

Multipli mijelom

informativni PRIRUČNIK
namenjen obolelima
od multiplog mijeloma i članovima
njihovih porodica



UDRUŽENJE OBOLELIH OD
MULTIPLOG MIJELOMA
SRBIJE



Izdanje
2023.



MULTIPLI MIJELOM

Priručnik namenjen obolelima
od **multipllog mijeloma**
i članovima njihovih porodica

Četvrto izdanje

Priredile:

Prof. dr Jelena Bila
med. sestra Noveski Jadranka
med. tehničar Goran Tadić
Klinika za hematologiju
Univerzitetski klinički centar Srbije

Beograd, 2021.



UVOD

ZAJEDNIČKIM RADOM SE MOŽE MNOGO!

Multipli mijelom kao veoma kompleksna bolest sa raznolikim manifestacijama, zahteva timski pristup, često potpunu predanost i empatiju u radu. Veliko iskustvo zdravstvenog osoblja sticano dugogodišnjim učešćem u svakodnevnom timskom radu sa obolelima od multiplog mijeloma, pretočeno je u priručnik namenjen obolelima i njihovim porodicama.

Priručnik pruža informacije o multiplom mijelomu, različitim vidovima lečenja, nege i praćenja. Namera ovog Priručnika je da Vam pomogne da razumete svoju bolest i da informisani donosite odluke o svojoj nezi i lečenju.

Ciljevi ovog priručnika su:

- da Vam pomogne da bolje razumete mijelom i njegovo lečenje;
- da Vam pomogne da informisani donosite odluke o lečenju;
- da pruži informacije onima koji Vas neguju i članovima Vaše porodice.

U priručniku ćete naći odgovore na svakodnevna pitanja o svojoj bolesti. Svrha informacija u ovom vodiču nije zamena preporuka Vaših lekara.



Sadržaj

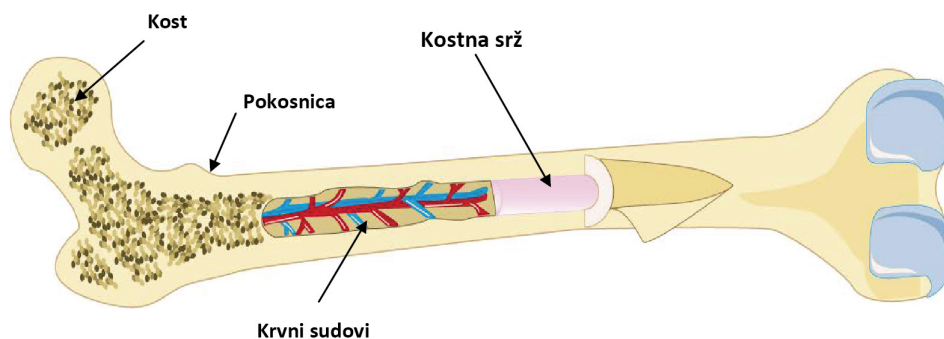
1. Šta je mijelom?
2. Tipovi mijeloma
3. Šta izaziva mijelom?
4. Dijagnostikovanje i određivanje kliničkog stadijuma
5. Lečenje mijeloma
6. Visokodozna hemioterapija i autologa transplantacija matičnih ćelija
7. Lečenje simptoma i komplikacija koje nastaju zbog mijeloma
8. Terapija održavanja postojećeg stanja
9. Lečenje relapsa/recidiva (novog zamaha) mijeloma
10. Da li je moje lečenje dalo rezultate?
11. Komunikacija sa Vašim medicinskim timom

Šta je mijelom?

Multipli mijelom je maligna bolest kostne srži koja zahvata najzrelije limfocite, tzv. plazmocite, koji predstavljaju odbrambenu snagu ljudskog organizma kao deo njegovog imunološkog sisema.

Normalni plazmociti proizvode antitela (koja se takođe zovu i imunoglobulini) koja pomažu u borbi protiv virusnih infekcija. U multiplom mijelomu maligno izmenjeni plazmociti oslobađaju samo jednu vrstu antitela poznatog pod imenom paraprotein koji nema nikakvu korisnu funkciju. Mijelom se često dijagnostikuje i prati upravo merenjem koncentracije ovog paraproteina u krvi ili mokraći.

Kostna srž je centar za proizvodnju krvnih zrnaca (crvenih krvnih zrnaca, belih krvnih zrnaca i trombocita) i nalazi se u centru većih kostiju tela (videti Sliku 1).



Slika 1. - Kostna srž

Maligni plazmociti se nekontrolisano dele i umnožavaju unutar kostne srži. Retko, plazmociti se nakupljaju samo u jednoj kosti i formiraju jednu, izolovanu tumorsku masu, tzzv. plazmocitom. Najčešće je nakupljanje prisutno u većem broju kostiju formirajući više tumorskih ognjišta. U tom stadijumu bolesti reč je o multiplom mijelomu.

Većina medicinskih problema u multiplom mijelomom je izazvana sve većim brojem malignih plazmocita u kostnoj srži i prisustvom paraproteina u krvi ili urinu. Uobičajeni problemi su bolovi i spontani prelomi kostiju, umor zbog malokrvnosti, učestale infekcije, oštećenje bubrega i visok nivo kalcijuma u krvi.

Postoji čitav niz novina u lečenju mijeloma tokom poslednjih decenija koje su imale značajnog uticaja na tok bolesti. Istraživanja su stalno u toku, da bi se razvile nove metode lečenja i iskoristile postojeće na još bolji, efikasniji način.

Savremeno lečenje mijeloma može biti veoma efikasno u zaustavljanju njegovog napredovanja, kontrolisanju simptoma, unapređenju kvaliteta života, pa čak i izlečenju. Nakon uspešnog lečenja potrebno je redovno praćenje zbog mogućnosti novog zamaha bolesti.

Osnovne činjenice

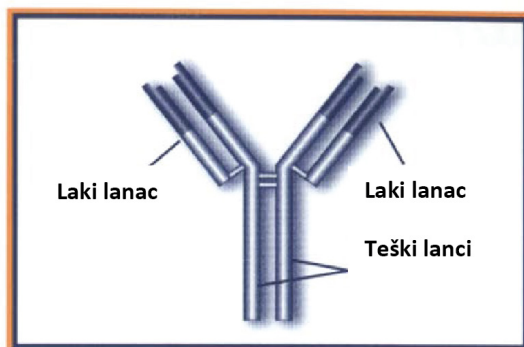
- Godišnja učestalost javljanja ove bolesti je 5-6 novootkrivenih bolesnika na 100.000 stanovnika;
- Među hematološkim malignitetima multipli mijelom se nalazi na drugom mestu po svojoj zastupljenosti.
- Prosečna starost obolelih je 69 godina, a dve trećine bolesnika su stariji od 65 godina

Tipovi mijeloma

Manifestacije multiplog mijeloma su individualne i zavise od tipa ove bolesti.

