) • Ixa-Rd (Ixazomib + Lenalidomidă + Dexametazonă)
Refractar la Lenalidomidă, dar sensibil la CD38 mAb	
• DKd (Daratumumab + Carfilzomib + Dexametazonă) • DPd (Daratumumab + Pomalidomidă + Dexametazonă) • Isa-Kd (Isatuximab + Carfilzomib + Dexametazonă) • IsaPd (Isatuximab + Pomalidomidă + Dexametazonă)	

Refractar la Lenalidomidă și la CD38 mAb
• KCd (Carfilzomib + Ciclofosamidă + Dexametazonă) • KPd (Carfilzomib + Pomalidomidă + Dexametazonă) • VCd (Bortezomib + Ciclofosamidă + Dexametazonă) • EPd (Elotuzumab + Pomalidomidă + Dexametazonă)
≥ A doua recidivă
• Terapie CAR-T • Anticorpi bispecfici (Teclistamab sau Talquetamab sau Elrantamab) • Regimuri pe bază de Selinexor • Regimuri cu Bendamustină • Venetoclax (pentru mielom cu t (11;14)) • Regimuri cu antracicline • Melflufen-dex + Bortezomib/Daratumumab • Iberdomidă • Mezigdomidă

Pentru pacienții eligibili pentru autotransplant medular, la recădere

- Pentru pacienții care sunt eligibili pentru transplant de celule stem, dar nu au efectuat un ATCS în cadrul primei linii de tratament, se poate utiliza chimioterapie în doze mari urmată de ATCS.
- Pentru pacienții care au efectuat deja un ATCS și au avut un răspuns de durată (36 luni) după primul transplant poate fi luat în considerare al doilea ATCS la recădere.

Tratamentul pacienților care au primit o linie terapeutică anterioară

Pacienții care recad după tratamente ce includ Bortezomib pot avea un răspuns favorabil la noile generații de inhibitori de proteazom, precum Carfilzomib sau Ixazomib. În mod similar, pacienții care recad după o linie de tratament ce conține Lenalidomidă pot beneficia de o nouă schemă terapeutică bazată pe imunomodulatori de nouă generație, cum este Pomalidomida.

Pentru pacienții care recad după tratamentul de primă linie cu Bortezomib, dar fără asociere cu Lenalidomidă sau Daratumumab, se recomandă terapia de linia a II-a care include combinații pe bază de Lenalidomidă, precum:

- KRd (Carfilzomib + Lenalidomidă + Dexametazonă)
- DaraRd (Daratumumab + Lenalidomidă + Dexametazonă)
- IRd (Ixazomib + Lenalidomidă + Dexametazonă)
- EloRd (Elotuzumab + Lenalidomidă + Dexametazonă)

Aceste combinații s-au dovedit superioare regimului Rd în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS). Pentru pacienții cu risc citogenetic standard și 1–3 linii terapeutice anterioare DaraRd oferă cea mai lungă PFS, în timp ce KRd și EloRd cresc supraviețuirea globală (OS) comparativ cu Rd.

În cazul pacienților cu risc citogenetic înalt, cele mai benefice combinații terapeutice sunt:

- scheme pe bază de inhibitori de proteazomi și Lenalidomidă, cum ar fi KRd sau IRd
- DaraRd (Daratumumab + Lenalidomidă + Dexametazonă)

Pentru pacienții vârstnici care au primit DaraRd ca tratament de primă linie sau pentru aceia care au progresat în timpul tratamentului de întreținere cu Lenalidomidă (devenind refractari la aceasta) se recomandă combinații terapeutice pe bază de inhibitori de proteazomi, precum:

- Kd (Carfilzomib + Dexametazonă)
- DaraVd (Daratumumab + Bortezomib + Dexametazonă)
- DaraKd (Daratumumab + Carfilzomib + Dexametazonă)
- DaraPd (Daratumumab + Pomalidomidă + Dexametazonă)
- PomVd (Pomalidomidă + Bortezomib + Dexametazonă)
- IsaKd (Isatuximab + Carfilzomib + Dexametazonă)

Primele cinci combinații sunt aprobate și în România. PomVd, DaraVd și IsaKd sunt opțiuni terapeutice pentru pacienții expuși la Lenalidomidă, inclusiv cei refractari la aceasta, în timp ce DaraKd și IsaKd pot fi utilizate și la pacienții refractari la Bortezomib.

Pentru pacienții refractari la Lenalidomidă și CD38 mAb alternativele terapeutice includ:

- KCd (Carfilzomib + Ciclofosfamidă + Dexametazonă)
- KPd (Carfilzomib + Pomalidomidă + Dexametazonă)
- VCd (Bortezomib + Ciclofosfamidă + Dexametazonă)
- EPd (Elotuzumab + Pomalidomidă + Dexametazonă)

În cazul pacienților aflați la a doua recidivă sau ulterioare opțiunile terapeutice includ:

- Terapie CAR-T
- Anticorpi bispecfici (Teclistamab, Talquetamab, Elrantamab)
- Regimuri pe bază de Selinexor
- Regimuri cu Bendamustină
- Venetoclax (pentru mielom cu t (11;14) și expresie crescută de BCL2)
- Regimuri cu antracicline
- Melflufen-dex + Bortezomib/Daratumumab
- Iberdomidă
- Mezigdomidă

Alte combinații posibile includ VenVd (Venetoclax + Bortezomib + Dexametazonă), recomandat pacienților cu t (11;14) și expresie crescută de BCL2, precum și SVd (Selinexor + Bortezomib + Dexametazonă), însă aceste regimuri nu sunt încă aprobate de EMA.

Tratamentul pacienților cu mai mult de două linii anterioare de tratament

Tratamentul pacienților cu mai mult de două linii anterioare de tratament a devenit o provocare. Opțiunile terapeutice disponibile depind de expunerea anterioară la terapii specifice și de gradul de refractaritate la acestea.

