

# Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

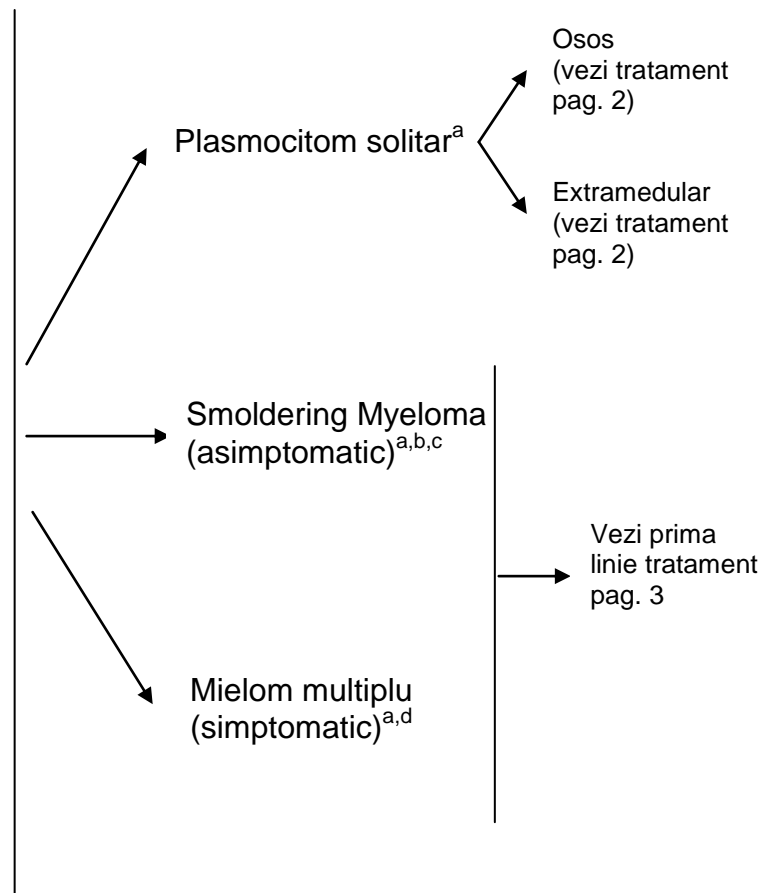
## PROCEDURI

### ESENTIAL

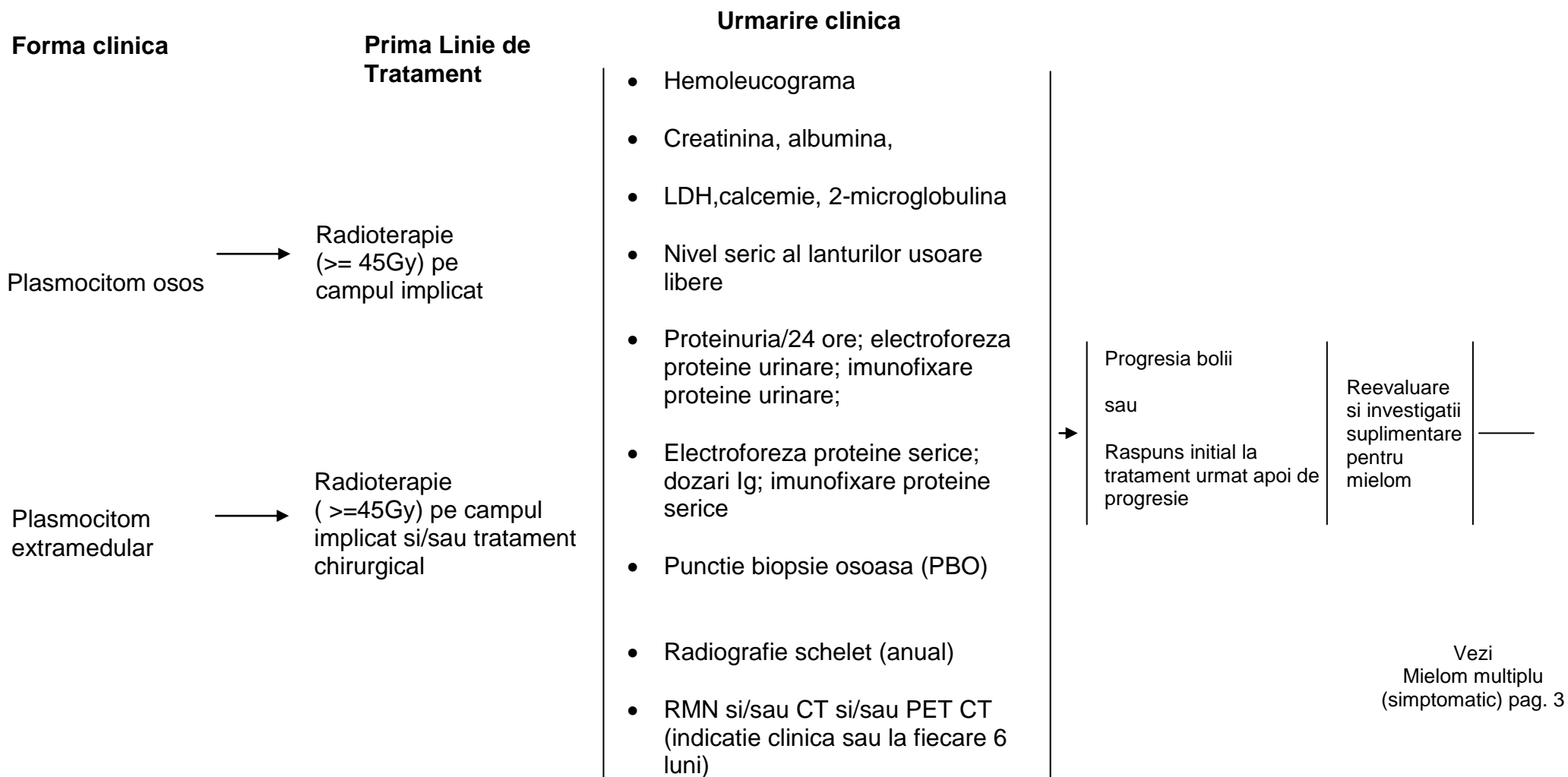
- Anamneza & examen clinic
- Hemoleucograma
- Uree, creatinina, ionograma
- LDH
- Calciu seric
- 2 microglobulina
- Proteinurie / 24 ore
- Nivel seric al lanturilor libere usoare
- Electroforeza proteinelor serice; dozari Ig imunofixarea proteinelor serice
- Electroforeza protine urinare; imunofixarea proteinelor urinare
- Radiografie schelet
- Punctie medulara; punctie biopsie osoase (incluzand imunohistochimie) si/sau imunofenotipare medulara
- Examen citogenetic
- Fish [ del 13, del 17, t(4;14), t(11;14), t(14,16), 1q21 amplification]

### UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE

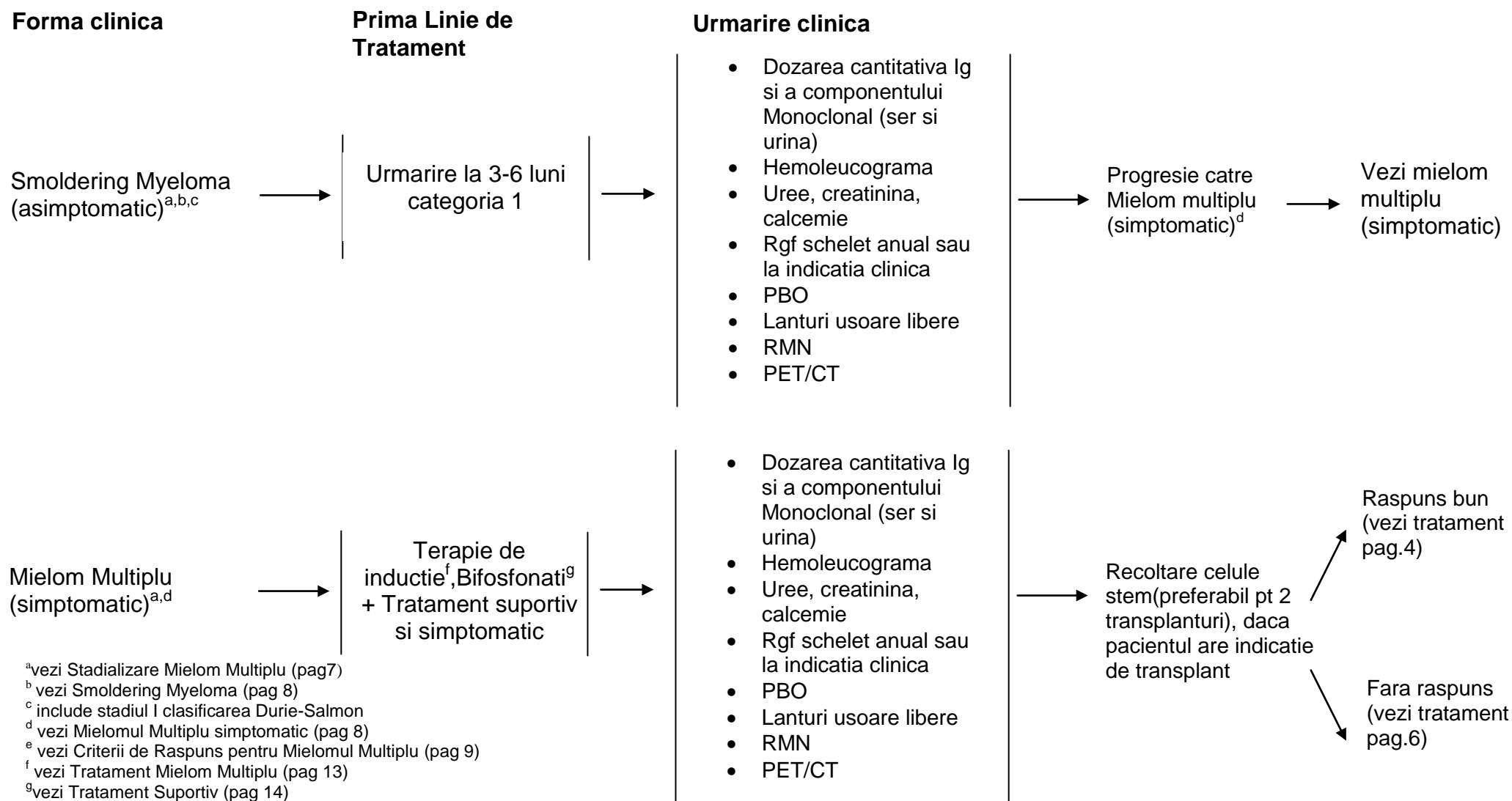
- RMN coloana vertebrala (sdr. compresiune medulara)
- CT (fara substanta de contrast)
- PET/CT
- Biopsie tesut tumoral (in cazul tumorilor osoase solitare sau a plasmocitoamelor exatramedulare)
- Osteodensitometrie
- Punctie grasime abdominala (suspiciune asociere amiloidoza)
- Vascozitate serica
- Tipizare HLA



## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011



## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011



<sup>a</sup>vezi Stadializare Mielom Multiplu (pag7)

<sup>b</sup>vezi Smoldering Myeloma (pag 8)

<sup>c</sup> include stadiul I clasificarea Durie-Salmon

<sup>d</sup>vezi Mielomul Multiplu simptomatic (pag 8)

