



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

MIELOMUL MULTIPLU

**Protocol clinic național
(Ediția III)**

PCN - 190

Chișinău, 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 30.06.2025, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 749 din 22.08.2025 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Mielomul multiplu”, ediția III
CUPRINS**

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
SUMARUL RECOMANDĂRIILOR	3
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul: Mielom multiplu	4
A.2. Codul bolii CIM-10: C-90.....	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Obiectivele protocolului:	4
A.5. Elaborat: 2013	4
A.6. Actualizat: 2025	4
A.7. Următoarea actualizare: 2030.....	4
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.	4
A.9. Definițiile folosite în document.....	5
A.10. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ.....	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	8
(medic oncolog - nivel raional și municipal/ medic hematolog - republican).....	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ.....	11
C. 1.1. Algoritmul diagnostic în Mielomul multiplu.....	11
C.1.2. Algoritmul de tratament al Mielomului multiplu	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	13
C.2.1. Clasificarea	13
C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți	14
C.2.3. Profilaxia	14
C.2.4. Conduita pacientului cu Mielom multiplu.....	14
C.2.4.1. Anamneza	15
C.2.4.2.Examenul fizic (datele obiective)	15
C.2.4.3.Investigațiile paraclinice	15
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	17
C.2.4.5. Criterii de spitalizare.....	18
C.2.4.6. Tratamentul MM.....	18
C.2.4.7. Evoluția și prognosticul	22
C.2.4.8. Supravegherea pacienților.....	22
C.2.5. Stările de urgență.....	23
C.2.6. Complicațiile	23
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	24
D1. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară.....	24
D.2 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	24
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată	24
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	26
ANEXE.....	27
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu mielom multiplu	27
Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii.....	29
Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare	31
Anexa 4 Componente sanguine și proprietățile acestora.....	32
Anexa 5 Alternative pentru transfuzia de componente sangvine	35
BIBLIOGRAFIE:	37

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistență Medicală Primară
AMSA	Asistență Medicală Specializată de Ambulator
AMS	Asistență Medicală Spitalicească
ASCT	Transplant autolog cu celule stem
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
CAR-T	Receptorul antigen himeric T
CT	Tomografie computerizată
MM	Mielom multiplu
PChT	Polichimioterapie
RT	Radioterapie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
Rx	Radiografie
PET/CT	Tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune la diagnosticul de mielom multiplu include anamneza, examenul fizic complet, identificarea semnelor sindromului osteomedular și patologiei proteice.
- Semnele de alertă: slăbiciune generală, fatigabilitate, cefalee, dispnee la efort (anemie); dureri osoase, fracturi compresionale vertebrale/coaste; greață, vărsături, confuzie, stupor, comă (hipercalcemie); tulburări de vedere și auz, hemoragii, insuficiență renală, infecții recurente (patologie proteică); parapareză prin compresie medulară.
- Orice pacient cu suspiciune de mielom multiplu trebuie referit obligatoriu la consultul medicului hematolog;
- Confirmarea diagnosticului: analiza generală a sângelui, biochimia, electroforeză proteine, puncție/trepanobiopsie medulară cu teste imunohistochimice și citogenetice, imagistică (Rx, RMN, CT, PET/CT).
- Determinarea stadiului clinic se va face conform criteriilor Durie-Salmon, ISS, R-ISS.
- În cazul diagnosticului confirmat de mielom multiplu sau plasmocitom solitar, precum și gradul de răspândire a procesului tumoral, se recomandă o abordare multidisciplinară care include tratamentul: chimioterapie, imunomodulator, inhibitori de proteazomi, anticorpi monoclonali, terapie CAR-T/anticorpi bispecfici, radioterapie, transplant autolog de celule stem.
- Tratament suportiv cu analgezice, bisfosfonați, plasmafereză, profilaxia trombozelor, tratamentul complicațiilor (anemie, insuficiență renală, hipercalcemie, infecții).
- Se efectuează radioterapie locală pentru focare osoase, risc de fracturi și sindroame compresive.
- Tratamentul recidivelor/refractare este adaptat pacientului, incluzând terapii moderne și studii clinice.
- Supraveghere post-tratament: analiza generală a sângelui periodic, monitorizare proteină monoclonală, evaluarea complicațiilor tardive, colaborare medic de familie și medic hematolog.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru constituit din reprezentanții Disciplinei de hematologie, Departamentul Medicina Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Mielomul multiplu și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ

A.1. Diagnosticul: Mielom multiplu

Exemple de diagnostic clinic: Mielomul multiplu G, forma difuză cu focare cu afectarea vertebrelor Th₁₂, L₁, sternului, coastelor, st. IIIB

A.2. Codul bolii CIM-10: C-90

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (instituțiile/secțiile consultative / medici hematologi, oncologi);
- Prestatorii serviciilor de AMS (instituțiile medicale specializate / medici hematologi, oncologi)

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A facilita diagnosticarea MM
2. A spori depistarea precoce a pacienților cu MM
3. A spori calitatea tratamentului
4. A majora numărul de remisiuni de lungă durată cu prelungirea supraviețuirii pacienților cu MM.

A.5. Elaborat: 2013

A.6. Actualizat: 2025

A.7. Următoarea actualizare: 2030

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Maria Robu	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Sanda Buruiană	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Tomacinschii	asist. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Popescu	asist. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Elena Corotaș	medic în laborator, IMSP Institutul Oncologic
Olga Fosa	medic hematolog, Centrul Consultativ Diagnostic, Institutul Oncologic
Aliona Golub	dr. șt. med., șef Secție Hematologie nr. 2 IMSP Institutul Oncologic
Cornelia Hăbășescu	șef secție Oncologie Radiologică nr. 3, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Eugen Tcaciuc	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dumitru Sofroni	dr. hab. șt. med., șef Catedra Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Disciplina de hematologie USMF „Nicolae Testemițanu”	Sanda Buruiană , dr. șt. med., conf. univ., șef Disciplină
Comisia științifico-metodică de profil Medicină internă USMF „Nicolae Testemițanu”	Livi Grib , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, catedră
Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Bacinschi Nicolae , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte, șef, catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Mielomul multiplu sau plasmocitom generalizat (maladia Rustizky-Kahler) este o maladie limfoprofilerativă substratul morfologic al căruia îl constituie plasmocitele.

Mutația are loc la nivelul celulei predecesoare limfocitelor-B, care se diferențiază până la stadiul de plasmocit și secretă imunoglobulina monoclonală.

Formele localizate ale acestei maladii cu focarul tumoral primar extramedular se numesc „plasmocitom solitar” sau mielom solitar.

Recomandabil: nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.10. Informație epidemiologică

Mielomul multiplu se dezvoltă la adult. Cel mai frecvent se îmbolnăvesc persoanele în vârstă de 50-70 ani [2, 4, 5, 7]. Doar 2-3% din bolnavi sunt mai tineri de 40 de ani [2, 3]. La copii mielomul multiplu nu este înregistrat.

Mielomul multiplu constituie 1%-1,8% din maladiile oncologice și $\approx 10\%$ din hemopatiile maligne [2, 4, 9, 11]. Plasmocitomul solitar constituie 5-6% din structura mielomului multiplu [13]. În Republica Moldova morbiditatea mielomului multiplu este 0,6 la 100 000 de locuitori [3]. Se observă o tendință de creștere globală a mielomului multiplu [8, 10]. În ultima decadă s-a schimbat esențial soarta pacienților diagnosticați cu mielom multiplu deoarece a avansat incredibil metodele de diagnostic, tratament și răspunsul la terapia efectuată [12].

