

MIELOM MULTIPLU

Mielomul multiplu (MM) 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 serice care identifică componentul monoclonal (CM). Proteină M reprezintă un „marker tumoral” serologic util în diagnostic și monitorizare.

PREZENTAREA CLINICĂ:

- **Boala osoasă** (90% pacienți) : dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoliză (rar osteoscleroză), plasmocitoame
- **Anemie**(70% pacienți): paloare, fatigabilitate
- **Afectare renală (Cr>2mg/dl)**(20% pacienți la diagnostic):
 - Afectare tubulară (nefropatia mielomatoasă cu depozite de cilindri formați în principal din lanțuri monoclonale ușoare precipitate – proteină Bence Jones)
 - Factori favorizanți pentru insuficiență renală: hipercalcemia, deshidratarea, hiperuricemia, utilizarea medicamentelor nefrotoxice sau a substanței de contrast în radiologie.
 - Factori predictori pentru recuperarea insuficienței renale: Cr ser. < 4 mg/dl, Calcemia < 11.5 mg/dl, Proteinurie < 1 g/24 ore, rehidratarea 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.
- **Afectarea neurologică** (10-20% pacienți): compresia 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 Refractor/Recădere/Insuficiență renală: BGN sau Staphylococcus aureus
 - Factori de risc: scăderea nivelului Imunoglobulinelor serice (prin afectarea producției de anticorpi), boala activă, granulocitopenia indusă de chimioterapie, afectarea funcției renale și tratamentul cu glucocorticoizi (în special dozele mari de Dexametazon).
- **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>30g/l, IgA>40g/l, IgG>60g/l Majoritatea pacienților devin simptomatici la o valoare de peste 6-7 cp (N<1.8 cp).

DIAGNOSTIC:

- **INVESTIGAȚII LA DIAGNOSTIC:**
 - Anamneză și examen clinic
 - Hemogramă cu frotiu de sânge periferic
 - Creatinină serică (clearance la creatinina), uree , ionogramă
 - Calcemie, albumină serică
 - LDH, beta 2microglobulină
 - 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 proteine urinare
- Evaluarea leziunilor osteolitice: CT all body low dose (noul standard)/ Rx schelet/ IRM/ PET-CT (nu este procedura standard)
- Puncție medulară și biopsie osteo- medulara
- Ex citogenetic/FISH [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), anomalii cr 1] (panel minimal)
- Imunofenotiparea (puncție medulară); în vederea stabilirii MRD (dacă este cazul)
- RMN vertebral - în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresie medulară
- Biopsie tisulară (formațiuni tumorale) - diagnostic plasmocitom osos sau extramedular
- Biopsie grăsime abdominală –în cazul suspiciunii asocierii amilodozei tip lanț ușor

• **CRITERII DE DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL:**

Afecțiune	Definiție	Referință
Gamapatie monoclonala cu semnificație nedeterminată (MGUS)	Toate criteriile: - CM <3g/dl - Plasmocite medulare < 10% - Absența afectării de organ (criteriile CRAB ce pot fi atribuite proliferării plasmocitare)	1
Gamapatie monoclonala 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 mieloma)	Ambele criterii: - CM plasmă (IgG sau IgA) ≥ 3 g/dl sau CM urină ≥ 500mg/24h și/sau Plasmocite medulare 10-60% - Absența criteriilor de mielom activ sau de amiloidoză	1 NCCN 2016
Mielom multiplu (MM) – simptomatic (activ)	Plasmocite medulare $\geq 10\%$ sau plasmocitom extramedular și cel puțin unul dintre următoarele criterii: - Prezența markerului tumoral: • $\geq 60\%$ plasmocite medulare • raport FLC în ser ≥ 100 • > 1 leziune descrisă la IRM (dimensiune ≥ 5mm) - Evidențierea afectării de organ ce poate fi atribuită proliferării plasmocitare (criterii CRAB): • Hipercalcemie ≥ 11.5 mg/dl sau creșterea cu >1mg/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 monoclonala cu semnificație nedeterminată tip IgM (IgM MGUS)	Toate criteriile: - IgM seric < 3 g/dl - Infiltrat medular limfoplasmocitar < 10%	4

	- Absența afectării de organ (anemie, simptome constituționale, hipervâscozitate, adenopatii sau hepato-splenomegalie ce pot fi atribuite unei boli limfoproliferative)	
Macroglobulinemie Waldenstrom asimptomatica (Smoldering Waldenstrom Macroglobulinemia)	Toate criteriile: - Gamapati monoclonala IgM (indiferent de valoarea CM) - $\geq 10\%$ infiltrat medular limfoplasmocitar (de obicei intratrabecular) cu limfocite mici cu diferențiere plasmocitara sau plasmacitoida și imunofenotip: IgM+, CD5 +/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23+, ce exclude alte boli limfoproliferative - Anemie, simptome constituționale, hipervâscozitate, adenopatii, hepatosplenomegalie care pot fi atribuite unei boli limfoproliferative	4
Plasmocitom solitar	Toate criteriile: - Biopsie ce dovedește plasmocitomul solitar (osos sau tisular) - Măduva 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 monocloale (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 - > 2000 plasmocite/μL	Wintrobe's Clinical Hematology 13th Ed.
Mielomul multiplu IgD și IgE	- IgD: - o CM foarte mic sau fără (pe EF) - o 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 13th Ed.

• **STADIALIZARE**

Stadiu	Criterii Durie-Salmon	Criterii ISS	Criterii R-ISS
I	Toate criteriile: - Hb > 10g/dl - Calcemia normală sau $\leq 12\text{mg/dl}$ - Rx. Schelet: structură osoasă normal sau plasmocitom solitar - CM scăzut: • IgG < 5g/dl • IgA < 3g/dl • Proteina Bence Jones < 4g/24h	Beta-2 microglobulina $\leq 3.5\text{ mg/l}$ și albumina serică $\geq 3.5\text{ g/dl}$	ISS I + risc citogenetic standard + LDH normal
II	Fără criterii pentru stadiul I sau III	Fără criterii pentru stadiul I sau III ^a	Fără criterii pentru stadiul I sau III
III	Unul sau mai multe dintre următoarele criterii: - Hb < 8.5 g/dl - Calcemia > 12 mg/dl - Osteolize avansate - CM crescut: • IgG > 7g/dl • IgA > 5g/dl • Proteina Bence Jones > 12 g/24h	Beta-2 microglobulina $\geq 5.5\text{ mg/l}$	ISS III + risc citogenetic înalt sau LDH crescut
Subclasificare: A. Funcție renală normală (Cr serică < 2mg/dl) B. Funcție renală anormală (Cr serică $\geq 2\text{mg/dl}$)		^a Există 2 posibilități pentru ISS II: 1) beta2-microglobulina < 3.5 mg/l, albumina < 3.5 g/dl; 2) beta2-microglobulina 3.5-5.5, indiferent de valoarea albuminei	

Grupe de risc citogenetic:

Risc crescut	Risc standard
FISH: - Del 17p - t(4;14), t(14;16); - anomalii cr 1	celelalte anomalii cromozomiale

MONITORIZARE ȘI CRITERII DE ÎNȚIERE TERAPIE:

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

CRAB:

- Hipercalcemie $\geq 11.5\text{ mg/dl}$
- 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

Alți biomarkeri specifici:

- Plasmocitoza medulară $\geq 60\%$
- Raport K/L anormal:
 - ≥ 100 (kappa implicat)
 - < 0.01 (lambda implicat)

- >1 leziune focală pe IRM (dimensiuni de $\geq 5\text{mm}$)

Markeri predictivi ai probabilității ridicate de progresie a MM sunt:

- infiltratul medular plasmocitar mare la diagnostic,
- raportul FLC ≥ 100 ,
- nivelele 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 nivelelor serice ale proteinei M sau lanțurilor ușoare,
- o scădere inexplicabilă a clearance-ului creatininei cu $\geq 25\%$, precum și creșterea proteinei M urinare

TRATAMENT:

PLASMOCITOM SOLITAR:

Radioterapie

Chirurgie

Urmărire (3-6 luni):

- Creatinina serică, uree, albumina, Ca-mia, B2M, LDH;
- Proteinurie/24h
- EF Prot Serice, Dozare Ig și Lanțuri ușoare;
- Aspirat MO (suspiciune apariției unui infiltrat medular cu plasmocite în condițiile în care apar modificări pe hemograma: anemie, trombocitopenie)
- Rx schelet - la apariția durerilor osoase sau anual
- RMN/CT - în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresie 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):

- EF, cuantificare CM, Dozare Ig și Lanțuri ușoare libere;
 - Hemograma cu formula leucocitară;
 - Creatinina serică, uree, albumina, Ca-mia, B2M, LDH;
 - Rx schelet - la apariția durerilor osoase sau anual
 - Aspirat MO (suspiciune apariției unui infiltrat medular cu plasmocite în condițiile în care apar modificări pe hemograma: anemie, trombocitopenie)
 - RMN/CT - în cazul durerilor osoase persistente sau în cazul semnelor de compresie medulară
- Progresi la MM simptomatic -> tratament

MIELOM MULTIPLU SIMPTOMATIC:

Tratamentul complicațiilor MM:

Tratamentul hipercalcemiei:

Hipercalcemia ușoară (10.5 – 11.5 mg/dl) se poate rezolva cu rehidratare orală/pev.

