

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.25.4-79.05>  
CZU: 616-006.448+616-02+616-036.22



# MIELOMUL MULTIPLU: PROGRESE RECENTE ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (Review integrativ)

Doctorand **Gheorghe BURUIANĂ**<sup>1</sup>

E-mail: [gheorghe.buruiana@usmf.md](mailto:gheorghe.buruiana@usmf.md)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4737>

Doctor în științe medicale, conferențiar cercetător **Leonid CHIȘLARU**<sup>2</sup>

E-mail: [chislaru@gmail.com](mailto:chislaru@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9687-7789>

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar **Victor ȘCHIOPU**<sup>1</sup>

E-mail: [victor.schiopu@usmf.md](mailto:victor.schiopu@usmf.md)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2244-0280>

Doctor în științe medicale, conferențiar universitar **Sanda BURUIANĂ**<sup>1</sup>

E-mail: [sanda.buruiana@usmf.md](mailto:sanda.buruiana@usmf.md)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2341-0099>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Academia de Științe a Moldovei

## **MULTIPLE MYELOMA: RECENT PROGRESS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT (Integrative review)**

**Summary.** Multiple myeloma is a rare and extremely aggressive form of hematologic neoplasm, with several distinct features that differentiate it from other malignant neoplasms in terms of therapeutic approaches. The diagnosis of multiple myeloma is often difficult, in some cases almost impossible, and multimodal investigations play an essential role. The nonspecific symptoms contribute to a delayed diagnosis and often an unfavorable prognosis, especially in advanced forms. Upon presentation, patients may exhibit anemia of unknown origin (73%), bone pain (51-58%), fatigue (32-59%), drowsiness (36%), hypoesthesia or paresthesia (33%), muscle cramps (31%), constipation (28%), peripheral edema (26%), and insomnia (25%). According to contemporary guidelines, the diagnosis of multiple myeloma is based on the following tests: 1) characteristics of heavy and light chains; 2) quantification of immunoglobulins (IgG, IgA, and IgM); 3) evaluation of lytic bone lesions; 4) assessment of bone marrow function and plasmacytic infiltration; 5) detection of the monoclonal component (M) through serum and/or urine protein analysis. Although significant progress has been made, the management of multiple myeloma continues to be a major therapeutic challenge. In addition, several retrospective and prospective studies have been conducted to identify risk factors, diagnostic markers, and treatments, including the use of new molecularly targeted drugs (immunomodulators – thalidomide, lenalidomide, pomalidomide), proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and anti-CD38 monoclonal antibodies (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), which have optimized treatment strategies and improved aspects related to response rates, survival, and prognosis in patients with multiple myeloma. In the past decade, the proportion of patients benefiting from both new first-line therapy and autologous stem cell transplantation has doubled, while the use of chemotherapy has decreased. As a result, new therapies have transformed multiple myeloma into a chronic disease, characterized by multiple relapses and remissions, rather than an incurable condition.

**Keywords:** multiple myeloma, etiology, pathogenesis, epidemiology, classification, diagnosis, complications, medical treatment.

**Rezumat.** Mielomul multiplu este o formă rară și deosebit de agresivă de neoplazie hematologică, având câteva trăsături distincte care îl diferențiază din perspectiva abordărilor terapeutice de alte neoplazii maligne. Diagnosticul mielomului multiplu este adesea dificil, în unele cazuri aproape imposibil, iar investigațiile multimodale au un rol esențial. Simptomele nespecifice contribuie la un diagnostic tardiv și la un prognostic adesea nefavorabil, în special în formele avansate. La prezentare, pacienții manifestă anemie de origine necunoscută (73%), durere osoasă (51-58%), fatigabilitate (32-59%), somnolență (36%), hipoestezie sau parestezie (33%), crampe musculare (31%), constipație (28%), edem

periferic (26%), insomnie (25%). Conform ghidurilor contemporane, diagnosticul mielomului multiplu este bazat pe următoarele teste: 1) caracteristicile lanțurilor grele și ușoare; 2) cuantificarea imunoglobulinelor (IgG, IgA și IgM); 3) evaluarea leziunilor osoase litice; 4) evaluarea funcției medulare și infiltratului plasmocitar; 5) detectarea componentei monoclonale (M) prin evaluarea proteinelor serice și/sau urinare. Deși s-au înregistrat progrese semnificative, managementul mielomului multiplu continuă să reprezinte o provocare terapeutică majoră. În plus, s-au efectuat mai multe studii retrospective și prospective cu scopul de a identifica factorii de risc, de diagnostic și tratament, inclusiv prin utilizarea unor medicamente noi cu țintă moleculară (imunomodulatorii – talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inhibitorii de proteazom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) și anticorpi monoclonali anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), care au optimizat strategiile de tratament și au ameliorat ratele de răspuns, supraviețuire și prognostic al pacienților cu mielom multiplu. În ultimul deceniu, ponderea pacienților care beneficiază atât de terapie de primă linie cu remedii noi, cât și de transplant autolog de celule stem s-a dublat, iar utilizarea chimioterapiei s-a redus. Astfel, noile remedii au transformat mielomul multiplu într-o boală cronică, caracterizată prin multiple recidive și remisiuni, mai degrabă decât o afecțiune incurabilă.

**Cuvinte-cheie:** mielom multiplu, etiologie, patogeneză, epidemiologie, clasificare, diagnostic, complicații, tratament medical.

## INTRODUCERE

Mielomul multiplu (MM) sau plasmocitomul generalizat (maladia Rustizky-Kahler) este o maladie malignă, caracterizată prin proliferarea clonală necontrolată a celulelor plasmatică din măduva osoasă cu secreția de imunoglobuline monoclonale, care se asociază cu multiple focare tumorale atât la nivelul scheletului, cât și în afara lui. Există și alte complicații precum hipercalcemia, insuficiența renală, anemia, infecțiile etc. [1].