Deși s-au perfecționat cu mult metodele de diagnostic și tratament ale pacienților cu mielom multiplu rezultatele tratamentului deseori rămân nesatisfăcătoare, de aceea mielomul multiplu necesită o atenție deosebită a medicilor specialiștilor.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În MM profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza [4, 10].	Profilaxia primară în MM nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu se efectuează	Profilaxia secundară în MM nu se efectuează.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de MM	Anamneza permite suspectarea MM la persoanele cu simptome ale sindromului osteomedular și patologiei proteice (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 3, 7, 10].	Standard/Obligatori: • Anamneza (casetele 6, 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigațiile paraclinice (caseta 9) ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
2.2. Deciderea referirii la consultul medicului specialist și/sau spitalizării		Standard/Obligatori: Toți pacienții suspecti la MM sunt referiți la consultul medicului hematolog.
3. Tratamentul		
Tratamentul medicamentos	Tratamentul MM se efectuează de către medicul hematolog sau conform recomandărilor acestuia.	Standard/Obligatori: Tratamentul MM conform recomandărilor medicului hematolog.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Standard/Obligatori: Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an (caseta 15).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic oncolog - nivel raional și municipal/ medic hematolog - republican)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În MM profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [4, 10].	Recomandabil: Profilaxia primară în MM nu se efectuează
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu este elaborată.	Standard/Obligativ: Profilaxia primară în MM nu se efectuează
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de MM	<i>Anamneza</i> permite suspectarea MM la persoanele cu prezența sindromului osteomedular și patologiei proteice. Puncția sternală, cercetările imunohistochimice, citogenetice, moleculare permite confirmarea MM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 3, 7, 8, 9, 10, 11]. - Plasmocitomul solitar se poate suspecta la prezența unei formațiuni tumorale în creștere și se confirmă prin puncția și biopsia formațiunii tumorale [2, 9, 11, 13].	Standard/Obligativ: - Anamneza (<i>casetele 6, 7</i>) - Examenul fizic (<i>caseta 8</i>) - Investigațiile paraclinice ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite ✓ Puncția măduvei oaselor ✓ Trepanobiopsia măduvei oaselor la necesitate ✓ Radiografia oaselor scheletului (în funcție de localizarea osalgiilor) ✓ În cazurile de plasmocitom solitar puncția și biopsia formațiunii tumorale ✓ Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a MM (<i>caseta 9</i>) - Diagnosticul diferențial (<i>casetele 10, 11</i>)
2.2. Deciderea consultului medicului specialist și/sau spitalizării		Standard/Obligativ: Recomandarea consultului medicului hematolog pacienților cu MM. Recomandabil: - Consultul altor medici specialiști în dependență de necesitate - Aprecierea necesității spitalizării (<i>caseta 9</i>)

3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul MM este complex și prevede prelungirea duratei vieții pacienților cu MM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 14].	Standard/Obligatorii: Tratatamentul pacienților cu MM se efectuează în staționarul hematologic. La nivel raional și municipal conform recomandărilor medicului hematolog (<i>caseta 13</i>)
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie.	Standard/Obligatoriu: Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea	Tratatamentul corect conform programelor elaborate contribuie la prelungirea duratei vieții pacienților cu MM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 14].	Criterii de spitalizare: • Secții profil terapeutic general (raional, municipal): Pacienții cu MM la recomandarea medicului hematolog. • Secții hematologice (nivel republican)(Caseta 12)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de MM	Diagnosticul se confirmă morfologic: puncția sternală sau trepanobiopsia mădivei oaselor cu cercetarea citologică, imunohistochimică, citogenetică, moleculară (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 3, 7, 8, 9, 11, 13]. În cazurile de plasmocitom solitar – biopsia formațiunii tumorale [2, 9, 11, 13]	Standard/Obligatoriu: • Anamneza (<i>casetele 6, 7</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 8</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 9</i>) ✓ Pentru confirmarea MM ✓ Pentru determinarea stadiului clinic al MM • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 10, 11</i>)
		Recomandabil: • Investigații recomandate (<i>caseta 9</i>) • Consultul altor medici specialiști la necesitate
3. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul MM este complex și se efectuează în funcție de manifestările clinice și starea generală a pacientului și prevede prelungirea vieții pacienților cu MM (Grad A, Nivel Ia și Ib)	Tratatamentul MM este complex și trebuie să includă: • Chimioterapie • Terapie moleculară țintită

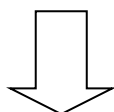
	[1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14].	• Imunomodulatori (IMiDs) – Thalidomidum*, Lenalidomidum, Pomalidomidum • Inhibitori de proteazomi – Bortezomibum, Carfilzomib*, Ixazomibum* • Anticorpi monoclonali – anti CD 38 – Daratumumabum, anti-SLAMF7 (CD319) – Elotuzumab* • Receptorul antigen himeric T (CAR-T)* • Anticorpi bispecfici* • Glucocorticoizi cu acțiune antiinflamatoare și antitumorală • Radioterapie • Bisfosfonați • Plasmofereza • Transplant medular • Tratament simptomatic • Tratamentul insuficienței renale după principii generale • Transfuzii de concentrat de eritrocite deleucocitat sau alfa eritropoetină • Analgetice, antiinflamatorii nesteroidiene, stupefiante • Tratamentul plasmocitomului solitar este RT locală. La posibilitate 3 cicluri de PChT+RT locală + 3 cicluri de PChT
4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: - diagnosticul exact detaliat - rezultatele investigațiilor - tratamentul efectuat - recomandările explicite pentru pacient - recomandările pentru medicul de familie

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritmul diagnostic în Mielomul multiplu

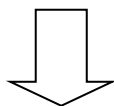
I. Suspectarea MM

Prezența sindromului osteomedular (anemie, distrucții în oase, hipercalcemie) și a sindromului patologiei proteice (hiperviscozitate, insuficiență renală, neuropatie senzorială, hemoragii, paraamiloidoză). În cazurile de plasmocitom solitar – prezența unei formațiuni tumorale în creștere.