Hipercalcemia moderată-severă > 11.5 mg/dl- rehidratare cu soluție salină, diuretice, alcalinizare, dexametazon (se încearcă creșterea excreției renale).

În hipercalcemia severă se recomandă folosirea unui bifosfonat. Dacă valoarea rămâne crescută după 72h, se va administra a doua doză.

Dacă pacientul prezintă insuficiență renală acută și hipercalcemie la diagnostic se recomandă tratamentul conservator al hipercalcemiei fără folosirea bifosfonaților.

Terapia cu bifosfonati (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
30/35-60ml/min	30 - 90 mg în 4 h	3 mg în 20 min
< 30ml/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 la terapie 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% 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.

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 în os patologic/ 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 scheletala, este necesară reevaluarea ortopedică, iar în cazuri selectate se poate interveni chirurgical. Se poate opta pentru vertebroplastie sau kyphoplastie în cazul durerii asociate cu fracturi vertebrale.

Vertebroplastia și kyphoplastia

Vertebroplastia percutană este o tehnică ce presupune injectarea percutană de polimetilmetacrilat (o componentă a cimentului osos) în corpii vertebrali, pentru stabilizarea sau atenuarea durerii. Corpul vertebral afectat e injectat bilateral sau unilateral, tehnica oferind ameliorare imediată la un număr semnificativ de pacienți. kyphoplastia e o tehnică din vertebroplastie ce presupune introducerea unui balon care este expandat 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 e invers proporțională cu timpul scurs de la apariția fracturii pe os patologic.

Radioterapia

Radioterapia e utilă în tratarea leziunilor osoase din mielomul multiplu. Aproximativ 70% din pacienții cu mielom pot efectua radioterapie pe durata evoluției bolii. Durerea osoasă e 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 de a împiedica recoltarea de celule stem pentru autotransplantul ulterior.

Compresia medulară:

Compresia medulară datorată unei localizări focale extramedulare apare în 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 asociază pierderea sensibilității, parestezii, pareza la nivelul membrelor, dificultate la mers și tulburare sfîcteriană.

Aceasta este o urgență medicală ce necesită diagnostic și tratament:

- Este urgența inițierea tratamentului cu Dexametazona 40mg/zi, 4zile ;
- 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 drogurilor nefrotoxice (în special AINS) ;
- Un studiu recent a arătat că boala renală e reversibilă la circa 70% din pacienții nou diagnosticați cu mielom și tratați cu regimuri ce conțin Dexametazona în doză mare;
- Monitorizarea nivelului lanțurilor uşoare libere;
- Pacienții cu insuficiență renală necesită reducerea dozei de bifosfonați.

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

- Se recomandă evitarea regimurilor care conțin Melphalan, din cauza necesității ajustării dozei de Melphalan pentru evitarea mielosupresiei excesive, ducând astfel, în general, la un tratament suboptimal. În plus, răspunsul la Melphalan e tardiv.
- Tratamentul convențional preferat la debut: pulsuri intermitente cu Ciclofosamidă/Dexametazon și Bortezomib.

- HDT/ASCT cu MEL-140: fezabil la pacienții sub 60 ani cu status de performanță bun și boala chemiosensibilă.
- Plasmafereza: nu este utilă pacienților cu mielom multiplu și BRC în stadiu avansat.
- Hemodializa: măsură paliativă valoroasă. Inițierea hemodializei trebuie discutată cu un nefrolog care are expertiza în tratamentul bolilor hematologice.

Tratamentul hipervascozității: Plasmafereză terapeutică și chimioterapie.

Tratamentul insuficienței medulare:

Neutropenia severă:

Apare la diagnostic la pacienții cu infiltrare plasmocitară masivă la nivel medular. La acești pacienți granulocitopenia de regulă se ameliorează 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 e cuprinsă între 10 g/dL și 12 g/dL. • Întreruperea terapiei dacă nu apare nici un 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. • Se va contola 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 se ridică suspiciunea unei infecții bacteriene se recomandă începerea de urgență a antibioterapiei, de preferabil împotriva bacteriilor încapsulate. Se recomandă efectuarea screening-ului bacteriologic la fiecare episod infecțios și administrarea antibioticelor specifice florei locale și conform antibiogramelor.

Nu există niște indicații standard în ceea ce privește profilaxia infecției la pacienții cu MM, dar unele indicații de ordin general pot fi folosite.

Profilaxia infecțiilor în mielomul multiplu
• Nu se recomandă imunoglobulina iv • Vaccinarea antigripală anuală • Vaccinarea pneumococică și H Influenza: recomandată mai ales în mieloamele IgG cu valori crescute ale proteinei monoclonale serice și valori reduse ale Ig normale • Antibiotic - Posibil beneficiu al profilaxiei: primele 2 luni de terapie - Recomandat la pacienții cu risc ridicat (inițierea terapiei la pacienți cu infecții grave anterioare și cei cu insuficiență renală)

Datorită riscului 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, profilaxia antibiotică cu macrolide noi (Telitromicina) sau noile Fluorochinolone (Levofloxacină) poate fi luată în considerare.

Tratamentul specific MM:

Atenție:

- medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru această indicație
- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate în România.

I. Tratamentul inițial al pacienților eligibili pentru transplant (recomandări ghid ESMO 2017)

La pacienții nou diagnosticați cu MM, care sunt considerați eligibili pentru ASCT (pacienți <65-70 ani, fără comorbidități importante asociate), important să se evite terapia prelungită pe bază de Melphalan, 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 melphalan.

Eligibili pentru ASCT

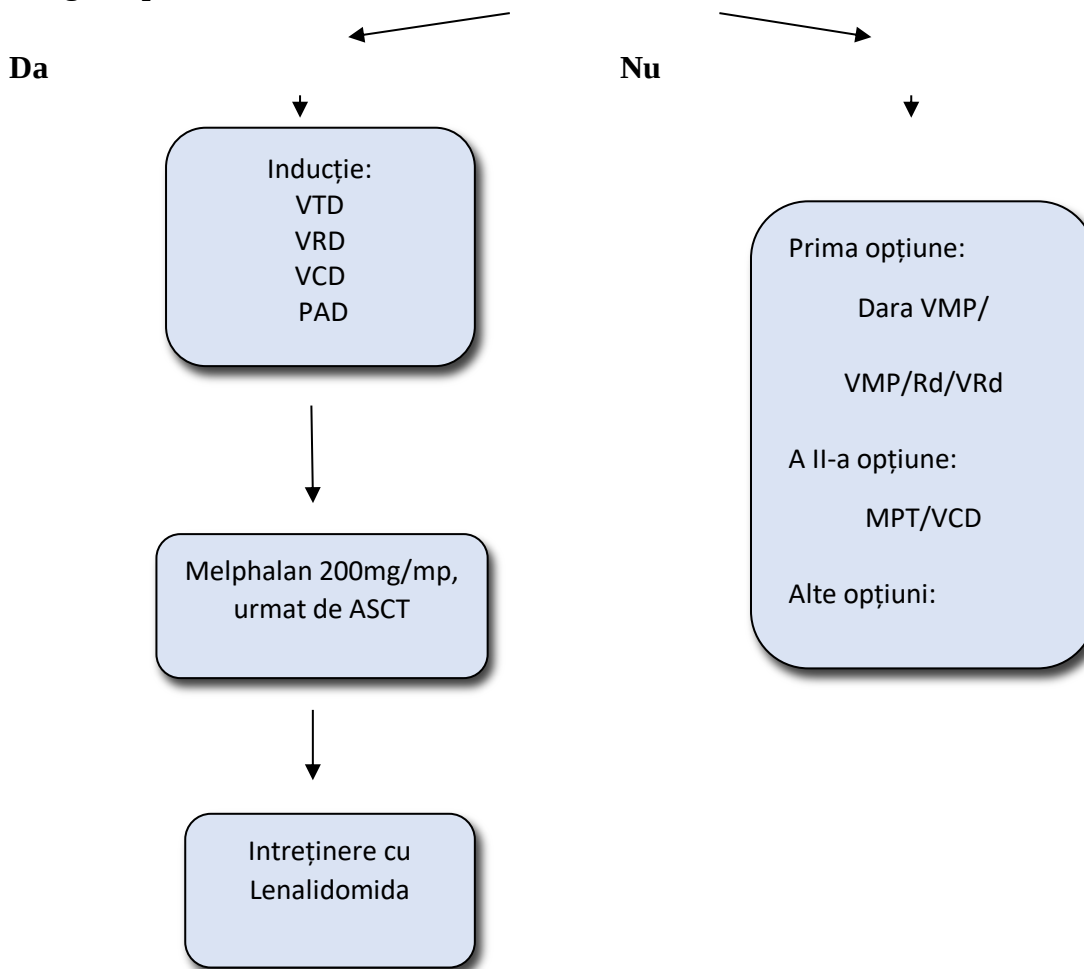


Figura 1. Tratamentul de primă intenție al pacienților cu Mielom Multiplu simptomatic

CTD- ciclofosfamidă, thalidomidă, dexametazonă; MP – melphalan, prednison; MPT – melphalan, prednison, thalidomidă; PAD – bortezomib, doxorubicin, dexametazon; Rd- lenalidomidă, low-dose dexametazon; RVD – lenalidomidă, bortezomib, dexametazon; VCD - bortezomib, ciclofosfamidă, dexametazon; VMP – bortezomib, melphalan, prednison; VRd – lenalidomidă, low-dose dexametazon, bortezomib; VTD – bortezomib, thalidomidă, dexametazon.