Mecanismele patofiziologice relevă că MM este o afecțiune malignă sistemică a sângelui, care, dacă este diagnosticată la etapele timpurii, poate fi tratabilă, dar în cele mai multe cazuri este incurabilă și progresivă. Confirmarea precoce, în timp util, este importantă prin inițierea țintită a tratamentului. În marea majoritate a cazurilor, maladia este incurabilă și de aici reiese că scopul tratamentului constă în monitorizarea progresării bolii pentru creșterea supraviețuirii și ameliorarea calității vieții pacienților [2; 3].

Chiar dacă MM, în ultimele decenii, a înregistrat o ameliorare substanțială a supraviețuirii globale, incidența maladiei are o tendință de creștere la nivel mondial și reprezintă al doilea cel mai frecvent cancer hematologic, prezentând peste 20% dintre decesele cauzate de bolile hematologice maligne și 2% dintre toate decesele cauzate de cancer [4; 5]. Conform estimărilor unor cercetări, ameliorarea speranței de viață în populația generală și creșterea duratei de supraviețuire a pacienților cu MM ca urmare a implementării tratamentelor țintite personalizate, contribuie, în ansamblu, la reducerea incidenței și prevalenței și arată un pronostic promițător în următorii 20 de ani [5-7].

În acest context, scopul nostru este de a revizui în mod sistematic literatura de specialitate, analizând totodată algoritmi de diagnostic și tratament ale mielomului multiplu, pentru a reduce riscurile recidivelor, rata complicațiilor, a ameliora prognosticul vital și

a evalua datele recente privind etiologia, mecanismele patofiziologice, epidemiologia, clasificarea, diagnosticul, complicațiile, tratamentul multimodal al mielomului multiplu.

## MATERIALE ȘI METODE

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată o căutare inițială a publicațiilor științifice de specialitate în bazele de date *PubMed*, *HINARI* (The Health InterNetwork Access to Research Initiative), *SpringerLink*, *NCBI* (National Center for Biotechnology Information) și *Medline*, iar criteriile de selectare au inclus atât predictorii contemporani ai etiologiei, patogenezei, epidemiologiei, cât și clasificarea, diagnosticul, complicațiile, tratamentul conservator al MM conform următoarelor cuvinte-cheie: *mielom multiplu*, utilizat în diferite combinații cu termenii: *etiologie*, *patofiziologie*, *epidemiologie*, *clasificare*, *diagnostic*, *complicații*, *tratament medical*, *tratament conservator*, *tratament medicamentos*, pentru a maximiza randamentul căutării.

În selectarea surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada 2000–2024 și, după o analiză preliminară, au fost selectate articolele originale, editoriale, de sinteză narativă, sistematică și meta-analize, care conțineau informații relevante și concepte contemporane privind obiectivele trasate. Totodată, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice a surselor identificate, în scopul evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Publicațiile al căror conținut nu reflecta tema abordată, chiar dacă au fost selectate de motorul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date *HINARI* sau nu au fost disponibile în biblioteca științifică me-

dicală a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” au fost, ulterior, excluse din listă.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

După procesarea informațiilor identificate în bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink*, *NCBI* și *Medline*, conform criteriilor de căutare, au fost selectate 366 de articole care abordează tematica corespunzătoare obiectivelor studiului de față. După analiza primară a titlurilor, 74 de articole au fost calificate ca fiind relevante pentru sinteza realizată, iar după trecerea repetată în revistă a acestor surse, au fost selectate și analizate 50 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 50 de articole, considerate reprezentative pentru materialele publicate în cadrul acestei sinteze.

**Definiție.** Mielomul multiplu sau plasmocitomul generalizat (maladia Rustizky-Kahler) este o maladie malignă, caracterizează prin proliferarea clonală necontrolată a celulelor plasmatică din măduva osoasă cu secreția de imunoglobuline monoclonale, care pot fi asociate cu focare tumorale multiple atât la nivelul scheletului, cât și în afara sistemului osos [8-12].

Creșterea necontrolată a celulelor plasmatică aberante și acumularea proteinelor monoclonale pot dezvolta consecințe fiziopatologice precum anemie, leziuni osoase, hipercalcemie, insuficiență renală, infecții recurente, fatigabilitate și durere, iar din cauza răspândirii tumorii plasmatică în măduva osoasă și a numeroaselor localizări care apar de obicei simultan, maladia este denumită mielom multiplu [10].

**Epidemiologie.** Incidența MM este de 1,0-1,8% din toate neoplasmele maligne, 3% din totalul tumorilor maligne osoase, 10-15% din toate afecțiunile maligne hematologice și reprezintă a doua cea mai frecventă neoplazie hematologică [1; 7; 8; 10; 12; 14; 15-18]. MM predomină la sexul masculin, comparativ cu cel feminin, fiind de două ori mai des întâlnit la afro-americani în comparație cu caucazienii [1; 8; 10; 14; 15; 19; 20].

La nivel mondial, rata globală de incidență a MM este de 2,1 cazuri la 100.000 locuitori pe an, dar acest indicator variază semnificativ în funcție de zona geografică, cele mai mari rate fiind întâlnite în regiunile industrializate din Europa de Vest, America de Nord și Australia (incidența standardizată după vârstă – 4,6-5,8 cazuri la 100.000 locuitori), iar cele mai mici rate în regiunile din Africa și Asia Centrală (0,4-0,9 cazuri la 100.000 locuitori) [3; 18; 21-24]. În Republica Moldova, morbiditatea prin MM este 0,6 cazuri la 100.000 de locuitori, având o tendință de creștere în ultimii ani [17].