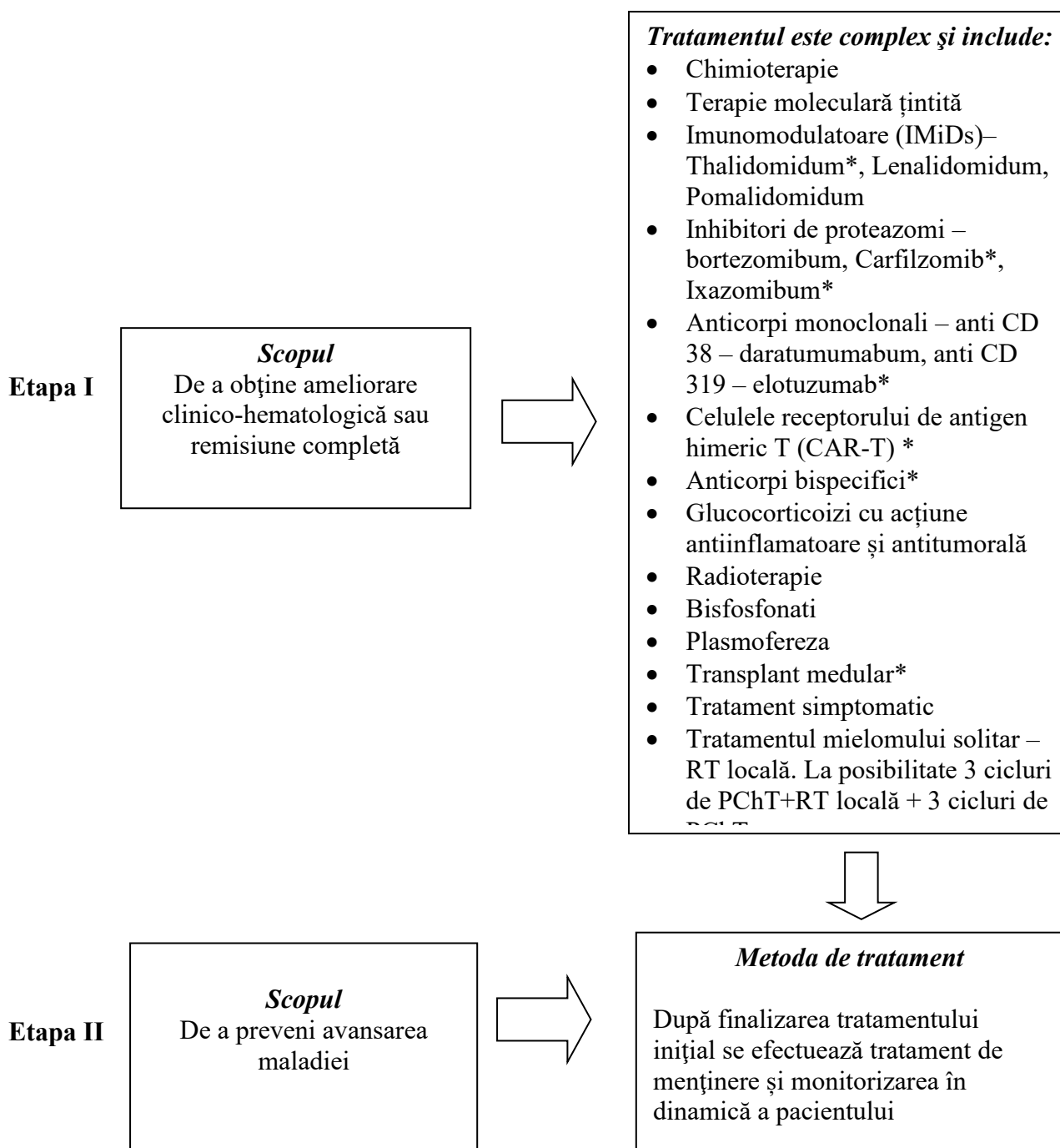
II. Confirmarea MM

1. Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite (*anemie, VSH crescută*)
2. Puncția măduvei oaselor (*confirmare citologică*)
3. Trepanobiopsia măduvei oaselor la necesitate (*confirmarea histologică*)
4. În cazurile de plasmocitom solitar – puncția și biopsia formațiunii tumorale (*confirmarea morfologică*)
5. Cercetările morfologice, imunohistochimice, citogenetice, moleculare.



III. Determinarea gradului de răspândire a MM (stadiul clinic)

C.1.2. Algoritmul de tratament al Mielomului multiplu



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea în funcție de variantele imunochimice ale mielomului multiplu

Varianta imunologică	Frecvența, %
Mielomul G	55-65
Mielomul A	20-25
Mielomul D	2-5
Mielomul E	?
Mielomul Bence-Jones	12-20
Mielomul fără secreție	1-4
Mielomul biclonal	1-2
Mielomul M	0,5

Clasificarea clinico-anatomică a mielomului multiplu

Forma anatomică	Frecvența, %
Difuză cu focare	60
Difuză	24
Focare multiple	15
Sclerozantă	< 1
Predominant viscerală	< 0,5

Clasificarea după formele patogenetice

- Mielom multiplu (maladia Rustizky-Kahler)
- Plasmocitom solitar

Clasificarea în funcție de stadiile mielomului multiplu

Stadiu	Criterii Durie-Salmon	Criterii ISS	Criterii R-ISS
I	Toate semnele enumerate - Hb > 10,0 g/dL - concentrația normală a calciului în ser - radiologic – structura normală a oaselor sau un focar solitar de afectare - nivelul jos al componentului M: - Ig G - < 50 g/l - Ig A - < 30 g/l - Proteina Bence-Jones (BJ) - în urină – mai puțin de 4 g/zi	Beta-2 microglobulina ≤ 3.5 mg/l și albumina serică ≥ 3.5 g/dl	ISS I + risc citogenetic standard + LDH normal
II	Indicii nu corespund stadiilor I și III	Fără criterii pentru stadiul I sau III ^a	Fără criterii pentru stadiul I sau III
III	Unul sau câteva semne din cele enumerate: - Hb < 8,5 g/dL - concentrația calciului în ser > 12 mg/100 ml - proces osteodistructiv pronunțat - nivelul înalt al componentului M: - Ig G - > 70 g/l - Ig A - > 50 g/l - BJ - în urină mai mult de 12 g/zi	Beta-2 microglobulina ≥ 5.5 mg/l	ISS III + risc citogenetic înalt sau LDH crescut

Fiecare stadiu se împarte în A și B în funcție de prezența (B) sau lipsa (A) insuficienței renale		
---	--	--

C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți

C.2.3. Profilaxia

Profilaxia primară și secundară nu este elaborată (nu se efectuează)

C.2.4. Conduita pacientului cu Mielom multiplu

Caseta 2. Obiectivele procedurilor de diagnostic în Mielomul multiplu

- Depistarea anemiei și VSH crescută
- Constatarea osteoporozei și/sau osteolizei, hipercalcemiei, proteinuriei
- Determinarea hiperproteinemiei
- Constatarea insuficienței renale
- Confirmarea prezenței celulelor mielomice în punctatul medular

Caseta 3. Obiectivele procedurilor de diagnostic în Plasmocitomul solitar

- Depistarea prezenței formațiunii tumorale
- Aprecierea dinamicii evoluției procesului patologic
- Cercetarea morfologică a formațiunii tumorale

Caseta 4. Procedurile de diagnostic în mielomul multiplu

- Anamnestice
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
- Determinarea proteinei totale și a calciului în ser
- Determinarea cantitativă a gradientului M în serul sanguin și în urina colectată timp de 24 de ore
- Determinarea nivelului și tipului de imunoglobulină monoclonală în serul sanguin
- Determinarea nivelului ureei, creatininei
- Analiza generală a urinei
- Puncția măduvei oaselor
- Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
- Cercetările morfologice, imunohistochimice, citogenetice, moleculare.

Caseta 5. Procedurile de diagnostic în plasmocitomul solitar

- Anamnestice
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
- Puncția formațiunii tumorale cu cercetare citologică
- Biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea histologică imunohistochimică, citogenetică, moleculară a tumorei
- Puncția măduvei oaselor

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 6. Aspecte ce trebuie examinate la suspecția mielomului multiplu

- Depistarea semnelor clinice ale sindromului osteomedular (slăbiciune generală, vertij, cefalee, fatigabilitate, dispnee la efort fizic, palpitații (cauzate de anemie), durere la nivelul coloanei vertebrale, și/sau bazin, se generalizează ulterior la toate oasele lezate (focare de distrucții osoase, grețuri, vomă, stare confuză, stupor (datorită hipercalcemiei).
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului patologiei proteice: cefalee, tulburări de vedere și auditive, somnolență, dureri în mâini și picioare de tipul sindromului Reino, hemoragii, dezorientate în timp și spațiu, insuficiență cardiacă și renală, fenomene ce pot merge până la comă, diverse infecții.

Caseta 7. Aspecte ce trebuie examinate la suspecția plasmocitomului solitar

- Depistarea formațiunii tumorale
- Determinarea dinamicii evoluției tumorale

C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 8. Date fizice în mielomul multiplu

- Manifestările clinice în mielomul multiplu sunt determinate de două sindroame clinice: osteomedular și patologiei proteice.
- Sindromul osteomedular este cauzat de infiltrarea treptată a măduvei oaselor cu celule plasmocitare (celule mielomice). În legătură cu aceasta se reduce hemopoieza normală, ce are ca urmare dezvoltarea anemiei cu semnele ei clinice (paliditate, tahicardie), ulterior și a leucopeniei, trombocitopeniei. Celulele mielomice secretă o substanță numită factorul osteoclast – activator, care activează funcția celulelor osteoclastice. Ultimele provoacă distrucția oaselor cu eliminarea din ele a ionilor de calciu.
Simptomele clinice determinate de distrucția oaselor sunt dureri în proiecția oaselor distruse. Cel mai frecvent se afectează vertebrele și coastele cu dezvoltarea fracturilor compresionale ale vertebrelor și fracturilor patologice ale coastelor. Predomină afectarea vertebrelor lombare, ce se manifestă prin radiculopatie. În cazurile de fractură compresională a vertebrelor poate suferi schimbări profunde măduva spinării cu apariția paraparezei inferioare.
Hipercalcemia se depistează în 20-40% din bolnavi și provoacă grețuri, vomă, somnolență, pierdere de orientare. Se poate dezvolta stare de stupor și comă. Hipercalcemia contribuie și la instalarea insuficienței renale.
Concomitent se observă simptome determinate de imunoglobulinele produse de celulele mielomice. Hiperproteinemia reprezintă cauza dezvoltării unui șir de dereglări patologice care constituie sindromul patologiei proteice. El include hiperviscositatea, insuficiența renală, neuropatia senzorială, hemoragii, paraamiloidoză, insuficiență de anticorpi.
- În cazurile de plasmocitom solitar manifestările clinice sunt determinate de localizarea focarului tumoral și dimensiunile lui.