Pacienții stabiliți drept candidați la ASCT sunt de regulă tratați cu 4-6 cicluri de terapie de inducție fără melphalan, urmată de recoltarea de celule stem. Recoltarea de celule stem se realizează destul de repede de la inițierea terapiei, atât la pacienții ce urmăresc din start varianta ASCT (categorie IIB), cât și la cei ce doresc rezervarea ASCT drept opțiune întârziată în stadiul de boală refractară/recazută.

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. Astfel, la acest moment, tripla terapie care implică bortezomib și dexametazon reprezintă tratamentul standard înainte de autotransplant (fig.1). În Europa, cel mai frecvent se efectuează curele de tip VTD și VCD, probabil odată cu obținerea aprobării pentru RVd, cea din urmă va fi utilizată pe scară largă.

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, decât din măduva osoasă, iar regimul de condiționare standard se face cu Melphalan 200mg/mp iv. Beneficiul ASCT în tandem s-a observat la pacienții care nu au obținut VGPR după primul autotransplant cât și pentru cei cu factori de prognostic citogenetic nefavorabili. În urma ASCT în tandem crește atât perioada de supraviețuire fără progresia bolii, cât și supraviețuirea globală.

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

Regim:	Mod de administrare:
Bortezomib+Lenalidomida*+Dexametazon (VRd) (Categorie I)	Bortezomib 1.3mg/mp(IV bolus 3-5 sec sau subcutan) Z1+4+8+11 Lenalidomida 25 mg po, Z 1-14 : Dexametazon 40 mg po Z 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 si 12 : sau Dexametazon 40mg po Z 1, 8, and 15 : Repetare la fiecare 3 saptamani pentru 3-4cicluri.
Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametazon (VCD) (Categorie I)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 300 mg/mp/zi z1, 8, 15, 22 Dexametazon 40 mg z1 -4, 9-12, 17-20 Repetati la 4 sept, 3-4 cicluri SAU Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 500 mg/mp z1, 8, 15 Dexametazon 40 mg z1, 8, 15 Repetati la 3 sept pentru 3-4 cicluri SAU Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 900 mg/mp in 60 min z1 Dexametazon 40 mg z1, 8, 15 Repetati la 3 sept, pentru 3-4 cicluri SAU Bortezomib 1.3mg/mp Z1+8+15+22

	Ciclofosfamida 300mg/mp Z1+8+15+22 Dexametazon 40mg Z1+8+15+22 Repetati la 4 saptamani
Alte tratamente recomandate	
Bortezomib+Doxorubicin+Dexametazon (PAD) (Categorie I)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Dexametazon 40mg Z1-4 (ciclurile 2-4), 9-12 (ciclul 1), 17-20 (ciclul 1) Doxorubicin 9 mg/mp bolus sau pev continua pe 24h z1-4 Se repeta la 3 sapt, 3-4 cicluri SAU Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Doxorubicin 9 mg/mp bolus sau pev continua pe 24hz1-4 Dexametazon 40mg Z1-4, 9-12, 17-20 Se repeta la 4 sapt, 3-4 cicluri
Carfilzomib + Lenalidomida* + Dexametazon (KRD) (Categorie II A)	Ciclul 1: Carfilzomib 20mg/m2 IV in 10 minute; Z 1, 2: Carfilzomib 27mg/m2 IV in 10 minute; Z 8, 9, 15 si 16: Lenalidomida 25mg po, Z 1-21 Dexametazona 40mg po, Z 1, 8, 15 si 22; Ciclurile 2-12: Carfilzomib 27mg/m2 IV in 10 minute Z 1, 2, 8, 9, 15, si16: Lenalidomida 25mg po, Z 1-21 Dexametazona 40mg po, Z 1, 8, 15 si 22; Se repeta la 4 saptamani. Cicluri suplimentare: Carfilzomib 27mg/m2 IV in10 minute Z 1, 2, 15, si 16 Dexametazona 40mg po Z 1, 8, 15 si 22 Lenalidomida 25mg po, Z 1-21 Se repeta la 4 saptamani pana la ciclul 13, apoi se continua cu Lenalidomida si Dexametazon pentru intretinere.
Bortezomib+Talidomida+Dexametazon (VTD) (Categorie IA)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Talidomida 50-200 mg p.o. la culcare, seara Dexametazon 40 mg z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 SAU Dexametazon Z1-4 si 9-12 SAU Dexametazon Z1-4 (toate ciclurile) si 9-12 (ciclul 1 si 2) Se repeta la 3 sapt., 3-4 cicluri SAU Bortezomib 1.3mg/mp, sc Z1+8+15+22 Talidomida 100-200 mg p.o. la culcare, seara Z1-21 Dexametazon 20 mg z1-2, 8-9, 15-16, 22-23 SAU Dexametazon 40 mg Z1+8+15+22 Se repata la 4 saptamani, 4 cicluri inainte de TMO
Ixazomib + Lenalidomida* + Dexametazon (Categorie II B)	Ixazomib 4mg po, Z 1, 8, si 15 Dexametazona 40mg po, Z 1, 8, 15 si 22 Lenalidomida 25mg po, ziua 1-21 Se repeta la 4 sapt. pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila
Bortezomib + Dexametazon	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11

(Categoria IIA)	Dexametazon 40mg Z1-4 (toate ciclurile) si Z9-12 (ciclul 1 si 2) sau Dexametazon 20mg Z1-2, 4-5, 8-9, 11-12; Se repeta la 3 saptamani timp de 3-4 cicluri;
Lenalidomida* + Dexametazon (Categoria IIA)	Lenalidomida 25 mg po, z1-21 Dexametazon 40mg z1, 8, 15, 22 Sau Dexametazon 40 mg in Z 1-4, 9-12, 17-20 Se repeta la 4 saptamani pt 3-4 cicluri Sau Lenalidomida 25 mg po, z1-28 Dexametazon 40mg z1-4, 9-12, 17-20 Se repeta la 5 saptamani timp de 3-4 cicluri;
Dexametazon + Thalidomida + Cisplatin + Doxorubicin + Ciclofosfamida + Etoposid + Bortezomib (VTD-PACE)	Inductie: Bortezomib 1 mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau sc. Z1, 4, 8, 11 Dexametazon 40 mg/mp/zi z4-7 Thalidomida 50-200 mg/zi z4-7 Ciclofosfamida 400 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Etoposid 40 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Cisplatin 10 mg/mp pev continua/24 ore z4-7 Doxorubicin 10mg/mp pev continua/24m ore z4-7 CONSOLDARE: Ciclul 1 (incepe la 6 sapt-4 luni dupa ultimul transplant) Bortezomib 1 mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau sc. Z1, 4, 8, 11 Dexametazon 40 mg/mp/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi z1-4 Ciclofosfamida 300 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Etoposid 30 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Cisplatin 7.5 mg/mp pev continua/24 ore z1-4 Doxorubicin 7.5mg/mp pev continua/24 ore z1-4 CICLUL 2 (incepe la 2-4 luni dupa primul ciclu): Bortezomib 1 mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau sc. Z1, 4, 8, 11 Dexametazon 40 mg/mp/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi z1-4 Ciclofosfamida 300 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Etoposid 30 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Cisplatin 7.5 mg/mp pev continua/24 ore z4-7 Doxorubicin 7.5mg/mp pev continua/24 ore z4-7
Terapie de intretinere	
Lenalidomida* (Categoria 1)	Lenalidomida 10mg zilnic pentru 3 cicluri, apoi 15mg pentru urmatoarele cicluri Z1-28 Sau Lenalidomida 10mg po zilnic Z1-21. Se repeta la 4 saptamani pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila.
Bortezomib (Categoria 1)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Se repeta la 2 saptamani timp de 2 ani sau pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila. Sau Bortezomib (1.6mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z 1, 8, 15, si 22 Se repeta la 5 saptamani timp de 6 luni sau pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila.

Criterii de răspuns în MM

Dezvoltarea criteriilor de răspuns a fost esențială în gestionarea MM. Criteriile de răspuns au fost uniform stabilite de către grupul internațional de studiu al MM (IMWG).

Subcategorie de răspuns	Criterii
Raspuns molecular complet Raspuns imunofenotipic complet	• CR + ASO-PCR negativ, sensibilitate 10^{-5} • CRs + absenta caracterului clonal al infiltratului plasmocitar la analiza ≥ 1 mln de celule la citometrie de flux (in >4 culori)
Răspuns complet (CR)^a	• Imunofixare negativă a serului și urinei • Dispariția tuturor plasmocitoamelor de parti moi • $< 5\%$ plasmocite în măduva osoasă
Răspuns complet stringent (sCR)^b	CR, conform definiției de mai sus • Raport FLC normal și • Absența plasmocitelor clonale la imunohistochimie sau citometrie de flux în 2-4 culori
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 urina pe 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg la 24 ore • Dacă proteina M serică și urinară sunt nemăsurabile, e necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelul FLC implicat și normal în locul criteriilor referitoare la proteina M • Dacă nivelurile de proteina M serică și urinară sunt nemăsurabile, iar proba de lanț seric ușor e 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 parti moi.
Boala stabilă (SD)	Neîndeplinirea criteriilor de CR, VGPR, PR sau afecțiune progresivă
Boala progresivă (PD)^b	Creșterea cu 25% față de valoarea răspunsului minim pentru unul sau mai multe din criteriile de mai jos: - Component M seric (creșterea absolută trebuie să fie $\geq 0,5$ g/dL)^c - creșterea CM seric cu ≥ 1 g/dl, dacă cel mai mic CM a fost ≥ 5 g/dl - Component M urinar (creșterea absolută trebuie să fie ≥ 200 mg/24 ore) și/sau

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

^a*Note clarificatoare la criteriile IMWG pentru codificarea CR și VGPR la pacienții la care singura afecțiune măsurabilă e după nivelurile FLC serice:* La astfel de pacienți, în afara criteriilor CR enumerate mai sus, CR mai 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.

