



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Mielomul multiplu

Protocol clinic național

PCN - 190

Chișinău, 2019

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr.1281 din 11.11.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Mielomul multiplu”**

Elaborat de colectivul de autori:

Maria Robu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Popescu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Piotr Tuzlucov	USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinschi	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tamara Andrușca	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Zinaida Bezverhni	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
Svetlana Cebotari	Centrul Național de Transfuzie a Sângelui

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul: Mielom multiplu.....	4
<i>Exemple de diagnostic clinic: Mielomul multiplu G, forma difuză cu focare cu afectarea vertebrelor Th₁₂, L₁, sternului, coastelor, st. IIIB</i>	<i>4</i>
A.2. Codul bolii CIM-10: C-90	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Scopurile protocolului:	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data actualizării: 2018.....	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.....	5
B. PARTEA GENERALĂ.....	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	8
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	10
C. 1.1. Algoritmul diagnostic în Mielomul multiplu	10
C.1.2. Algoritmul de tratament al Mielomului multiplu	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	12
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți	13
C.2.3. Profilaxia.....	13
C.2.4. Conduita pacientului cu Mielom multiplu.....	13
Caseta 4. <i>Procedurile de diagnostic în mielomul multiplu</i>	<i>13</i>
Caseta 5. <i>Procedurile de diagnostic în plasmocitomul solitar</i>	<i>13</i>
C.2.4.1. <i>Anamneza</i>	<i>14</i>
Caseta 6. <i>Aspecte ce trebuie examinate la suspecția mielomului multiplu</i>	<i>14</i>
Caseta 7. <i>Aspecte ce trebuie examinate la suspecția plasmocitomului solitar</i>	<i>14</i>
C.2.4.2. <i>Examenul fizic (datele obiective)</i>	<i>14</i>
Caseta 8. <i>Date fizice în mielomul multiplu</i>	<i>14</i>
C.2.4.3. <i>Investigațiile paraclinice</i>	<i>15</i>
Caseta 9. <i>Investițiile în MM.....</i>	<i>15</i>
C.2.4.4. <i>Diagnosticul diferențial.....</i>	<i>16</i>
Caseta 10. <i>Diagnosticul diferențial al MM:</i>	<i>16</i>
Caseta 11. <i>Momente-cheie în diagnosticul diferențial</i>	<i>16</i>
C.2.4.5. <i>Criterii de spitalizare</i>	<i>17</i>
Caseta 12. <i>Criteriile de spitalizare a pacienților cu MM</i>	<i>17</i>
C.2.4.6. <i>Tratamentul MM</i>	<i>17</i>
Caseta 13. <i>Principiile de tratament</i>	<i>17</i>
C.2.4.7. <i>Evoluția și prognosticul.....</i>	<i>20</i>
C.2.4.8. <i>Supravegherea pacienților.....</i>	<i>21</i>
Caseta 15. <i>Supravegherea pacienților cu MM.....</i>	<i>21</i>
C.2.5. Stările de urgență.....	21
C.2.6. Complicațiile.....	21
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	22
D.1. <i>Instituțiile de asistență medicală primară</i>	<i>22</i>
D.2. <i>Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i>	<i>22</i>
D.4. <i>Instituția de asistență medicală specializată spitalicească.....</i>	<i>22</i>
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	24
ANEXE.....	25
Anexa 1 <i>Ghidul pentru pacientul cu mielom multiplu.....</i>	<i>25</i>
Anexa 2 <i>Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii</i>	<i>26</i>
Anexa 3. <i>CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE.....</i>	<i>27</i>
Anexa 4. <i>Componente sanguine și proprietățile acestora.....</i>	<i>28</i>
Anexa 5. <i>Alternative pentru transfuzia de componente sanguine</i>	<i>30</i>
BIBLIOGRAFIE.....	32

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

MM	Mielom multiplu
PChT	Polichimioterapie
RT	Radioterapie
VSH	Viteza de sedimentare a hemafiilor
RMN	Rezonanța magnetică

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale al RM, constituit din reprezentanții Disciplinei de hematologie, Departamentul medicina internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP IO

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

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:

- Asistența medicală primară (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- Asistența medicală specializată de ambulator (medicii oncologi raionali, oncologi municipali, hematologi municipali, interniști, medicii de laborator);
- Asistența medicală spitalicească (secțiunile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, secțiunile de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, medicii anatomopatologi, medicii de laborator);
- Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate (medicii hematologi, oncologi, imagiști, anatomopatologi, medicii de laborator, etc.).