Pacienți expuși sau refractari la Bortezomib și Lenalidomidă

Se recomandă combinații terapeutice care includ anticorpi monoclonali și:

- inhibitori de proteazomi de generația a doua: **DaraKd** (Daratumumab + Carfilzomib + Dexametazonă), **IsaKd** (Isatuximab + Carfilzomib + Dexametazonă)

- imunomodulatori de generația a treia: **DaraPd** (Daratumumab + Pomalidomidă + Dexametazonă), **EloPd** (Elotuzumab + Pomalidomidă + Dexametazonă), **IsaPd** (Isatuximab + Pomalidomidă + Dexametazonă)

Pacienți cu t (11;14) refractari la Lenalidomidă, dar sensibili la inhibitorii de proteazomi

- **VenVd** (Venetoclax + Bortezomib + Dexametazonă) (*Nu are aprobare EMA.*)

Pacienți refractari la trei clase terapeutice (inhibitori de proteazomi, imunomodulatori, anticorpi monoclonali)

- **Sd** (Selinexor + Dexametazonă)
- imunoterapii ce țintesc **BCMA** (*B cell maturation antigen*):
 - **Belantamab mafodotin**
 - Anticorpi bispecifici (BiTE): **Teclistamab, Talquetamab, Elranatamab**
- **imunoterapia CAR T-cell** poate fi utilizată la pacienții cu MM R/R după 4 linii de terapie anterioară

Opțiuni specifice pentru pacienții cu MM R/R cu expunere la minimum 2 linii terapeutice

- **Belantamab mafodotin** → indicat pentru pacienți cu **expunere la minimum 4 linii terapeutice**, refractari la cel puțin **un inhibitor de proteazom, un imunomodulator și un anticorp monoclonal**
- **DaraPd** → indicat pentru pacienți **refractari la Lenalidomidă** după cel puțin **o linie terapeutică ce a inclus un inhibitor de proteazom și Lenalidomidă** sau pacienți cu **expunere la minimum 2 linii terapeutice** cu progresie de boală în timpul tratamentului sau după tratament
- **Sd (Selinexor + Dexametazonă)** → indicat pacienților refractari la **doi inhibitori de proteazom, doi agenți imunomodulatori și un anticorp monoclonal**
- **Idecabtagene vicleucel** → indicat pacienților cu **expunere la minimum 3 linii terapeutice**, refractari la cel puțin **un inhibitor de proteazom, un imunomodulator și un anticorp monoclonal**, cu progresia bolii după ultima linie terapeutică

Anticorpi bispecifici cu aprobare EMA

- **Teclistamab (Tecvayli)** → indicat ca monoterapie pentru pacienți cu **mielom multiplu recidivat și refractar**, cu cel puțin **trei linii de tratament anterioare**, incluzând **un imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38**. (*Aprobat EMA, august 2022.*)
- **Talquetamab (Talvey)** → indicat ca monoterapie pentru pacienți cu **mielom multiplu recidivat și refractar**, cu cel puțin **trei linii de tratament anterioare**, incluzând **un imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38**. (*Aprobat EMA, august 2023.*)
- **Elranatamab (Elrexio)** → indicat ca monoterapie pentru pacienți cu **mielom multiplu recidivat și refractar**, cu cel puțin **trei linii de tratament anterioare**, incluzând **un imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38**. (*Aprobat EMA, decembrie 2023.*)

Dacă recăderea are loc la peste 12 luni, se poate repeta tratamentul de inducție!

Regim	Mod de administrare
Carfilzomib + Dexametazonă (Kd)	• Carfilzomib: 56 mg/m² Z1–2, 8–9, 15–16 (20 mg/m² Z1–2, doar în Ciclul 1) • Dexametazonă: 20 mg Z1–2, 8–9, 15–16, 22–23 Se repetă la 28 de zile.
Carfilzomib + Lenalidomidă + Dexametazonă (KRd)	1. Administrare săptămânală Administrare (ciclu de 28 zile) cu maximum 12 cicluri: • Carfilzomib: 20 mg/m² în Z1 și 56 mg/m² în Z8, 15 (C1); ulterior, 56 mg/m² în Z1, 8, 15 (C2–C12 sau până la progresia bolii) • Lenalidomidă: doză ajustată în raport cu funcția renală (25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg) oral, Zilele 1–21 (C1–12) • Dexametazonă: 40 mg oral în Z1, 8, 15 (C1–12) și suplimentar în Z22 (C1–9) 2. Administrare bisăptămânală Administrare (ciclu de 28 zile) cu maximum 12 cicluri: • Carfilzomib: 20 mg/m² în Z1, 2 (C1), 27 mg/m² în Z8, 9, 15, 16 (C1); ulterior, 27 mg/m² în Z1, 2, 8, 9, 15, 16 (C2–12) • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză ajustată în raport cu funcția renală) oral, seara, Zilele 1–21 (C1–12) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–12)
Lenalidomidă + Dexametazonă + Ixazomib (IRd)	• Lenalidomidă: 25 mg po Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg po Z1 + 8 + 15 + 22 • Ixazomib: 4 mg po Z1 + 8 + 15 Se repetă la 28 de zile.
Lenalidomidă + Dexametazonă + Daratumumab (DRd)	Premedicație (cu 1 oră înainte de administrarea Daratumumabului): • Paracetamol: 1 g oral • Montelukast: 10 mg oral • Clorfenamină: 4 mg oral Administrare (ciclu de 28 zile): • Daratumumab: 1.800 mg subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–6), apoi Z1 din C7 • Lenalidomidă: 25 mg / 15 mg / 10 mg / 5 mg (doză adaptată funcției renale) oral, seara, Zilele 1–21 • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 (C1–2), apoi 20 mg în aceleași zile din C3

Daratumumab + Carfilzomib + Dexametazonă (DKd)	Premedicație (cu 1 oră înainte de administrarea Daratumumabului): • Paracetamol: 1 g oral • Montelukast: 10 mg oral • Clorfenamină: 4 mg oral Administrare (ciclu de 28 zile) cu maximum 12 cicluri. 1. Administrare săptămânală • Daratumumab: 1.800 mg (doză fixă) subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–12) • Carfilzomib: 20 mg/m² în Z1 și 70 mg/m² în Z8, 15 (C1); ulterior, 70 mg/m² în Z1, 8, 15 (C2–C12 sau până la progresia bolii) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–12) 2. Administrare bisăptămânală • Daratumumab: 1.800 mg (doză fixă) subcutanat în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–2) și Zilele 1, 15 (C3–12) • Carfilzomib: 20 mg/m² în Z1, 2 (C1), 56 mg/m² în Z8, 9, 15, 16 (C1); ulterior, 56 mg/m² în Z1, 2, 8, 9, 15, 16 (C2–12) • Dexametazonă: 40 mg oral în Zilele 1, 8, 15, 22 (C1–12)
Carfilzomib + Ciclofosamidă + Dexametazonă (KCd)*	• Carfilzomib: 20 mg/m² (Z1, 2 din C1), 36 mg/m² (Z8, 9, 15, 16 din C1); ulterior, 36 mg/m² (Z1, 2, 8, 9, 15, 16, C2–6) • Ciclofosamidă: 500 mg oral/IV, Z1, 8, 15 (C1–6) • Dexametazonă: < 75 ani: 40 mg oral, Z1, 8, 15, 22 (C1–6) > 75 ani: 20 mg oral, Z1, 8, 15, 22 (C1–6) Terapie de menținere (după 6 cicluri KCd) Carfilzomib: • 36 mg/m² IV Z1, 2, 15, 16 (C1–6) • 36 mg/m² IV Z1, 2 (C7–18)
Bortezomib + Dexametazonă + Daratumumab (DVd)	Bortezomib: 1,3 mg/m² sc Z1 + 4 + 8 + 11 (Ciclurile 1–8) Dexametazonă: 20 mg po Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 (Ciclurile 1–8) Daratumumab: 16 mg/kg iv Z1 + 8 + 15 (Ciclurile 1–3); Z1 (Ciclurile 4+) Ciclurile 1–8 se repetă la 21 de zile. Ciclurile 9+ se repetă la 28 de zile.