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 9. Investigațiile în MM

Investigații pentru confirmarea MM <i>B.1 Prestatori de AMP; B.2 Prestatori de AMSA B.3. Prestatori de AMS; O-obligator R-recomandabil</i>	Nivel de acordare a asistenței medicale		
	B1	B2	B3
• Analiza generală a sângelui periferic cu trombocite și reticulocite	O	O	O
• Puncția măduvei oaselor			O
• Trepanobiopsia măduvei oaselor (în cazurile punctatului medular			O

neinformativ)			
• Proba prelevată de la nivel medular (puncția-aspirație medulară și/sau biopsie medulară) trebuie folosită pentru imunofenotipare (CD38, CD138, CD19, CD40, CD56, CD28) și teste citogenetice/de hibridizare cu fluorescență in situ (FISH)			
[del 13, del 17p13, t(4;14), t(11,14), t(14;16), anomalii cr 1] (panel minimal)			
• Radiografia oaselor scheletului (în funcție de localizarea osalgiilor)	O	O	O
În cazurile de plasmocitom solitar			
• Puncția formațiunii tumorale		R	O
• Biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea morfologică, testele imuno-histochimice (CD38, CD138, CD19, CD40, CD56, CD28) și citogenetice [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11,14), t(14;16), anomalii cr 1]		R	O
Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire:			
• Radiografia scheletului: craniu, oasele bazinului, coastele, omoplatul, claviculele, osul sternal, toate compartimentele coloanei vertebrale, părțile proximale ale osului humeral și femurului.			
• Rezonanța magnetică nucleară (RMN)		O	O
• Tomografia computerizată (CT)		O	O
• PET/CT		O	O
• Electroforeza proteinelor serice		O	O
• Determinarea proteinei totale	O	O	O
• Determinarea nivelului imunoglobulinelor în serul sanguin, dozarea lanțurilor ușoare libere serice		O	O
• Determinarea cantitativă a gradientului M în serul sanguin și/sau în urina colectată în timp de 24 ore		O	O
• Determinarea calciului în ser	O	O	O
• Albumină serică	O	O	O
• LDH, beta 2-microglobulină	O	O	O
• Ureea, creatinina	O	O	O
• Analiza generală a urinei – Proteinuria	O	O	O
• Ureea, creatinina, glucoza în sânge	O	O	O
• Bilirubina, aminotransferazele, lactatdehidrogenaza, glucoza în sânge		R	O
• Coagulograma		R	O
• Determinarea ionilor de K, Na		R	O
• Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop		R	O
• Determinarea antigenilor hepatitei B și C		R	O
• Examinarea HIV/SIDA		R	O
• Electrocardiografia	R	R	O
Analiza generală a sângelui în cazurile de mielom multiplu permite identificarea anemiei, VSH crescută, în unele cazuri leucopenie și trombocitopenie moderată. Leucopenia și trombocitopenia sunt mai pronunțate și mai frecvente în faza mai avansată a maladiei. La pacienții cu afectarea specifică a splinei în hemogramă apare un procent mic de mielocyte și metamielocyte. În 2-10% din cazuri în sângele periferic se depistează celule plasmatice, ce se interpretează ca leucemizarea mielomului multiplu.			
În plasmocitomul solitar analiza generală a sângelui fără modificări.			
Puncția sternală confirmă diagnosticul de mielom multiplu prin prezența celulelor mielomice			

mai mult de 10% dacă este și osteodistrucție. În lipsa osteodistrucției celulele mielomice trebuie să depășească 20%.

Dacă prin puncția sternală nu se obține material informativ, atunci se efectuează **trepanobiopsia** care depistează infiltrarea măduvei osoase cu celule plasmatiche.

În cazurile de plasmocitom solitar – investigarea morfologică și imunohistochimică, teste citogenetice a formațiunii tumorale.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 10. Diagnosticul diferențial al MM:

- Plasmocitoza reactivă
- Gamapatia esențială benignă
- Metastaze ale cancerului în oase
- Macroglobulinemia Waldenstrom
- Leucemie acută plasmoblastică
- Limfoamele non-Hodgkin, stadiul I

Caseta 11. Momente-cheie în diagnosticul diferențial

• Plasmocitoza reactivă

Plasmocitoza reactivă poate fi în cazurile de colagenoză, tuberculoză, proceselor cronice ale ficatului (hepatite, ciroze), agranulocitoză, tumorilor maligne ș. a. În asemenea cazuri simptomatologia clinică a maladiei de bază și lipsa paraproteinemiei, osteolizei permit de a exclude mielomul multiplu.

• Gamapatia esențială benignă

În gamapatia esențială are loc creșterea VSH, hiperproteinemia moderată nu depășește 30 g/l și prezența M-gradientului, în zona G – sau B globulinelor, însă nu este însoțită de osteodistrucție și plasmocitoză. Un criteriu important al gamapatiei esențiale este stabilitatea concentrației paraproteinei și imunoglobulinelor fiziologice.

• Metastaze ale cancerului în oase

Metastazele cancerului în oase, de obicei, se asociază cu manifestări clinice de afectare a organului în care s-a dezvoltat cancerul. Diagnosticul se confirmă morfologic.

• Macroglobulinemia Waldenstrom

Maladia Waldenstrom este însoțită de infiltrarea măduvei osoase cu celule limfoplasmocitare și hiperproteinemia este din contul imunoglobulinei M. Examenul radiologic al oaselor scheletului, de obicei, nu evidențiază focare de osteoliză caracteristice pentru mielomul multiplu. Examenul fizic al pacienților cu maladia Waldenstrom frecvent pune în evidență sindromul proliferativ (limfadenopatie, hepatosplenomegalie).

Diagnosticul macroglobulinemiei Waldenstrom se bazează pe datele clinice (sindromul anemic, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, semne de hiperviscozitate), nivelul înalt al IgM (30 g/l) și modificările hematologice (anemie, limfocitoză în hemogramă, infiltrație limfoplasmocitară a măduvei oaselor).

• Leucemie acută plasmoblastică

Leucemia acută plasmoblastică necesită diagnostic diferențial cu mielomul multiplu în cazurile de leucemizare. Leucemia acută plasmoblastică spre deosebire de mielom multiplu se caracterizează prin prezența hepato-splenomegaliei (50% din cazuri), limfadenopatiei, anemiei profunde, sindromului hemoragic, lipsa distrucției oaselor. Leucemia acută plasmoblastică este complet rezistentă la tratament.

• Limfoamele non-Hodgkin, stadiul I

Plasmocitomul solitar necesită diagnosticul diferențial cu limfoamele non-Hodgkin, stadiul I.

În limfoamele non-Hodgkin, stadiul I, de asemenea, este caracteristică prezența unei formațiuni

tumorale, însă diagnosticul definitiv este posibil numai în baza examinării citologice și celei histologice ale formațiunii tumorale.

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 12. Criteriile de spitalizare a pacienților cu MM

- Toți pacienții cu mielom multiplu și solitar
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor actelor normative în vigoare.

C.2.4.6. Tratamentul MM

Caseta 13. Principiile de tratament

Terapia mielomului multiplu este necesar să fie individualizată pentru fiecare pacient. În cazurile mielomului asimptomatic (latent) – în prezent nu necesită un tratament imediat, doar monitorizare în dinamică.

Se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ (simptomatic) care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie > 11,0 mg/dL, creatinina > 104,0 μmol/L, anemie cu HB < 10,0 g/dL sau /și leziuni osoase active).

Tratamentul mielomului multiplu este complex și la determinarea tacticii de tratament trebuie să fie luate în considerație sindromul algic, hiperproteinemia și gradul de hiperviscositate, insuficiența renală, hipercalcemia, compresia măduvei spinării, prezența fracturilor patologice și focarelor de osteodistrucție.

Medicamentele marcate cu * nu sunt în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Moldova.

- Pentru acțiunea asupra clonei de celule maligne se folosește chimioterapia în diferite variante:

1. Schema MP (Melphalanum* + prednisolonum în regim prolongat sau intensiv.

Schema MP în regim prolongat:

Melphalanum* câte 10 mg per os zilnic sau peste o zi, până la dezvoltarea leucopeniei și trombocitopeniei. Doza sumară 200-250 mg.

Prednisolonum în primele 7-10 zile câte 60 mg/zi per os cu micșorarea ulterioară a dozei câte 5 mg/zi până la doze de 15 mg/zi care se păstrează până la finalizarea curei de tratament.

Schema MP în regim intensiv:

Melphalanum* 9 mg/m² per os 4 zile, Prednisolonum 1-2 mg/kg per os în decurs de 4 zile cu micșorarea dozei din ziua a 5-a și suspendarea la ziua a 9-a. Intervalul dintre aceste cicluri de tratament este de 4-6 săptămâni.