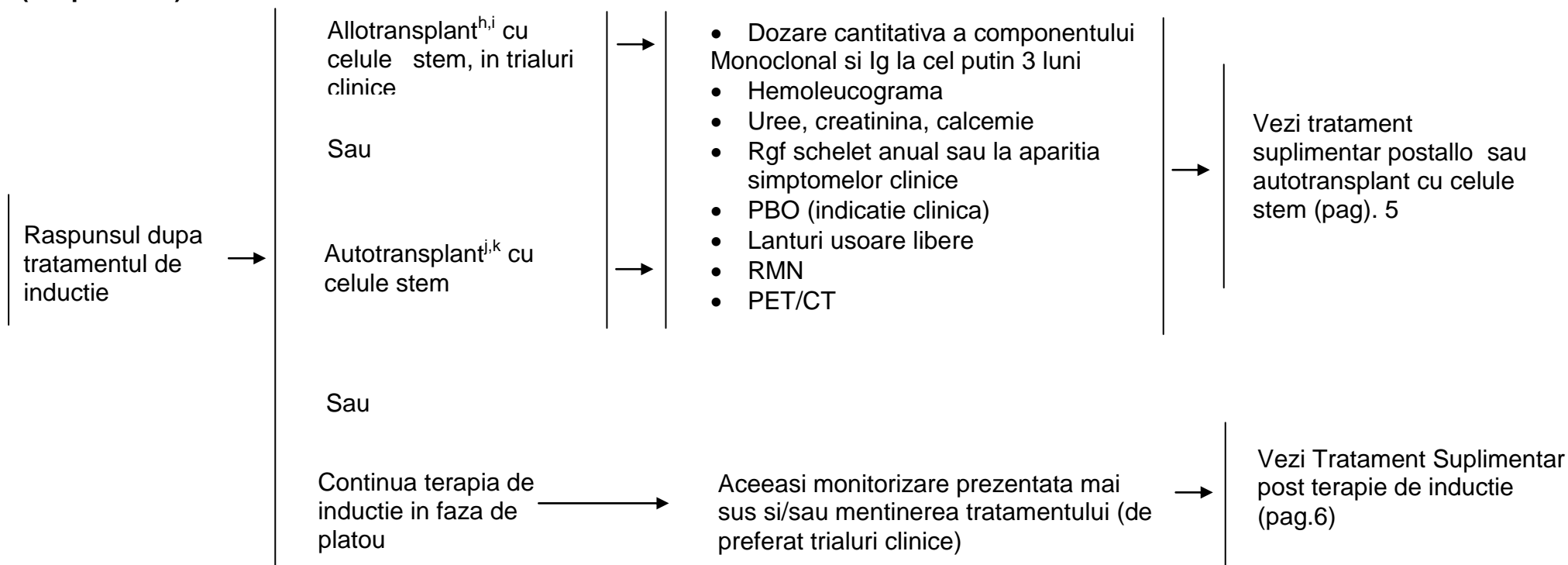
<sup>e</sup>vezi Criterii de Raspuns pentru Mielomul Multiplu (pag 9)

<sup>f</sup>vezi Tratament Mielom Multiplu (pag 13)

<sup>g</sup>vezi Tratament Suportiv (pag 14)

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

### MIELOM MULTIPLU (simptomatic)



<sup>h</sup>Un trial prospectiv ( Bruno, et al.NEJM 2007;356:1110-1120), descrie o imbunatatire a supravietuirii la pacientii care au efectuat trasplant autolog urmat de non-mieloablative allotransplant comparativ cu pacientii care au efectuat autotransplant in tandem.Trialul IFM (99-03, Garban et al, Blood 2006;107:3474) raporteaza lipsa prelungirii supravietuirii sau a perioadei libere de boala la pacientii cu Mielom cu risc inalt, care au efectuat autotransplant urmat de mini allogrefe .

<sup>i</sup>Allotransplantul cu celule stem hematopoietice ( inclusiv miniallogrefele) dupa ce s-a efectuat autotransplantul cu celule stem au fost introduce in trialurile clinice.Nu existe inca date suficiente in ceea ce priveste efectuarea doar a mini allogrefelor.

<sup>j</sup>Autotransplantul cu celule stem hematopoietice: Categoria 1 : include pacientii carora dupa terapia de inductie s-a administrat chimioterapie in doze mari urmata de transplantul medular ( cu rezultate bune prin prelungirea perioadei libere de boala pt pacientii in varsta de 55-65 ani).

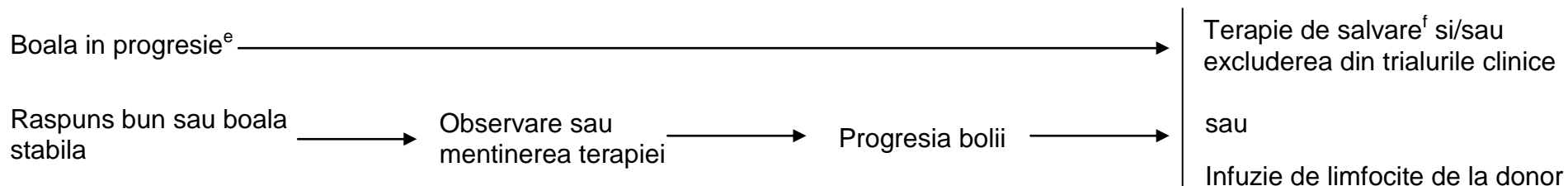
<sup>k</sup>Afectarea renala sau varsta inaintata nu reprezinta contraindicatii absolute pentru transplant.

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

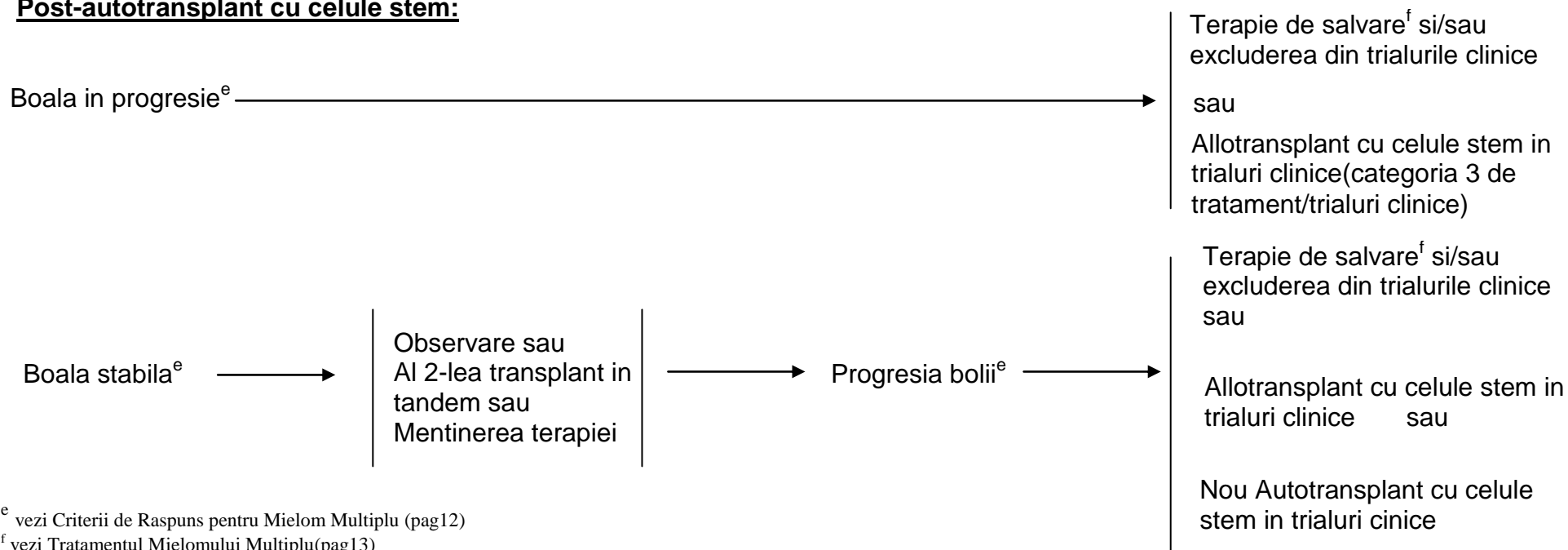
### MIELOM MULTIPLU (simptomatic)