^b*Note clarificatoare la criteriile IMWG pentru codificarea PD:* se precizează că, criteriile pentru boala progresivă la nivel medular se vor aplica doar la pacienții fără afecțiune măsurabilă pentru proteina M și FLC. Precizăm că „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.

Boala minima reziduala (MRD) reprezinta un concept care permite evaluarea calitatii raspunsului la tratament. Studiile recente arata ca MRD negativa este asociata cu imbunatatirea atat a supravietuirii fara progresia bolii, cat si a supravietuirii globale.

Subcategorie de raspuns		Criterii de raspuns
Criteriile IMWG pentru MRD negativ	MRD negativ sustinut	MRD negativ in maduva osoasa (tehnica in flux de ultima generatie si/sau secventiere genetica) si prin investigatii imagistice conform definitiei de mai jos, confirmata la un interval de 1 an.
	MRD negativ la determinarile in flux	Absenta fenotipului clonal al plasmocitelor prin citometria in flux de ultima generatie la aspiratul medular, folosind procedura operationala standard EuroFlow pentru determinarea MRD in Mielom Multiplu (sau a unei metode echivalente validate) cu sensibilitate minima de 1 din 10^5 celule nucleate.
	MRD negativ prin metode de secventiere	Absenta plasmocitelor clonale la NGS la nivelul aspiratului medular in care prezenta unei clone este definita prin mai putin de 2 citiri secventiale identice obtinute dupa secventierea ADN-ului cu ajutorul platformei Lymphosight (sau a unei metode echivalente validate) cu o sensibilitate minima de 1 din 10^5 celule nucleate.
	Investigatii imagistice + MRD negativ	MRD negativ determinata prin citometrie in flux sau NGS plus Absenta captarii patologice a radiotrasorului la diagnostic sau la o PET-CT anterioara sau reducerea captarii sub valoarea SUV de la nivelul circulatiei mediatinale sau a tesuturilor din jur.

IMWG, International Myeloma Working Group, MRD minimal residual disease, NGS secventiere de ultima generatie, PET-CT tomografie computerizata cu emisie de pozitroni, SUV standardised uptake value

II. Tratamentul initial al pacientilor neeligibili pentru transplant

Pacienții care nu sunt candidați pentru transplant sunt tratați prin terapie standard pe bază de Melphalan. Timp de câteva decenii MP se folosește ca regim standard pentru acest grup de pacienți. În timp, în ciuda ratelor de răspuns superioare, nu s-a raportat niciun beneficiu sub aspectul supraviețuirii la niciunul din regimurile mai agresive de polichimioterapie în raport cu MP. De cativa ani au apărut două combinații noi cu rate de supraviețuire considerabil superioare față de MP: Melphalan, Prednison, Thalidomida (MPT) și Melphalan, Prednison, Bortezomib (VMP).

Atât MPT cât și VMP sunt asociate cu rate de răspuns ridicate, ambele regimuri fiind semnificativ superioare regimului MP sub aspectul OS.

- MPT prezintă avantajul administrării orale; ar fi regimul de preferat pentru pacienții cu risc standard care nu sunt candidați la transplant, mai ales dată fiind ușurința administrării orale
- VMP prezintă avantajul de a nu crește riscul de DVT și există date că poate depăși efectul de prognostic advers al anomaliilor citogenetice cu risc ridicat.
- VMP, R*d, MPT, MPR*, Bendamustine* +prednison sunt aprobate de EMA
- R*d este aprobat până la progresia bolii și este superior dpdv al PFS și OS, MPT ului.
- Bendamustine* + prednison, este recomandată pacienților cu polineuropatie secundară administrării anterioare de talidomida sau bortezomib (MPT sau VMP).

Regim:	Mod de administrare:
REGIMURI PREFERATE	
Lenalidomida*+Low dose Dexametazon (Rd) (Categorie I)	Lenalidomida 25 mg po/zi z1-21 Dexametazon 40 mg z1, 8, 15, 22 La fiecare 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Melphalan + Prednison+Bortezomib (VMP) (Categorie IA)	<u>Ciclurile 1-4</u> Melphalan 9 mg/mp/zi z1-4 Prednison 60 mg/mp/zi z1-4 Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11+22+25+29+32 Ciclurile urmatoare: Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+8+22+29 Ciclurie se repeta la 6 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 9 mg/mp/zi z1-4 Prednison 60 mg/mp/zi z1-4 Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+8+15+22 Ciclurile se repeta la 35 de zile
Daratumumab + Bortezomib+ Melphalan+ Dexametazon (Dara-VMP)	Daratumumab 16mg/kg iv saptamanal (saptamana 1-6); apoi o data la 3 saptamani (saptamana 7-54) apoi la fiecare 4 saptamani incepand cu saptamana 55 Bortezomib 1.3 mg/mp de doua ori pe saptamana, saptamanile 1,2,4,5 (in primul ciclu de 6 saptamani) ; apoi saptamanal, saptamanile 1,2,4,5 pentru urmatoarele 8 cicluri a cate 6 saptamani Melphalan 9 mg/mp ziua 1-4, la intervale de 6 saptamani Prednison 60 mg/mp/zi z1-4, la intervale de 6 saptamani
Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametazon (VCD) (Categorie IIB)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 300 mg/mp/zi z1, 8, 15, 22 Dexametazon 40 mg z1 -4, 9-12, 17-20 Repetati la 4 sapt, 3-4 cicluri SAU Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 500 mg/mp z1, 8, 15 Dexametazon 40 mg z1, 8, 15 Repetati la 3 sapt pentru 3-4 cicluri SAU Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 900 mg/mp in 60 min z1 Dexametazon 40 mg z1, 8, 15 Repetati la 3 sapt, pentru 3-4 cicluri SAU Bortezomib 1.3mg/mp Z1+8+15+22 Ciclofosfamida 300mg/mp Z1+8+15+22 Dexametazon 40mg Z1+8+15+22 Repetati la 4 saptamani
Bortezomib+Lenalidomida*+Dexametazon (VRd)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Lenalidomida 25 mg po z1-14

(Categorie I)	Dexametazon 40 mg z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 SAU Dexametazon 40 mg/zi z1, 8, 15 Repetati ciclul la 3 sapt, 3-4 cicluri SAU Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+8+15 Lenalidomida 25 mg po./zi z1-14 Dexametazon 40 mg z1-2, 8-9, 15-16 SAU Dexametazon 40 mg/zi z1, 8, 15, 22 Repetati ciclul la 3 sapt
Bortezomib+ low dose Lenalidomida*+low dose Dexametazon (VRd lite) (Categorie I)	Lenalidomida 15 mg, ziua 1-21 Bortezomib 1.3 mg/mp ziua 1,8,15,22 Dexamethasone 20 mg, ziua 1-2, 8-9, 15-16 Repetati ciclul la 35 zile
Melphalan +Prednison+Lenalidomida* (MPR) (Categorie IIC)	Melphalan 0.18 mg/kg/zi z1-4 Prednison 2 mg/kg/zi z1-4 Lenalidomida 10 mg/zi z1-21 Ciclurie se repeta la 4 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 5 mg/mp z1-4 Prednison 60 mg/mp z1-4 Lenalidomida 10 mg/zi z1-21 Ciclurie se repeta la 4 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Melphalan+Prednison+Thalidomida (MPT) (Categorie IIC)	Melphalan 0.2-0.25 mg/kg/zi, z1-4 Prednison 2 mg/kg sau 100 mg/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi, z1-42 Ciclurie se repeta la 6 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 0.25 mg/kg/zi, z1-5 Prednison 1 mg/kg mg/zi z1-5 Thalidomida 50-200 mg/zi, z1-42 Ciclurie se repeta la 4 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 4 mg/mp/zi, z1-7 Prednison 40 mg/mp/zi z1-7 Thalidomida 50-200 mg/zi, z1-28 Ciclurie se repeta la 4 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 0.25 mg/kg Z1-4 (0.2mg/kg la pacientii cu varsta > 75 de ani) Prednison 2mg/kg Z1-4 Thalidomida 100-200mg Z1-28 (100mg pentru pacientii cu varsta >75 de ani) Ciclurile se repeta la 6 saptamani

Melphalan+Prednison (MP)	Melphalan 4 mg/mp/zi, z1-7 Prednison 40 mg/mp/zi z1-7 Thalidomida 50-200 mg/zi, z1-28 Ciclurie se repeta la 4 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 0.2-0.25 mg/kg/zi, z1-4 Prednison 2 mg/kg sau 100 mg/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi, z1-42 Ciclurile se repeta la 4-6 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU Melphalan 8-9 mg/mp/zi z1-4 Prednison 60 mg/mp/zi z1-4 Se repeta la 4-6 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bendamustin*+Prednison (Categorie IIC)	Bendamustina 60mg/mp Z1-2 Prednison 60mg Z1+8+15+22 Se repeta la 28 de zile, 6 cicluri
Ciclofosfamida+Thalidomida+Dexametazon (CTD) (Categorie IIC)	Ciclofosfamida 500mg po, Z1+8+15 Thalidomida 100mg po (max 200mg) Dexametazon 20mg po, Z1+8+15+22 Se repeta la 28 de zile.
Bortezomib+Dexametazon (Categorie 2A)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Dexametazon 20mg Z1-2, 4-5,8-9,11-12; Se repeta la 3 saptamani, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila.