Până în prezent, etiologia MM rămâne insuficient studiată. Radiațiile ionizante, pesticidele, benzolul, obezitatea și infecțiile cronice pot reprezenta factori favorizanți ai apariției MM [7].

**Mecanismele patofiziologice** ale MM sunt complexe și nu sunt pe deplin elucidate. Cel mai frecvent, MM evoluează din gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată – un stadiu premalign asimptomatic, care progresează spre MM indolent (asimptomatic) și, ulterior, spre MM activ (simptomatic) [7-9; 13; 15; 16; 19; 20; 25; 26].

**Simpptomatologie.** Sub aspect clinic, MM este caracterizat printr-o gamă largă de manifestări nespecifice. În stadiile timpurii pot fi suspectate o serie de alte afecțiuni. Pacienții simptomatici, în formele avansate, care sunt diagnosticate tot mai rar datorită posibilităților mai eficiente de diagnostic, adesea prezintă triada Kahler – fragilitate anormală a oaselor dureroase, cașexie și proteinurie (Bence-Jones) [10; 20; 26; 27]. Printre cele mai frecvente manifestări clinice sunt anemia de origine necunoscută (73%), durerea osoasă (51-58%), fatigabilitatea (32-59%), somnolența (36%), hipoestezia, parestezia (33%), crampele musculare (31%), constipația (28%), edemul periferic (26%), insomnia (25%) etc. Au fost identificate și alte simptome generale (reducerea performanței, slăbiciune, inapetență, deshidratare sau sete, scădere inexplicabilă în greutate, cefalee, depresie, transpirații nocturne și febră ușoară etc.) la peste 20% dintre pacienți [2; 8-10; 12; 26-28].

**Clasificare și factorii de risc.** Clasificarea Durie-Salmon a MM a fost propusă în 1975 (Tabel) și utilizată la nivel global în numeroase studii terapeutice datorită posibilității de utilizare în practica zilnică. Principiul de bază al clasificării Durie-Salmon este estimarea masei tumorale prin corelarea acesteia cu valorile hemoglobinei, concentrația de calciu seric, numărul de osteolize sau gradul de osteoporoză secundară, precum și cu valoarea proteinei M din ser și excreția lanțurilor ușoare în urina colectată în 24 de ore. Acest fapt permite diferențierea între stadiile I, II și III, iar gravitatea insuficienței renale este diagnosticată prin evaluarea valorilor creatininei din ser, fiind etichetată ca stadiul B în cazul unei funcții renale reduse. Stadiile A și B sunt clasificate independent de stadiile I-III. Ca urmare, această etapă este corelată cu masa tumorală estimată împreună cu predictorii clinici, iar semnificația prognostică diferențiată a constatărilor (variabilitatea biologică a maladii) este limitată. S-a demonstrat că unul dintre elementele importante ale acestui sistem este numărul de leziuni litice decelate la evaluarea scheletică, fapt dependent de operator. Pornind de la cele enunțate, clasificarea

Durie-Salmon a fost suspendată, fiind înlocuită de clasificările ISS (2005) și R-ISS (2015) [7; 9; 10; 16; 19].

Cercetările arată că clasificarea ISS, publicată în 2005, este superioară sistemului Durie-Salmon atât în ceea ce privește utilizarea diferențiată în practica clinică, cât și valoarea prognostică și managementul medical. Clasificarea permite diferențierea formelor asimptomatice de cele simptomatice în baza dovezilor de afectare a organelor-țintă. În acest scop se evaluează criteriile CRAB, precum: hipercalcemia ( $\geq 11,5$  mg/dL sau  $> 2,75$  mmol/L), insuficiența renală (creatinina serică  $> 2$  mg/dL sau  $> 177$   $\mu$ mol/L sau clearance-ul creatininei  $< 40$  ml/min), anemia (normocromă, normocitară, scăderea Hb cu  $> 2$  g/dL față de normal sau  $< 10$  g/dL), leziunile osoase active (osteolize, osteopenie severă sau fracturi patologice pe radiografie, tomografia computerizată (TC) sau tomografia cu emisie de pozitroni cu TC (PET-CT) a scheletului) [2; 7; 9; 10; 14; 16; 17; 29].

În clasificarea R-ISS din 2015 a fost propus un nou algoritm de stratificare a riscului la pacienții cu MM, cu o putere de prognostic îmbunătățită. Această clasificare combină predictorii de sarcină tumorală (ISS) cu biologia bolii (prezența unor anomalii) citogene-

tice cu risc ridicat sau nivel crescut de lactatdehidrogenază). Trei anomalii genetice recurente [translocățiile IgH t [4; 14] și t [14; 16], precum și deleția 17p], decelate prin hibridizare fluorescentă *in situ*, permit identificarea maladii cu risc ridicat și sunt în mare parte asociate cu un prognostic mai nefavorabil [10; 12; 14-16; 18; 19].

**Diagnostic.** Diagnosticul mielomului multiplu (MM) include cel puțin două dintre următoarele criterii Osseman: a) peste 10% de plasmocite parțial „atipice” ale măduvei osoase; b) prezența proteinei monoclonale (M) în ser ( $\geq 30$  g/L) și/sau în urina colectată în 24 de ore și c) dovada afectării organelor terminale (CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase litice). Conform recomandărilor ghidurilor actuale, se evaluează calitativ și cantitativ atât imunoglobulinele în ser și urină, cât și valorile beta-2-microglobulinei, ale albuminei, proteinei C reactive și a diverselor citokine în ser. Printre metodele de mare valoare diagnostică se numără electroforeza serică în decelarea atât a imunoglobulinei monoclonale cu imunofixare ulterioară pentru o interpretare mai detaliată, cât și a lactatdehidrogenazei, a vitezei de sedimentare a eritrocitelor. Evaluările serice corobora-