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

A.4. Scopurile protocolului:

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

A.5. Data elaborării protocolului: 2012



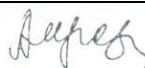

A.6. Data actualizării: 2019

A.7. Data următoarei actualizări: 2024

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

Numele	Funcția deținută
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Popescu	Asistent universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Piotr Tuzlucov	Șef laborator Oncologie Radiologică, IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Persoana responsabilă, semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

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 adulți. Cel mai frecvent se îmbolnăvesc persoanele în vârstă de 40-70 ani (2, 3, 4, 6). Numai 2-3% din bolnavi sunt mai tineri de 40 de ani (1, 6). La copii mielomul multiplu nu este înregistrat.

Mielomul multiplu constituie 1% din maladiile oncologice și \approx 10% din hemoblastoze (6). În Republica Moldova morbiditatea mielomului multiplu este 0,6 la 100.000 de locuitori, cu tendință de creștere în ultimii ani (1).

Deși s-au perfecționat cu mult metodele de tratament ale pacienților cu Mielom multiplu rezultatele tratamentului deseori rămân nesatisfăcătoare, deaceia Mielomul multiplu necesită o atenție deosebită a specialiștilor.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În MM profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza [2, 5].	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în MM nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu se efectuează	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară nu se efectuează.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de MM	<i>Anamneza</i> permite suspectarea MM la persoanele cu simptome ale sindromului osteomedular și patologiei proteice (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 6,7,8].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> (casetele 6, 7) • Examenul fizic (casetă 8) • Investigațiile paraclinice (casetă 9) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții suspecți la MM se trimit la consultația hematologului.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul MM se efectuează de către hematolog sau conform recomandărilor hematologului.	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul MM conform recomandărilor hematologului.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sîngelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an (casetă 15).

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
(oncolog - nivel raional și municipal/hematolog - republican)**

Descriere (măsurile)	Motivele (reperere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În MM profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 5].	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia primară în MM nu se efectuează
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu este elaborată.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia primară în MM nu se efectuează
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de MM	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea MM la persoanele cu prezența sindromului osteomedular și patologiei proteice. Puncția sternală, cercetarile imunohistochimice, citogenetice, moleculare permite confirmarea morfologică a MM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 5, 6,7,8,10]. Plasmocitomul solitar se poate suspecta la prezența unei formațiuni tumorale în creștere și se confirmă prin puncția și biopsia formațiunii tumorale [1, 5]. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (casetele 6, 7) Examenul fizic (casete 8) Investigațiile paraclinice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite ✓ Puncția măduvei oaselor ✓ Trepanobiopsia măduvei oaselor la necesitate ✓ Radiografia oaselor scheletului (în funcție de localizarea osalgiilor) ✓ În plasmocitom solitar-puncția și biopsia formațiunii tumorale ✓ Investigații pentru determinarea gradului de răspîndire a MM (casete 9) Diagnosticul diferențial (casetele 10, 11)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Consultația specialistului hematolog pacienților cu MM. Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști în dependență de necesitate Aprecierea necesității spitalizării (casete 9)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul MM este complex și prevede prelungirea duratei vieții pacienților cu MM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 5, 6,8,9,10,11].	Obligatoriu: <p>Tratamentul pacienților cu MM se efectuează în staționarul hematologic. La nivel raional și municipal conform recomandărilor hematologului. (casete 13)</p>