### TRATAMENT SUPLIMENTAR

#### Post-allotransplant cu celule stem:



#### Post-autotransplant cu celule stem:



<sup>e</sup> vezi Criterii de Raspuns pentru Mielom Multiplu (pag12)

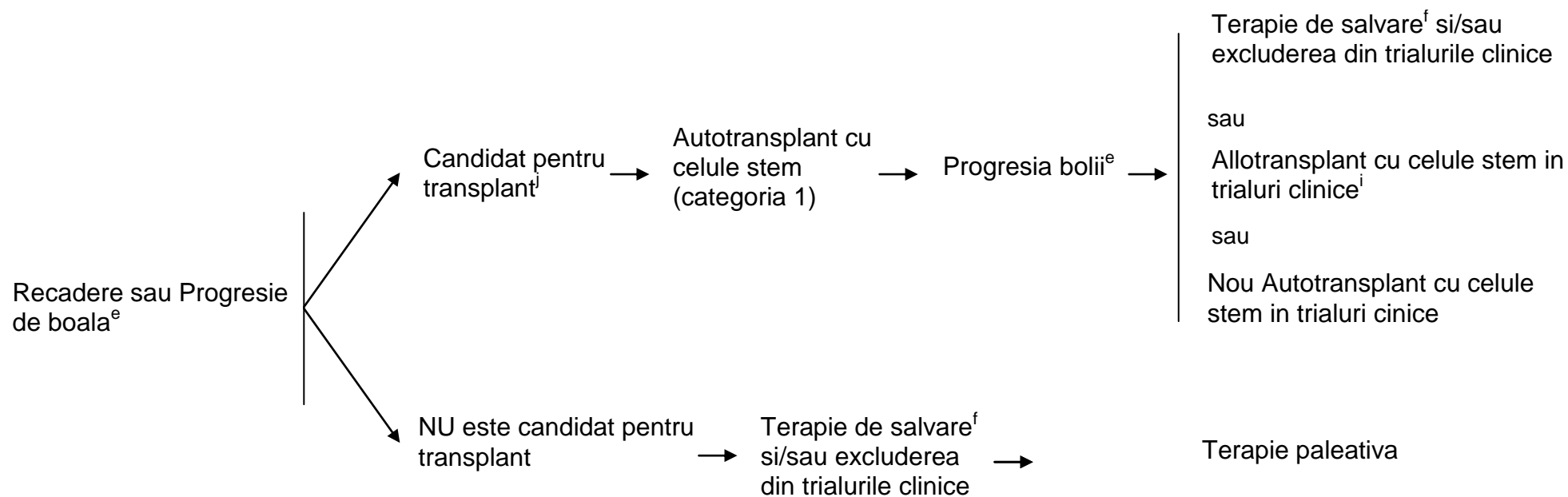
<sup>f</sup> vezi Tratamentul Mielomului Multiplu(pag13)

# Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

## MIELOM MULTIPLU (simptomatic)

## TRATAMENT SUPLIMENTAR

### Tratament post-inductie



<sup>e</sup> vezi Criterii de Raspuns pentru Mielom Multiplu (pag 12)

<sup>f</sup> vezi Tratamentul Mielomului Multiplu (pag 13)

<sup>i</sup> Allotransplantul cu celule stem hematopoietice ( inclusiv miniallogrefele) dupa ce s-a efectuat autotransplantul cu celule stem au fost introduce in trialurile clinice. Nu existe inca date suficiente in ceea ce priveste efectuarea doar a mini allogrefelor.

<sup>j</sup> Autotransplantul cu celule stem hematopoietice: Categoria 1 : include pacientii carora dupa terapia de inductie s-a administrat chimioterapie in doze mari urmata de transplantul medular ( cu rezultate bune prin prelungirea perioadei libere de boala pt pacientii in varsta de 55-65 ani).

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

### STADIALIZARE MIELOM MULTIPLU

Stadiu	Criteriile Durie-Salmon <sup>1</sup>	Criteriile ISS <sup>2</sup>
I	Toate criteriile de mai jos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina &gt; 10 g/dl</li> <li>• Calcemia valori normale sau 12 mg/dl</li> <li>• Rgf. schelet: aspect normal sau plasmocitom osos unic</li> <li>• Valoarea Componentului M scazuta:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ IgG &lt; 5 g/dl;</li> <li>➢ Ig A &lt; 3 g/dl;</li> <li>➢ Proteina Bence Jones &lt; 4 g/24 ore.</li> </ul> </li> </ul>	Beta 2 Microglobulina serica < 3,5 mg/L Albumina serica 3,5 g/dl
II	Criterii ce nu sunt incluse la stadiul I sau III	Criterii ce nu sunt incluse la stadiul I sau III
III	Unul sau mai multe criterii de mai jos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Calcemia &gt; 12 mg/dl</li> <li>• Noi leziuni osteolitice</li> <li>• Valoarea Componentului M crescuta:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ IgG &gt; 7 g/dl;</li> <li>➢ Ig A &gt; 5 g/dl;</li> <li>➢ Proteina Bence Jones &gt; 12 g/24 ore.</li> </ul> </li> </ul>	Beta 2 Microglobulina 5,5 mg/L
Criterii de Subclasificare: A Functie renala normala ( creatinina serica < 2 mg/dl) B Functie renala anormala ( creatinina serica 2 mg/dl)		

<sup>1</sup>Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system fr multiple myeloma.Cancer 1975;36(9):842-854.Copiright(1975) American Cancer Society.Reproduced with permission of John Wiley & sons,Inc.