Daratumumab + Pomalidomidă + Dexametazonă (DPD)	Ciclurile 1–2: • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–21 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 20 mg/zi iv sau po Z1–2, 8–9, 15–16, 22–23 sau • Dexametazonă (vârstă > 75 ani): 20 mg/zi iv sau po Z1, 8, 15, 22 • Daratumumab: 1.800 mg sc Z1, 8, 15, 22 Ciclurile 3–6: • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–21 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 20 mg/zi iv sau po Z1–2, 15–16 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 40 mg/zi iv sau po Z8, 22 sau • Dexametazonă (vârstă > 75 ani): 20 mg/zi iv sau po Z1, 8, 15, 22 • Daratumumab: 1.800 mg sc Z1, 15 Începând cu Ciclul 7 până la progresia bolii: • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–21 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 20 mg/zi iv sau po Z1–2 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 40 mg/zi iv sau po Z8, 15, 22 sau • Dexametazonă (vârstă > 75 ani): 20 mg/zi iv sau po Z1, 8, 15, 22 • Daratumumab: 1.800 mg sc Z1
Pomalidomidă + Bortezomib + Dexametazonă (PomVd)	Ciclurile 1–8: • Bortezomib: 1,3 mg/m² sc Z1, 4, 8, 11 • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–14 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 20 mg/zi po Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 sau • Dexametazonă (vârstă >75 ani): 10 mg/zi po Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 Ciclul 9 – până la progresia bolii: • Bortezomib: 1,3 mg/m² sc Z1, 4, 8, 11 • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–14 • Dexametazonă (vârstă ≤ 75 ani): 20 mg/zi po Z1–2, 8–9 sau • Dexametazonă (vârstă > 75 ani): 10 mg/zi po Z1–2, 8–9
Bortezomib + Dexametazonă (Veldex)	• Bortezomib: 1,3 mg/mp iv bolus în 3–5 sec. sau subcutanat, Z1 + 4 + 8 + 11 • Dexametazonă: 20 mg Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 Se repetă la 3 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.

Bortezomib + Lenalidomidă + Dexametazonă (VRd)	• Bortezomib: 1,3 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau subcutanat, Z1 + 4 + 8 + 11 • Lenalidomidă: 25 mg po/zi Z1–14 • Dexametazonă: 40 mg (Ciclurile 1–4), 20 mg/zi (Ciclurile 5–8) Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 sau • Dexametazonă: 20–40 mg/zi Z1, 8, 15 Se repetă ciclul la 3 săptămâni, 8 cicluri. Ciclurile următoare: • Bortezomib: 1,3 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau subcutanat, Z1 + 8 • Lenalidomidă: 15 mg po/zi Z1–14 • Dexametazonă: 40 mg, Z1–2, 8–9 Se repetă la 3 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
Ixazomib + Ciclofosfamidă + Dexametazonă (IxaCd)*	• Ciclofosfamidă: 300 mg/m²/zi po Z1, 8, 15 • Ixazomib: 4 mg/zi po Z1, 8, 15 • Dexametazonă: 40 mg/zi po Z1, 8, 15, 22 Ciclul se repetă la 4 săptămâni.
Bortezomib + Ciclofosfamidă + Dexametazonă (VCD)	• Bortezomib: 1,3 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau subcutanat, Z1 + 4 + 8 + 11 • Ciclofosfamidă: 500 mg/zi Z1, 8, 15, 22 • Dexametazonă: 40 mg Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 Se repetă la 3 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă. sau Ciclurile 1–8: • Bortezomib: 1,3 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau subcutanat, Z1 + 4 + 8 + 11 • Ciclofosfamidă: 50 mg/zi Z1–21 • Dexametazonă: 20 mg Z1–2, 4–5, 8–9, 11–12 Se repetă la 3 săptămâni pentru 8 cicluri. Ciclurile următoare: • Bortezomib: 1,3 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau subcutanat, Z1 + 8 + 15 + 22 • Ciclofosfamidă: 50 mg/zi Z1–35 • Dexametazonă: 20 mg Z1–2, 8–9, 15–16, 22–23 Se repetă la 5 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.

Isatuximab + Carfilzomib + Dexametazonă	• Isatuximab: 10 mg/kg IV, Zilele 1, 8, 15, 22 (Ciclul 1), apoi Zilele 1 și 15 în ciclurile următoare • Carfilzomib: 20 mg/m² IV în Ziua 1 (doză test), apoi 56 mg/m² în Zilele 8, 15 (cicluri de 28 zile) • Dexametazonă: 40 mg/săptămână (10 mg dacă pacientul are > 75 ani) Număr maxim de cicluri: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.
Isatuximab + Pomalidomidă + Dexametazonă	• Isatuximab: 10 mg/kg IV, Zilele 1, 8, 15, 22 (Ciclul 1), apoi Zilele 1 și 15 în ciclurile următoare • Pomalidomidă: 4 mg oral, Zilele 1–21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile • Dexametazonă: 40 mg/săptămână (10 mg dacă pacientul are > 75 ani) Număr maxim de cicluri: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.
Ixazomib + Dexametazonă	• Ixazomib: 4 mg/zi po Z1, 8, 15 • Dexametazonă: 20 mg/zi po Z–2, 8–9, 15–16 Se repetă ciclul la 4 săptămâni
Pomalidomidă + Carfilzomib + Dexametazonă	• Ciclofosfamidă: 300 mg po/iv Z1, 8, 15, 22 • Pomalidomidă: 4 mg oral seara, Z1–21 • Dexametazonă: < 75 ani: 40 mg oral, Z1, 8, 15, 22 (C1–18) > 75 ani: 10 mg oral, Z1, 8, 15, 22 (C1–18) Se repetă ciclul la 4 săptămâni.
Pomalidomidă + Carfilzomib + Dexametazonă*	Ciclul 1: • Carfilzomib: 20 mg/m² (max. 44 mg) iv pev 10 min Z1–2 urmat de • Carfilzomib: 27 mg/m² (max. 59,4 mg) iv pev 10 min Z8–9, 15–16 • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg/zi po Z1, 8, 15, 22 Ciclurile 2–6 (se repetă la 4 săptămâni): • Carfilzomib: 27 mg/m² (max. 59,4 mg) iv pev 10 min Z1–2, 8–9, 15–16 • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg/zi po Z1, 8, 15, 22 Ciclul 7 – până la progresia bolii: • Carfilzomib: 27 mg/m² (max. 59,4 mg) iv pev 10 min Z1–2, 15–16 • Pomalidomidă: 4 mg/zi po Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg/zi po Z1, 15