Schema CP în regim prolongat:

Cyclophosphamidum* câte 400 mg/zi i.v. peste o zi în doza sumară 8-10 gr. Prednisolonum vezi schema MP în regim prolongat.

Schema CP în regim intensiv:

Cyclophosphamidum* câte 400 mg/zi i.v. 4 zile cu intervale de 3-4 săptămâni. Prednisolonum vezi schema MP intensivă.

Cyclophosphamidum* are prioritate în cazurile cu tendință spre leucopenie și trombocitopenie, deoarece are o acțiune de hemodepresie mai puțin pronunțată și mai puțin stabilă în comparație cu Melphalanum*. Cyclophosphamidum* este mai preferat în cazurile de insuficiență renală.

Melphalanum* este eliminat preponderent prin rinichi și la pacienții cu insuficiență renală se poate acumula în organism și provoacă hemodepresie.

Însă cardiotoxicitatea și hepatotoxicitatea Cyclophosphamidum* este mai înaltă comparativ cu Melphalanum*. Cyclophosphamidum* poate provoca și cistită hemoragică.

Așadar, reiese că în fiecare caz trebuie individual de selectat preparatul.

Scemele MP și CP mai frecvent se utilizează în stadiul I. Pentru stadiile II-III au fost propuse diferite scheme de polichimioterapie: VMCP (Vincristinum, Melphalanum*,

Cyclophosphamidum*, prednisolonum), VBAP (Vincristinum, Carmustinum*, Doxorubicinum, prednisolonum), VBMCP (M-2) (Vincristinum, Carmustinum*, Melphalanum*, Cyclophosphamidum*, Prednisolonum), ABCM (Doxorubicinum, Carmustinum*, Cyclophosphamidum*, Melphalanum*), VAD (Vincristinum, Doxorubicinum, dexametazonum).

Însă în prezent schemele utilizate pe larg sunt:

1. Bortezomibum câte 1,3 mg/m² în zilele 1, 4, 8, 11 cu întrerupere 22 zile, în total pot fi efectuate 8 cicluri.
2. VMP – Melphalanum*/Prednisolonum/bortezomibum. Melphalanum* 9 mg/m² p.o. 1-4 zile. Prednisolonum 60mg/m² p.o. 1-4 zile. Bortezomibum 1,3 mg/m² i.v. sau s.c. în zilele – 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. Întrerupere între cicluri 43 zile. În total cicluri – 9. Începând cu ciclul 5 ulterior (5-9 cicluri). Bortezomibum se administrează numai în zilele 1, 8, 22, 29.
3. Thalidomidum* 100 mg per os odată în zi timp îndelungat.
4. Lenalidomidum 10 mg zilnic pentru 3 cicluri, apoi 15 mg pentru următoarele cicluri zilele 1-28 sau Lenalidomidum 10 mg p.o. zilnic în zilele 1-21. Se repeta la 4 săptămâni până la boala progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
5. MPT – Melphalanum* 4 mg/m² p.o. 1-7 zile. Prednisolonum 40 mg/m² p.o. 1-7 zile. Thalidomidum* 100 mg p.o. îndelungat. Administrarea Melphalanum* cu Prednisolonum se repetă peste fiecare 29 de zile, în total 6 cicluri.
6. Lenalidomidum/dexametazonum. Lenalidomidum 25 mg/m² p.o. 1-21 zile. Dexametazonum 40 mg/m² p.o. 1-4, 9-12, 17-20 zile. Întrerupere 29 zile.
7. VTD – Bortezomibum 1,3 mg/m² în zilele 1, 4, 8 și 11; Thalidomidum* 50 mg zilnic în zilele 1-14 și dacă este tolerată doza poate creșcută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28; Dexametazonum intern 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11. Durata ciclului – 28 zile.
8. VCD – Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8 și 11; Cyclophosphamidum* 400 mg i.v. în zilele 1, 4, 8, 11 sau 50mg intern în zilele 1-14; Dexametazonum 40 mg i.v. în zilele 1-4 și 8-11.
9. PAD (VAD cu Bortezomibum) – Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8 și 11; Doxorubicinum 9 mg/m² în zilele 1-4; Dexametazonum 40 mg i.v. în zilele 1-4 și 8-11, ulterior în zilele 1-4. Întrerupere 22 zile.
10. BP – Bendamustinum 60-100 mg/m² i.v. în zilele 1, 2; Prednisolonum 1 mg/kg per os în zilele 1-4, întrerupere 29 zile.
11. BVD – Bendamustinum 70 mg/m² i.v. în zilele 1, 4 sau zilele 1, 8; Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8, 11 (sau în zilele 1, 8, 15, 22); Întrerupere 29 zile.
12. RCD – Lenalidomidum 25 mg per os în zilele 1-21, Cyclophosphamidum* 600 mg per os în zilele 1, 8; Dexametazonum 20 mg i.v. sau per os în zilele 1-4, 8-11. Întrerupere 29 zile.
13. VRd – Lenalidomidum 15 mg per os în zilele 1-14; Bortezomibum 1,0 mg/m² s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8, 11; Dexametazonum pe 40/20 mg per os în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. Întrerupere 22 zile – 1-4 cure, următoarele 5-8 cure: Lenalidomidum 15 mg per os în zilele 1-14; Bortezomibum 1,0 mg/m² s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8, 11; Dexametazonum 20/10 mg per os în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. Întrerupere 22 zile.
14. KRd – Ciclul 1: Carfilzomibum* 20 mg/m² i.v. în zilele 1, 2; Carfilzomibum* 27 mg/m² i.v. în zilele 8, 9, 15 și 16; Lenalidomidum 25 mg per os, în zilele 1-21; Dexametazonum 40 mg per os, în zilele 1, 8, 15 și 22.
Ciclurile 2-12: Carfilzomibum* 27 mg/m² i.v. în zilele 1, 2, 8, 9, 15, și 16; Lenalidomidum 25 mg per os, în zilele 1-21; Dexametazonum 40 mg per os, în zilele 1, 8, 15 și 22; Se repetă la 4 săptămâni.
Cicluri suplimentare: Carfilzomibum* 27 mg/m² i.v. în zilele 1, 2, 15, și 16; Dexametazonum 40 mg per os în zilele 1, 8, 15 și 22; Lenalidomidum 25 mg per os, în zilele 1-21.
Se repetă la 4 săptămâni până la ciclul 13, apoi se continuă cu Lenalidomidum și Dexametazonum pentru întreținere.

15. Bortezomibum în combinație cu Doxorubicinum lipozomală pegilată: Bortezomibum 1,3 mg/m² de 2 ori în săptămână în decurs de 2 săptămâni în zilele 1, 4, 8, 11; Doxorubicinum lipozomală pegilată 30 mg/m² în ziua a 4 administrată după injectarea de Bortezomibum. Întrerupere 21 zile. Pot fi administrate până la 8 cicluri. Se poate adăuga Dexametazonum oral în doza 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.
 16. IRD - Ixazomibum* 4 mg per os, în zilele 1, 8, și 15; Dexametazonum 40 mg per os, în zilele 1, 8, 15 și 22; Lenalidomidum 25 mg per os, zilele 1-21. Se repetă la 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.
 17. VTD-PACE – Bortezomibum 1 mg/mp i.v. sau s.c. în zilele 1, 4, 8, 11; Dexametazonum 40 mg/mp/zi în zilele 4-7; Thalidomidum* 50-200 mg/zi în zilele 4-7; Cyclophosphamidum* 400 mg/m² pev continuă 24 ore în zilele 4-7; Etoposidum 40 mg/m² pev continuă 24 ore în zilele 4-7; Cisplatinum 10 mg/m² pev continuă 24 ore în zilele 4-7; Doxorubicinum 10 mg/m² pev continuă 24 ore în zilele 4-7.
- La pacienții cu vârsta până la 65-70 ani fără comorbidități se efectuează terapia de inducție (tripla terapie) urmată de chimioterapia cu doze mari și transplantul autolog cu celule stem (ASCT)* hematopoietice. Ulterior tratamentul de întreținere post ASCT cu Lenalidomidum. Se poate de efectuat dublu transplant autolog. În cazurile lipsei eficacității transplantului autolog se poate de efectuat alotransplant*.
 - Un component necesar al tratamentului Mielomului multiplu este Prednisolonum în doza de 15-20 mg/zi, care micșorează osteoliza prin inhibarea factorului activator al celulelor osteoclastice. Prednisolonum are eficacitate și în cazurile de hipercalcemie. Corticosteroizii în doze mari se utilizează ca metodă sinestătătoare de tratament, ce este foarte important pentru posibilitatea de a efectua tratament la pacienții cu mielosupresie. Există regimul de tratament cu doze mari de Dexametazonum câte 20 mg/m² per os în zilele 1-4, 9-12, 17-20, se repetă fiecare 35 zile. Acest preparat are efect citolitic și asigură eficacitate la 25-30% de bolnavi.
În cazurile de utilizare în tratament a corticosteroizilor se va administra în calitate de gastroprotector Famotidinum câte 40 mg odată în zi seara și Potassium chloride* câte 1gr de 3 ori în zi.
 - Radioterapia locală este indicată:
 - a. în toate cazurile de risc al fracturilor patologice, chiar și în cazurile când sindromul algic lipsește
 - b. la focare localizate în oase și țesuturile moi
 - c. în cazurile de radiculoalgii de compresie a rădăcinilor nervilor spinali de concreșterea tumorală