<sup>2</sup>Greipp P,San Miquel J,Durie B et al.International staging system for multiple myeloma.J Clin Oncol 2005;23:3412-3420

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

### DEFINITIA MIELOMULUI MULTIPLU (SMOLDERING SAU BOALA ACTIVA)

<p><b>Smoldering (Asimptomatic) Myeloma</b></p> <p>Secretie Component M <math>\geq</math> 30 g/L</p> <p>Si/sau</p> <p>Plasmocite monoclonale medulare <math>\geq</math> 10%</p> <p>Fara afectare tisulara importanta( fara afectare organica, fara leziuni organice), fara simptomatologie.</p>	<p><b>Mielom Multiplu ( Simptomatic)<sup>1</sup></b></p> <p>Unul~ sau mai multe criterii prezentate mai jos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cresterea valorilor calcemiei ( &gt; 11,5 g/dl)</li><li>- Insuficienta Renala ( creatinina &gt; 2 mg/dl)</li><li>- Sdr.Anemic (Hemoglobina &lt; 10 g/dl sau 2 g/dl &lt; normal)</li><li>- Boala osoasa ( leziuni litice sau osteoporoza)</li></ul>
---	---

Criteriile EMBT,IBMTR si ABMTR pentru definirea raspunsului, recaderii si progresiei bolii la pacientii cu mielom multiplu tratati cu doze mari de chimioterapie si transplant cu celule stem.

Remisiune Completa(CR), trebuiesc indeplinite toate cerintele de mai jos:

- Absenta proteinei monoclonale initiale in ser sau urina la imunofixare; mentinere cel putin 6 saptamani.
- <5% plasmocite in aspiratul medular sau fragmentul de PBO. Daca componentul monoclonal este negativ timp de 6 saptamani nu mai este necesara repetarea punctiei medulare; exceptie fac pacientii cu mielom multiplu nesecretor la care punctia medulara trebuie repetata la cel putin 6 saptamani pentru confirmarea CR.
- Lipsa aparitiei de noi leziuni osteolitice ( aparitia unei fracturi pe os patologic nu exclude mentinerea remisiunii).
- Disparitia plasmocitoamelor tisulare.

Remisiune Partiala(PR), include pacientii la care electroforeza proteinelor serice este negativa dar imunofixarea este pozitiva.

- Reducerea cu  $\geq$ 50% a componentului monoclonal seric; mentinere cel putin 6 saptamani.
- Reducerea eliminarii in urina/24 ore a lanturilor usoare cu > 90% sau sub 200 mg.;mentinere cel putin 6 saptamani.



## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

- Pentru pacientii cu mielom multiplu nesecretor, reducerea cu mai mult de 50% a infiltratului plasmocitar in aspiratul medular sau PBO; mentinere cel putin 6 saptamani.
- Reducerea cu mai mult de 50% a formatiunilor tumorale tisulare ( radiografic si examinare clinica).
- Lipsa aparitiei de noi leziuni osteolitice ( aparitia unei fracturi pe os patologic nu exclude mentinerea remisiunii).

Raspuns Minim(MR) la tratament.

- 25-49% reducerea componentului monoclonal; mentinere cel putin 6 saptamani.
- 50-89% reducerea eliminarii in urina/24 ore a lanturilor usoare sau mai mult de 200 mg/24ore; mentinere cel putin 6 saptamani.
- Pentru pacientii cu mielom multiplu nesecretor, reducerea doar cu 25-49% a infiltratului plasmocitar in aspiratul medular sau PBO; mentinere cel putin 6 saptamani.
- Reducerea cu doar 25-49% a formatiunilor tumorale tisulare ( radiografic si examinare clinica).
- Lipsa aparitiei de noi leziuni osteolitice ( aparitia unei fracturi pe os patologic nu exclude mentinerea remisiunii).

Lipsa de Raspuns la Tratament( No Cange-NC) – cand nu sunt indeplinite criteriile de MR si este boala progresiva.

Faza de Platou – Valori stabile ( la mai mult sau mai putin de 25% din valorile obtinute la sfarsitul tratamentului); mentinere pentru cel putin 3 luni.

Timpul optim pentru evaluarea raspunsului:

- Uneori raspunsul poate aparea tarziu post-transplant;
- Raspunsul dupa transpalnt va fi evaluat comparativ cu rezultate de dupa conditionare;
- Daca transplantul face parte din programul de tratament, atunci raspunsul la intregul program terapeutic va fi evaluat comparativ cu rezultatele de la inceperea tratamentului.

Recaderea dupa CR cuprinde cel putin una din cerintele de mai jos:

- Rea paritia proteinei monoclonale, in ser sau urina, la imunofixare sau electroforeza de proteine.
- $\geq 5\%$  plasmocite in aspiratul medular sau PBO.
- Aparitia de noi leziuni litice sau plasmocitoame tisulare sau cresterea in dimensiuni a leziunilor preexistente( aparitia de fracturi pe os patologic nu exclude mentinerea CR dar nici nu indica o progresie de boala).
- Hipercalcemia ( valori serice  $>11,5$  mg/dl sau  $2,9$  mmol/l), fara decelarea unei alte cauze.

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

Boala Progresiva, cuprinde cel puțin una din cerințele de mai jos:

- Creșterea cu >25% a componentului monoclonal seric, a cărui valoare care trebuie să fie cel puțin de 5g/l.
- Creșterea cu >25% în urină/24 ore a lanțurilor usoare sau mai mult de 200 mg/24ore.
- Creșterea cu >25% a plasmocitelor în aspiratul medular sau PBO.
- Creșterea dimensiunilor leziunilor osteolitice sau a plasmocitoamelor tisulare preexistente.
- Apariția de noi leziuni de osteoliza sau noi plasmocitoame (aparitia de fracturi pe os patologic nu exclude menținerea CR dar nici nu indică o progresie de boală).
- Hipercalcemia ( valori serice >11,5 mg/dl sau 2,9 mmol/l), fără decelarea unei alte cauze.