Tabel

Criteriile sistemelor de clasificare a mielomului multiplu

Stadiu	Durie-Salmon (1975)	Sistemului Internațional de Stadializare (ISS, 2005)	ISS actualizat (R-ISS, 2015)
I	Toate criteriile: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hemoglobina <math>&gt; 10</math> g/dL</li> <li>▪ calcemia normală sau <math>\leq 2</math> mg/dL</li> <li>▪ radiologic: structură osoasă normală sau plasmocitom solitar, fără leziuni osoase litice generalizate</li> <li>▪ componenta M scăzută: IgG <math>&lt; 5</math> g/dL; IgA <math>&lt; 3</math> g/dL; proteina Bence Jones în urină <math>&lt; 4</math> g/24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beta-2-microglobulina <math>\leq 3,5</math> mg/L</li> <li>▪ albumina serică <math>\geq 3,5</math> g/dL</li> </ul>	ISS + risc citogenetic standard + lactat dehidrogenaza normală
II	Nu îndeplinește criteriile pentru stadiile I sau III	Nu îndeplinește criteriile pentru stadiile I sau III <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beta-2-microglobulina 3,5-5,5 mg/L, indiferent de valoarea albuminei</li> </ul>	Nu îndeplinește criteriile pentru stadiile I sau III
III	Unul sau mai multe dintre următoarele criterii: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hemoglobina <math>&lt; 8,5</math> g/dL</li> <li>▪ calcemia <math>&gt; 12</math> mg/dL</li> <li>▪ radiologic: leziuni osoase litice avansate</li> <li>▪ componenta M crescută: IgG <math>&gt; 7</math> g/dL; IgA <math>&gt; 5</math> g/dL; proteina Bence Jones în urină <math>&gt; 12</math> g/24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beta-2-microglobulina <math>\geq 5,5</math> mg/L</li> </ul>	ISS III + risc citogenetic înalt: del (17p), t (4; 14) sau t (14; 16), sau lactat dehidrogenaza crescută
	Subclasificare: <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Funcție renală normală (creatinina serică <math>&lt; 2</math> mg/dL)</li> <li>B. Funcție renală anormală (creatinina serică <math>\geq 2</math> mg/dL)</li> </ul>		

te cu cele urinare permit decelarea proteinei M la 97-98% dintre pacienții cu MM [9; 10; 14; 15; 19; 21; 30].

Predictorii imagistici precum radiografia cu raze X, (TC), imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și PET-TC sunt utilizați în diagnosticul MM, iar radiografia sistemului osos este una dintre tehnicile cele mai avansate pentru detectarea leziunilor osoase în mielom. TC și IRM sunt indicate la pacienții cu rezultate discutabile atât la radiografia convențională, cât și în caz de suspiciune de plasmocitom solitar al osului. Astfel, TC și IRM sunt tehnici imagistice de elecție în identificarea bolii osoase litice, în special în cazul implicării măduvei spinării, care necesită management clinic de urgență. PET-TC rămâne „standardul de aur” în detectarea leziunilor de mielom, în monitorizarea bolii osoase multiple în MM, în diferențierea leziunilor active de cele inactice și în evaluarea răspunsului la tratament [2; 9-11; 26; 29; 30]. Totodată, diagnosticul de elecție este biopsia și aspiratul de măduvă osoasă din creasta iliacă (medulograma). Materialul obținut prin biopsie este examinat histologic, iar aspiratul citologic și citogenetic este folosit în evaluarea prognosticului vital, hematopoezei și remodelării osoase [9-11].

În 2014, Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (*International Myeloma Working Group*) a actualizat criteriile pentru diagnosticul MM și a adus modificări aferente, incluzând trei biomarkeri specifici ai malignității pentru pacienții care nu prezentau caracteristici CRAB. Diagnosticul țintit necesită prezența a 10% plasmocite clonale în măduva osoasă, un plasmocitom osos sau un plasmocitom extramedular, confirmat prin biopsie, și oricare dintre următoarele criterii care definesc mielomul:

1. Dovezi de afectare a organelor terminale (criteriile CRAB: hipercalcemie, insuficiență renală, anemie sau leziuni osoase litice).

2. Alți biomarkeri de malignitate (criteriile SLiM-CRAB):

- 60% plasmocite clonale în măduva osoasă;
- raportul lanțurilor uşoare libere în ser implicate/neimplicate  $\geq 100$  (cu condiția ca nivelul lanțurilor uşoare libere implicate să fie  $\geq 100$  mg/L);
- $> 1$  leziune focală la IRM sau PET-TC (fiecare  $\geq 5$  mm).

Definiția dată a fost revizuită în favoarea TC și PET-TC în diagnosticarea leziunilor osoase la pacienții cu MM. Modificările structurale identificate permit diagnosticarea și inițierea unei terapii țintite timpurii în prevenirea afectării organelor la pacienții care prezintă cel mai mare risc [2; 8; 9; 11; 14-16; 19; 20; 25; 26; 30; 31].

Astfel, predictorii actualizați reprezintă o optimizare a paradigmei, fapt ce permite atât diagnosticarea precoce a pacienților asimptomatici cu risc crescut de

progresie, cât și facilitarea intervenției timpurii până la afectarea organelor terminale, urmată de ameliorarea rezultatelor [15; 25].

**Complicații.** Pacienții cu MM dezvoltă frecvent complicații care duc la o mortalitate crescută, preponderent într-o perioadă de 60 de zile de la diagnostic. Complicațiile acute includ sindromul de hipervâscozitate, hipercalcemia, compresia măduvei spinării, infecții precoce, leziuni osoase, insuficiența renală, complicații neurologice, anemia, care pot pune viața în pericol. Cele mai grave sunt infecția bacteriană (50%) și insuficiența renală (28%) [28; 31-33].