Deoarece pacienții >65 de ani asociază deseori mai multe comorbiditati, care pot influența semnificativ prognosticul postchimioterapie, alegerea protocolului terapeutic prezintă un anumit grad de dificultate. Pentru a reduce rata complicațiilor tratamentului, se recomanda încadrarea pacienților în funcție de prezența sau absența factorilor de risc, scorul geriatric (scor Charlson, ADL, IADL) în 3 categorii: nivel 0, nivel -1 și nivel -2 și ajustarea dozelor în funcție de acestea (fig.2).

FIT

<80 de ani



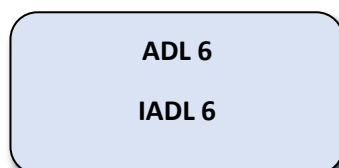
UNFIT

fit 70-80 de ani



FRAIL

Unfit 70-80 de ani



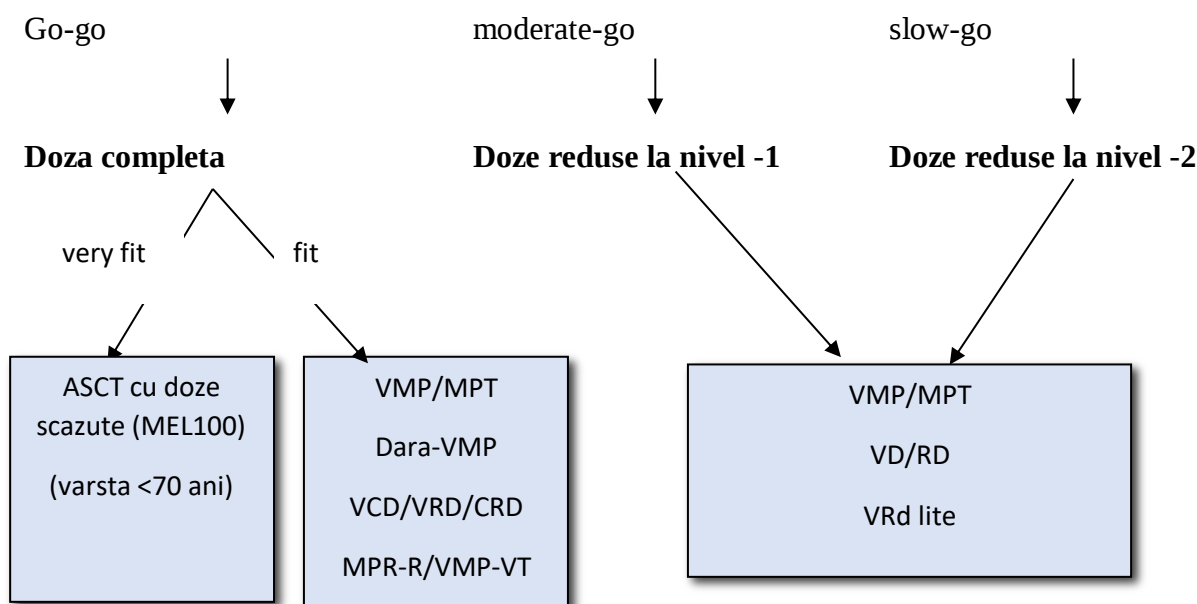


Fig.2 Algoritmul de tratament al pacienților neeligibili pentru ASCT cu doze crescute (Melphalan 200) ADL, Activity on daily living; IADL, Instrumental Activity on Daily Living; scor Charlson de comorbidități; MPR-R, melphalan, prednison, lenalidomide, urmat de intretinere cu lenalidomide; MPT, melphalan, prednison, thalidomida; VMP, bortezomib, melphalan, prednison; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; Vd, bortezomib, low-dose dexamethasone; VMPT-VT, bortezomib, melphalan, prednison, thalidomide, urmat de intretinere cu bortezomib plus thalidomide

Nivel 0	Nivel -1	Nivel -2
Lenalidomida *25mg, Z 1-21 /4S	15 mg/d, Z1-21 / 4S	10 mg, Z1-21 / 4S
Thalidomida 100 mg/zi	50 mg/zi	50 mg/ la 2 zile
Bortezomib 1,3 mg/m ² Z 1,8,15,22 / 5S	1 mg/m ² Z1,8,15,22 / 5S	1,3 mg/m ² Z1,15 / 4S
Melphalan 0,2 mg/kg, Z 1- 4 / 5S	0,15 mg/kg, Z1-4 / 5S	0,10 mg/kg, Z1-4 / 5S
Prednison 2mg/kg, Z1 – 4 /5S	1,5 mg/kg, Z1-4 / 5S	1mg/kg, Z1-4 / 5S

Medicament	<65 ani	65-75 ani	>75 ani
Dexametazona	40mg, po, Z1-4, 15-18, la 4S	40mg, po, Z1 8 15 22, la 4S	20mg, po, Z1 8 15 22, la 4S
Lenalidomida *	25mg, po, Z1-21, la 4S	15-25mg, po, Z1-21, la 4S	10-25mg, po, Z1-21, la 4S
Bortezomib	1.3mg/m ² , sc, Z1 4 8 11, la 3S	1.3mg/m ² , sc, Z1 4 8 11, la 3S	1-1.3mg/m ² ,sc, Z1 8 15 22, la 5S
Melphalan	0.25mg/kg, po, Z1-4, la 6S	0.25mg/kg, po, Z1-4, la 6S	0.18mg/kg, po, Z1-4, la 6S

Tratamentul MM cu risc crescut citogenetic

Pacienții diagnosticați cu mielom multiplu cu risc crescut au o rată medie OS de doar circa 2 ani, chiar și după ASCT în tandem. Pentru acești pacienți există trei opțiuni:

- Prima opțiune e să se trateze pacienții în funcție de eligibilitatea la transplant, conform descrierii de mai sus. Pentru pacienții eligibili de autotransplant să se efectueze autotransplant în tandem și să se continue tratamentul printr-o terapie de întreținere pe termen lung cu lenalidomida* (aprobată EMA pentru aceasta indicație) sau cu Bortezomib* (nu este aprobat de EMA, dar preferabil pentru del 17p, conform trialurilor clinice), dat fiind riscul de recidivă, dar nu există studii finalizate în acest sens.

- A doua opțiune o reprezintă strategiile terapeutice novatoare care includ Bortezomib în fazele incipiente ale bolii și rezervă SCT pentru recădere. În mai multe studii, Bortezomibul pare să învingă efectul advers al deleției 13.
- A treia opțiune e să se aibă în vedere ASCT urmat de transplant alogenic non-mieloablative la pacienții selectați (doar în trialuri clinice).

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

MM refractor și recăzut e definit ca reprezentând pacienții ce 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 cu 25% față de cel mai bun răspuns obținut a oricăruia dintre:

- Component monoclonal seric (creștere absolută ≥ 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 boala este de asemenea diagnosticată 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 (boala refractară) sunt considerați că 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, care recad la mai mult de 2 ani de la tratamentul inițial, pot fi considerați că 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 factorii cu valoarea de prognostic în contextul afecțiunii refractare/recidivate. Totuși, printre pacienții cu risc crescut se numără cei cu t(4;14) sau t(14;16), deleție 17 sau deleție 13, hipodiploidie, anomalii cr 1 cu nivel ridicat al β_2 microglobulinei, nivelul redus al albuminei serice sau nivel crescut LDH. Problemele importante la populația cu MM refractor/recăzut sunt: insuficiența renală, determinările extramedulare, mielomul hiposecretor și boala osoasă avansată.

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 sau ixazomib pot fi preferați în locul schemelor terapeutice pe bază de bortezomib la pacienții cu neuropatie preexistentă sau care au dezvoltat neuropatie periferică după administrarea de bortezomib.