### CRITERII DE RĂSPUNS ÎN MIELOMUL MULTIPLU

#### International Myeloma Workink Group Uniform Response Criteria

Tipuri de Răspuns	Criterii de Răspuns <sup>1</sup>
<b>sCR, Stringent Complete Response</b>	CR așa cum apare definit mai jos plus: Raportul lanțurilor usoare libere (FLC) valori normale și absența plasmocitelor monoclonale medulare <sup>2</sup> (prin imunohistochimie sau imunofluorescență) <sup>3</sup>
<b>CR, Complete Response</b>	Imunofixare proteine serice și urinare negativă; dispariția plasmocitoamelor osoase sau tisulare; 5% plasmocite medulare <sup>2</sup>
<b>VGPR, Very Good Partial Response</b>	Component M seric și urinar prezent la imunofixare dar negativ pe electroforeza proteine serice sau scăderea cu 90% componentului M seric plus scăderea < 100 mg/24ore a componentului M urinar
<b>PR, Partial Response</b>	Reducerea cu 50% a componentului monoclonal seric și reducerea eliminării în urină/24 ore a lanțurilor usoare cu > 90% sau < 200 mg. Dacă în ser sau urină componentul M este nedetectabil, o scădere 50% a raportului lanțurilor usoare libere este încadrat ca și criteriu de scădere a componentului M Dacă în ser sau urină componentul M și lanțurile usoare libere sunt nedetectabile, atunci o scădere ≥ 50% a plasmocitelor este încadrată ca și criteriu de scădere a componentului M în condițiile în care valoarea inițială a plasmocitelor a fost 30% Reducerea cu mai mult de 50% a formațiunilor tumorale tisulare ( radiografic și examinare clinică).
<b>SD, Stable Disease ( nu este</b>	Criterii care nu sunt incluse pentru descrierea CR, VGPR, PR sau progresia bolii

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

<b>recomandat sa fie folosit ca si indicator de raspuns;stabilitatea bolii este cel mai bine descrisa ca si timp trecut pana la progresia bolii)</b>	
--	--

<sup>1</sup>Toate categoriile de raspuns trebuie verificate de doua ori inainte de inceperea sau schimbarea tipului de tratament; de asemeni trebuie verificat daca nu exista semne de boala osoasa in progresie ( rgf. osoasa).

<sup>2</sup>Pentru confirmare nu eate necesara repetarea PBO

Prezenta/Absenta clonalitatii celulelor se bazeaza si pe nivelul raportului kappa/lambda.O valoare anormala a raportului kappa/lambda efectuata prin imunohistochimie sau imunofluorescenta necesita cel putin 100 celule plasmocitice pentru analiza.Un nivel anormal al raportului reflecta prezenta unei clone anormale daca  $> 4:1$  sau  $< 1:2$ .

# Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

## CRITERII DE RASPUNS IN MIELOMUL MULTIPLU

### International Myeloma Workink Group Uniform Response Criteria

#### Recadere - Subcategorii

**Boala Progresiva<sup>1</sup> (Utila pentru calcularea timpului de progresie si perioadei libere de boala; include prima progresie de boala si boala progresiva cu/fara tratament)**

#### Criterii de Recadere

Cuprinde cel putin una din cerintele de mai jos:

Cresterea cu 25% pentru:

- Component M seric si/sau ( valoare absoluta 0,5 g/dl)<sup>2</sup>
- Component M urinar si/sau ( valoare absoluta 200 mg/24 ore)
- Daca in ser sau urina componentul M este nedetectabil: diferenta intre valorile raportului kappa/lambda. Cresterea absoluta trebuie sa fie > 10 mg/dl.
- Plasmocitele medulare: crestere absoluta procentuala trebuie sa fie ≥ 10%<sup>3</sup>
- Aparitia de noi leziuni de osteoliza sau noi plasmocitoame; cresterea dimensiunilor leziunilor osteolitice sau a plasmocitoamelor tisulare preexistente.
- Hipercalcemia ( valori serice >11,5 mg/dl sau 2,9 mmol/l), fara decelarea unei alte cauze, reprezinta proliferarea celulelor plasmocitare.

#### Recadere Clinica<sup>1</sup>

Cuprinde cel putin una din cerintele de mai jos:

Este un indicator direct al progresiei bolii si/sau disfunctiei organice (CRAB features)<sup>2</sup>. Nu este utila pentru calculul timpului de recadere sau a perioadei libere de boala dar poate fi folosita optional in practica medicala.

- Aparitia de noi leziuni de osteoliza sau noi plasmocitoame
- Dimensiunilor leziunilor osteolitice sau a plasmocitoamelor tisulare preexistente; cresterea cu 50% (sau cel putin cu 1 cm) la masuratori seriate.
- Hipercalcemie (> 11,5 mg/dl)
- Scaderea hemoglobinei cu 2 g/dl
- Cresterea valorilor creatininei serice > 2 mg/dl

#### Recadere dupa CR<sup>1</sup> (utila pentru perioada libera de boala)<sup>4</sup>

Cuprinde una sau mai multe din cerintele de mai jos:

- Reaparitia componentului M seric sau urinar la imunofixare sau electroforeza
- Cresterea >5% plasmocite medulare<sup>3</sup>
- Aparitia de noi semene de progresie ( noi plasmocitoame, noi leziuni osteolitice sau hipercalcemie)

<sup>1</sup>Toate categoriile de progresie/recadere trebuie verificate de doua ori inainte de inceperea sau schimbarea tipului de tratament; de asemeni trebuie verificat daca nu exista semne de boala osoasa in progresie ( rgf. osoasa).

<sup>2</sup>Pentru boala progresiva, cresterea componentului M seric cu 1 mg/dl este suficienta pentru definirea progresiei daca componentul M initial este 5g/dl

<sup>3</sup>Recaderea dupa CR este de 5% plasmocite fata de 10% pentru alte categorii de recadere

<sup>4</sup>Pentru calculul timpului de progresie sau a perioadei libere de boala, CR trebuie evaluat si dpdv al criteriilor de boala in progresie

# Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

## TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU<sup>1,2,3,4</sup>

- Expunerea la agenti mielotoxici (incluzand agentii alchilanti si nitrozureea) trebuie limitata pentru a evita compromiterea rezervei totransplant cu celule stem.

### Terapii de prima linie la pacientii candidati pt transplant:

- Bortezomib/Dexametazon (categoria 1)
- Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametazon
- Bortezomib/Doxorubicin/Dexametazon(categoria 1)
- Bortezomib/Lenalidomida<sup>5</sup>/Dexametazon(categoria 2B)
- Bortezomib/Thalidomida/Dexametazon(categoria 1)
- Dexametazon (categoria 2B)
- Lenalidomida<sup>5</sup>/Dexametazon(categoria 1)
- Doxorubicin Liposomal/Vincristin/Dexametazon DVD(categoria 2B)
- Thalidomida/Dexametazon(categoria 2B)

### Terapii de prima linie la pacientii care nu sunt candidati pt transplant:

- Bortezomib/Dexametazon
- Dexametazon (categoria 2B)
- Lenalidomida/ Doze mici de Dexametazon(categoria 1)
- Doxorubicin Liposomal/Vincristin/Dexametazon DVD(categoria 2B)
- Melphalan/Prednison MP
- Melphalan/Prednison/Bortezomib MPB (categoria 1)
- Melphalan/Prednison/Lenalidomida MPL
- Melphalan/Prednison/Thalidomida MPT (categoria 1)
- Thalidomida/Dexametazon(categoria 2B)
- Vincristin/Doxorubicin/Dexametazon (categoria 2B)