Različiti tipovi i podtipovi mijeloma se zasnivaju na vrsti imunoglobulina (paraproteina) koga proizvode maligni plazmociti. Postoji pet osnovnih tipova teškog lanca koji su označeni slovima G, A, D, E i M i dva tipa tzv. lakih lanaca koji su označeni grčkim slovima kapa (κ) i lambda (λ). Svaki pojedinačni imunoglobulin (skraćeno: Ig) može imati samo jedan od pet mogućih tipova teškog lanca i samo jedan od dva moguća tipa lakog lanca.

Najčešći tip mijeloma je tzv. IgG mijelom koji se javlja kod 65% obolelih od ove bolesti. To je imunoglobulin tipa G (jedan od pet mogućih tipova teškog lanca), sa kapa ili lambda komponentom lakog lanca.



Slika 2. - Struktura imunoglobulina

Sledeći najčešći tip je IgA mijelom sa takođe ili kapa ili lambda lakim lancem. IgM, IgD i IgE tip mijeloma su svi prilično retki. Istovremeno stvarajući jednu celu strukturu imunoglobulina, oko 30% pacijenata će takođe stvarati i lake lance (kao što su kapa laki lanci) same za sebe koji se pre mogu otkriti u urinu, nego u krvi.

Kod oko 20% pacijenata, plazmociti porizvode samo lake lance (nema uopšte teških lanaca). To je mijelom »lakah lanaca« ili Bens-Džons (engl. *Bence Jones*) mijelom.

Ređe, u oko 1-2% slučajeva, plazmociti ne proizvode paraprotein u okviru tzv. »neseekretornog« mijeloma, što otežava dijagnostiku i praćenje.

Postoje diskretne razlike u ponašanju različitih tipova mijeloma. Kao što bi se moglo očekivati, IgG, najčešći tip, ima sve uobičajene osobine mijeloma. S druge strane, tip IgA mogu ponekad karakterisati tumori van kostiju, tip IgD je često udružen sa plazmocitnom leukemijom i veća je verovatnoća da će izazvati oštećenje bubrega.

Najčešće mijelom »lakah lanaca«, tzv. Bens-Džons mijelomi, izaziva oštećenje bubrega i/ili dovodi do taloženja lakih lanaca u bubrezima i/ili nervima, kao i drugim organima, što može rezultovati stanjem koje je poznato kao amiloidoza, ili bolest deponovanja lakih lanaca.

Dijagnostikovanje bolesti i određivanje kliničkog stadijuma

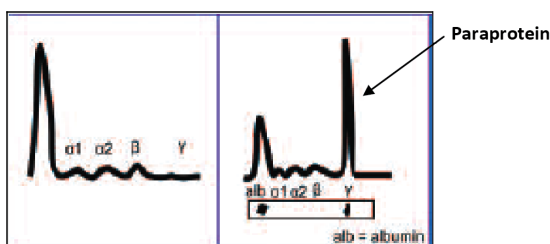
Da bi se dijagnostikovao mijelom, potrebno je obaviti više različitih ispitivanja. To je veoma često težak period, pun neizvesnosti za pacijente i njihove porodice. Testovi i ispitivanja se vrše sa ciljem:

- da bi se utvrdila dijagnoza;
- da bi se odredio plan lečenja i pratila terapijska dejstva;
- da bi se otkrile komplikacije bolesti, tako da se i one mogu lečiti.

Mijelom je veoma individualna bolest i rezultati ispitivanja se mogu razlikovati od pacijenta do pacijenta. Nije samo dovoljno postaviti dijagnozu mijeloma. Od ključne je važnosti određivanje individualnog prognostičkog profila svakog pacijenta da bi se primenilo odgovarajuće lečenje.

Merenje paraproteina

Kao što je važno prilikom dijagnostikovanja mijeloma, određivanje koncentracije paraproteina tzv. »elektroforezom« uzorka seruma i/ili 24h urina je obično prilično dobar indikator aktivnosti bolesti (Slika 3. Nalaz elektroforeze). Iz tog razloga, određivanja paraproteina se redovno sprovode prilikom procene terapijskog efekta sprovedenog lečenja i prilikom praćenja aktivnosti bolesti tokom perioda remisije. U slučaju sumnje na postojanje tzv. nesekretornog mijeloma, mijeloma lakih lanaca, ili amiloidoze radi se merenje koncentracije tzv. lakih lanaca u krvi.



Slika 3. - Nalaz elektroforeze proteina seruma

Ukoliko posle lečenja kod Vas ne može da se otkrije paraprotein, obično se smatra da ste u kompletnoj remisiji što zahteva kontrolna ispitivanja kostne srži i radiografska ispitivanja stanja koštanog sistema. Ukoliko je nivo Vašeg paraproteina pao, ali se još uvek može otkriti i stabilan je nakon lečenja obično se smatra da ste u parcijalnoj remisiji. Postizanje kompletne remisije je moguće nakon primene savremenih vidova lečenja kao što su npr. imunomodulatorni lekovi (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitori proteazoma (bortezomib, iksazomib, karfilzomib), monoklonska antitela (daratumumab, isatuksimab) i/ili nakon lečenja visokodoznom hemioterapijom praćenom autologom transplantacijom matične ćelije kostne srži.

Radiografska ispitivanja koštanog sistema

Pošto mijelom može da stanji ili »uništi« koštanu masu, jedno od prvih ispitivanja koje se obavlja je pregled koštanog sistema - skeleta. Tada se serija rendgenskih snimanja koristi da se otkrije bilo koje oštećenje kostiju. Rendgen se takođe može koristiti da bi pomogao u otkrivanju novih oštećenja kostiju. Delovi oštećene kosti se pojavljuju na rendgenskom filmu kao crno osenčene oblasti i poznate su kao osteolizne promene (Slika 4. Koštane promene u multiplom mijelomu).



©1999 Elsevier Science/Garland Publishing

Slika 4. - Koštane promene u multiplom mijelomu

Mnogo precizniju procenu zahvaćenosti koštanog sistema pruža niskodozni CT (kompjuterizovana tomografija) celog tela, kao novi zlatni standard u dijagnostici multiplog mijeloma, ili MRI (snimanje magnetnom rezonancom kičmenog stuba i karlice), ili PET CT (pozitronska kompjuterizovana tomografija).

Aspiraciona punkcija i biopsija kostne srži

Aspiraciona punkcija se sprovodi ubodom igle u zadnji greben karlične kosti ili u grudnu kost kako bi se uzeo mali uzorak, tzv. aspirat kostne srži, uz primenu lokalne anestezije. Ovaj uzorak se potom ispituje da bi se izbrojao procenat plazmocita u Vašoj kostnoj srži: normalna kostna srž ima manje od 5% plazmocita; kostna srž pacijenata sa mijelomom može imati između 10% i 90% plazma ćelija. Ovo ispitivanje se radi na početku i na kraju lečenja.