Generalizarea procesului tumoral nu poate servi ca argument de a nu folosi radioterapia locală. În stadiile avansate rezistente la chimioterapie și la bolnavii primar rezistenți la chimioterapie radioterapia locală este unica posibilitate de a acorda ajutor real. Doza sumară în focar trebuie să fie de la 30 Gy până la 50 Gy sau/și mai mare la necesitate. 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.

În cazurile de compresie medulară – Dexametazonum 40 mg/zi 4 zile; intervenția chirurgicală (vertebroplastia, kyphoplastia) pentru decompresie și consolidată de radioterapie.
 - Până vor acționa chimioterapia și radioterapia pentru jugularea sindromului algic se recomandă remediile antiinflamatorii nesteroidiene, analgetice, stupefiante.
 - Pentru jugularea și prevenirea complicațiilor provocate de sindromul patologiei proteice se efectuează plasmafereză curativă sau schimbul de plasmă până la normalizarea proteinei totale.
 - În combaterea hipercalcemiei și osteodistrucției se folosesc bisfosfonații: Acidum clodrinicum, Acidum pamidronicum*, acidum zoledronicum și altele. Ele inhibă activitatea celulelor osteoclastice și procesul de osteoliză, micșorează osalgiile.
- Acidum clodrinicum se administrează în perfuzie i.v. 300 mg (o fiolă de 5 mg/zi) diluată în 500 ml

de soluție salină (clorură de sodiu 9 mg/ml) sau soluție de glucoză de 5% (50 mg/ml).

Acidum pamidronicum* se indică în infuzie i.v. în doza 60-90 mg/zi odată/lună. Se dizolvă în 500 ml de ser fiziologic și se infuzează în timp nu mai puțin de 3-4 ore. Pentru prevenirea hipocalcemiei cu o săptămână până la administrarea preparatului și timp de 3 zile după, se recomandă de utilizat comprimate Calcium + Cholecalciferolum.

Tratamentul cu bisfosfonați este de lungă durată și poate fi efectuat în decurs de 2 ani. Pacienții cu insuficiență renală necesită reducerea dozei de bifosfonați.

În scopul accelerării osteoreparației în tratament se includ steroizii anabolici (Nandrolonum*).

- Tratamentul insuficienței renale se efectuează în conformitate cu principiile generale de tratament al insuficienței renale de altă origine. Ele includ dieta cu limitarea proteinelor la 0,5-1,0 g/kg/zi, folosirea lichidului în cantități mari, utilizarea diureticelor, anabolizantelor, enterosorbantilor. Sunt indicate ședințe repetate de plasmafereză cu înlăturarea a câte 1-1,5 l de plasmă de 2-3 ori/săptămână, hemosorbția, în cazuri grave hemodializa.
- Tratamentul complicațiilor infecțioase se efectuează conform principiilor generale a bolnavilor cu imunodeficit. Paralel cu tratamentul antibacterian se indică și imunoglobulina.
- La prezența anemiei (Hb < 9,0 g/dL) – concentrat eritrocitar, sau preparatele eritropoetinei recombinante. În trombocitopenii (trombocite solitare și sindromul hemoragic) – concentrat de plachete. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau de plachete rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr. 4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.
- La administrarea de Thalidomidum*, lenalidomidum este necesar de efectuat profilaxia trombozelor.

Tratamentul bolii recidivante și refractare.

Alegerea terapiei în cazul recidivelor este în funcție de mai mulți parametri, cum ar fi vârsta, scorul de performanță, afecțiunile concomitente, tipul, eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului anterior, numărul de linii terapeutice anterioare, opțiunile terapeutice rămase disponibile și intervalul scurs de la ultimul tratament. Dacă recăderea are loc la peste 12 luni, se poate repeta tratamentul de inducție efectuat anterior.

Pot fi utilizate:

1. Lenalidomidum monoterapie și în asociere cu Dexamethasonum.
2. Bortezomibum în monoterapie sau în asociere cu Dexamethasonum.
3. Thalidomidum* și Bendamustinum.
4. Lenalidomidum, Bendamustinum, Dexamethasonum - Bendamustinum 75 mg/mp i.v. zilele 1-2; Lenalidomidum 10 mg/zi zilele 1-21; Dexamethasonum 40 mg/zi zilele 1, 8, 15, 22. Se repeta la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boala progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
5. Bendamustinum, Bortezomibum, Dexamethasonum – Bendamustinum 70 mg/m² i.v. zilele 1 și 4; Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. sau i.v., Dexamethasonum 20 mg i.v sau per os zilele 1, 4, 8 și 11. La fiecare 4 săptămâni, până la răspuns maximal.
6. Daratumumabum 16 mg/kg i.v. o dată pe săptămână, săptămânile 1-8. Daratumumabum 16 mg/kg i.v. la doua săptămâni, săptămânile 9-24. Următoarele săptămâni: Daratumumabum 16 mg/kg i.v. la 4 săptămâni până la progresie de boală sau toxicitate inacceptabilă.
7. Daratumumabum, Bortezomibum, Dexamethasonum – Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. zilele 1, 4, 8, 11 (ciclurile 1-8); Dexamethasonum 20 mg per os zilele 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 (ciclurile 1-8); Daratumumabum 16 mg/kg i.v. zilele 1, 8, 15 (ciclurile 1-3); ziua 1 (ciclurile 4+). Ciclurile 1-8 se repetă la 21 de zile; Ciclurile 9+ se repetă la 28 de zile.

8. Daratumumabum, Lenalidomidum, Dexamethasonum – Lenalidomidum 25 mg per os zilele 1-21; Dexamethasonum 40 mg, săptămânal; Daratumumabum 16 mg/kg i.v., săptămânal (zilele 1, 5, 15, 22) ciclurile 1-2; la 2 săptămâni (zilele 1, 15) ciclurile 3-6; lunar (ziua 1) ciclurile 7+. Se repetă la 4 săptămâni.
9. Pomalidomidum, Bortezomibum, Dexamethasonum – Pomalidomidum 4 mg per os în zilele 1-21; Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. sau i. v. Dexamethasonum 40 mg în zilele 1, 8, 15 și 22. Se repetă la 4 săptămâni, până la boala progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
10. Pomalidomidum, Dexamethasonum – Pomalidomidum 4 mg/zi în zilele 1-21; Dexamethasonum 40 mg (<75 ani) sau 20 mg (>75 ani) în zilele 1, 8, 15, 22; Se repetă la 4 săptămâni, până la răspuns maximal, boala progresivă sau toxicitate inacceptabilă.
11. Elotuzumabum*, Lenalidomidum, Dexamethasonum.
12. Elotuzumabum*, Pomalidomidum, Bortezomibum, Dexamethasonum (elo-PVd)
13. Carfilzomibum*, Dexametazonum – Carfilzomibum* 56 mg/m² zilele 1-2, 8-9, 15-16 (20 mg/m² zilele 1-2, doar în ciclul 1); Dexametazonum 20 mg zilele 1-2, 8-9, 15-16, 22-23. Se repetă la 28 de zile.
14. Ixazomibum*, Lenalidomidum, Dexamethasonum – Lenalidomidum 25 mg per os zilele 1-2; Dexamethasonum 40 mg per os zilele 1, 8, 15, 22; Ixazomibum** 4 mg per os zilele 1, 8, 15. Se repetă la 28 de zile.
15. Panobinostat*^{*}, Bortezomibum, Dexamethasonum – Ciclurile 1-8: Panobinostat* 20 mg per os în zilele 1, 3, 5, 8, 10, 12; Bortezomibum 1,3 mg/m² în zilele 1, 4, 8, 11; Dexamethasonum 20 mg/m² în zilele 1-2, 4-5, 8-9, 11-12; Ciclurile 9-16: Panobinostat* 20 mg per os în zilele 1, 3, 5, 8, 10, 12; Bortezomibum 1,3 mg/m² în zilele 1, 8; Dexamethasonum 20 mg/m² în zilele 1-2, 8-9. Se repetă la 21 zile.
16. Ixazomibum* + Dexamethasonum – Ixazomibum* 5,5 mg în zilele 1, 8 și 15; Dexamethasonum 20 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16. Se repetă la 4 săptămâni, până la boala progresivă, toxicitate inacceptabilă.
17. Venetoclaxum* + Bortezomibum (VenVd)
18. Selinexorum* + Bortezomibum (SVD)
19. Receptorul antigen himeric T (CAR-T)*
20. Anticorpi bispecfici*