### Terapii de intretinere:

- Interferon(categoria 2B)
- Lenalidomida<sup>6</sup>
- Corticosteroizi(categoria 2B)
- Thalidomida (categoria 1) +/- corticosteroizi(categoria 2B)

### Terapii de salvare:

- Repetarea terapiei de inductie( daca recaderea este la > de 6 luni);
- Bendamustine(categoria 2B)
- Bortezomib<sup>7</sup>(categoria 1)
- Bortezomib/Dexametazon
- Bortezomib/Lenalidomida/Dexametazon(categoria 2B)
- Bortezomib/Doxorubicin Liposomal<sup>7</sup>(categoria 1)
- Ciclofosfamida-VAD
- Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametazon<sup>8</sup>
- Ciclofosfamida/Lenalidomida/Dexametazon<sup>8</sup>
- Dexametazon
- Dexametazon,Ciclofosfamida,Etoposids si Cisplatin(DCEP)
- Dexametazon,Thalidomida,Cisplatin,Doxorubicin,Ciclofosfamida si Etoposid(DT-PACE)
- High-dose Ciclofosfamida
- Lenalidomida/Dexametazon(categoria 1)
- Lenalidomida
- Thalidomida
- Thalidomida/Dexametazon

<sup>1</sup>Selectate, nu include toate protocoalele terapeutice

<sup>2</sup>Tratamentele nu sunt ordonate dupa preferinta

<sup>3</sup>Profilaxia herpes zosterului la pacientii tratati cu Bortezomib

<sup>4</sup>Profilaxia anticoagulanta la pacientii tratati cu thalidomida sau lenalidomida si cortizon

<sup>5</sup>Recoltarea de celule stem inaintea initierii terapiei de durata cu lenalidomida

<sup>6</sup>Trialurile clinice recomanda tratamentul de intretinere cu lenalidomida in special la categoria 2B

<sup>7</sup>Bortezomib/Doxorubicin Liposomal este preferata terapiei unice cu bortezomib

<sup>8</sup>Regimuri care combina terapiile standard cu agentii noi terapeutici

# Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

## TRATAMENT SUPORTIV

### Boala osoasa

- **Bifosfonati ( pamidronat si acid zoledronic)**
  - toti pacientii cu boala osoasa, incluzand si osteopenia ( categoria 1)
  - utilizarea bifosfonatilor in smoldering myeloma sau stadiul I de boala este indicata doar in cadrul trialurilor clinice. Acesti pacienti necesita urmarire a bolii osoase repetat
  - monitorizarea functiei renale in timpul folosirii bifosfonatilor
  - monitorizarea aparitiei osteonecrozei mandibulare
- **Radioterapia**
  - Radioterapie cu doze scazute(10-30Gy) poate fi folosita paleativ pentru durerile necontrolate si pentru prevenirea fracturilor pe os patologic sau in cazul sdr de compresiune
  - Trebuie folosita pe arii limitate pentru a nu inhiba colectarea de celule stem hematopietice in vederea efectuarii transplantului
- **Evaluare ortopedica:** pentru prevenirea fracturilor la nivelul oaselor lungi si a diagnostica precoce sindromul de compresiune vertebrala
- **Vertebroplastie** sau alte interventii neurochirurgicale utile pentru stabilizarea coloanei vertebrale
  
- **Hipercalcemia**
  - Hidratare/furosemid, bifosfonati, cortitosteroidi si/sau calcitonina
  
- **Hipervascosite**
  - Plasmafereza
  
- **Anemia**(vezi ghiduri NCCN pentru anemia in cancer)
  - Eritropoietina
  
- **Infectii**(vezi ghiduri NCCN pentru anemia in cancer)
  - Imunoglobuline; vaccinare pneumovax sau influenza; profilaxie pneumocistiscarini, herpes si antimicotica in cazul utilizarii dexamentazonei in doze mari; profilaxia herpes zoster pentru pacientii tratati cu bortezomib
  
- **Afectare renala**
  - hidratare zilnic > 2L, evitarea utilizarii AINS, evitarea substantelor contrast IV, NU reprezinta o contraindicatie pentru transplant; monitorizarea functiei renale la pacientii care sunt tratati cu bifosfonati
  
- **Coagularea/Tromboza**
  - Profilaxia anticoagulanta la pacientii tratati cu Thalidomida sau Lenalidomida si Dexametazon

# Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

## GHIDURI TERAPEUTICE AMILOIDOZA TIP LANT USOR 2011

### CRITERII DE DIAGNOSTIC

#### Evaluare clinica specifica

- Hipotensiune ortostatica
- AHC,APP si examen clinic
- Punctie grasime abdominala sau alte punctii biopsii de organ
- Teste specifice pentru Amiloidoza Ereditara (nu sunt disponibile in prezent in Romania)

#### Evaluare hematologica

- Hemoleucograma si formula leucocitara
- PT,Aptt, Fact X

#### Evaluarea functiei plasmocitelor

- Punctie medulara si PBO cu imunohistochimie (kappa, lambda si coloratie Rosu Congo)
- Electroforeza serica si urinara
- Imunoelectroforeza serica si urinara
- Nivel seric lanturi usoare libere

#### Evaluarea functiei renale

- Creatinina si ureea serica
- Proteinuria/24 ore
- Clearance creatinina

#### Evaluare functiei cardiace

- EKG
- Ecocardiografia
- Radiografie pulmonara
- BNP si troponina

#### Evaluarea functiei hepatice si gastrointestinale

- FAS,TGO,TGP,Bilirubina
- Teste de evacuare gastrica(in cazul gastroparezei)
- Coloratii cu guaiacs meteriilor fecale(pentru sangerari oculte)
- Ecografia sau CT diametrul cranio-caudal hepatic

#### Evaluarea SNV

- EMG(semne de neuropatie periferica)

#### Evaluare endocrinologica

- TSH, cortizol

#### Evaluarea functiei pulmonare

### DETERMINARI CLINICE

Afectare renala  
unica

Afectare cardiaca

Afectare  
multiorganica

### TRATAMENT

In prezent nu exista suficiente date pentru a stabili care este cel mai optim tratament in Amiloidoza tip lant usor; toti pacientii ar trebui inclusi in trialuri clinice pentru tratament.