Pokazatelj broja plazmocita se dobija sprovođenjem biopsije tj. uzimanjem malog uzorka kosti iz zadnjeg/prednjeg grebena karlične kosti.

Maligni karakter plazmocita viđenih u aspiratu (bioptatu) kostne srži se potvrđuje visokospecifičnim ispitivanjima, kao što su protočna citometrija ćelija kostne srži iz aspirata ili imunohistohemijska analiza bioptata kostne srži. Zajedno sa testiranjem uzorka krvi i/ili urina, ova ispitivanja se primenjuju u proceni terapijskog efekta sprovedenog lečenja.

Laboratorijske analize krvi

Tokom Vašeg lečenja redovno će se sprovoditi laboratorijske analize neophodne za procenu aktivnosti bolesti i mogućih sporednih efekata lečenja. Redovno će se određivati koncentracija paraproteina u krvi kao parametar aktivnosti bolesti. Pored toga, obavezni deo praćenja svakog bolesnika tokom lečenja predstavlja analiza krvne slike: crvenih krvnih zrnaca (eritrociti) koja prenose kiseonik; belih krvnih zrnaca (leukociti) koja pomažu borbi protiv infekcije; krvnih pločica (trombociti) koje omogućavaju zgrušavanje krvi.

Krvna slika je važna jer:

- Broj belih krvnih zrnaca govori Vašem lekaru da li ste pod većim rizikom od infekcije;
- Nivo hemoglobina i broj crvenih krvnih zrnaca govori Vašem lekaru da li ste anemični;
- Broj trombocita govori Vašem lekaru da li ste pod rizikom od krvarenja.

Funkcija bubrega

Na funkciju bubrega mogu uticati određeni faktori koji su u vezi sa postojanjem mijeloma, kao i efekti nekih vidova lečenja. Testovi koji se koriste su merenje koncentracije azotnih materija u krvi (urea, kreatinin, urati) i elektrolita (kalijum, natrijum, kalcijum). Visoki nivoi uree i kreatinina ukazuju na slabo funkcionisanje bubrega.

Merenje kalcijuma

Kalcijum je mineral koji se normalno nalazi u kostima. Kod pacijenata sa aktivnom bolešću kostiju zbog mijeloma, kalcijum se oslobađa iz kosti u krvotok, što može dovesti do visokih koncentracija kalcijuma u krvi (hiperkalcemije).

Merenja albumina

Albumin je vrsta belančevina koja i inače čini većinu celokupnih belančevina koje se nalaze u krvi. Sniženje koncentracije albumina može ukazati na aktivnu malignu bolest.

Beta 2 mikroglobulin

Određivanje koncentracije beta 2 mikroglobulina (beta 2M) u krvi je jedan od najznačajnijih pokazatelja aktivnosti mijeloma i zato je od ključnog značaja za određivanje prognoze bolesti.

Određivanje kliničkog stadijuma

Po sprovedenim dijagnostičkim ispitivanjima, određuje se klinički stadijum bolesti.

Određivanje stadijuma ukazuje na veličinu tumorske mase. Najčešće se koristi istorijski Duri i Salmon sistem za određivanje kliničkog stadijuma (*Duri and Salmon Staging System*) koji klasifikuje tri stadijuma multiplog mijeloma:

- Prvi stadijum: početni, mala tumorska masa;
- Drugi stadijum: aktivna bolest, umerena tumorska masa;
- Treći stadijum: aktivna bolest, velika tumorska masa.

Svaki od ovih faza može biti potom klasifikovan u subkategoriju kao tip A (normalna funkcija bubrega) ili B (oštećena funkcija bubrega).

Duri-Salmon klasifikacija ne uključuje neke važne faktore koji su parametri aktivnosti bolesti kao što su β 2M i albumini. Zato je 2005. godine formiran Međunarodni sistem za klasifikaciju stadijuma (International Staging System, ISS) multiplog mijeloma koji odražava stepen agresivnosti bolesti. Ovaj sistem uključuje beta 2 mikroglobulin (β 2M) i albumin, koji imaju prognostički značaj za terapijski odgovor i tok bolesti.

Pokazatelji simptomatskog, aktivnog multiplog mijeloma su objedinjeni u okviru engleskog akronima CRAB (rak): (C) povišen nivo kalcijuma (engl. Calcium - kalcijum), (R) renalno (bubrežno) oštećenje (engl. Renal - renalna), (A) anemija (engl. Anaemia - anemija) i (B) abnormalnosti kosti (engl. Bone - kost) kao što su osteolizne promene, osteoporoza i prelomi.

Prognostički profil bolesnika

Određivanje prognostičkog profila koji ukazuje kakav će biti tok bolesti, obuhvata nalaze molekularno-genskih ispitivanja kao što su tzv. Fluorescentna in-situ hibridizacija (FISH), PCR, RT - PCR ili određivanje genskog profila (GEP) koja se sprovode na malignim plazmocitima izdvojenim iz aspirata kostne srži pri dijagnozi. Postojanje specifičnih abnormalnosti u genskom materijalu maligno izmenjenih plazmocita bolesnika može ukazati na dalji brži/sporiji tok bolesti od čega zavisi i sam vid lečenja.

Lečenje mijeloma

Kako će se lečiti Vaš mijelom zavisi od stepena aktivnosti bolesti i telesnih manifestacija i simptoma.

Do pre 20 godina najčešće primenjivani vidovi lečenja multiplog mijeloma su bile različite vrste citotoksične terapije, kortikosteroidi, visokodozna hemioterapija praćena transplantacijom matičnih ćelija kostne srži. Poslednjih dvadeset godina dolazi do revolucionarnog napretka u lečenju multiplog mijeloma uvođenjem novih lekova, kao što su imunomodulatorni (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitori proteazoma (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a od 2015. godine počinje novo poglavlje u lečenju multiplog mijeloma uvođenjem imunološke terapije monoklonskim antitelima (daratumumab, isatuksimab, elotuzumab).

Takođe, postoje i različiti prateći vidovi lečenja, koji mogu pomoći u otklanjanju simptoma i ublažavanju komplikacija mijeloma. To su pre svega bisfosfonati koji se koriste za lečenje bolesti kostiju i bola u kostima; kao i eritropoietin u lečenju anemije.