La pacienții eligibili poate fi efectuat al doilea ASCT, dacă pacientul a răspuns bine la transplantul precedent și a avut o supraviețuire fără progresie de peste 24 luni.

Atunci când este posibil, pacienților trebuie să li se ofere varianta de a participa la studii clinice.

Tratamentul plasmocitomului (mielomului) solitar include radioterapia locală în doza 45-50 Gy. La posibilitate 3 cicluri de polichimioterapie + radioterapie locală + 3 cicluri de polichimioterapie. Ciclurile de polichimioterapie pot fi efectuate după scheme CHOP, COP, VAD, CyBorDex.

C.2.4.7. Evoluția și prognosticul

Caseta 14. Evoluția și prognosticul

Evoluția mielomului multiplu este variabilă. După stabilirea diagnosticului, evoluția depinde de răspunsul la tratament. Supraviețuirea bolnavilor netratați este în jur de 7 luni. Sub tratament, supraviețuirea medie constituie 30 de luni, cu variații de la câteva luni până la 10-15 ani.

Prognosticul bolii este nefavorabil. În prezent se poate vorbi de vindecare numai în plasmocitomul solitar, tratat radical. În celelalte cazuri evoluția are un sfârșit letal.

C.2.4.8. Supravegherea pacienților

Caseta 15. Supravegherea pacienților cu MM

- Pacienții cu MM se află la supravegherea medicului hematolog.
- Analiza generală a sângelui completă, proteina generală, ureea, creatinina, calciu, electroforeza

serică trebuie să fie efectuate la fiecare 3 luni. Radiografia sau RMN sau CT vor fi efectuate la necesitate (în cazul durerilor osoase) pentru a evidenția noile leziuni osoase.

C.2.5. Stările de urgență

Caseta 16. Stările de urgență în MM

- Coma paraproteinemică
- Leziuni vertebrale cu compresiunea măduvei spinării.

C.2.6. Complicațiile

Caseta 17. Complicațiile

- Infecții bacteriene și virale
- Hemoragii
- Fracturi osoase patologice
- Insuficiență renală

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D1. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară	Personal: • medic de familie • asistent/ă medical/ă de familie • medic în laborator și laborant cu studii medii Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu trombocite și reticulocite
D.2 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: • medic oncolog • medic de laborator clinic și biochimic • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți medici specialiști (la necesitate) Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui cu trombocite și reticulocite
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată	Personal: • medic hematologi • medic în laborator specialist în hematologie • medic în laborator de biochimie • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • medic ginecologi • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul hematologic • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional • specialiști morfologi (histologi, citologi) Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: • acul pentru puncție sternală • acul pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • cabinet radiologic • computer tomografie • rezonanță magnetică • PET/CT • laborator hematologic

	• laborator morfologic (histologic și citologic) • aparate pentru iradiere la distanță cu Co⁶⁰ „TERGAM”
	Medicamente: ✓ Cyclophosphamidum* ✓ Melphalanum* ✓ Vincristinum ✓ Doxorubicinum ✓ Thalidomidum* ✓ Bortezomibum ✓ Lenalidomidum ✓ Bendamustinum ✓ Daratumumabum ✓ Pomalidomidum ✓ Elotuzumabum* ✓ Carfilzomib* ✓ Ixazomibum* ✓ Panobinostatium* ✓ Venetoclaxum* ✓ Selinexorum* ✓ Receptorul antigen himeric T (CAR-T)* ✓ Anticorpi bispecfici* ✓ Bisfosfonații ✓ Epoetinum alfa ✓ Prednisolonum ✓ Dexamethasonum ✓ Metoclopramidum ✓ Ondansetronum ✓ Allopurinolum ✓ Natrii chloridum ✓ Kalii chloridum ✓ Famotidinum ✓ Mesnum*

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu MM	Proporția pacienților suspecți la MM la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul ultimului an	Numărul pacienților cu MM confirmat pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți la MM care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori depistarea precoce a pacienților cu MM	Proporția pacienților cu MM care au fost diagnosticați pe parcursul ultimului an	Numărul pacienților cu MM diagnosticați pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu MM care se află la evidența medicului specialist (hematolog/ oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A îmbunătăți tratamentul pacienților cu MM	Proporția pacienților cu MM la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN MM pe parcursul ultimului an	Numărul pacienților cu MM cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN MM pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu MM care se află la evidența medicului specialist (hematolog/ oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu mielom multiplu

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul pacienților cu mielom multiplu în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu mielom multiplu, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are mielom multiplu
- ✓ prescrierea tratamentului pentru mielom multiplu
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu mielom multiplu

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este mielom multiplu și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Mielomul multiplu

Mielomul multiplu este o tumoare malignă limfoproliferativă substratul morfologic al căruia îl constituie celulele plasmactice. Cauzele nu sunt bine determinate.

Manifestările mielomului multiplu

Manifestările clinice ale mielomului multiplu depind de gradul de răspândire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic).

Mielomul multiplu se manifestă prin 2 sindroame clinice: osteomedular și patologiei proteice. Debutul bolii, în general insidios și necaracteristic, se manifestă prin apariția a unuia sau mai multor semne clinice ale acestor două sindroame.

1. Sindromul osteomedular se caracterizează prin slăbiciuni generale, oboseală, vertij, dispnee la efort fizic, palpitații (cauzate de anemie); durere osoasă de obicei localizată la început la nivelul coloanei vertebrale și/sau bazin, se generalizează ulterior la toate oasele lezate (focare de distrucție în oase); grețuri, vomă, stare confuză, stupor (datorită hipercalcemiei).
2. Sindromul patologiei proteice se manifestă prin cefalee, tulburări de vedere și auditive, somnolență, dureri în mâni și picioare de tipul sindromului Reino, hemoragii, dezorientare în timp și spațiu, insuficiență cardiacă și renală, fenomene ce pot merge până la comă, diverse infecții.

Tabloul clinic al plasmocitomului solitar se reduce la apariția unei formațiuni tumorale extramedulare.

Diagnosticul de mielom multiplu se confirmă în mod obligatoriu morfologic prin puncția sau trepanobiopsia măduvei oaselor.

În cazul plasmocitomului solitar prin puncția și biopsia formațiunii tumorale.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Tratamentul este complex și include:

- Chimioterapie
- Terapie moleculară țintită
- Imunomodulatori – Thalidomidum*, Lenalidomidum, Pomalidomidum
- Inhibitori de proteazomi – Bortezomibum, Carfilzomib*, Ixazomibum*
- Anticorpi monoclonali – anti CD 38 – Daratumabum, anti CD 319 – Elotuzumabum*
- Glucocorticoizi cu acțiune antiinflamatoare și antitumorală
- Radioterapie
- Bisfosfonați
- Plasmofereza
- Transplant medular*
- Tratament simptomatic
- Tratamentul insuficienței renale
- Transfuzii de concentrat de eritrocite sau Epoetinum alfa
- Analgetice, antiinflamatorii nesteroidene, stupefiante.