**Calitatea vieții.** Întrucât evoluția MM la mulți pacienți a devenit cronică, cu perioade stabile sau inactice, în ultimele decenii o atenție sporită se atribuie includerii indicatorilor calității vieții, în special a sănătății, în evaluarea efectelor afecțiunii și/sau terapiei asupra sănătății unei persoane pe termen lung [4; 22; 34-37]. Cea mai utilizată scală a calității vieții în cazul MM este EORTC QLQ-MY20, dezvoltată în baza modulului EORTC QLQ-C30 și fiind deseori combinată. Chestionarele date reprezintă instrumente fiabile, specifice bolii, standardizate și validate în multe țări. Evaluarea datelor din chestionare a demonstrat că persoanele cu MM au o calitate a vieții scăzută, marcată în special de starea fizică precară, de depresie și anxietate [22; 38-41].

**Tratamentul** MM implică mai multe etape, inclusiv managementul de inducție, de consolidare și de întreținere. Tratamentul inițial al MM la pacientul nou diagnosticat depinde de eligibilitatea pentru terapia cu doze mari de chimioterapie și transplant autolog de celule stem (TACS), care sunt determinate de vârstă, comorbidități, starea funcțională și stadiul clinico-evolutiv al bolii [6; 42].

În prezent, a fost propusă o nouă strategie terapeutică prin utilizarea unei doze mari de melfalan cu TACS și a unor agenți noi țintiți molecular, ca imunomodulatorii (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inhibitorii de proteazom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) și anticorpii monoclonali anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), care au modificat dramatic managementul tratamentului, ameliorând semnificativ supraviețuirea și prognosticul vital al pacienților cu MM [4; 11; 13; 14; 20; 25; 43-48].

Tratamentul timpuriu în mielomul indolent (asimptomatic) nu este recomandat, pacienții necesitând doar monitorizare pentru detectarea progresării bolii. Conform criteriilor Grupului Internațional pentru Mielomul Multiplu, este recomandată inițierea tratamentului la toți pacienții cu MM în stadii active simptomatice care îndeplinesc criteriile CRAB. Astfel, terapia sistemică este indicată în cazul prezenței a

cel puțin unuia dintre simptomele CRAB, care indică afectarea organelor terminale, sau în cazul apariției simptomelor asociate MM, precum polineuropatia, hipervâscozitatea sau amiloidoza [4].

**Tratamentul de inducție.** Pentru pacienții vârstnici neeligibili pentru transplant (vârsta > 70 de ani, cu multiple comorbidități, fragilitate, dizabilități și cu deficiențe fizice, mentale sau limitări) sunt recomandate una dintre cele două opțiuni: bortezomib (administrat subcutanat) + melfalan + prednisolon sau lenalidomidă + dexametazonă în doze mici. Curele de tratament, în număr de 8-12, se repetă la fiecare 4-6 săptămâni, până la obținerea unui rezultat stabil [2; 4; 6; 16; 19; 25; 42; 46; 49; 50].

Pentru pacienții tineri eligibili pentru transplant (< 65-70 de ani, ațți, cu puține comorbidități), cele mai eficiente cure de tratament inițial (terapie de inducție) sunt melfalan + prednisolon + talidomidă, melfalan + prednisolon + bortezomib și lenalidomidă + dexametazonă, 3-4 cicluri, urmate de TACS. Unele opțiuni noi ale terapiei inițiale la pacienții mai tineri includ carfilzomib + lenalidomidă + dexametazonă, daratumumab + lenalidomidă + dexametazonă și daratumumab + bortezomib + lenalidomidă + dexametazonă. Pacienții cu risc standard selectați pot obține cicluri de inducție și pot amâna transplantul până la prima recidivă [6; 19; 25; 42; 46].

**Terapia de consolidare și întreținere** are un rol important în managementul terapeutic al pacienților cu MM, având ca scop obținerea remisiunii de durată pentru a preveni sau ameliora atât complicațiile, cât și efectele secundare, a asigura confortul, calitatea vieții și supraviețuirea pacienților [6; 19; 42; 49; 50]. În timp ce pacienții cu risc standard necesită întreținere cu lenalidomidă, bortezomibul + lenalidomidă reprezintă terapia de întreținere pentru MM cu risc sporit [4; 6; 19; 42; 46; 49; 50].

**Managementul bolii recidivante/refractare.** În ultimele decenii, odată cu elaborarea și implementarea agenților noi și a regimurilor chimioterapeutice mai eficiente, cu un nivel sporit de activitate antitumorală, s-a îmbunătățit substanțial prognosticul vital al pacienților cu MM. În ciuda acestui progres, marea majoritate a pacienților cu MM prezintă la etapele de tratament recidive, chiar și cei cu un răspuns pozitiv la terapia inițială. Astfel, gestionarea MM recidivant reprezintă un aspect vital al îngrijirii generale a acestor pacienți și o problemă actuală în cercetările științifice și clinice în curs de desfășurare. Este demonstrat că un regim triplet (inhibitori de proteazom, imunomodulatoare și agenți de chimioterapie), cu sau fără asocierea unui anticorp monoclonal anti-CD38, este util în caz de recidivă, regimul variind la fiecare recidivă succe-

sivă. Constatăm că trei combinații pe bază de daratumumab și-au demonstrat eficacitatea: daratumumab, lenalidomid și dexametazonă; daratumumab, bortezomib și dexametazonă; daratumumab, pomalidomidă și dexametazonă [6; 7; 15; 19; 42].

În ultimul deceniu au fost dezvoltate și studiate strategiile imunoterapeutice direcționate către antigenul de maturare a celulelor B: terapia cu celule T cu receptor antigenic himeric (CAR-T – idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel), anticorpi bispecifici (teclistamab, talquetamab, elranatamab, linvoseltamab) și conjugatul medicament-anticorp (belantamab mafodotin). Implementarea acestor terapii reprezintă o nouă paradigmă de tratament la pacienții cu MM recidivant/refractor la trei sau mai multe preparate antimielomatice [2; 50].