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.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sîngelui cu reticulocite și cu 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 (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul corect conform programelor elaborate contribuie la prelungirea duratei vieții pacienților cu MM (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3, 5,7,8,9,10,11].	Criterii de spitalizare în secții profil terapeutic general (raional/municipal) <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu MM la recomandarea hematologului. Secții hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu MM • Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului • Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform legislației în vigoare (caseta 12)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de MM	Diagnosticul se confirmă morfologic: puncția sternală sau trepanobiopsia mădivei oaselor cu cercetarea citologica, imunohistochimica, citogenetica, moleculara (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 4, 5, 6,7,8,9]. În cazurile de plasmocitom solitar – biopsia formațiunii tumorale [1, 5]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 6, 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigațiile paraclinice (caseta 9) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru confirmarea MM ✓ Pentru determinarea stadiului clinic al MM • Diagnosticul diferențial (casetele 10, 11)
		Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Investigații recomandate (caseta 9) • Consultația altor specialiști la necesitate
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul 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	Tratamentul MM este complex și trebuie să includă: <ul style="list-style-type: none"> • Chimioterapia • RT • Plasmafereza

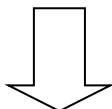
	Ib) [1, 5, 6,7,8,9,10,11].	<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonatele • Prednisolonum • Dexamethasonum doze mari • Tratamentul insuficienței renale după principii generale • Transfuzii de concentrat de eritrocite sau alfa eritropoetină • Analgetice, antiinflamatorii nesteroidiene, stupefiante • Tratamentul plasmocitomului solitar este RT locală. La posibilitate 3 cicluri de PChT+RT locală + 3 cicluri de PChT
<p>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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