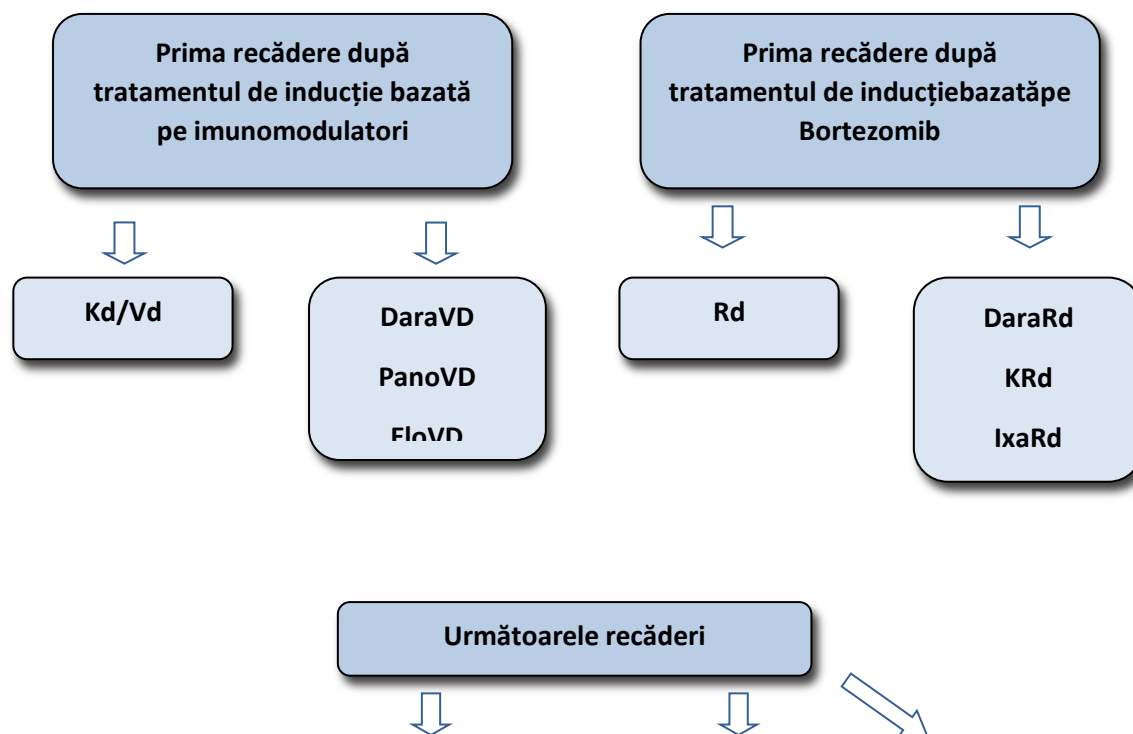
- Ca o alternativă la înlocuirea unei scheme terapeutice existente se poate încerca adăugarea de noi medicamente la combinația terapeutică utilizată. De exemplu la pacienții care au progresie de boală sub tratament cu Lenalidomidă și Dexametazon se poate obține un răspuns bun prin adăugarea de daratumumab (DRd), bortezomib (VRd), carfilzomib (KRd), ixazomib sau elotuzumab**. În mod asemănător, pacienții care au progresie de boală sub bortezomib și dexametazon pot răspunde la asocierea de ciclofosfamida (CyBorD) sau daratumumab.
- Pacienții care au progresie de boală sub tratament cu lenalidomida* și bortezomib pot fi tratați cu noi combinații precum KRd, regimuri pe bază de pomalidomidă, panobinostat sau scheme terapeutice care includ daratumumab.
- 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 ca de exemplu elotuzumab**, lenalidomida*, dexametazon sau ixazomib, lenalidomida* și dexametazon
- 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 medicamente anti-mielom active (lenalidomida, bortezomib, ciclofosfamida, melphalan, dexametazon, carfilzomib, pomalidomida, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, panobinostat)

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 recomandă utilizarea de chimioterapie în doze mari urmată de ATCS.
- Pentru pacienții care au efectuat deja un ATCS și au avut un răspuns de durată (18-24 luni) după primul transplant , trebuie să se ia în considerare al doilea ATCS la recădere.
- Pacienții care recad după tratamente care includ Bortezomib pot avea răspuns bun la noi generații de inhibitori de proteazom precum carfilzomib sau ixazomib. În mod asemănător, pacienții care recad după o linie de tratament care conține lenalidomida pot avea răspuns la o nouă schema terapeutică ce conține imunomodulatori de noua generație- ex pomalidomida.

Al 2 lea ASCT se efectuează la recădere dacă pacienții au prezentat PFS mai lungă de 18-24 luni.



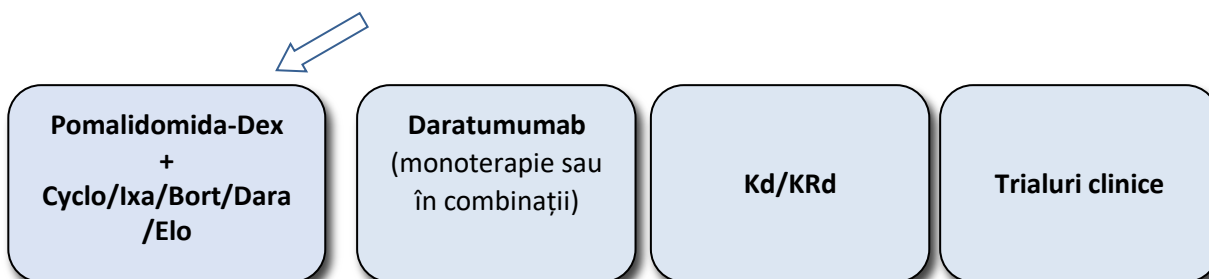


Fig. 3 Algoritm de tratament la recădere

Bort, bortezomib; Cyclo, ciclofosfamida; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumubam, lenalidomida, low dose dexametazon; DaraVD, daratumumab, bortezomib, dexametazon; Dex, dexametazona; Elo, elotuzumab; EloRD, elotuzumab, lenalidomida, doza scazuta dexametazon; EloVD, elotuzumab, bortezomib, dexametazon; Ixa, izaxomib; IxaRD, izaxomib, lenalidomida, doza scazuta dexametazon; Kd, carfilzomib, low dose dexametazon; KRd, carfilzomib, lenalidomida, low dose dexametazon; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexametazon; Rd, lenalidomida, low dose dexametazon; VCD, bortezomib, ciclofosfamida, dexametazon; Vd, bortezomib, low dose dexametazon.

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

Regim:	Mod de administrare:
Carfilzomib+Dexametazon (Kd) (Categorie I)	Carfilzomib 56 mg/mp Z1-2,8-9,15-16 (20mg/mp Z1-2, doar in ciclul 1) Dexametazon 20mg Z1-2, 8-9, 15-16, 22-23 Se repeta la 28 de zile
Carfilzomib+Lenalidomida*+Dexametazon (KRd) (Categorie I)	<u>Ciclul 1</u> Carfilzomib 20 mg/mp (max 44 mg) iv in 2-10 min, z1-2 Carfilzomib 27 mg/mp (max 59.4 mg) iv in 2-10 min, z8-9, 15-16 Lenalidomida 25 mg z1-21 Dexametazon 40 mg/zi z1, 8, 15, 22 <u>Ciclurile 2-12</u> Carfilzomib 27 mg/mp (max 59.4 mg) iv in 2-10 min, z1-2, 8-9, 15-16 Lenalidomida 25 mg z1-21 Dexametazon 40 mg/zi z1, 8, 15, 22 <u>Ciclurile urmatoare:</u> Carfilzomib 27 mg/mp (max 59.4 mg) iv 2-10 min, in zilele 1-2, 15-16 Lenalidomida 25 mg z1-21 Dexametazon 40 mg/zi z1, 8, 15, 22 Se repeta la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Lenalidomida*+Dexametazon+Ixazomib (IRd) (Categorie I)	Lenalidomida 25mg po Z1-21 Dexametazona 40mg po Z1+8+15+22 Ixazomib 4mg po Z1+8+15 Se repeta la 28 de zile
Lenalidomida*+Dexametazon+Daratumumab (DRd) (Categorie I)	Lenalidomida 25mg po Z1-21 Dexametazon 40mg, saptamanal Daratumumab 16mg/kg iv, saptamanal (Z1+5+15+22) ciclurile 1-2; la 2 saptamani (Z1+15) ciclurile 3-6; lunar (Z1) ciclurile 7+ Se repeta la 4 saptamani
Bortezomib+Dexametazon+Daratumumab (DVD) (Categorie I)	Bortezomib 1.3mg/mp sc Z1+4+8+11 (ciclurile 1-8) Dexametazon 20mg po Z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 (ciclurile 1-8)

	Daratumumab 16mg/kg iv Z1+8+15 (ciclurile 1-3); Z1 (ciclurile 4+) Ciclurile 1-8 se repeta la 21 de zile Ciclurile 9+ se repeta la 28 de zile
Panobinostat + Bortezomib+Dexametazon (VD-Pano) (Categorie IIC)	<u>Ciclurile 1-8:</u> Panobinostat 20 mg po z1, 3, 5, 8, 10, 12 Bortezomib 1.3 mg/mp z1, 4, 8, 11 Dexametazon 20 mg/mp z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 <u>Ciclurile 9-16:</u> Panobinostat 20 mg po z1, 3, 5, 8, 10, 12 Bortezomib 1.3 mg/mp z1,8 Dexametazon 20 mg/mp z1-2, 8-9 Se repeta la 21 zile
Bortezomib+Dexametazon	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Dexametazon 20mg Z1-2, 4-5, 8-9, 11-12; Repeat la 3 saptamani, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bortezomib+Lenalidomida*+Dexametazon (VRd) (Categorie IIA)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Lenalidomida 25 mg po/zi z1-14 Dexametazon 40 mg (cicluri 1-4), 20 mg/zi (cicluri 5-8)z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 SAU Dexametazon 20-40 mg/zi z1, 8, 15 Repetati ciclul la 3 sapt, 8 cicluri Ciclurile urmatoare: Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;)1+8 Lenalidomida 15 mg po/zi z1-14 Dexametazon 40 mg, z1-2,8-9, Se repeta la 3 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bortezomib+Caelyx	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Caelyx 30 mg/mp in 60 min z4 Se repeta la 3sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bortezomib+Talidomida+Dexametazon	<u>Ciclurile 1-8:</u> Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Talidomida 50-200 mg p.o. la culcare, seara z1-21 Dexametazon 40 mg z1-4 Se repeta la 3 sapt, pentru 8 cicluri <u>Ciclurile urmatoare:</u> Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+8+15+22 Talidomida 50-200 mg p.o. la culcare, seara z1-42 Dexametazon 40 mg z1-4 Se repeta la 6 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bortezomib+Ciclofosfamida+Dexametazon (VCD)	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 500mg /zi z1, 8, 15, 22 Dexametazon 40 mg z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 Repetati la 3 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila SAU <u>Ciclurile 1-8:</u>

	Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+4+8+11 Ciclofosfamida 50 mg/zi z1-21 Dexametazon 20 mg z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 Repetati la 3 sapt pentru 8 cicluri Ciclurile urmatoare: Bortezomib (1.3mg/mp iv bolus in 3-5sec sau subcutan;) Z1+8+15+22 Ciclofosfamida 50 mg/zi z1-35 Dexametazon 20 mg z1-2, 8-9, 15-16, 22-23 Repetati la 5 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Ciclofosfamida+Lenalidomida*+Dexametazon	Ciclofosfamida 500 mg/zi z1, 8, 15, 21 Lenalidomida 25 mg z1-21 Dexametazon 40 mg/zi z1-4, 12-15 Repetati la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Dexametazon+ Ciclofosfamida+Etoposid+Cisplatin	Dexametazon 40 mg/mp/zi z1-4 Ciclofosfamida 400 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Etoposid 80 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Cisplatin 10-15 mg/mp pev continua/24 ore z1-4 Se repeta la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Dexametazon+Thalidomida+Cisplatin +Doxorubicin+Ciclofosfamida+Etoposid	Dexametazon 40 mg/mp/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi z1-28 Ciclofosfamida 400 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Etoposid 40 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Cisplatin 10 mg/mp pev continua/24 ore z1-4 Doxorubicin 10mg/mp pev continua/24 ore z1-4 Se repeta la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Dexametazon+Thalidomida+Cisplatin +Doxorubicin+Ciclofosfamida+Etoposid+Bortezomib (VTD-PACE)	Inductie: Bortezomib 1 mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau sc. Z1,4,8,11 Dexametazon 40 mg/mp/zi z4-7 Thalidomida 50-200 mg/zi z4-7 Ciclofosfamida 400 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Etoposid 40 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Cisplatin 10 mg/mp pev continua/24 ore z4-7 Doxorubicin 10mg/mp pev continua/24 ore z4-7 Consolidare: Ciclul 1 (incepe la 6 sapt-4 luni dupa ultimul transplant) Bortezomib 1 mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau sc. Z1,4,8,11 Dexametazon 40 mg/mp/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi z1-4 Ciclofosfamida 300 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Etoposid 30 mg/mp pev continua 24 ore z1-4 Cisplatin 7.5 mg/mp pev continua/24 ore z1-4 Doxorubicin 7.5mg/mp pev continua/24 ore z1-4 Ciclul 2 (incepe la 2-4 luni dupa primul ciclu): Bortezomib 1 mg/mp iv bolus in 3-5 sec sau sc. Z1,4,8,11 Dexametazon 40 mg/mp/zi z1-4 Thalidomida 50-200 mg/zi z1-4

	Ciclofosfamida 300 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Etoposid 30 mg/mp pev continua 24 ore z4-7 Cisplatin 7.5 mg/mp pev continua/24 ore z4-7 Doxorubicin 7.5mg/mp pev continua/24 ore z4-7
Doza mare de Ciclofosfamida	Ciclofosfamida 600 mg/mp pev 60 min z1-4 Se repeta la 4 sapt, 2 cicluri, apoi la 3 luni pana la Se repeta la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Lenalidomida* + Dexametazon (Categorie IA)	Lenalidomida 25 mg po, z1-21 Dexametazon 40mg z1-4(toate cilurile), 9-12, 17-20 (ciclurile 1-4) Se repeta la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Pomalidomida+Dexametazon (Categorie IA)	Pomalidomida 4 mg/zi z1-21 Dexametazona 40 mg (<75 ani) sau 20 mg (>75 ani) z1,8,15,22 Se repeta la 4 sapt, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Pomalidomida* + Bortezomib + Dexametazon	Pomalidomide 4mg po Z 1-21 Bortezomib 1.3mg/m2 SC sau IV Dexametazon 40mg; Z 1, 8, 15, and 22 Se repeta la 4 saptamani, pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Pomalidomida* + Carfilzomib + Dexametazon	Pomalidomide 4mg po Z 1-21 Carfilzomib 20 or 27mg/m2 IV Z 1,2,8,9,15,16 Dexametazon 40mg IV sau po Z 1,8,15 si 22. Se repeta la 4 saptamani, pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Pomalidomida* + Ciclofosfamida+ Dexametazon	Ciclofosfamida 400mg Z 1, 8 si 15 Dexametazona 40mg (20mg pt pac >75 ani) Z 1, 8, 15 si 22 Pomalidomida Z 1-21 Se repeta la 4 saptamani, pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila.
Thalidomida* + Dexametazon	Thalidomida 50-200 mg z1-28, seara la culcare Dexametazon 20 mg/mp (sau 40 mg/zi) z1-4 (toate ciclurile), 9-12, 17-20 (ciclul 1) SAU Dexametazon 20 mg/mp (sau 40 mg/zi) z1-4 *SAU Dexametazon z1-5 (toate ciclurile) si 15-19 (pana la raspuns) Se repeta la 4 saptamani, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bendamustina*	Bendamustina 80-150 mg/mp in 30 min z1-2 Se repeta la 4 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bortezomib + Vorinostat**	Bortezomib 1.3 mg/mp z1, 4, 8, 11 Vorinostat 400 mg z1-14 Se repeta la 3 sapt pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Lenalidomida* +Bendamustin*+Dexametazona	Bendamustin 75 mg/mp in 30 min Lenalidomida 10 mg/zi z1-21 Dexametazon 40 mg/zi z1, 8, 15, 22 Se repeta la 4 saptamani, pana la raspuns maximal, boala progresiva sau toxicitate inacceptabila
Bendamustina* + Bortezomib + Dexametazon	Bendamustina 70mg/m2 IV z 1 si 4 Bortezomib 1.3mg/m2 IV Dexametazon 20mg IV sau po Z 1,4 8 si 11

	La fiecare 4 sapt, pana la raspuns maximal
Daratumumab	Daratumumab 16mg/kg IV o data pe saptamana, Saptamanile 1-8 Daratumumab 16mg/kg IV la doua saptamani, Saptamanile 9-24 Urmatoarele saptamani: Daratumumab 16mg/kg IV la 4 saptamani pana la progresie de boala sau toxicitate inacceptabila
Elotuzumab** + Bortezomib + Dexametazon	<u>Ciclurile 1 si 2:</u> Elotuzumab 10mg/kg IV Dexametazon 8mg po cu 3 si 24 de ore inainte de elotuzumab si 8mg IV cu 45 si 90 minute inainte de elotuzumab Z 1,8 si 15 Bortezomib 1.3mg/m2 SC Z 1,4,8 si 11 Dexametazon 20mg Z 2,4,5,8,9,11. Se repeta la 3 saptamani. <u>Ciclurile 3-8:</u> Elotuzumab 10mg/kg IV Dexametazon 8mg po cu 3 si 24 de ore inainte de elotuzumab si 8 mg IV cu 45 si 90 minute inainte de elotuzumab Z 1 si 11 Bortezomib 1.3mg/m2 SC Z 1,4,8 si 11 Dexametazon 20mg Z 2,4,5,9,12. Se repeta la 3 saptamani. <u>Ciculusul 9 si urmatoarele:</u> Elotuzumab 10mg/kg IV Dexametazon 8mg po cu 3 si 24 de ore inainte de elotuzumab si 8mg IV cu 45 si 90 minute inainte de elotuzumab Z 1 si 15 Bortezomib 1.3mg/m2 SC Z 1,8 si 15 Dexametazon 20mg Z 2,8,9,16 Se repeta la 4 saptamani, pana la boala progresiva sau toxicitate inacceptabila.
Ixazomib + Dexametazona	Ixazomib 5.5mg Z 1,8 si 15 Dexametazon 20mg Z 1,2,8,9,15 si 16 Se repeta la 4 saptamani, pana la boala toxicitate inacceptabila.
Panobinostat + Bortezomib+Dexametazon	<u>Ciclurile 1-8:</u> Panobinostat 20 mg po z1, 3, 5, 8, 10, 12 Bortezomib 1.3 mg/mp z1, 4, 8, 11 Dexametazon 20 mg/mp z1-2, 4-5, 8-9, 11-12 <u>Ciclurile 9-16:</u> Panobinostat 20 mg po z1, 3, 5, 8, 10, 12 Bortezomib 1.3 mg/mp z1,8 Dexametazon 20 mg/mp z1-2, 8-9 Se repeta la 21 zile
Panobinostat* + Carfilzomib*	<u>Ciculusul 1:</u> Carfilzomib 20mg/m2 IV Z 1 si 2 Panobinostat 30mg Z 1,3,5,15,17 si 19 Carfilzomib 45mg/m2 IV Z 8,9,15 si 16. <u>Urmatoarele cicluri:</u> Carfilzomib 45mg/m2 IV Z 1,2,8,9,15 si 16 Panobinostat 30mg Z 1,3,5,15,17 si 19 Se repeta la 4 saptamani, pana la boala progresiva sau toxicitate

		inacceptabila						
Bortezomib		KRD	KD	Elo-RD	IRD	DRd	DVd	Pom-VD
	Expunere	+	+	+	+	+	+	+
	Refractar	-	-	+	-	+	-	-
Lenalidomida	Expunere	+	+	+	+	+	+	+
	Refractar	-	+	-	-	-	+	+