Donošenje odluka

Odabir vida lečenja nije jednostavna odluka i zasniva se na individualnom pristupu. Korist od lečenja i njegovi sporedni efekti su raznoliki i zavise od bioloških karakteristika bolesti i kliničkog profila pacijenta. Možda ćete više voleti da samo sledite savete Vašeg lekara, ili ćete preuzeti aktivniju ulogu u procesu donošenja odluke. Uopšteno govoreći, prilikom odlučivanja koje lečenje je najbolje za Vas treba uzeti u obzir sledeće:

- Opšte stanje Vašeg zdravlja (na primer, funkciju Vaših bubrega);
- Vašu starosnu dob (na primer, to može uticati na primenu visokodozne hemioterapije praćene transplantacijom matične ćelije);
- Vaš način života;
- Vaše prioritete i ono što više volite;
- Prirodu Vaše bolesti;
- Bilo koja prethodna lečenja;
- Stepen komplikacija na prethodne terapije;
- Rezultate i reagovanje na prethodno lečenje, ukoliko je postojalo.

Donošenje odluke uz dobru obaveštenost je važno i treba da za to odvojite onoliko vremena koliko Vam je potrebno da tu odluku donesete. Međutim, u nekim situacijama može postojati hitna potreba za započinjanjem lečenja, na primer, ukoliko je funkcija Vaših bubrega značajno oštećena. Da biste više razumeli Vaš mijelom, pokušajte da prikupite što je više moguće informacija za koje osećate da su Vam potrebne.

Informacije se mogu pribaviti od lekara, medicinskih sestara, drugih pacijenata, i od Udruženja pacijenata i specijalizovanih edukativnih platformi namenjenih obolelim od multiplog mijeloma i njihovim porodicama.

Razgovor sa Vašom porodicom, prijateljima ili nekim drugim pacijentom Vam može pomoći u donošenju odluke. Prilikom donošenja Vaše odluke treba da uzmete u obzir Vaše lične prioritete, Vaš način života i šta mislite o »za i protiv« opcija lečenja koje Vam stoje na raspolaganju, kao i o njihovim potencijalnim sporednim efektima. Važno je da se i Vi i Vaš doktor zajedno slažete o lečenju koje će biti primenjeno.

Drugo mišljenje

Da biste bili sigurni da je dijagnoza tačna, da je plan lečenja odgovarajući za Vašu situaciju i da su sve druge opcije uzete u obzir, možete poželeti da dobijete drugo mišljenje.

Šta ukoliko ne želim nikakvo lečenje?

Neki pacijenti ne žele lečenje i više vole da probaju neki alternativni pristup. Nažalost, nema dokaza da taj alternativni pristup daje rezultate, iako ponekad pacijenti prijavljuju da su upotrebom ovih tehnika živeli sa ovom bolešću mnogo godina duže nego što je bilo predviđeno.

Važno je zapamtiti da su konvencionalna lečenja dobro testirana u kliničkim studijama i da lekari jasno znaju kako ova lečenja deluju. Isto se ne može reći za alternativne pristupe. Ukoliko odaberete alternativne načine da kontrolišete Vašu bolest, važno je da o tome razgovarate sa Vašim lekarom, s obzirom na potencijalne rizike, kao i mogućnost nastavka konvencionalnog lečenja u nekom momentu kasnije tokom bolesti.

Ukoliko ne želite aktivno lečenje Vašeg mijeloma, na raspolaganju Vam stoje mere koje pomažu da se olakšaju simptomi Vaše bolesti.

Indikacije za započinjanje lečenja

Odluka o započinjanju lečenja se zasniva na postojanju simptoma aktivne bolesti i prisustvu visokorizičnih karakteristika.

Kakva lečenja stoje na raspolaganju?

Možete razmatrati lečenje i tretiranje mijeloma kao da je podeljeno u tri kategorije, i to:

- Praćenje;
- Aktivno hematološko lečenje;
- Pomoćni vidovi terapije simptoma i komplikacija multiplog mijeloma

Postoji izvesno preklapanje između ovih kategorija, pošto će svako lečenje koje kontroliše Vaš mijelom imati dodatnih korisnih efekata na smanjenje komplikacija i simptoma kroz koje prolazite.

Sledeća poglavlja opisuju različite vrste lečenja koja Vam stoje na raspolaganju i neke od okolnosti pod kojima treba primeniti neku određenu vrstu lečenja.

Početno lečenje

Jednom kada ste Vi i tim koji Vas neguje odlučili da Vam je potrebno lečenje, zajedno sa Vašim lekarom ćete odlučiti koja vrsta lečenja je najbolja za Vas.

Glavni vidovi lečenja su:

- Konvencionalna hemioterapija i/ili imunohemioterapija
- Konvencionalna hemioterapija i/ili imunohemioterapija praćena visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze

Početna hemioterapija

Šta je hemioterapija?

Cilj hemioterapije je da uništi maligne plazmocite u kostnoj srži. Hemioterapija sprečava deobu i razmnožavanje malignih ćelija.

Hemioterapijski lekovi napadaju ćelije u telu koje se brzo dele, poput malignih ćelija, ali drugih brzo deljivih ćelija koje se nalaze u kostnoj srži, korenu kose, u sluzokoži usta i sistema za varenje, zbog čega nastaju sporedni efekti hemioterapije. Vrsta p r i m e n j e ne hemioterapije zavisi od kliničkih i prognostičkih karakteristika bolesti i svakog pacijenta ponaosob.

Koje vrste hemioterapije postoje?

Lečenje aktivnog mijeloma zavisi od:

1. godina starosti pacijenta i podobnosti za lečenje visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze
2. prognostičkih karakteristika bolesti (visok ISS skor, prisustvo visokorizičnih citogenetskih abnormalnosti, visok revidirani ISS skor - R-ISS skor)
3. kliničkih karakteristika bolesnika (bubrežno oštećenje, podatak o trombogenim događajima i/ ili trombofilno stanje, srčana oboljenja).

Osnov inicijalnog lečenja čine trojne kombinacije tzv. alkilirajućih lekova sa imunomodulatornim lekovima (CTD, MPT) ili inhibitorima proteazoma (CVD, MPV). Kod bolesnika visokog rizika savetuje se primena trojnih kombinacija imunomodulatornih lekova i inhibitora proteazoma (VTD, VRD) ili trostrukih i četvorostrukih kombinacija sa monoklonskim CD38 antitelom (Dara-VTD, Dara-Rd, Dara-VMP).

Kako se daju hemioterapijski lekovi?

Savremeni vidovi hemioterapije se mogu primeniti u vidu infuzije u venu (i.v.), potkožnih injekcija (s.c.) ili tableta.

Koliko dugo će trajati moja hemoterapija?

Sami detalji protokola lečenja će varirati u zavisnosti od svakog pojedinačnog pacijenta i vrste hemioterapije koju treba da primi, tako da ukoliko imate nekih određenih pitanja o vremenskom rasporedu Vašeg lečenja, Vaš lekar je najbolja osoba za davanje odgovora na ta pitanja.