Tratamentul plasmocitomului solitar – radioterapia locală și la posibilitate 3 cicluri de PChT + RT locală + 3 cicluri PChT.

Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN MIELOMUL MULTIPLU			
	Domeniul Prompt	Definiții și note	
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact	
3	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	Data (ZZ.LL.AAAA); necunoscut = 9	
4	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2	
5	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2	
INTERNAREA			
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă = 7; alte instituții = 8; necunoscut = 9	
7	Numărul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6;	
8	Data și ora internării în spital	data (ZZ. LL. AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9	
9	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9	
10	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3	
11	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
DIAGNOSTICUL			
12	Stadiul MM a pacientei/lui la internare	St. I = 1; St. II = 2; St. III = 3; necunoscut = 9	
13	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în MM	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
14	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului MM	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
15	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
16	Cosultat de alți medici specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
17	Investigații indicate de către alți medici specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR			
18	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologul	

		municipal = 6; necunoscut = 9	
19	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
20	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9	
21	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
22	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
23	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	TRATAMENTUL		
24	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă = 3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; la domiciliu = 8; necunoscut = 9	
25	Evaluarea scorului de risc al MM	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4	
26	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; chimioterapie = 2; imunoterapie = 3; radioterapie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9	
27	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
28	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
29	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
30	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
31	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; ameliorare clinico-hematologică = 2; stabilizare = 3; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9	
32	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
33	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4	
34	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;	
35	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ. LL. AAAA); necunoscut = 9	
		data decesului (ZZ. LL. AAAA); necunoscut = 9	

Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

Puterea aplicată	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul, că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Clasificarea nivelelor de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din metaanaliza unor reviuuri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.
Nivel V	Serii de cazuri și opinii ale experților.

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi I a sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III
Grad C	În baza unor dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, atunci când lipsesc studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad D	În baza unor recomandări bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid sau protocol.	Nivel de dovezi V

Anexa 4 Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale. Etichetarea trebuie să respecte legislația națională relevantă și acorduri internaționale. Următoarele informații despre concentratul eritrocitar deleucocitat (CEDL) pentru transfuzie trebuie să fie afișate pe etichetă sau prezente în prospectul cu informații despre componentă (Directiva 2002/98/CE, Anexa III), după caz: • Denumirea componentului sanguin și codul produsului aplicabil; Volumul sau greutatea componentului sanguin; • Numărul unic de donare (identificare); • Identificarea producătorului; • Grupele AB0 și RhD; • Data expirării; • Temperatura de depozitare; • Denumirea soluției anticoagulante;		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrat eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 45 g. Leucocite de la 2,5 până la 3,0 x 10 ⁹ celule. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrat eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 45 g/un. Leucocite de la 2,5 până la 3,0 x 10 ⁹ celule. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Leucocite reziduale < 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g/un. Leucocite reziduale < 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,5 până la 0,7 dacă este suspendat în soluția aditivă, Hb un minim de 40 g/un. Leucocite reziduale < 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate, dacă este deleucocitat. Greutate 250±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmalizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,4 - 0,7, Hb un minim de 40 g/un. Conținutul de proteine al supernatantului final < 0,5 g/un. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)		
2.1 Informații generale. Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		

Etichetarea trebuie să respecte legislația națională relevantă și acorduri internaționale. Următoarele informații trebuie afișate pe etichetă sau prezente în prospectul cu informații despre componentă (Directiva 2002/98/CE, Anexa III), după caz: • Denumirea componentei sanguine și codul produsului aplicabil; • Volumul sau greutatea componentei sanguine; • Numărul unic de identitate; în cazul în care trombocitele sunt reunite, datele despre aceste donări trebuie să fie trasabile; • Identificarea producătorului; • Grupele ABO și RhD; • Data expirării; • Temperatura, condiții de depozitare; • Denumirea soluției anticoagulante.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între 60×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Leucocite reziduale de la $\leq 0,05 \times 10^9$ până la $\leq 0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică includ 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	Concentrat de plachete de afereză are un conținut minim de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$ pe unitate, Leucocite reziduale este $< 1,0 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze depinde de sistemul definit de procesare prin afereză.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLADL)	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat are un conținut minim de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$ pe unitate, Leucocite reziduale este $< 1,0 \times 10^9$ per unitate. Cantitatea unei doze depinde de sistemul definit de procesare prin afereză.
2.2.4	Amestec de concentrate de plachete în soluție aditivă AMCPLAD	Amestecul resuspendat în soluția aditivă, special concepută acestui scop are un conținut de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$, leucocite reziduale $\leq 1,0 \times 10^9$.
2.2.5	Amestec de concentrate de plachete deleucocitat în soluție aditivă AMCPLDLAD.	Amestecul deleucocitat resuspendat în soluție aditivă, are un conținut minim de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$, leucocite reziduale fiind de $\geq 1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze depinde de sistemul definit de procesare.
3. Componente sanguine plasmatică		
3.1 Informații generale. Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea „validat”. Etichetarea trebuie să respecte legislația națională relevantă și acordurilor internaționale. Trebuie afișate următoarele informații pe etichetă sau cuprinse în prospectul cu informații despre componentă (Directiva 2002/98/CE, Anexa III), după caz: • Identificarea producătorului; • Numărul unic de identitate. Dacă două sau mai multe unități sunt colectate de la donator într-o singură sesiune, fiecare componentă trebuie să aibă un număr unic de identitate a componentei; • Denumirea componentei sanguine și codul produsului aplicabil; • Grupele ABO și RhD (doar PPC pentru utilizare clinică); • Data donării; • Data expirării; • Denumirea soluției anticoagulante; • Informații suplimentare despre componentă: deleucocitat, carantinizat etc. (dacă este cazul); • Volumul sau greutatea componentului sanguin; • Temperatura de depozitare; • Atenționare că componenta trebuie administrată printr-un set de administrare a sângelui aprobat. ATENȚIE: După decongelare, data de expirare trebuie schimbată la data (și ora) corespunzătoare de expirare a unității de plasmă proaspăt congelată dezghețată. Temperatura de stocare trebuie, de asemenea, modificată corespunzător.		

3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50 g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300±50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de 10-20±5gr.

Anexa 5 Alternative pentru transfuzia de componente sangvine**A) Componente eritrocitare**

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	<i>1-a</i>	<i>a 2-a</i>	<i>a 3-a</i>	<i>a 4-a</i>	<i>a 5-a</i>	<i>a 6-a</i>	<i>a 7-a</i>	<i>a 8-a</i>
0 Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
AB Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/pozitiv	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz* Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop.

* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatice și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

C) Componente plachetare (trombocitare)

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
Concentrat de trombocite standard				
AB0/Rh/Kell pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
Concetratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasmă*				
AB0 pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*				
AB0 pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell.

BIBLIOGRAFIE:

1. Cavo M. et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. // *Lancet. Oncol.* 2017. Vol. 18, № 4. P. e206–e217.
2. Coriu Daniel. Hematologie clinică. București, 2021.
3. Corcimaru Ion. Hematologie. Chișinău, 2007.
4. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† Practice Guideline *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322.
5. D’agostino M., Cairns D., Lahuerta J. et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project // *J. Clin. Oncol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2022. Vol. 364.
6. Lorkhorst H. M., Plesper T., Laubach J. P. et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373, 1207-1219.
7. Lupu A.R., Vlădăreanu A.M., Coriu D. Hematologie clinică, București, 2017.
8. Malard Florent, Neri Paola, Nizar J Bahlis Nizar J. et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):45. doi: 10.1038/s41572-024-00529-7.
9. Moreau P., Miguel J. San, Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. v. 3, 2017.
11. Rajkumar S Vincent. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024 Sep;99(9):1802-1824.
12. Sydney X Lu. Modern treatments and future directions for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2020 Mar;33(1):101151.
13. Tsang R. W., Campbell B. A., Goda J. S. et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018. Vol. 101, № 4. P. 794–808.
14. Zappaterra Ariannna, Ivan Civettini, Anna Maria Cafro et al. Anti-CD38 monoclonal antibody impairs CD34+ mobilization and affects clonogenic potential in multiple myeloma patients. *Blood Transfus.* 2024 Jul;22(4):328-337.