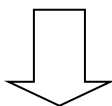
I. Suspectarea MM

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



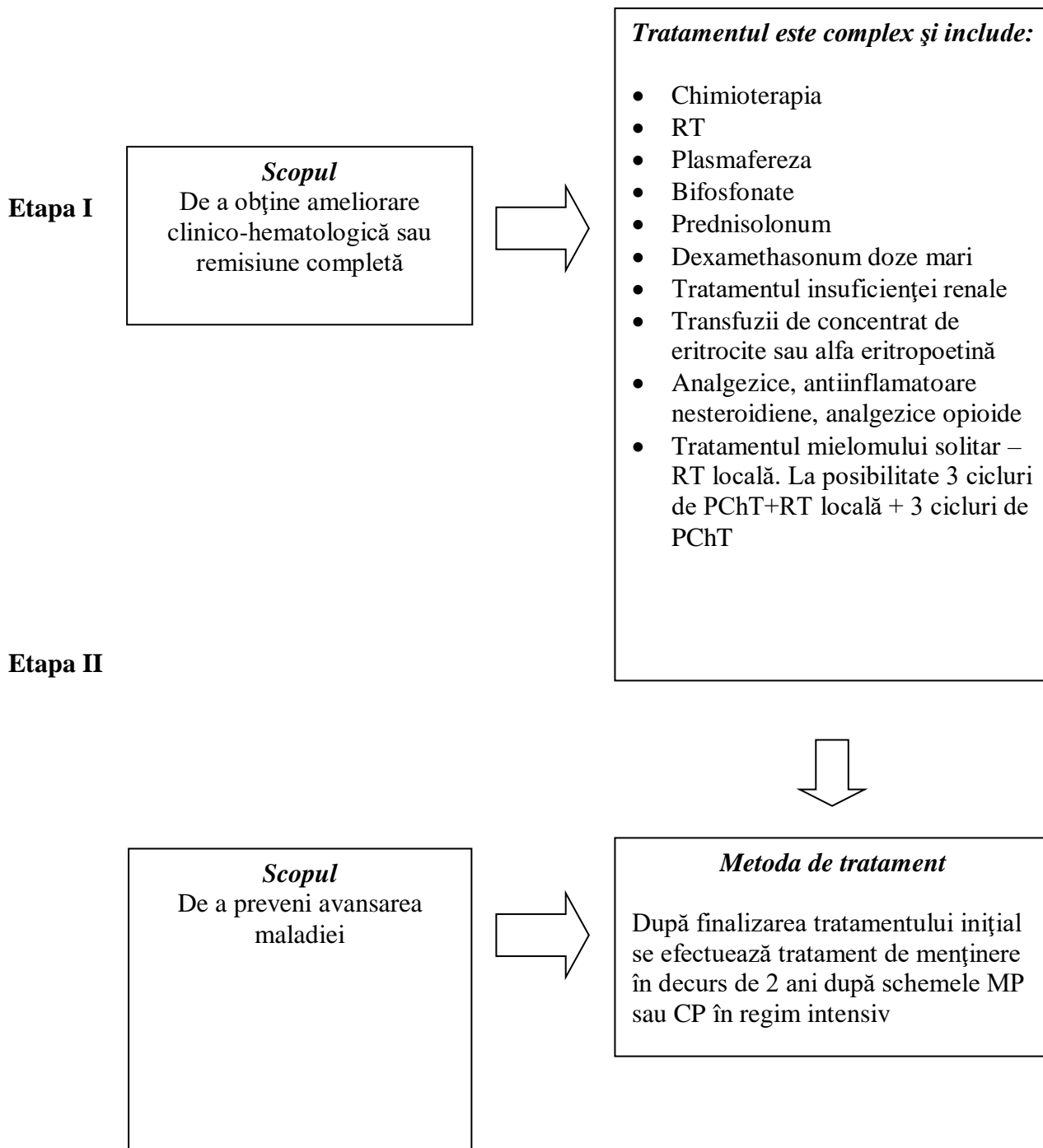
II. Confirmarea MM

- 1 Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu 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 Cercetarile 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 (Durie, Salmon, 1975)

Stadiul	Criteriile
I	Toate semnele enumerate <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> Ig G - < 50 g/l Ig A - < 30 g/l Proteina Bence-Jones (BJ) - în urină – mai puțin de 4 g/zi
II	Indicii nu corespund stadiilor I și III
III	Unul sau câteva semne din cele enumerate: <ul style="list-style-type: none"> - Hb < 8,5 g/dL - concentrația calciului în ser > 12 mg/100 ml - proces osteodestructiv pronunțat - nivelul înalt al componentului M: <ul style="list-style-type: none"> Ig G - > 70 g/l Ig A - > 50 g/l BJ - în urină mai mult de 12 g/zi

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

- Anamnestic
- 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)
- Cercetarile morfologice, imunohistochimice, citogenetice, moleculare

Caseta 5. Procedurile de diagnostic în plasmocitomul solitar

- Anamnestic
- 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 (investigații obligatorii)

- Analiza generală a sângelui periferic cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția măduvei oaselor
- Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
- Proba prelevată de la nivel medular (puncția-aspirație medulară și/sau biopsie medulară) trebuie folosită pentru teste citogenetice/de hibridizare cu fluorescență in situ (FISH) și pentru investigații moleculare și de imunofenotipare.
- Radiografia oaselor scheletului (în funcție de localizarea osalgiilor)

În cazurile de plasmocitom solitar

- Puncția formațiunii tumorale
- Biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea morfologică, testele imuno-histochimice citogenetice și moleculare

Investigații pentru determinarea gradului de răspândire (investigații obligatorii)

- 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)
- Tomografia computerizată (CT)
- PET/CT
- Electroforeza proteinelor serice
- Determinarea proteinei totale
- Determinarea nivelului imunoglobulinelor în serul sanguin
- Determinarea cantitativă a gradientului M în serul sanguin și/sau în urina colectată în timp de 24 ore
- Determinarea calciului în ser
- Urea, creatinina
- Analiza generală a urinei – Proteinuria
- Investigații recomandabile
- Bilirubina, aminotransferazele, lactatdehidrogenaza, glucoza în sânge
- Coagulograma
- Determinarea ionilor de K, Na
- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop
- Determinarea antigenilor hepatitei B și C
- Examinarea la HIV/SIDA
- Electrocardiografia (la necesitate)

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 mielocite și metamielocite. În 2-10% din cazuri în sângele periferic se depistează celule plasmatică, 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 plasmatică.

- În cazurile de plasmocitom solitar – investigarea morfologică și imunohistochimică, teste citogenetice și moleculare a formațiunii tumorale (puncția și biopsia).

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 30g/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 hiperviscositate), nivelul înalt al IgM (30g/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 legislației 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.

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 < 10,0g/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.

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

1. Schema MP (Melphalan* + Prednisolonum în forma prolongată sau intensivă.

Schema MP în regim prolongat:

Melphalan* 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:

Melphalan* 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 melfalanul. Cyclophosphamidum este mai preferată în cazurile de insuficiență renală.