Fig 4. Tratamentul Mielomului Multiplu refractar/recazut dupa 1-3 linii anterioare de tratament Pacienti cu expunere anterioara sau refractari la Bortezomib sau Lenalidomida (conform criteriilor de includere / excludere ale studiilor respective)

Kd (PFS: 18.7, prelungirea OS cu 7,9 luni), pentru tratamentul pacienților cu Mielomului Multiplu refractar sau recăzut și pentru care s-au administrat anterior **1-3 linii de tratament:**

- Pacienții cu progresie de boală în timpul tratamentului cu Lenalidomidă.
- Pacienții la care se poate readministra Bortezomib.
- Rezultate foarte bune ca linie secundară de tratament.
- Rezultate foarte bune pentru pacienții vârstnici (> 75 ani)

KRd (PFS 26,3 luni, prelungirea OS cu 7,6 luni), pentru tratamentul pacienților cu Mielom Multiplu refractar sau recăzut și pentru care s-au administrat anterior **1-3 linii de tratament:**

- Pacienții cu recădere însoțită de simptomatologie și apărută după doze mari de tratament (în special la mai puțin de un an)
- Pacienții cu risc înalt citogenetic, care nu sunt refractari la Bortezomib și/sau Lenalidomidă

Până în prezent, dintre toate studiile noi efectuate pt RR MM (1-3 linii de tratament anterioare), doar combinațiile KRd și KD au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii globale.

Daratumumab, este unul dintre medicamentele preferate pentru tratamentul MM recăzut. Alegerea drogurile care pot fi combinate cu Daratumumab depinde de contextul recăderii :

- DRd (aprobat EMA) - Daratumumab în combinație cu Lenalidomidă și Dexametazonă este de preferat în cazul pacienților care nu au fost refractari la Lenalidomidă la momentul recăderii; incluzând aici și pacienții care recad în timpul oricărui alt tratament, dar și cei care recad în timpul administrării de doze mici de Lenalidomidă sau în timpul întreținerii cu Bortezomib.

- DVd (aprobat EMA) – Daratumumab în combinație cu Bortezomib și Dexametazona este de preferat în cazul pacienților refractari la Lenalidomidă în momentul recăderii; pentru aceștia din urmă, un regim alternativ este format din combinația de Daratumumab*, Pomalidomidă* și Dexametazonă (nu este încă aprobat de EMA).

Recomandări pentru tratamentul pacienților cu RR MM cu risc citogenetic crescut (rezultate trialuri clinice):

- KRd/IRd - cea mai bună opțiune pentru pacienții cu t(4:14) și del 17p
- DaraRd - îmbunătățit dar nu semnificativ
- EloRd - îmbunătățit t(4:14) /semnificativ pentru/în del(17/17p)
- Kd - opțiune nerecomandată pentru risc citogenetic
- DaraVd - îmbunătățit cu tendința spre semnificativ

Evaluarea răspunsului la tratament:

Evaluarea răspunsului LA TRATAMENT (obligatoriu după 2 cicluri):

- Electroforeză proteine serice+Ig + free kappa/lambda;
- Proteinurie;
- Puncție medulară;
- Evaluare imagistică (prin aceeași metodă ca cea de la diagnostic) a unui Plasmocitom.

Evaluare răspunsului la FINALUL TRATAMENTULUI (obligatoriu):

- Electroforeză proteine serice+Ig + free kappa/lambda;
- Imunofixare proteine serice (dacă EF +Ig+free k/l = normale)
- Proteinurie;
- Puncție medulară;
- Evaluare imagistică (prin aceeași metodă ca cea de la diagnostic) a unui Plasmocitom.

Evaluarea periodică a pacientului la fiecare 3 luni, cu:

- Hemograma;
- Biochimie: creatinina (Cl creat), LDH, Beta 2M, PCR, Calcemie (+ Ca corectat);
- Electroforeza proteine serice+Ig + free kappa/lambda.

Anual reevaluarea bolii osoase (Rx schelet) sau RMN / CT la nivelul regiunilor anatomice care prezintă dureri persistente.

Precauții speciale la administrarea diverselor medicamente în MM:

- **Bortezomib-ul:** se poate administra iv sau sc, la un interval de minim obligatoriu de **72 ore; principalele efecte adverse:** neuropatia periferică, tulburări de tranzit intestinal (constipație, diaree), reacție locală la administrarea sc. **Atenție:** diluții diferite pentru administrarea iv/sc.
- **Thalidomida:** se administrează pe cale orală; doza zilnică inițială va fi de 50 mg zilnic Z1-14, în funcție de toleranță se va crește doza ulterior la 100 mg zilnic Z15-28, putând fi crescută până la maxim 200 mg zilnic; **principalele efecte adverse:** neuropatia periferică, tulburări de tranzit intestinal (constipație), somnolență. **Obligatoriu :** profilaxia DVT.
- **Lenalidomida*:** se administrează pe cale orală; doza standard 25 mg zilnic; **principalele efecte adverse:** neuropatia periferică mult mai rar, neutropenie. **Obligatoriu :** profilaxia DVT și ajustarea dozelor în funcție de CL creatinina. Nu se ajustează doza în Insuficiența hepatică.

- **Caelyx-ul (doxorubicina lipozomala):** se administrează iv timp de 60 min în 250 ml de SG5%; **principalele efecte adverse:** eritrodisezie palmo-plantară, stomatită, mielosupresia, cardiotoxicitatea. **Obligatoriu:** NU se administrează la o valoare a Frației de ejeție a VS < 45%.
- **Carfilzomib-ul:** se administrează iv; **principalele efecte adverse:** sindrom de liza tumorală, infecții, dispnee. **Obligatoriu:** la primele cicluri de medicație, prehidratare.
Se pot modula dozele în funcție de gradul reacțiilor adverse. Durata minimă de timp dintre 2 administrări de carfilzomib trebuie să fie de 4 zile.
Daratumumab: se administrează PEV minim 3 ore și jum; **principalele reacții adverse:** alergii în timpul infuziei, dispnee, infecții. **Obligatoriu:** înainte de administrare se vor recolta grup, Rh, fenotip eritrocitar și test Coombs. Nu se poate modifica doza de medicament în funcție de reacțiile adverse.

Nivelul dovezii și gradele de recomandare (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading Systema)

Nivelul dovezii

- I. Dovezi de la cel puțin un trial mare, randomizat cu metodologie de bună calitate sau meta- analize de trialuri randomizate bine conduse, fără heterogenitate.
- II. Trialuri randomizate mici sau trialuri randomizate mare, dar cu metodologie de calitate redusă sau meta-analize de trialuri randomizate cu metodologie de calitate redusă, cu heterogenitate.
- III. Studii de cohort prospective
- IV. Studii de cohort retrospective sau studii case-control
- V. Studii fără grup de control, case reports, opinia experților

Grad de recomandare

- A. Dovezi puternice despre eficacitate cu beneficii clinice substanțiale, recomandare - puternică.
- B. Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu beneficii clinice limitate, recomandare – în general recomandate.
- C. Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficii, dar acestea nu depășesc riscurile sau dezavantajele (efecte adverse, costuri, . . .), recomandare- opțională
- D. Dovezi modeste împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite, recomandare- în general nerecomandate.
- E. Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru existența de efecte nedorite, recomandare – niciodată.

Bibliografie:

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-757
2. Dispenzieri A, Prevalence and risk of progression of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet 2010; 375:1721-1728
3. Rajkumar SV, Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc 2005; 80:1371-1382
4. Gobbi PG, Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: a survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance? Clin Cancer Res 2005; 11:1786-1790
5. Dimopoulos MA, Splinary plasmocytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood 2000; 96: 2037-2044
6. Dispenzieri A, POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101:2496-2506
7. Moreau P., et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28:52-61
8. Richardson P et al. ASCO 2016 (Abstract 8018)
9. Moreau P, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 489), oral presentation.

10. Moreau P et al. Presented at ASH 2015 (Abstract 727), oral presentation.
11. Chng W-J, et al. *Leukemia* 2017 Feb 3. doi: 10.1038/leu.2016.390. [Epub ahead of print]
12. Mateos M, et al. Presented at ASH 2016 (Abstract 1150), oral presentation
13. Siegel, et al. *J Clin Oncol*. 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5032. 2. Stewart AK, et al. Slides presented at: Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2017. Atlanta, GA.
14. Dimopoulos MA, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18:1327-1337.
15. Mateos V, February 8, 2018 *N Engl J Med* 2018; 378:518-528
16. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;182(2):222-230