**Evoluția și prognosticul.** Totuși, după stabilirea diagnosticului, evoluția clinică a MM depinde de răspunsul la tratament. Cert este că supraviețuirea pacienților cu MM netratați este de circa 6-7 luni, iar supraviețuirea globală mediană la pacienții tratați este de aproximativ 6 ani. În subgrupul de pacienți eligibili pentru TACS, ratele de supraviețuire de 4 ani depășesc 80%, iar supraviețuirea globală medie este de aproximativ 8-10 ani. Totodată, la pacienții vârstnici (vârsta > 75 de ani), supraviețuirea globală nu depășește 5 ani. Un studiu randomizat cu participarea mai multor echipe a demonstrat că prognosticul nefavorabil este asociat cu pacienții cu MM și afectare a sistemului nervos central (supraviețuirea globală mediană – 7 luni) [14].

## CONCLUZII

Analizând cu atenție atât rezultatele studiilor prezentate în literatură, cât și rezultatele personale, pot fi formulate următoarele concluzii:

- În momentul de față, prezentarea clinică precoce a mielomului multiplu, cu numeroasele sale simptome nespecifice, contribuie la un diagnostic tardiv, comparativ cu alte afecțiuni maligne, fapt ce se asociază cu un prognostic rezervat, în special în fazele avansate ale bolii. Putem afirma cu certitudine că anemia de origine necunoscută (73%), durerea osoasă (51-58%), fatigabilitatea (32-59%), somnolența (36%), hipoestezia sau parestezia (33%), crampele musculare (31%), constipația (28%), edemul periferic (26%) și insomnia (25%) cu siguranță direcționează investigațiile către un diagnostic țintit.

- Pentru a găsi răspunsul la mai multe întrebări, conform ghidurilor contemporane, diagnosticul mielomului multiplu se bazează pe următoarele teste: detectarea și evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice și/sau urinare; cuantificarea imunoglobulinelor (IgG, IgA și IgM);

caracteristicile lanțurilor grele și ușoare; evaluarea funcției medulare și infiltratului plasmocitar; evaluarea leziunilor osoase litice.

▪ Chiar dacă tratamentul în mielomul multiplu a înregistrat progrese remarcabile prin utilizarea medicamentelor noi țintite molecular, precum imunomodulatorii (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), inhibitorii de proteazom (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) și anticorpii monoclonali anti-CD38 (daratumumab, isatuximab, elotuzumab), care au optimizat considerabil strategiile de tratament și au ameliorat semnificativ ratele de răspuns, supraviețuirea și prognosticul pacienților cu mielom multiplu, sunt necesare în continuare cercetări extinse, multidisciplinare, în centre specializate, fapt ce ar permite reducerea morbidității și mortalității, care sunt încă ridicate.

*Articol recepționat: 25 septembrie 2025*

*Articol acceptat: 27 noiembrie 2025*

## BIBLIOGRAFIE

1. Evangelisti, G.; Pesce, E.; Gala, R.; Bandiera, S.; Tedesco, G.; Barbanti Brodano, G. et al. Surgical Management of Multiple Myeloma and Plasmocytoma of the Spine, în: *Int J Spine Res.* 2020; 2(1): 054-059, <https://doi.org/10.17352/ijsr.000015>
2. Monteith, B.; Sandhu, I.; Lee, A. Management of Multiple Myeloma: A Review for General Practitioners in Oncology, în: *Curr Oncol.* 2023; 30(5): 4382-4401, <https://doi.org/10.3390/currncol30050334>
3. Tang, C.; Hou, H.; Huang, K.; Qiu, H.; Liu, Y. Treatment evolution and improved survival in multiple myeloma in Taiwan, în: *Ann Hematol.* 2020; 99(2): 321-330, <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03858-w>
4. Gadó, K.; Domján, G. Chapter 14. Quality of Life Issues of Patients with Multiple Myeloma, în: *Multiple Myeloma – A Quick Reflection on the Fast Progress* (ed. Hajek R). InTech, 2013, 275-288, <https://doi.org/10.5772/55625>
5. Geraldes, C.; Roque, A.; Sarmento-Ribeiro, A.; Neves, M.; Ionita, A.; Gerivaz, R. et al. Practical management of disease-related manifestations and drug toxicities in patients with multiple myeloma, în: *Front Oncol.* 2024; 14: 1282300, <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1282300>
6. Quach, H.; Prince, H.; Harrison, S. Clinical Practice Guideline. Multiple Myeloma. Medical Scientific Advisory Group: Myeloma Australia, 2022. 51 p.
7. Gerecke, C.; Fuhrmann, S.; Striffler, S.; Schmidt-Hieber, M.; Einsele, H.; Knop, S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma, în: *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113: 470-476, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0470>
8. Guedes, A.; Becker, R.; Teixeira, L. Multiple Myeloma (Part 1) – Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis, în: *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2023; 58(3): 361-367, <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770149>
9. Kehrer, M.; Koob, S.; Strauss, A.; Wirtz, D.; Schmolders, J. Multiple Myeloma – Current Status in Diagnostic Testing and Therapy, în: *Z Orthop Unfall.* 2017; 155(5): 575-586, <https://doi.org/10.1055/s-0043-110224>
10. Fischer, J.K. Evaluarea calității vieții pacienților cu mielom multiplu cu ajutorul chestionarelor EORTC standardizate. Würzburg, 2022. 251 p.
11. Osterhoff, G.; Kreinest, M.; Kuhnt, T.; Pohlenz, C.; Müller-Broich, J.; Röllig C. et al. Management of Pathological Thoracolumbar Vertebral Fractures in Patients With Multiple Myeloma: Multidisciplinary Recommendations, în: *Global Spine J.* 2023; 13(1\_suppl): 85S-93S, <https://doi.org/10.1177/21925682221143732>
12. Fazel, F.; Bassa, F. An approach to the diagnosis and management of multiple myeloma, în: *S. Afr. Med. J.* 2019; 109(10): 723-727, <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i10.14376>
13. Pinto, V.; Bergantim, R.; Caires, H.; Seca, H.; Guimarães, J.; Vasconcelos, M. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance, în: *Cancers (Basel).* 2020; 12(2): 407, <https://doi.org/10.3390/cancers12020407>
14. Charliński, G.; Jurczyszyn, A. Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management, în: *NOWOTWORY J Oncol.* 2020; 70: 173-183, <https://doi.org/10.5603/NJO.a2020.0035>
15. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management, în: *Am J Hematol.* 2024; 99(9): 1802-1824, <https://doi.org/10.1002/ajh.27422>
16. Moreau, P.; San Miguel, J.; Ludwig, H.; Schouten, H.; Mohty, M.; Dimopoulos, M. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, în: *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi133-137, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt297>
17. Mielomul multiplu. Protocol clinic național (ediția III). PCN – 190. Chișinău, 2025. 37 p.
18. Gentile, M.; Recchia, A.; Mazzone, C.; Lucia, E.; Vigna, E.; Morabito, F. Perspectives in the treatment of multiple myeloma. Expert Opinion on Biological Therapy. 2013; 13(suppl 1): S1-S22, <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.799132>
19. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, în: *Am J Hematol.* 2020; 95(5): 548-567, <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
20. Michels, T.C.; Petersen, K.E. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment, în: *Am Fam Physician.* 2017; 95(6): 373-383.
21. Mortensen, G.; Salomo, M. Quality of Life in Patients with Multiple Myeloma: A Qualitative Study, în: *J Cancer Sci Ther.* 2016; 8(12): 289-293, <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000430>
22. Wang, T.; Lu, Q.; Tang, L. Assessment tools for patient-reported outcomes in multiple myeloma, în: *Support Care Cancer.* 2023; 31(7): 431, <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07902-4>
23. Kaweme, N.; Changwe, G.; Zhou, F. Approaches and Challenges in the Management of Multiple Myeloma