Melphalan* 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 Melphalan* Cyclophosphamidum poate provoca și cistită hemoragică.

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

Schemele MP și CP mai frecvent se utilizează în stadiul I. Pentru stadiile II-III au fost propuse diferite scheme de polichimioterapie: VMCP (Vincristinum*, Melphalan*, Cyclophosphamidum, Prednisolonum), VBAP (Vincristinum*, Carmustinum, Adriablastinum, Prednisolonum), VBMCP (M-2) (Vincristinum*, Carmustinum, Melphalan*, Cyclophosphamidum, Prednisolonum), ABCM (Adriablastinum, Carmustinum, Cyclophosphamidum, Melphalan*),

VAD (Vincristinum*, Adriablastinum, Dexametasonum).

Este necesar de menționat că la bolnavii primari eficacitatea programei MP și a diferitor scheme de polichimioterapie nu se deosebește esențial. De aceea se consideră că polichimioterapia este indicată bolnavilor primari cu factori prognostici nefavorabili, în cazurile de recidivă a bolii și de rezistență secundară la protocolul MP.

Una din cele mai utilizate scheme de polichimioterapie este schema VAD:

Vincristinum* 0,2 mg/m² intravenos în zilele 1-4

Adriablastinum 9 mg/m² intravenos în zilele 1-4

Dexametasonum 20 mg/m² per os în zilele 1-4, 9-12, 17-20

Ciclurile VAD se repetă peste fiecare 28 zile de la prima zi a ciclului precedent.

Schema VAD este indicată mai frecvent în mielomul multiplu cu evoluție agresivă, în cazurile când este necesară eficacitate rapidă și la bolnavii cu insuficiență renală.

Dexametasonum se administrează în tablete. La apariția durerilor în regiunea epigastală, pirozității se recomandă de indicat Dexametasonum intravenos într-o priză dimineața (fără a majora doza). În cazurile de insuficiență renală dozele preparatelor în schema VAD nu se micșorează. Ca regulă sunt necesare minimum 6-12 cicluri de polichimioterapie.

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 – Melphalan*/Prednisolonum/ Bortezomibum. Melphalan* 9 mg/m² p.o. 1-4 zile. Prednisolonum 60mg/m² p.o. 1-4 zile. Bortezomibum 1,3 mg/m² i.v. (bolus) 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. MPT – Melphalan* 4 mg/m² p.o. 1-7 zile. Prednisolonum 40 mg/m² p.o. 1-7 zile. Talidomid 100 mg p.o. îndelungat. Administrarea Melphalan*cu Prednisolonum se repetă peste fiecare 29 de zile, în total 6 cicluri.
5. Lenalidomidum /Dexametasonum
Lenalidomidum 25 mg/m² p.o. 1-21 zile
Dexametasonum 40 mg/m² p.o. 1-4, 9-12, 17-20 zile. Întrerupere 29 zile.
6. 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 crescută ulterior la 100mg zilnic în zilele 15-28; Dexametasonum intern 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11. Durata ciclului – 28 zile.
7. 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 50 mg intern în zilele 1-14; Dexametasonum pe 40 mg i.v. în zilele 1-4 și 8-11.
8. PAD (VAD cu Bortezomibum) – Bortezomibum 1,3 mg/m² s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8 și 11; Doxorubicină 9 mg/m² în zilele 1-4; Dexametasonum 40 mg i.v. în zilele 1-4 și 8-11, ulterior în zilele 1-4. Întrerupere 22 zile.
9. 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.
10. 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.
11. RCD – Lenalidomidum 25 mg per os în zilele 1-21, Cyclophosphamidum 600 mg per os în zilele 1, 8; Dexametasonum 20mg i.v. sau per os în zilele 1-4, 8-11. Întrerupere 29 zile.
12. RVD – 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; Dexametasonum 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; Dexametasonum 20/10 mg per os în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. Întrerupere 22 zile.

13. Bortezomibum în combinație cu doxorubicină lipozomală pegilată: Bortezomibum 1,3 mg/m² de 2 ori în săptămână în decurs de 2 săptămâni în zilele 1, 4, 8, 11; Doxorubicină 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 Dexametasonum oral în doza 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

- La pacienții cu vârsta până la 65 ani se efectuează chimioterapia cu doze înalte și transplantul autolog cu celule stem (TACS) hematopoietice. 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 Dexametasonum 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 Ranitidinum câte 1 tab.(150 mg) de 2 ori în zi și Kalii chloridum 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 până la 50 Gy sau/și mai mare la necesitate.