Ukupna dužina trajanja primanja hemioterapije često zavisi od toga kakvu hemioterapiju primete i kako reagujete na lečenje, ali ona verovatno neće trajati manje od 6 meseci. Savremeni vidovi lečenja se primenjuju u određenim vremenskim intervalima od 7-28 dana do progresije bolesti.

Koje sporedne efekte bih mogao/mogla da imam?

Delujući na sve ćelije koje se nalaze u deobi, hemioterapijski lekovi mogu imati i određene sporedne efekte koji su prepoznatljivi i mogu se efikasno savladati primenom pomoćnih terapija.

Ukoliko želite da znate o tome koje sporedne efekte bi Vaša hemioterapija mogla da izazove, treba da to pitate Vašeg lekara ili medicinsku sestru. Ukoliko osećate sporedne efekte za koje mislite da su možda nastali zbog Vašeg lečenja, važno je da ih odmah saopštite Vašem lekaru koji će Vam pomoći da se postojeće tegobe smanje.

Neki od najčešćih sporednih efekata hemioterapijskih lekova su mučnina ili povraćanje, gubitak kose, upala sluzokože usta, zatvor/proliv, trnjenje prstiju šaka i stopala, utrnulost nogu.

Ishrana tokom lečenja

Dobra ishrana tokom i posle lečenja znači unošenje dovoljnog broja kalorija i proteina koji sprečavaju gubitak telesne težine (Slika 5 – Kalorijski balansirani obrok). Problemi u ishrani su: gubitak apetita, promena ukusa i mirisa hrane, zatvor, dijareja (proliv), bolna oštećenja usta, otežano gutanje, mučnina, povraćanje, smanjenje ili povećanje težine.



Slika 5 – Kalorijski balansirani obrok

Kada nemate apetit uzimajte hranu u malim količinama češće, jedite kašastu hranu, uzimajte sokove, supe, čorbe, izmiksanu hranu. Nek to uglavnom bude kuvana ili barena hrana, a u toku terapija bez slatkiša i soli. U slučaju smanjenog broja leukocita izbegavajte sveže voće i povrće.

Mukozitis (oštećenja sluznica)

Bol, crvenilo, pojava beličastih naslaga sluzokože usne duplje, kao i otežano gutanje mogu se javiti nakon terapije. Vrlo je važno da pre terapije proverite stanje usta i zuba kod vašeg stomatologa, uz obavezne mere higijene usta, zuba i jezika. Ako Vas iritira četkica za zube ispirajte usta rastvorom sode bikarbone (npr. 1L vode, pola kašičice soli, pola kašičice sode bikarbone). Kada primetite bilo kakvu promenu u ustima odmah obavestite svog lekara. Bol možete umiriti komadićima leda ili lekovima koje će savetovati lekar.

Dijareja (proliv)

Kada se dogodi da imate tri ili više neformiranih tečnih stolica u toku dana odmah to prijavite lekaru i medicinskoj sestri. Veoma je važno da počnete sa dijetom: kuvano povrće (šargarepa, krompir, pirinač), dvopek, krekeri od integralnog brašna. Ukoliko imate teži oblik dijareje koje je neophodno lečiti lekovima koji su u slobodnoj prodaji, treba da se posavetujete sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom o daljem lečenju.

Opstipacija (zatvor)

Zatvor se definiše kao usporeno pražnjenje creva posle tri, četiri dana ili ređe. Da bi sprečili pojavu zatvora, koristite u ishrani namirnice koje sadrže dijetalna vlakna, žitarice, celer, karfiol, brokoli, zelenu salatu. U periodima neposrednog primanja terapije, namirnice moraju biti termički obrađene. Dnevno uzimajte od 8-10 čaša tečnosti, uz svakodnevne šetnje ukoliko to dozvoljava Vaše stanje.

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje su neželjene reakcije na terapiju kao rezultat nadražaja organa za varenje.

Jedite i pijte pomalo i polako, dobro sažvaćite hranu. Preporučuje se lagana ishrana i izbegavanje jela tokom primene lekova. Obroke uzimajte najkasnije 2-3 sata pre terapije. Pijte što više tečnosti, češće i u manjim gutljajima. Ukoliko osetite mučninu, dišite sporo i duboko.

Uticaj hemioterapije na kosu, kožu, nokte

Gubitak kose je jedan od stresnijih neželjenih efekata hemioterapije, koji utiče na samopouzdanje i kvalitet života bolesnika. Kosa počinje da raste 2-3 meseca po završenom citostaskom lečenju. Odluka i izbor estetskih pomagala (marama, turban, šešir, perika) je lična, uz preporuku primene perike tokom perioda ranog proređivanja vlasišta - pre svega u cilju pravovremenog navikavanja.

Kožu u toku terapije morate negovati neutralnim sapunom, šamponom, ili mlekom za telo, radi sprečavanja isušivanja i pucanja. Koristite i kreme sa visokim faktorom za zaštitu od sunca. Nokti u toku terapije moraju da budu čisti, suvi, i uredno skraćeni. U toku terapije mogu se javiti prolazne promene na noktima: promena boje, pojava svetlih pruga.

Upala i tromboza vena (tromboflebitis)

Upala i tromboza vene može se javiti na mestu davanja leka, manifestuje se otokom, crvenilom, žarenjem i bolom duž cele vene, zbog čega se sprovodi tzv. "ispiranje" vena nakon svakog datog citostatika.

Kao prevencija i lečenje koristi se stavljanje hladnih obloga pre, u toku i posle terapije. U bolnici će to uraditi za Vas medicinska sestra, dok kod kuće možete napraviti rastvor vode i alkohola u razmeri 1:1, ili primeniti obloge natopljenje gotovim rastvorom 3% borne kiseline, kao i rastvorom Rivanola. Heparinske masti (Hepalpan, Heparotrombin) se nanose u tankom sloju bez utrljavanja. Negujte Vaše vene tokom kućnog oporavka, kako bi se oporavile do sledeće terapije.

Imunomodulatorni lekovi (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) imaju sklonost za izazivanje nastanka krvnih ugrušaka zbog čega je obavezna preventivna primena terapije protiv zgrušavanja krvi sve vreme tokom primene ovih lekova.

Emotivna podrška

Na različit način, zavisno od same ličnosti, svako od Vas mora se prilagoditi specifičnim životnim promenama koje donosi bolest i njeno lečenje. Samo saznanje o prisustvu bolesti utiče na Vašu kompletnu ličnost i Vama bliske osobe. Vašu emotivnu podršku tokom lečenja mogu predstavljati članovi Vaše porodice, prijatelji ili Vama drage osobe. Saznanje da bolujete od maligne bolesti budi različite emocije, uz puno nedoumica i pitanja. Ukoliko sve to podelite sa nekim biće lakše da se situacija adekvatno i realno sagleda.