in the Very Old: Future Treatment Prospects. In: *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 612696, <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.612696>

24. Möller, M.D.; Gengenbach, L.; Graziani, G.; Greil, C.; Wäsch, R.; Engelhardt, M. Geriatric assessments and frailty scores in multiple myeloma patients: a needed tool for individualized treatment? In: *Curr Opin Oncol*. 2021; 33(6): 648-657, <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000792>

25. Rajkumar, S.; Kumar, S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. In: *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(1): 101-119, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.11.007>

26. Bergstrom, D.; Kotb, R.; Louzada, M.; Sutherland, H.; Tavoularis, S.; Venner, C. et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. In: *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20(7): e352-e367, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.01.017>

27. Dispenzieri, A.; Kyle, R. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. In: *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18(4): 553-568, <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.008>

28. Seesaghur, A.; Petruski-Ivleva, N.; Banks, V.; Wang, J.; Abbasi, A.; Neasham, D et al. Clinical features and diagnosis of multiple myeloma: a population-based cohort study in primary care. In: *BMJ Open*. 2021; 11(10): e052759, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052759>

29. Miceli, T.; Colson, K.; Faiman, B.; Miller, K.; Tariman, J. Maintaining bone health in patients with multiple myeloma: survivorship care plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. In: *Clin J Oncol Nurs*. 2011; 15 Suppl(0): 9-23, <https://doi.org/10.1188/11.S1.CJON.9-23>

30. Lasocki, A.; Gaillard, F.; Harrison, S. Multiple myeloma of the spine. In: *Neuroradiol J*. 2017; 30(3): 259-268, <https://doi.org/10.1177/1971400917699426>

31. Rajkumar, S.V. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. In: *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35: e418-423, [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_159009](https://doi.org/10.1200/EDBK_159009)

32. Stankovikj, S.; Martinova, K. Acute complications in multiple myeloma. *Sanamed*. 2017; 12(2): 115-120, <https://doi.org/10.24125/sanamed.v12i2.181>

33. Terpos, E.; Kleber, M.; Engelhardt, M.; Zweegman, S.; Gay, F.; Kastritis, E et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. In: *Haematologica*. 2015; 100(10): 1254-1266, <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>

34. Nielsen, L.; Larsen, R.; Jarlbaek, L.; Möller, S.; Jespersen, E. Health-related quality of life in patients with multiple myeloma participating in a multidisciplinary rehabilitation program. In: *Ann Hematol*. 2021; 100(9): 2311-2323, <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04356-0>

35. Royle, K.; Gregory, W.; Cairns, D.; Bell, S.; Cook, G.; Owen, R. et al. Quality of life during and following sequential treatment of previously untreated patients with multiple myeloma: findings of the Medical Research Council Myelo-

ma IX randomised study. In: *Br J Haematol*. 2018; 182(6): 816-829, <https://doi.org/10.1111/bjh.15459>

36. Saha, V. Quality of life in patients with multiple myeloma: early rehabilitation is need of the hour. In: *Int J Sci Rep*. 2022; 8(2), 43-52, <https://doi.org/10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20220102>

37. Gemici, A.; Serin, İ.; Erol, V.; Doğu, M.; İnce, İ.; Eren, R. et al. Quality of Life Assessment with EORTC QLQ in Patients with Multiple Myeloma: Multicenter Study. In: *Forbes J Med* 2022; 3(2): 165-172, <https://doi.org/10.4274/forbes.galenos.2022.04274>