- 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 clodronicum*, Pamidronic acid*, Acidum ibandronicum, alendronat, Acidum zoledronicum și altele. Ele inhibă activitatea celulelor osteoclastice și procesul de osteoliză, micșorează osalgiile. Acidum clodronicum* se administrează în perfuzie i.v. 300 mg (o fiolă de 5 mg/zi) diluată în 500 ml de soluție salină (NaCl 9 mg/ml) sau soluție de Glucosum de 5% (50 mg/ml). Soluția preparată se va infuza timp de minimum 2 ore 5 zile consecutiv. Există Acidum clodronicum* și pentru administrarea orală, care este indicat timp de câteva luni.

Pamidronic acid* se indică în infuzie i.v. în doza 60-90 mg/zi odată/lună. Se dizolvă în 500 ml de NaCl-0, 9% 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 CaD₃.

Tratamentul cu bisfosfonate este de lungă durată și poate fi efectuat în decurs de 2 ani. 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 cofitolului, lespenefrilului, anabolizantele, enterosorbanților. 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 (tr. 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 componentelor 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.

După finalizarea tratamentului inițial expus se efectuează tratamentul de menținere în decurs de 2 ani după schemele MP sau CP în regim intensiv.

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.

Pot fi utilizate:

1. Lenalidomidum monoterapie și în asociere cu Dexametasonum.
2. Bortezomibum în monoterapie sau în asociere cu Dexametasonum.
3. Thalidomidum* și Bendamustinum.
4. VTD (Bortezomibum, Thalidomidum*, Dexametasonum).
5. TD (Thalidomidum, Dexametasonum)
6. Daratumumab
7. Daratumumab, Bortezomibum, Dexametasonum
8. Daratumumab, Lenalidomidum, Dexametasonum
9. Pomalidomidum, Dexametasonum
10. Pomalidomidum, Bortezomibum, Dexametasonum
11. Elotuzimabum, Lenalidomidum, Dexametasonum
12. Carfilzomib*, Lenalidomidum, Dexametasonum
13. Ixazomib, Lenalidomidum, Dexametasonum
14. Panobinosfat, Bortezomibum, Dexametasonum

La pacienții tineri poate fi efectuat al doilea TACS, 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 hematologului
- Hemograma 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

*Medicamente neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
<p>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oncologi • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți specialiști (la necesitate)
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
<p>D.4. Instituția de asistență medicală specializată spitalicească:</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici hematologi • medici de laborator specialiști în hematologie • medici de laborator în biochimie • medici imagiști • medici ginecologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional • specialiști morfologi (histologi, citologi)
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acul pentru puncție sternală • acul pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • computer tomografie • rezonanță magnetică • laborator hematologic • laborator morfologic (histologic și citologic) • aparate pentru iradiere la distanță cu Co⁶⁰ „TERGAM”

	Medicamente:
	✓ Cyclophosphamidum
	✓ Melfalan
	✓ Vincristinum*
	✓ Doxorubicină
	✓ Thalidomidum
	✓ Bortezomibum
	✓ Lenalidomidum
	✓ Bendamustinum
	✓ Daratumumabum*
	✓ Pomalidomidum
	✓ Elotuzumabum*
	✓ Carfilzomib*
	✓ Ixazomibum
	✓ Panobinostatium*
	✓ Bisfosfonații
	✓ Epoetină alfa
	✓ Prednisolonum
	✓ Dexametasonum
	✓ Metoclopramidum
	✓ Ondansetronum
	✓ Alopurinolum
	✓ Sol. Clorură de sodiu 0,9%
	✓ Clorură de potasiu
	✓ Ranitidinum
	✓ Mesna*

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	Ponderea pacienților suspecți la MM la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an (în %)	1.1. 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	Ponderea pacienților cu MM care au fost diagnosticați pe parcursul unui an (în %)	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	3.1. Ponderea pacienților cu MM la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN MM pe parcursul unui an (în %)	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 (MM)

(ghid pentru pacient)

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul pacienților cu MM în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu MM, 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 MM
- ✓ prescrierea tratamentului pentru MM
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu MM

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 MM și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Mielomul multiplu

MM este o tumoare malignă limfoproliferativă substratul morfologic al căruia îl constituie celulele plasmatică. Cauzele nu sunt bine determinate.