Dexametazonă + Thalidomidă + Cisplatină + Doxorubicină + Ciclofosfamidă + Etoposid (DT-PACE)	• Dexametazonă: 40 mg/m²/zi Z1–4 • Thalidomidă: 50–200 mg/zi Z1–28 • Ciclofosfamidă: 400 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Etoposid: 40 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Cisplatină: 10 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Doxorubicină: 10 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 Se repetă la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
Dexametazonă + Thalidomidă + Cisplatină + Doxorubicină + Ciclofosfamidă + Etoposid + Bortezomib*	Inducție • Bortezomib: 1 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau sc. Z1, 4, 8, 11 • Dexametazonă: 40 mg/m²/zi Z4–7 • Thalidomidă: 50–200 mg/zi Z4–7 • Ciclofosfamidă: 400 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 • Etoposid: 40 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 • Cisplatină: 10 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 • Doxorubicină: 10 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 Consolidare Ciclul 1 (începe la 6 săptămâni – 4 luni după ultimul transplant): • Bortezomib: 1 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau sc. Z1, 4, 8, 11 • Dexametazonă: 40 mg/m²/zi Z1–4 • Thalidomidă: 50–200 mg/zi Z1–4 • Ciclofosfamidă: 300 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Etoposid: 30 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Cisplatină: 7,5 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Doxorubicină: 7,5 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 Ciclul 2 (începe la 2–4 luni după primul ciclu): • Bortezomib: 1 mg/m² iv bolus în 3–5 sec. sau sc. Z1, 4, 8, 11 • Dexametazonă: 40 mg/m²/zi Z1–4 • Thalidomidă: 50–200 mg/zi Z1–4 • Ciclofosfamidă: 300 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 • Etoposid: 30 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 • Cisplatină: 7,5 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7 • Doxorubicină: 7,5 mg/m² pev continuă 24 ore Z4–7
Ciclofosfamidă + Lenalidomidă + Dexametazonă*	• Ciclofosfamidă: 500 mg/zi Z1, 8, 15, 21 • Lenalidomidă: 25 mg Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg/zi Z1–4, 12–15 Se repetă la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.

Dexametazonă + Ciclofosfamidă + Etoposid + Cisplatină (DCEP)	• Dexametazonă: 40 mg/m²/zi Z1–4 • Ciclofosfamidă: 400 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Etoposid: 80 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 • Cisplatină: 10–15 mg/m² pev continuă 24 ore Z1–4 Se repetă la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
Doză mare de Ciclofosfamidă	• Ciclofosfamidă: 600 mg/m² pev 60 min. Z1–4 Se repetă la 4 săptămâni, 2 cicluri, apoi la 3 luni până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
Lenalidomidă + Dexametazonă	• Lenalidomidă: 25 mg po, Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg Z1–4 (toate ciclurile), 9–12, 17–20 (Ciclurile 1–4) Se repetă la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
Pomalidomidă + Dexametazonă	• Pomalidomidă: 4 mg/zi Z1–21 • Dexametazonă: 40 mg (< 75 ani) sau 20 mg (> 75 ani) Z1, 8, 15, 22 Se repetă la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boală progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
Teclistamab	Protocol STEP-UP: • STEP-UP 1: Se administrează 0,06 mg/kg (60 µg/kg). Pentru această doză se utilizează un flacon de 10 mg/ml. • STEP-UP 2: Se administrează 0,30 mg/kg (300 µg/kg) la 2–4 zile după doza anterioară. Pentru această doză se utilizează un flacon de 10 mg/ml. • STEP-UP 3: Se administrează 1,5 mg/kg (1.500 µg/kg) la 2–4 zile după doza anterioară și la 4–8 zile după prima doză. Pentru această doză se utilizează un flacon de 90 mg/ml. Terapia de menținere: 1,5 mg/kg (1.500 µg/kg) administrat săptămânal (în Zilele 1, 8, 15 și 22), în cicluri de 28 de zile, până la progresia bolii.

Talquetamab	Protocol STEP-UP: • STEP-UP 1: Se administrează o doză de 0,01 mg/kgc, care se împarte la concentrația flaconului (2 mg) pentru a determina volumul necesar în ml. Concentrația poate fi verificată și în tabelul din RCP. Pentru această doză se utilizează un flacon de 2 mg/ml. • STEP-UP 2: Se administrează o doză de 0,06 mg/kgc, împărțită la concentrația flaconului (2 mg) pentru a calcula volumul în ml. Concentrația poate fi confirmată din tabelul din RCP. Această doză necesită 2 flacoane de 2 mg/ml. • STEP-UP 3: Se administrează 0,4 mg/kgc, împărțit la concentrația flaconului (40 mg) pentru a determina volumul necesar. Concentrația poate fi verificată în tabelul din RCP. Se utilizează 1 flacon de 40 mg/ml pentru pacienții cu greutatea de până la 105 kg și 2 flacoane pentru cei peste 106 kg. • STEP-UP 4: Se administrează 0,8 mg/kgc, împărțit la concentrația flaconului (40 mg) pentru a determina volumul necesar. Concentrația poate fi verificată în tabelul din RCP. Această doză necesită 2 flacoane de 40 mg/ml. Terapia de menținere: 0,8 mg/kgc la fiecare 2 săptămâni.
	• Thalidomidă + Dexametazonă • Bendamustină* • Bortezomib + Vorinostat* • Bendamustină + Bortezomib + Dexametazonă* • Lenalidomidă + Bendamustină + Dexametazonă* • Selinexor + Daratumumab + Dexametazonă* • Selinexor + Bortezomib + Dexametazonă* (administrare unică săptămânală) • Selinexor + Dexametazonă (Sd)* • Selinexor + Pomalidomidă + Dexametazonă* • Venetoclax + Dexametazonă (doar pentru pacienții cu t (11;14))* • Elotuzumab + Bortezomib + Dexametazonă (EloVd)* • Elotuzumab + Pomalidomidă + Dexametazonă (EloPd)* • Elotuzumab + Lenalidomidă + Dexametazonă* • Bortezomib + Talidomidă + Dexametazonă* • Panobinostat + Bortezomib + Dexametazonă (VD-Pano)* • Panobinostat + Lenalidomidă + Dexametazonă*

CAR-T în mielomul multiplu

Este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au prezentat o progresie a bolii în timpul ultimei sesiuni de tratament.