Nikada nemojte oklevati da postavite pitanje. Razjasnite nedoumice i potražite pomoć. Da biste dobili više informacija, komunicirajte sa Vašim lekarom, medicinskom sestrom, o tome kako se osećate, i kako Vam pomoći da poboljšate kvalitet svog života.

Prednosti i mane hemioterapije

Osnovna karakteristika citostatske terapije jeste da deluje na sve ćelije u deobi, prvenstveno na maligne ćelije, ali i na zdrave ćelije kao što su ćelije korena dlake i sluzokože creva i usne duplje i upravo na tom efektu se zasniva pojava sporednih efekata kao što su opadanje kose i zapaljenje sluzokože. Takođe, dobro je poznat propratni neželjeni efekat izazivanja mučnine. Međutim, savremeni vidovi pomoćne terapije u najvećoj meri omogućavaju da se ovi neželjeni efekti prevaziđu.

Nažalost, hemioterapija ne deluje kod svih pacijenata i Vaš lekar će pažljivo pratiti Vaš napredak. Ukoliko ne reagujete na početnu hemioterapiju, postoje drugi pristupi koji bi se mogli isprobati. Cilj novih istraživanja je da unapredi efikasnost hemioterapije, smanji sporedne efekte i pronađe alternative u lečenju hemioterapijom (Tabela 1 – Kombinacije koje se obično koriste i nove kombinacije).

Za razliku od citostatske terapije, imunološka terapija ne izaziva navedene toksične efekte. Karakteristika imunološke terapije jeste da ponekad može dati alergijske reakcije zbog čega se primenjuje obavezno preventivna terapija koja sprečava pojavu navedenih reakcija.

Efikasnost terapije se prati tokom lečenja, najranije nakon drugog ciklusa od započinjanja terapije.

Tabela 1 – Kombinacije koje se obično koriste i nove kombinacije

<p><u>CTD</u> Ciklofosamid Talidomid Deksametazon</p>	<p><u>MPV</u> Melfalan Prednizon Bortezomib</p>
<p><u>TAD</u> Talidomid Doksorubicin Deksametazon</p>	<p><u>CVD</u> Ciklofosamid Bortezomib Deksametazon</p>
<p><u>MPT</u> Melfalan Prednizon Talidomid</p>	<p><u>VTD</u> Bortezomib Talidomid Deksametazon</p>
<p><u>PAD</u> Bortezomib Doksorubicin Deksametazon</p>	<p><u>VRD</u> Bortezomib Lenalidomid Deksametazon</p>
<p><u>Len-Dex</u> Lenalidomid Deksametazon</p>	<p><u>Dara-VTD</u> Daratumumab Bortezomib Talidomid Deksametazon</p>
<p><u>IRd</u> Iksazomib Lenalidomid Deksametazon</p>	<p><u>Vel-dex</u> Bortezomib Deksametazon</p>
<p><u>KRd</u> Karfilzomib Lenalidomid Deksametazon</p>	<p><u>Dara-Vd i Dara-Rd</u> Daratumumab Bortezomib ili Lenalidomid Deksametazon</p>

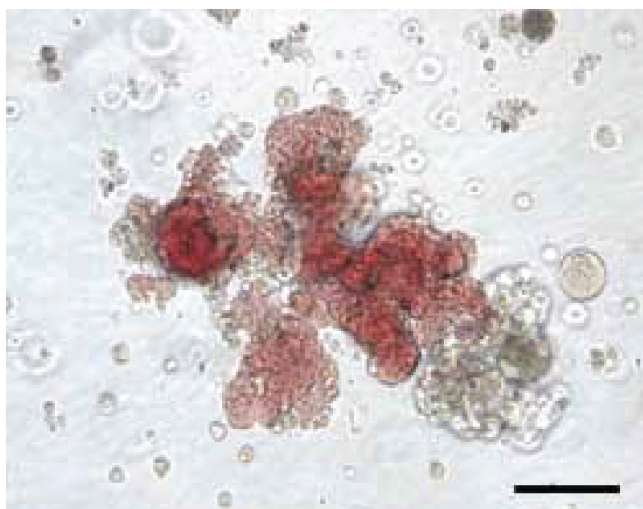
Visokodozna hemioterapija i autologa transplantacija matičnih ćelija

Šta je visokodozna hemioterapija praćena transplantacijom matičnih ćelija?

Korišćenjem visokih doza doza hemioterapije, najčešće sa lekom melfalan može se uništiti značajno više malignih ćelija, nego što je to moguće sa standardnim dozama hemioterapije, što za rezultat ima značajno bolji odgovor na hemioterapiju.

Sporedni efekti visokodozne hemioterapije su izraženiji u odnosu na efekte standardne citostatske terapije.

Transplantat zdravih matičnih ćelija hematopoeze pacijenta omogućava primenu visokih doza citostatika koje imaju za cilj uništenje ostataka bolesti.



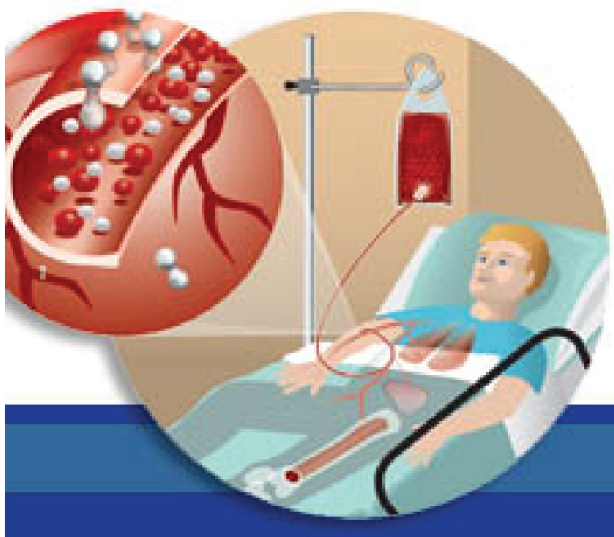
Slika 6 – Deoba matičnih ćelija

Matične ćelije se prikupljaju od samog pacijenta po postizanju remisije nakon inicijalnog lečenja 4-6 ciklusa hemioterapije i zamrznute čuvaju do termina transplantacije.

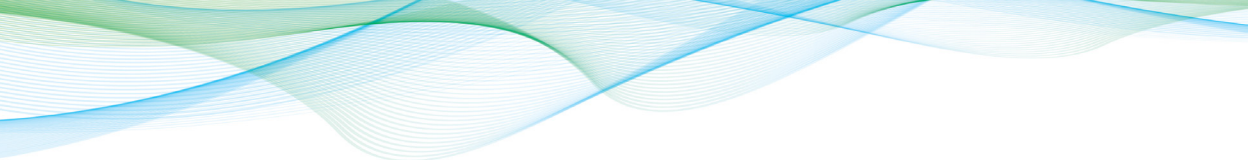
Matične ćelije izdvojene iz perifernog krvotoka uzimaju se pre nego što se daju visoke doze hemioterapije, procesom koji se zove afera. Tim procesom Vaša krv prolazi kroz mašinu koja vrši izdvajanje i prikuplja matične ćelije kostne srži i potom se ostatak krvi vraća u Vaš organizam.