Manifestările MM

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

MM 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 MM 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, individual pentru fiecare pacient și include:

- Chimioterpia, Radioterapia, Hormonoteapie.

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	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data(ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
INTERNAREA		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată=4; staționar= 6; IMSP IO = 7; alte instituții=8; necunoscut=9
9	Numarul internărilor	primară=3; repetată=4; mai mult de 2 ori=6
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00);
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile;
12	Transferul în alte secții	nu=0; nu a fost necesar = 1; terapie intensivă = 2; alte secții = 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1
DIAGNOSTICUL		
14	Stadiul MM a pacientei/lui la internare	St.I = 1; St.II = 2; St. III = 3; necunoscut = 9
15	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului MM	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă la IMSP IO=1; screening=2; centrul consultativ=3; oncologul raional=4; hematologul municipal = 6; necunoscut= 9
21	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9
22	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1
25		

	TRATAMENTUL		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP=2; secția consultativă=3; staționar= 4; instituție medicală privată=6; alte instituții=7 la domiciliu=8; necunoscut = 9	
27	Evaluarea scorului de risc al MM	nu=0; da=1; necunoscut=9 risc minimal=2; risc intermediar=3; risc maximal=4	
28	Tratamentul etiopatogenetic	nu=0; da=1; chimioterapie=2; imunoterapie = 3; radioterapie=4; transplant medular=5; necunoscut=9	
29	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1	
30	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1	
31	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1	
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut=9	
33	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; ameliorare clinico-hematologică=2; stabilizare=3; progresare=4; complicații=6; necunoscut= 9	
34	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu=0; da=1; necunoscut=9	
35	Respectarea criteriilor de externare	nu=0; da=1; recomandări=2; consilierea pacientei/lui=3; consilierea rudelor=4	
36	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;	
37	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA)	
		data decesului (ZZ: LL: AAAA);	

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 nivelurilor de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din metaanaliza unor reviuiri 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 Ia 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 - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) 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 sau 0,50- 0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. 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 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. 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, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 250 ± 50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 300 ± 50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. 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.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau

	(ACPLD)	soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente sanguine plasmatice		
3.1 Informații generale - Eticheta sau fisa 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 pastrare și mențiunea ”validat”.		
3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/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 $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 5

Alternative pentru transfuzia de componente sanguine

A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
ABO/Rh/Kell pacient								
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			
<i>Concentrat de trombocite standard</i>				
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	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	ARh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	ARh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	BRh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	BRh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell	AB			

pozitiv/negativ	Rh negativ Kell negativ			
<i>Concetratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>ABO pacient</i>	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. Corcimaru Ion. Mielomul multiplu//Hematologie, 2007, 223-236.
2. Gociu M. Mielomul multiplu//Tratat de medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1999. p. 472-491.
3. Harousseau J.L., Dreyling M. Multiple Myelom: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.//Annals of Oncology (Supplement 4), 2009, 20, p. 119-122.
4. Palumbo A., Sezer O., Kyle R. et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation//Leukemia, 2009, p. 1-15.
5. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома//Руководство по гематологии (под ред. А.И. Воробьева). Издательство «Ньюдиамед». Москва, 2003, том 2, стр. 40-131.
6. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома//Клиническая онкогематология (под ред. М.А. Волковой). Москва, «Медицина», 2001, стр. 423-445.
7. Moreau P., San Miguel J., Ludwig H. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2013, 1-5.
8. Moreau P. The future of therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: emerging agents and novel treatment strategies. Semin.Hematol., 2012, 49 (suppl. 533-546).
9. Lemieux E., Hulin C., Caillat D. et al. Autologous stem sell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. Biol. Blood Marow Transplant 2013, 19, 445-449.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. 2017, v.3.
11. 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.