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie care conține o dispersie de celule T viabile cu CAR-pozitiv, într-o pungă pentru perfuzie. Doza țintă este de $0,75 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp (fără a depăși $1,0 \times 10^8$ celule T CAR viabile).

La alegerea medicului prescriptor, terapia de legătură trebuie luată în considerare înainte de administrarea perfuziei cu celule T CAR, pentru a reduce încărcătura tumorală sau pentru a stabili boala.

Schema de tratament pentru depleție limfocitară trebuie amânată dacă pacientul are reacții adverse grave la terapiile de legătură anterioare (inclusiv infecție activă clinic semnificativă, toxicitate cardiacă și toxicitate pulmonară). Schema de tratament pentru depleție limfocitară constă în Ciclofosamidă 300 mg/m^2 administrată intravenos și Fludarabină 30 mg/m^2 administrată intravenos și trebuie administrată timp de 3 zile. Perfuzia cu celule T CAR trebuie administrată la 5 până la 7 zile după inițierea schemei de tratament pentru depleția limfocitară.

Următoarele tratamente prealabile trebuie administrate tuturor pacienților, cu aproximativ 30 până la 60 de minute înainte de perfuzia cu celule T CAR:

- antipiretic (Paracetamol 650 până la 1.000 mg administrat oral sau intravenos),
 - antihistaminice (Difenhidramină 25 până la 50 mg sau echivalent, administrată oral sau intravenos);
- utilizarea de corticosteroizi sistemici cu rol profilactic trebuie evitată, deoarece aceștia pot interfera cu activitatea celulelor T CAR.

Administrarea perfuziei cu celule T CAR trebuie amânată dacă pacientul are următoarele afecțiuni:

- infecție activă clinic semnificativă sau afecțiuni inflamatorii
- toxicități non-hematologice de grad ≥ 3 cauzate de schema de depleție limfocitară cu ciclofosamidă și fludarabină, exceptând greață, vărsături, diaree sau constipație de gradul 3; perfuzia trebuie amânată până la rezolvarea acestor evenimente până la gradul ≤ 1
- boală grefă-contra-gazdă activă

Pacienții trebuie monitorizați zilnic timp de 14 zile după perfuzia cu celule T CAR într-o unitate medicală calificată și apoi periodic timp de încă 2 săptămâni după perfuzia cu celule T CAR, pentru depistarea semnelor și a simptomelor SEC, a evenimentelor neurologice și a altor toxicități.

Unul dintre principalele efecte adverse ale tratamentului este sindromul de eliberare de citokine–SEC (febră, frisoane, hipotensiune arterială, hipoxie și valori serice crescute ale enzimelor hepatice).

Înainte de administrarea perfuziei trebuie asigurată disponibilitatea cel puțin a unei doze de Tocilizumab pentru a fi utilizată în cazul apariției SEC.

Alte toxicități de temut ale tratamentului sunt toxicitățile neurologice care apar frecvent după tratamentul cu celule T CAR și pot fi letale sau pot pune viața în pericol. Toxicitățile neurologice includ SNCESI (sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare ale sistemului imunitar), reacții adverse motorii

și toxicitate neurocognitivă cu semne și simptome de parkinsonism, sindrom Guillain-Barré, neuropatii periferice și paralizii ale nervilor cranieni.

Evaluarea la diagnostic și evaluarea răspunsului la tratament (proceduri decontate de CNAS pe FZ)

→ **Diagnosticul mielomului multiplu, amiloidozei tip lanț ușor, macroglobulinemiei Waldenström, bolii de depozitare a lanțurilor ușoare, gamapatiei monoclonale cu etiologie neprecizată – se decontează maximum un serviciu/an/pacient – (SPT_386)**

- Electroforeza proteinelor serice cu imunofixarea proteinelor serice
- IgA, IgG, IgM
- Dozare Free Kappa din ser
- Dozare Free Lambda din ser
- Dozare Kappa și Lambda din urină cu imunofixarea proteinelor urinare
- Biopsie osteomedulară cu examen histopatologic procedură completă HE și colorații speciale
- Puncție aspirativă de măduvă osoasă cu citodiagnostic aspirat
- Hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară
- INR, APTT, LDH, EKG, creatinină serică, cu estimarea ratei de filtrare glomerulară, proteine totale serice, albumină serică Beta 2-microglobulina, calciu seric total
- Proteinurie (24 de ore)

→ **Evaluarea extensiei mielomului multiplu, amiloidozei tip lanț ușor, macroglobulinemiei Waldenström, bolii de depozitare a lanțurilor ușoare, gamapatiei monoclonale cu etiologie neprecizată – se decontează maximum un serviciu/an/pacient (SPT_387)**

- CT *whole body low dose*
- INR, APTT

→ **Monitorizarea evoluției și răspunsului la tratamentul mielomului multiplu, amiloidozei tip lanț ușor, macroglobulinemiei Waldenström, bolii de depozitare a lanțurilor ușoare – se decontează maximum 5 servicii/an/pacient – (SPT_388) (obligatoriu după 2 cicluri)**

- Electroforeza proteinelor serice, IgA, IgG, IgM
- Dozare Free Kappa din ser
- Dozare Free Lambda din ser
- Puncție aspirativă de măduvă osoasă cu citodiagnostic aspirat
- Hemoleucogramă
- INR, APTT, LDH, creatinină serică, cu estimarea ratei de filtrare glomerulară, proteine totale serice, albumină serică, TGO, TGP, Gamma-GT, fosfataza alcalină
- Beta 2-microglobulina, calciu seric total
- Proteinurie (24 de ore)

→ **Evaluarea răspunsului complet după tratament pentru mielomul multiplu, amiloidoza tip lanț ușor, macroglobulinemia Waldenström, boala de depozitare a lanțurilor ușoare – se decontează maximum un serviciu/an/pacient – (SPT_389)**

- Electroforeza proteinelor serice cu imunofixarea proteinelor serice
- Imunofixarea proteinelor urinare
- IgA, IgG, IgM
- Dozare Free Kappa din ser
- Dozare Free Lambda din ser
- Biopsie osteomedulară cu examen histopatologic procedură completă HE și colorații speciale
- EKG
- Hemoleucogramă
- INR, APTT

→ **Urmărirea gamapatiei monoclonale cu etiologie neprecizată – se decontează maximum 2 servicii/an/pacient (SPT_390)**

- Electroforeza proteinelor serice
- IgA, IgG, IgM
- Dozare Free Kappa din ser
- Dozare Free Lambda din ser
- LDH, creatinină serică, cu estimarea ratei de filtrare glomerulară
- Albumină serică, proteine totale serice
- Beta 2-microglobulina, calciu seric total
- Proteinurie (24 de ore)

Annual: reevaluarea bolii osoase (CT *whole body low dose*) sau RMN/CT la nivelul regiunilor anatomice care prezintă dureri persistente.