#### Optiuni terapeutice:

- Tratament suportiv-foarte important
- Bortezomib cu/fara Dexametazon
- Dexametazon si Alfa-Interferon
- Ciclofosfamida/Thalidomida/Dexametazon
- Melphalan (doze mari sau intermediare) cu transplant cu celule stem
- Lenalidomida si Dexametazon
- Melphalan si Dexametazon
- Thalidomida si Dexametazon

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

- MULTIPLE MYELOMA

### Regimuri terapeutice combinate

#### MP

- Melphalan: 9 mg/m<sup>2</sup> /zi PO zilele 1–4
- Prednison: 100 mg/zi zilele 1–4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

#### Sau

- Melphalan: 0,15 mg/kg/zi PO zilele 1–7
- Prednison: 60 mg/zi zilele 1–7

*Repetarea ciclului se efectueaza la 42 zile*

#### VAD

- Vincristin: 0.4 mg/zi IV perfuzie continua zilele 1–4
- Doxorubicin: 9 mg/m<sup>2</sup>/zi IV perfuzie continua zilele 1–4
- Dexametazona: 40 mg IV zilele 1–4, 9–12, si 17–20

(primele 2 cicluri administrate, ulterior Dexametazon 40 mg PO zilele 1–4, 9–12)

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

#### CP



## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

Ciclofosfamida 0,25 g/ m<sup>2</sup>/zi PO zilele 1-4  
Prednison 100 mg/zi PO zilele 1-4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 3 saptamani*

### ABCM

- Melphalan: 6 mg/m<sup>2</sup> /zi PO zilele 1–4
- Ciclofosfamida: 100 mg/ m<sup>2</sup>/zi PO zilele 1-4
  - BCNU 30 mg/ m<sup>2</sup> IV ziua 1
  - Doxorubicin 30 mg/ m<sup>2</sup> IV ziua 1

*AB si CM se repeat alternativ la fiecare 3 saptamani*

### VBMCP

- Vincristin: 0,03 mg/kg IV ziua 1
- Melphalan: 0,25 mg/kg /zi PO zilele 1–7
- Ciclofosfamida: 10 mg/ kg IV ziua 1
  - BCNU 0,5 mg/ kg IV ziua 1
  - Prednison 1 mg/kg PO zilele 1-7

*Repetarea ciclului se efectueaza la 5 saptamani*

### C-VMAP

- Vincristin: 0,4 mg/zi perfuzie continua ziua 1-4

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

- Ciclofosfamida: 500 mg IV zilele 1, 8 si 15
- Doxorubicin: 9 mg/m<sup>2</sup>/zi IV perfuzie continua zilele 1-4
  - MetilPrednisolon 1mg/ m<sup>2</sup>/zi PO, zilele 1-4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 3 saptamani*

### MPT

- Melphalan: 0.25 mg/kg/zi PO zilele 1-4
- Prednison: 1,5 mg/kg/zi PO zilele 1-4
- Thalidomida\*: 50-100 mg/zi PO / zi

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

Sau

- Melphalan: 0.25 mg/kg/zi PO zilele 1-4
- Prednison: 2 mg/kg/zi PO zilele 1-4
- Thalidomida\*: 100-400 mg PO/ zi

Administrarea Thalidomidei se incepe cu 50-100 mg/zi, urmand sa se creasca doza pana la 400 mg/zi in functie de toleranta pacientului

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

### MPL

- Melphalan: 0.18 mg/kg PO zilele 1-4

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

- Prednison: 2 mg/kg PO zilele 1–4
- Lenalidomida\*: 10 mg/zi PO zilele 1–21

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

### Thalidomida + Dexametazona

- Thalidomida\*: 50-100 mg/zi PO
- Dexametazona: 40 mg/zi IV zilele 1–4, 9–12 si 17–20 primele 4 cicluri apoi 40 mg/zi PO zilele 1–4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

### Lenalidomida + Dexametazona

- Lenalidomida\*: 25 mg/zi PO zilele 1–21
- Dexametazona: 40 mg/zi IV zilele 1–4, 9–12 si 17–20 primele 4 cicluri apoi 40 mg/zi IV zilele 1–4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

Sau

- Lenalidomida\*: 25 mg/zi PO zilele 1–21
- Dexametazona: 40 mg/m<sup>2</sup>/zi IV zilele 1, 8, 15 si 22

*Repetarea ciclului se efectueaza la 4 saptamani*

RVD

- Lenalidomida\*: 25 mg/zi PO zilele 1–14
- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 4, 8, and 11

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

- Dexametazona: 20 mg/zi IV zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 si 12

*Repetarea ciclului se efectueaza la 21 zile pt 8 cicluri*

### Bortezomib + Doxil

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV bolus zilele 1, 4, 8 si 11
- Doxorubicin Pegylat: 30 mg/m<sup>2</sup> PEV ziua 4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 21 zile*

### VMP

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 si 32
  - Melphalan: 9 mg/m<sup>2</sup> PO zilele 1–4
  - Prednison: 60 mg/m<sup>2</sup> PO zilele 1–4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 6 saptamani pt primele 4 cicluri, apoi*

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 8, 22 si 29
  - Melphalan: 9 mg/m<sup>2</sup> PO zilele 1–4
  - Prednison: 60 mg/m<sup>2</sup> PO zilele 1–4

*Repetarea ciclului se efectueaza la 6 saptamani pt urmatoarele 5 cicluri*

### Agenti Unici pt Tratament

Dexametazona

## Ghiduri terapeutice mielom multiplu 2011

---

- Dexametazona: 40 mg IV or PO zilele 1–4, 9–12, si 17–20

*Repetarea ciclului se efectueaza la 28 zile*

### Melphalan

- Melphalan: 90–140 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1

*Repetarea ciclului se efectueaza la 28- 42 zile*

### Thalidomida

- Thalidomida\*: 200–800 mg PO zilnic

*Tratament permanent pana la progresia bolii sau aparitia toxicitatii*

### Lenalidomida

- Lenalidomida\*: 30 mg PO zilnic, zilele 1–21

*Repetarea ciclului la fiecare 28 zile pana la progresia bolii sau aparitia toxicitatii*

### Bortezomib

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV zilele 1, 4, 8, si 11

*Repetarea ciclului se efectueaza la 21 zile*

\* Lenalidomida si Thalidomida in acest moment nu se gasesc in Romania pe listele CNAS in regim gratuit sau cu plata.