Koje vrste transplantacije postoje?

Ukoliko se Vaše sopstvene matične ćelije koriste za transplantaciju, to se zove autologa transplantacija. (Slika 7 – Transplantacija matičnih ćelija). Veoma retko, kod pacijenata sa multiplim mijelomom se koriste ćelije donora i to se zove alogena transplantacija. Alogena transplantacija nije prvi izbor kod bolesnika sa multiplim mijelomom s obzirom da rizici i smrtnost od ovog vida lečenja prevazilaze korist od ovog vida transplantacije jer se njome ne može postići potpuno izlečenje. Transfuzije krvi i trombocita će možda biti potrebne sve dok se kostna srž ne oporavi i obično se daju antibiotici da bi se sprečile infekcije.



Slika 7 – Transplantacija matičnih ćelija



Većina ljudi ostaje u bolnici dok se njihova krvna slika ne oporavi; to obično znači da provedu tri ili četiri nedelje kao bolnički pacijenti.

Posete pacijentima tokom vremena izolacije zavise od stanja pacijenta, tako da to treba da proverite sa Vašim timom za medicinsku negu.

Lečenje visokodoznom hemioterapijom i proces transplantacije može biti iscrpljujući i nakon toga može biti potrebno da provedete nekoliko nedelja kod kuće zbog oporavka.

Lečenje simptoma i komplikacija koje nastaju zbog mijeloma

Najčešći simptomi i komplikacije mijeloma, kako oni utiču na pacijenta i kako se leče opisani su u daljem tekstu.

Bolest kostiju

Mijelom dovodi do slabljenja koštane mase koja postaje krhka, tako da su česte pojave preloma kostiju u okviru ove bolesti. Najčešće zahvaćeni delovi skeleta su kičmeni stub, rebra i karlica. Do preloma nekad može da dođe samo usled manjeg pritiska ili povrede. Slabljenje koštane mase pršljenova dovodi do smanjenja njihove visine, tzv. kolapsa, što izaziva bol, smanjenje visine bolesnika i posledično krivljenje kičme.

Lečenje bolesti kostiju u mijelomu je u prethodnih nekoliko godina doživelo veliki napredak upotrebom grupe lekova koji se zovu bisfosfonati. Bisfosfonati popravljaju hiperkalcemiju, kontrolišu postojeću bolest kostiju i usporavaju dalje slabljenje kostiju. Funkcionišu tako što blokiraju aktivnost ćelija koje slabe koštanu masu.

U okviru bisfosfonata kod pacijenata sa multiplim mijelomom se preporučuju zolendronska kiselina i pamidronat. Imunološka terapija sa monoklonskim antitelom denosumab se takođe može koristiti kod bolesnika sa izraženom koštanom bolešću.

Terapija bola

Bol je čest simptom kod pacijenata sa multiplim mijelomom, uzrokovan koštanom bolesti. Efikasna terapija bola i njena veza sa kvalitetom života je jednako važna kao i lečenje samog mijeloma.

Osećaj bola je specifičan za svakog pacijenta, pa će tako i njegovo lečenje biti različito. Lekovi za bol treba da pruže najveće moguće smanjenje bola, uz minimalne sporedne efekte.

U terapiji bola primenjuju se različiti vidovi analgetika (paracetamol tablete, tramadol tablete/ampule, fentanilski frasteri), uz oprez pri primeni nesteroidnih antireumatika (Ibuprofen i sl) s obzirom na potencijalna dodatna toksična oštećenja bubrega kod bolesnika sa multiplim mijelomom.

U nekim ozbiljnijim slučajevima biće potrebe da se lek i/ili komplementarne terapije dopune drugim vrstama lečenja, kao što su:

- Lokalizovana radioterapija (mala doza): Ovo se pokazalo da je od pomoći prilikom kontrolisanja »vrućih tačaka« aktivne bolesti kostiju i bola.
- Perkutana vertebroplastika: Kolaps pršljenova kičmenog stuba često se dešava zajedno sa mijelomom. Perkutana vertebroplastika je procedura koja obuhvata ubrizgavanje cementa u telo kičmenog pršljena; pokazano je da ona značajno smanjuje bol.
- Kifoplastika balonom: Slična perkutanoj vertebroplastici, ali uključuje i ubacivanje malog balona u telo pršljena, kojim se vraća visina pršljena pre ubrizgavanja cementa u pršljen. Ova procedura je takođe pokazala da značajno smanjuje bol.

Umor

Najvažniji deo lečenja osećaja umora jeste njegovo prepoznavanje. Važno je da kažete Vašem lekaru kako se osećate. Postoje stvari koje možete uraditi da biste sebi pomogli ili da bi Vam pomogli oni koji se brinu o Vama. Umor izazvan anemijom se takođe može lečiti.

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije u multiplom mijelomu je uzrokovano: taloženjem paraproteina u tkivu bubrega, hiperkalcemijom, dehidracijom, kao i nekim lekovima (posebno anti-inflamatorni lekovi npr. diklofenak, ibuprofen i sl).

Jedna od stvari koju možete uraditi da biste smanjili rizik oštećenja bubrega je da pijete puno tečnosti. Izbegavajte upotrebu određenih vrsta lekova koji se zovu nesteroidni antiinflamatorni lekovi (kao što su aspirin ili ibuprofen), koji su obično poznati kao lekovi za smanjenje bola.

Postoje mnogi načini za lečenje bubrežnog oštećenja, zavisno od uzroka. U mnogim slučajevima oštećenje bubrega je privremeno i njihova funkcija se može oporaviti. Kod malog procenta pacijenata problemi sa bubrežima mogu biti trajni, tako da oni zahtevaju lečenje koje se zove dijaliza kada se krv bolesnika prečišćava upotrebom mašine za dijalizu na isti način kao što bi to radili bubrezi kada bi bili zdravi.

Komplikacije smanjenog broja krvnih zrnaca

- Smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca u okviru anemije dovodi do umora i slabosti;
- Mali broj belih krvnih zrnaca može Vas učiniti podložnijim infekcijama;
- Mali broj trombocita može uzrokovati pojavu modrica ili drugih vidova krvarenja.

Anemije i infekcije

Kada maligne ćelije mijeloma potisnu druge zdrave ćelije koje se proizvode u koštanoj srži, onda se te druge ćelije manje proizvode. Ovaj nedostatak krvnih zrnaca može dovesti do stanja kao što su anemija, češće infekcije i krvarenja.

Anemija je smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca i hemoglobina koji nosi kiseonik. Može nastati kao rezultat infiltracije srži ili kao sporedni efekat lečenja i može izazvati simptome umora i slabosti.