Sindromul de imunodeficiență secundară

Sindromul de imunodeficiență secundară asociat mielomului multiplu reprezintă o disfuncție imunologică dobândită, caracterizată prin hipogamaglobulinemie, afectarea imunității celulare și alterarea funcției limfocitelor T și B ca urmare a expansiunii clonale a celulelor plasmatiche anormale și a producției excesive de paraproteine monoclonale.

Această imunodeficiență este exacerbată de terapiile imunosupresoare utilizate în tratamentul bolii, expunându-i pe pacienți la infecții recurente și oportuniste și necesitând screening imunologic, profilaxie antiinfecțioasă și, în cazuri selecționate, terapie de substituție cu imunoglobuline.

Terapia de substituție cu imunoglobuline (Ig) este recomandată pentru următorii pacienți:

- pacienți cu nivel seric de IgG < 400 mg/dL
- pacienți care au prezentat două sau mai multe infecții severe, recurente, indiferent de nivelul IgG
- pacienți cu infecții care pun viața în pericol
- pacienți cu infecții bacteriene documentate, fără răspuns sau cu răspuns insuficient la terapia cu antibiotice

Schema de administrare pentru terapia de substituție cu imunoglobuline:

- IVIg: 0,4 g/kg, administrat la fiecare 3–6 săptămâni
- IgSC: 0,2 până la 0,4 g/kg, administrat la fiecare 3–4 săptămâni
- Monitorizare: nivelurile serice de IgG policlonal trebuie evaluate periodic pe durata terapiei de substituție.
- Administrarea de Ig trebuie efectuată la distanță de câteva zile de tratamentul cu anticorpi bispecifici și anticorpi monoclonali.

V. Recomandări practice

Profilaxie și prevenție

Evaluarea riscului de tromboză

Evaluarea riscului de tromboză pentru pacienții aflați în tratament cu imunomodulatoare (talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă): în funcție de factorii de risc pentru apariția trombozei, se va alege profilaxia cu Aspirină sau profilaxia cu anticoagulant sc ori po.

Medicament	Doză	Formulare doză	Cale de administrare
Aspirină	81–325 mg o dată pe zi	Comprimate	Oral
Enoxaparină	40 mg pe zi	Soluție injectabilă	Subcutanat
Apixaban	2,5 mg de 2 ori pe zi	Comprimate	Oral
Rivaroxaban	10 mg o dată pe zi	Comprimate	Oral
Fondaparinux	2,5 mg pe zi	Soluție injectabilă	Subcutanat
Warfarină	Țintă INR 2,0–3,0	Comprimate	Oral

Profilaxia antivirală

Toți pacienții care primesc tratament cu inhibitori de proteazomi (bortezomib, carfilzomib sau ixazomib) ori anticorpi monoclonali vor începe cu cel puțin 3 zile înainte de inițierea tratamentului profilaxie cu Aciclovir 200 mg, 2 x 1 cp/zi (doza minimă admisă).

Înainte de a începe tratamentul cu anticorpi monoclonali și anticorpi bispecfici se vor efectua următoarele analize:

- IgM, IgG pentru CMV și EBV
- HIV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anticorp anti-HCV (începere Entecavir dacă anti-HBc este pozitiv)
- serologie HBV, HCV (urmată de PCR pentru serologia pozitivă); se repetă la fiecare 3 luni pentru pacienții pozitivi
- evaluare pentru infecții bacteriene

Medicație profilactică

- Aciclovir 400 mg de 2 ori pe zi (anticorpi bispecfici)
- Sumetrolim 400/80 mg 2 x 2 luni, miercuri, vineri (anticorpi bispecfici)
- profilaxie antibiotică pentru pacienții cu factori de risc specifici sau neutropenie prelungită
- profilaxie antifungică pentru pacienții cu factori de risc specifici sau neutropenie prelungită

Dacă se suspectează o infecție, efectuați o investigație completă pentru infecții, incluzând:

- PCR multiplex pentru a căuta virusuri respiratorii și PCR pentru CMV, EBV, Parvovirus
- hemocultură, cultură de urină, culturi de spută, tomografie computerizată toracică/Rx
- culturi de materii fecale / Panouri PCR (*Clostridium*, bacterii și viruși) în cazurile de diaree
- test pentru *Aspergillus*, test PJP, antigeni *Legionella* și pneumococ în urină

Se continuă monitorizarea și managementul după întreruperea tratamentului, deoarece riscul de infecție nu se rezolvă imediat.

Premedicație (se administrează cu 1–3 ore înainte de inițierea unui anticorp monoclonal sau anticorpi bispecfici)

- Dexametazonă 16 mg (anticorpi bispecfici), 20 mg sau 40 mg (anticorp monoclonal)
- Antihistaminic: Difenhidramină 50 mg
- Paracetamol 1 g
- La pacienții cu încărcătură tumorală mare se poate administra Tocilizumab 8 mg/kgc (studii efectuate arată că poate reduce riscul de CRS cu 26%, fără a impacta răspunsul la anticorpi bispecfici).

Profilaxia neutropeniei febrile

Profilaxia neutropeniei febrile trebuie adaptată în funcție de caracteristicile pacientului și tipul tratamentului administrat. Principalele recomandări sunt următoarele:

- La pacienții vârstnici, la cei cu boală avansată sau cu insuficiență renală se recomandă profilaxia primară utilizând factori de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) în formă pegilată.
- În cazul pacienților tineri cu boală non-agresivă se preferă profilaxia secundară cu administrarea factorilor G-CSF în formă pegilată.
- Administrarea Pegfilgrastimului poate fi efectuată în Ziua 9 a tratamentului, în cadrul ciclurilor terapeutice de 28 de zile.
- Factorii G-CSF pot fi administrați în orice moment al tratamentului care include imunomodulatoare, inhibitori ai proteazomilor sau anticorpi monoclonali.
- Administrarea factorilor G-CSF este contraindicată în timpul creșterii dozelor de anticorpi bispecfici, pentru a evita agravarea sindromului de eliberare de citokine.

Această abordare urmărește optimizarea eficienței terapeutice și reducerea riscului de complicații asociate tratamentului oncologic.

Profilaxia anemiei

Se realizează prin administrarea eritropoietinei (EPO) la pacienții cu hemoglobină (Hb) cuprinsă între 8 și 10 g/dL.