38. Korde, N.; Tavitian, E.; Mastey, D.; Lengfellner, J.; Hevroni, G.; Zarski, A. et al. Association of patient activity bio-profiles with health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective observational cohort study. In: *EClinicalMedicine*. 2023; 57: 101854, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101854>

39. Ahmadzadeh, A.; Yekaninejad, M.; Saffari, M.; Pakpour, A.; Aaronson, N. Reliability and Validity of an Iranian Version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma: the EORTC QLQ-MY20. In: *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(1): 255-259, <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.1.255>

40. Seitzler, S.; Finley-Oliver, E.; Simonelli, C.; Baz, R. Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. In: *Expert Rev Hematol*. 2019; 12(6): 419-424, <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1613886>

41. Wagner, L.; Robinson, D.; Weiss, M.; Katz, M.; Greipp, P.; Fonseca R. et al. Content development for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction. In: *J Pain Symptom Manage*. 2012; 43(6): 1094-1104, <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.019>

42. Rafee, A.; van Rhee, F.; Al Hadidi, S. Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. In: *Oncologist*. 2024; 29(3): 200-212, <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad306>

43. Lin, C.M.; Chang, L.C.; Shau, W.Y.; Chen, C.L.; Yao, C.Y.; Tien, F.M. Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. In: *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 446, <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10907-1>

44. Facon, T.; San-Miguel, J.; Dimopoulos, M.; Mateos, M.; Cavo, M.; van Beekhuizen, S. et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. In: *Adv Ther*. 2022; 39(5): 1976-1992, <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02083-8>

45. Fan, H.; Wang, W.; Zhang, Y.; Wang, J.; Cheng, T.; Qiu, L et al. Current treatment paradigm and survival outcomes among patients with newly diagnosed multiple myeloma in China: a retrospective multicenter study. In: *Cancer Biol Med*. 2023; 20(1): 77-87, <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0612>

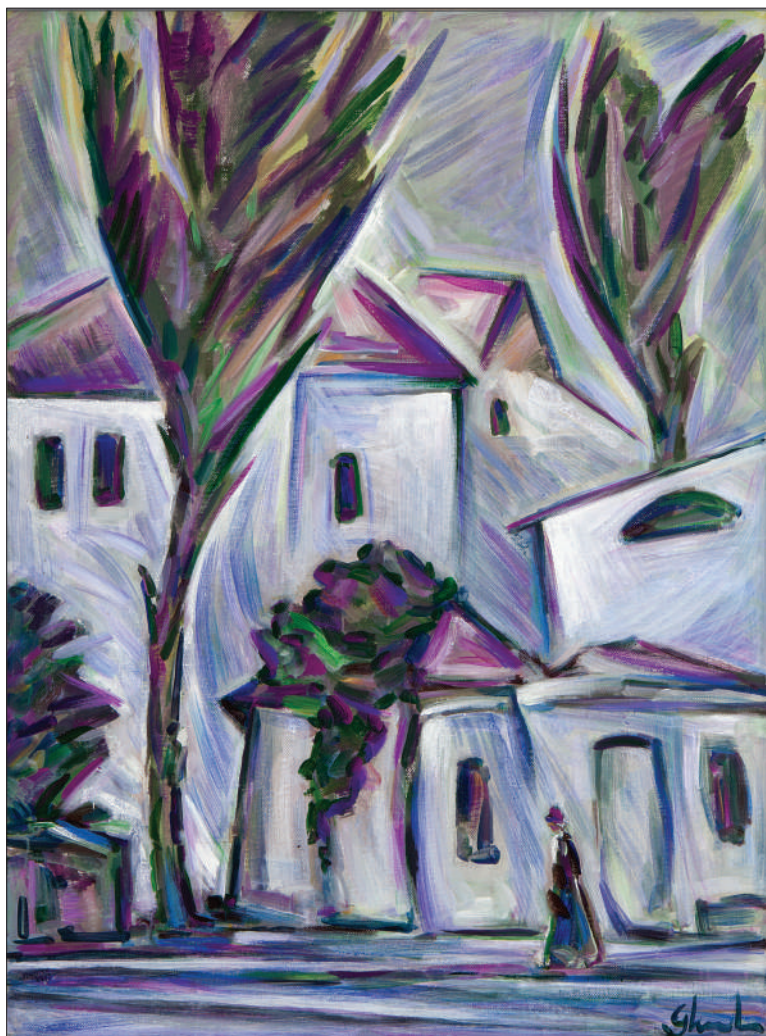
46. Bladé, J.; Teresa,.; Cibeira, M.; Fernández de Larrea, C.; Rosiñol, L. Multiple myeloma, în: Ann Oncol. 2010; 21 (Suppl 7): 313-319, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq363>

47. Zavaleta-Monestel, E.; Quesada-Villaseñor, R.; Barantes-López, M.; Arguedas-Chacón S.; Campos-Hernández, J.; Rojas-Chinchilla, C. et al. Advancements in the Treatment of Multiple Myeloma. Cureus. 2024; 16(12): e74970, <https://doi.org/10.7759/cureus.74970>

48. Wang, X., Li, Y., Yan, X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis, în: Biomed Res Int. 2016; 2016: 6848902, <https://doi.org/10.1155/2016/6848902>

49. Dimopoulos, M.; Moreau, P.; Terpos, E.; Mateos, M.; Zweegman, S.; Cook, G. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, în: Ann Oncol. 2021; 32(3): 309-322, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>

50. Dimopoulos, M.; Terpos, E.; Boccadoro, M.; Moreau, P.; Mateos, M.; Zweegman, S. et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma, în: Nat Rev Clin Oncol. 2025; 22(9): 680-700, <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>



Ghenadie Jalbă. *Stradelă*, 2020, acrilic, pânză, 140 × 96 cm.