Oporavak kostne srži i zaustavljanje aktivnosti maligne bolesti dovode do oporavka anemije.

Ukoliko je potrebno lečenje anemije, može pomoći transfuzija krvi, a postoji takođe i lek eritropoetin koji može da stimuliše telo da proizvodi više crvenih krvnih zrnaca, kod bolesnika sa bubrežnim oštećenjem koji su na hemodijalizi.

Mali broj belih krvnih zrnaca ne mora uvek da se leči, ali bi trebalo da pratite simptome moguće infekcije (kao što su temperatura, učestalo mokrenje i bol prilikom mokrenja) i da o tome odmah obavestite Vašeg lekara.

Ukoliko je broj belih krvnih zrnaca veoma mali, Vaš lekar Vam može prepisati antibiotik da bi pokušao da spreči infekcije, pre nego što se one dese. Postoje i lekovi (koji se zovu faktori rasta) koji mogu da stimulišu telo da proizvodi više belih krvnih zrnaca.

Ukoliko je broj Vaših trombocita nizak može se primeniti transfuzija trombocita.



Terapija održavanja postojećeg stanja

Cilj lečenja multiplog mijeloma jeste zaustavljanje bolesti, tzv. postizanje remisije i njeno održavanje tokom što dužeg vremenskog perioda.

Preporučeni vid terapije održavanja kod pacijenata u remisiji nakon autologe transplantacije jeste lenalidomid. Talidomid se takođe može koristiti kao terapija održavanja u slučaju da lenalidomid nije dostupan.

Lečenje relapsa/recidiva (novog zamaha) mijeloma

Ukoliko se Vaš mijelom ponovo pojavio/aktivirao, to se zove relaps, tj. progresija bolesti.

Savremenim lečenjem multiplog mijeloma postignuto je da ova maligna bolest postane dobro kontrolisano hronično stanje.

Ukoliko je došlo do relapsa mijeloma, Vi i Vaš lekar treba da razmotrite koje će lečenje biti optimalno za zaustavljanje bolesti i postizanje nove remisije, pri čemu je važno proceniti potencijalne rizike i koristi od takvog vida lečenja.

Kod nekih pacijenata, početno lečenje se može uspešno ponoviti ukoliko je prethodna remisija bila duga i trajala duže od 3 godine.

U slučaju kraće remisije, lečenje može biti zasnovano na primeni:

1. neke druge vrste hemioterapije
2. imunološke terapije sa drugim lekovima
3. novih lekova u okviru kliničkih ispitivanja

Kod pacijenata kod kojih nikad nije postignuta remisija bolesti, smatra se da postoji refraktarna bolest, tj. bolest rezistentna na terapiju.

Terapijski izbor u relapsu zavisi od stanja bolesnika, dužine remisije, prethodno primenjenog lečenja i karakteristika bolesti u relapsu.



Visokodozna hemioterapija i sekundarna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze.

Visokodozna hemioterapija i sekundarna autologa transplantacija matičnih ćelija se može razmatrati kod pacijenata kod kojih je postignuta dugotrajna remisija nakon prve autologe transplantacije.

Kliničke studije

Kod bolesnika čija je bolest ispoljila rezistentni karakter (nereagovanje) na primenjeno lečenje, kao i kod bolesnika kod kojih su iscrpljene dostupne terapijske mogućnosti savetuje se nastavak lečenja u okviru kliničkih ispitivanja efikasnosti novih lekova.

Da li je moje lečenje dalo rezultate?

Kao što je ranije spomenuto, cilj lečenja je postizanje kvalitetne remisije i njeno dugo trajanje, zbog čega su neophodni kontrolni pregledi, najmanje tri puta godišnje.

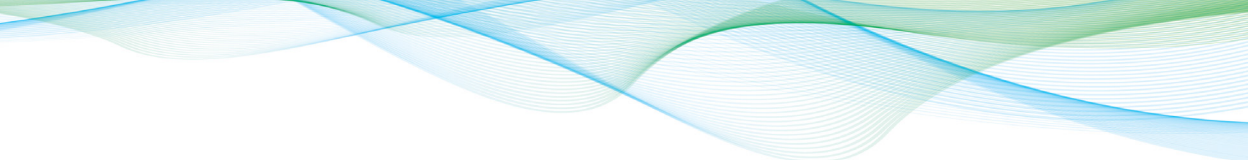
Kontrolni pregledi obuhvataju specifične laboratorijske analize iz krvi i prikupljenog 24-časovnog urina. Analiza kostne srži i kontrolna radiografska snimanja se sprovode u slučaju sumnje na progresiju bolesti.

Kriterijumi za postizanje remisije su dati u Tabeli 2. Jedan od najboljih indikatora za reagovanje na lečenje je poboljšanje opšteg zdravlja pacijenta.

Tabela 2 – Procena reagovanja na lečenje

Kategorije postignute remisije Evropske grupe za transplantaciju krvi i kostne srži (*European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*):

Rezultat lečenja	Definicija
Reagovanje kompletnom remisijom (<i>Complete remission, CR</i>)	U krvi se ne može otkriti paraprotein i procenat plazma ćelija u koštanoj srži je normalan ili postoji odstupstvo ćelija mijeloma u koštanoj srži.
Veoma dobro delimično reagovanje (<i>Very good partial response, VGPR</i>)	Smanjenje paraproteina za više od 90% od početka lečenja.
Delimično reagovanje (<i>Partial Response, PR</i>)	Smanjenje paraproteina za više od 50%.
Minimalni odgovor	Više od 25%, ali manje od 50% smanjenja paraproteina.
Stabilna bolest (<i>Stable Disease, SD</i>)	<25% smanjenja paraproteina, ali se ne povećava.
Progresivna bolest (<i>Progressive Disease</i>)	Više od 25% povećanja paraproteina ili otkrivanje novih abnormalnosti kostiju.



Dobra komunikacija sa medicinskim timom mora biti zasnovana na poverenju i saradnji. Treba da se osećate slobodnim da postavljate pitanja i razgovarate o mogućnostima Vašeg lečenja. Saznavanje činjenica o mijelomu je važno za razumevanje određenog terapijskog izbora.

U komunikaciji sa Vašim medicinskim timom

- Zapisujte Vaša pitanja da biste mogli da dobijete odgovor na njih prilikom kontrolnog pregleda.
- Uvek recite Vašem lekaru ukoliko uzimate lekove koje ste kupili u apoteci ili na nekom drugom mestu;
- Recite Vašem lekaru ukoliko osećate sporedne efekte lečenja.



Dokumentarni fim "Moj mijelom:
spremni za nove korake"

Štampanje ovog priručnika
pomoglo je

MP^e
Myeloma
Patients
Europe

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson-Johnson