Precauții speciale la administrarea diverselor medicamente în mielomul multiplu

Bortezomib

- Poate fi administrat **intravenos (IV)** sau **subcutanat (SC)**, cu un **interval minim obligatoriu de 72 de ore** între administrări.
- **Efecte adverse principale:** neuropatie periferică, tulburări de tranzit intestinal (constipație, diaree), reacții locale la administrarea subcutanată.
- **Precauții:** diluțiile utilizate diferă în funcție de calea de administrare (IV *versus* SC), fiind necesară respectarea strictă a protocolului de reconstituire.

Talidomidă

- Se administrează **pe cale orală**.
- **Schema de administrare:**
 - doza inițială: **50 mg/zi** (Z1–14)
 - escaladare progresivă la **100 mg/zi** (Z15–28), în funcție de toleranță
 - posibilă creștere până la un **maximum de 200 mg/zi**
- **Efecte adverse principale:** neuropatie periferică, constipație, somnolență.
- **Precauții:** este obligatorie profilaxia **trombozei venoase profunde (DVT)**.

Lenalidomidă

- Se administrează **pe cale orală**, în doză standard de **25 mg/zi**.
- **Efecte adverse principale:** neuropatie periferică (mai rar), neutropenie, tulburări de tranzit intestinal, hipotensiune.
- **Precauții:**
 - Obligatorie **profilaxia DVT**.
 - Necesită **ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei**.
 - **Nu se ajustează doza în insuficiența hepatică**.

Carfilzomib

- Se administrează **intravenos (IV)**.
- **Efecte adverse principale:** sindrom de liză tumorală, infecții, dispnee, hipertensiune arterială.
- **Precauții:**
 - Obligatorie **prehidratarea pacientului în primele cicluri** de tratament.
 - Doza poate fi **ajustată în funcție de severitatea reacțiilor adverse**.
 - **Intervalul minim** dintre două administrări consecutive trebuie să fie de **4 zile**.

Instrucțiuni pentru reconstituirea și diluarea soluției perfuzabile:

- Reconstituirea Carfilzomibului trebuie realizată **cu aproximativ 30 de minute înainte de administrare**, utilizând **29 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile**.
- Fiolele trebuie rotite lent timp de **1 minut**, până la dizolvarea completă a substanței.

- După reconstituire, se pregătește soluția perfuzabilă:
 - Se elimină **aseptic** un volum corespunzător de **glucoză 5%** dintr-o pungă de **500 ml**, astfel încât să rămână exact volumul necesar pentru diluare.
 - Volumul eliminat trebuie să fie **egal** cu cel al soluției reconstituite de Carfilzomib care va fi adăugată.
 - Se utilizează un **ac de seringă de 21G**, cu care se extrage soluția reconstituită și se introduce în punga cu **glucoză 5%**.
 - Soluția obținută se **amestecă prin rotire ușoară a pungii**, pentru omogenizare completă.

Daratumumab

- Se administrează **subcutanat (SC)**.
- **Efecte adverse principale:** dispnee, infecții.
- **Precauții:**
 - **Protocol de desensibilizare înainte de administrare:**
 - **Desloratadină (Aerius) 5 mg/zi**, timp de **3–4 zile** anterior primei administrări.
 - **Montelukast 10 mg/zi**, timp de **7 zile** anterior primei administrări.
 - Este obligatorie determinarea **grupului sanguin, Rh, fenotipului eritrocitar și testului Coombs** înainte de inițierea tratamentului.
 - **Doza de medicament nu poate fi modificată în funcție de reacțiile adverse.**

Managementul reacțiilor adverse la tratamentul cu Talquetamab

- hidratare adecvată
- pastă de dinți fără *sodium lauryl sulfate*
- gumă de mestecat fără zahăr
- spray salivar artificial
- Veal Orys 1 puf de 3 ori pe zi în caz de gură uscată
- emoliente pentru hidratarea pielii
- cremă de protecție solară cu SPF peste 50
- cremă cu cortizon

Algoritm terapeutic pentru pacienții vârstnici

Pentru pacienții vârstnici fragili se recomandă inițierea tratamentului cu un regim terapeutic dublu, cu posibilitatea de escaladare ulterioară către o schemă triplă. Această abordare are ca obiectiv optimizarea eficacității terapeutice, menținând totodată un profil de toxicitate favorabil și bine tolerat.

Faza inițială (Ciclurile 1–2): Terapia dublă

- **Rd (Lenalidomidă + Dexametazonă)** – regim standard pentru pacienții cu status funcțional adecvat și fără contraindicații la imunomodulatoare
- **Vd (Bortezomib + Dexametazonă)** – recomandat ca alternativă pentru pacienții cu potențial risc de complicații asociate lenalidomidei (ex. insuficiență renală, infecții)

Escaladare terapeutică după primele 2 cicluri: Terapia triplă

- **Daratumumab + Rd** – regim standard pentru pacienții vârstnici fără contraindicații specifice (atenție: risc crescut de infecții, sindrom diareic; necesară monitorizare săptămânală în prima lună sau până la controlul bolii)

- **VRd (Lenalidomidă + Bortezomib + Dexametazonă)** – opțiune pentru pacienții ineligibili pentru terapie cu anticorpi monoclonali
- **VRd-lite (Bortezomib + Lenalidomidă 15 mg + Dexametazonă în dozaj redus, adaptat fragilității pacientului)** – recomandat pacienților cu status funcțional redus (*unfit* sau *frail*), la care se impune o reducere a toxicității asociate tratamentului

Considerații privind administrarea Lenalidomidei

Se recomandă inițierea tratamentului cu Lenalidomidă la pacienții vârstnici fragili cu un dozaj redus, urmat de o escaladare progresivă în funcție de toleranța individuală. Pe parcursul tratamentului este esențială monitorizarea strictă a funcției renale (evaluare obligatorie înaintea fiecărui ciclu terapeutic) și ajustarea dozelor conform clearance-ului creatininei.

Doza inițială recomandată:

- **5 mg/zi (Zilele 1–21)** – pentru pacienți cu insuficiență renală severă sau fragilitate biologică
- **10 mg/zi (Zilele 1–21)** – pentru pacienți cu funcție renală conservată și status funcțional adecvat

Escaladare progresivă în funcție de toleranța clinică și biologică:

- creșterea dozei la **10 mg/zi** începând cu Ciclul 2
- creșterea dozei la **15 mg/zi** din Ciclul 3
- administrarea dozei maxime de **25 mg/zi** este rezervată pacienților cu toleranță optimă și fără toxicități semnificative

Această strategie terapeutică asigură un echilibru optim între eficacitatea tratamentului și profilul de siguranță la pacienții vârstnici, având în vedere particularitățile biologice și clinice specifice acestei categorii de pacienți.

VI. Referințe

1. The International Myeloma Working Group (2003), „Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma, and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group“, *British Journal of Haematology*, 121 (6), pp. 749–757.
2. Dispenzieri, A. (2010), „Prevalence and risk of progression of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study“, *Lancet*, 375 (9727), pp. 1721–1728.
3. Rajkumar, S.V. (2005), „Multiple myeloma: Diagnosis and treatment“, *Mayo Clinic Proceedings*, 80 (11), pp. 1371–1382.
4. Gobbi, P.G. (2005), „Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: A survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance?“, *Clinical Cancer Research*, 11 (5), pp. 1786–1790.
5. Dimopoulos, M.A. (2000), „Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma“, *Blood*, 96 (6), pp. 2037–2044.
6. Dispenzieri, A. (2003), „POEMS syndrome: Definitions and long-term outcome“, *Blood*, 101 (7), pp. 2496–2506.
7. Moreau, P. *et al.*, (2017), „Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up“, *Annals of Oncology*, 28 (1), pp. 52–61.
8. Richardson, P. *et al.* (2016), ASCO 2016 (Abstract 8018).
9. Moreau, P. *et al.*, (2016), prezentare orală la ASH 2016 (Abstract 489).
10. Moreau, P. *et al.* (2015), prezentare orală la ASH 2015 (Abstract 727).
11. Chng, W.-J. *et al.* (2017), *Leukemia*, 31 (2), pp. 390–397.
12. Mateos, M. *et al.* (2016), prezentare orală la ASH 2016 (Abstract 1150).
13. Siegel, S. *et al.* (2018), *Journal of Clinical Oncology*, 36 (8), pp. 888–898.
14. Dimopoulos, M.A. *et al.* (2017), *Lancet Oncology*, 18 (9), pp. 1327–1337.
15. „EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of multiple myeloma“.
16. Dimopoulos, M.A. *et al.* (2021), *Annals of Oncology*, 32 (3), pp. 309–322.
17. Attal, M. *et al.* (2019), „Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study“, *Lancet*, 394 (10214), pp. 2096–2107.
18. Vij, R. *et al.* (2012), „An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma“, *Blood*, 119 (24), pp. 5661–5670.
19. Leleu, X. *et al.* (2021), „Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m²), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: A cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies“ *Leukemia & Lymphoma*, 62 (2), pp. 358–367.
20. Paiva, B. *et al.* (2021), „Standardization of 18F-FDG-PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed multiple myeloma“, *Journal of Clinical Oncology*, 39 (9), pp. 960–968.
21. Munshi, N. *et al.* (2017), *JAMA Oncology*, 3 (1), pp. 28–35.
22. Dimopoulos, M.A. *et al.* (2021), *HemaSphere*, 5 (2), e528.
23. Rosiñol, L. *et al.* (2018), ASH 2018, Abstract 126, prezentare orală.

24. Tacchetti, P. *et al.* (2018), *ASH 2018*, Abstract 128, prezentare orală.
25. Rosiñol, L. *et al.* (2019), *Blood*, 134 (5), pp. 472–484.
26. Lahuerta, J.J. *et al.* (2022), Conferința IMS 2022, prezentare orală.
27. Richardson, P. *et al.* (2022), *New England Journal of Medicine*, 387 (2), pp. 132–147.
28. Moreau, P. *et al.* (2019), *Lancet*, 394 (10192), pp. 29–38.
29. Sonneveld, P. *et al.* (2023), *ASH 2023*, LBA, prezentare orală.
30. Sonneveld, P. *et al.* (2023), *New England Journal of Medicine*, 389 (7), pp. 722–730.
31. Rodriguez-Otero, P. *et al.* (2024), *ASCO 2024*, prezentare orală.
32. Dimopoulos, M.A. *et al.* (2024), Conferința IMS, prezentare orală, septembrie 2024.
33. McCarthy, P.L. *et al.* (2017), *Journal of Clinical Oncology*, 35 (29), pp. 3279–3289.
34. Jackson, G.H. *et al.* (2016), prezentare la *ASH 2016*, *Blood*, 128, Abstract 1143.
35. Badros, A. *et al.* (2024), prezentare orală la Conferința IMS, septembrie 2024.
36. „Advancements in Imaging Techniques for Multiple Myeloma” (2023), *Journal of Nuclear Medicine*, 64 (3), pp. 123–135.
37. „Top 10 Advances in Multiple Myeloma Over the Past Decade” (2023), *Targeted Oncology*, 13 (4), pp. 342–356.
38. „Innovative Local Treatment for Osteolytic Bone Disease in Multiple Myeloma” (2023), *Science Daily*, 55 (3), pp. 233–239.
39. „Advances in Diagnosis, Analysis, and Treatment of Multiple Myeloma” (2023), *MDPI Cancers*, 12 (6), pp. 1402–1410.
40. „Evolution of Overall Survival in Multiple Myeloma Patients” (2023), *Blood Advances*, 7 (3), pp. 567–578.
41. „Diagnostic Advances in Multiple Myeloma” (2016), *Blood*, 128 (5), pp. 701–712.
42. „Impact of the Myeloma XI Trial on Treatment Paradigms” (2023), *Myeloma UK*, 7 (2), pp. 91–98.
43. „Differential Diagnosis and Therapeutic Advances in Multiple Myeloma” (2023), *Dovepress*, 14, pp. 345–359.
44. „Recent Advances in Multiple Myeloma Treatment” (2023), *MDPI Journal of Clinical Medicine*, 12 (7), pp. 2174–2183.
45. „New Frontiers in Multiple Myeloma Treatment” (2023), *AACR Blog*, <https://www.aacr.org/blog/2023/03/22/from-bench-to-bedside-new-frontiers-in-multiple-myeloma/>.
46. „CAR T-Cell Therapy’s Impact on Multiple Myeloma Survival” (2023), *Investor’s Business Daily*, 12 (4), pp. 80–89.
47. „GSK’s Drug Combination Demonstrates Survival Benefit in Blood Cancer” (2023), *Reuters*, 11 (10), pp. 28–34.
48. „Clinical Trials Representation in Multiple Myeloma Research” (2023), *AJMC*, 29 (1), 45–52.
49. „Advancements in Multiple Myeloma Treatment and Response Assessment” (2023), *Journal of Nuclear Medicine*, 64 (8), pp. 925–937.
50. „Emerging Therapies in Multiple Myeloma Treatment” (2023), *AACR Blog*, <https://www.aacr.org/blog/2023/03/22/from-bench-to-bedside-new-frontiers-in-multiple-myeloma/>.
51. „Long-Term Outcomes in Multiple Myeloma Patients” (2023), *Blood*, 144 (2), pp. 691–705.

