

Mijelom

Vodič za pacijente

MYELOMA PATIENTS EUROPE

Izdanje: Mreža evropskih organizacija pacijenata s mijelomom
(Myeloma Patients Europe - MPE)

Dopunjeno: maj 2022.

Myeloma Patients Europe AISBL

Avenue Louise 143/4

1050 Brisel

Belgija

www.mpeurope.org

info@mpeurope.org



Sadržaj

1. UVOD	06
2. MIJELOM	07
2.1 Šta je koštana srž i čemu služi?	
2.2 Šta je mijelom?	
2.3 Šta je uzrok mijeloma?	
2.4 Koji su simptomi?	
2.5 Faze i vrste mijeloma	
2.6 Učestalost multiplog mijeloma	
2.7 Prognoze	
3. DIJAGNOSTIKA	13
3.1 Suočavanje s dijagnozom	
3.2 Rana dijagnoza i tinjajući mijelom	
3.3 Dijagnostički testovi	
3.3.1 Laboratorijski testovi	
3.3.2 Testovi snimanja	
3.3.3 Aspiracija koštane srži, biopsija i FISH testiranja	
3.4 Razumevanje rezultata testa	
4. LEČENJE	19
4.1 Cilj lečenja	
4.2 Kako se leči mijelom?	
4.2.1 Aktivni nadzor	
4.2.2 Prva linija lečenja	
4.2.3 Intenzivno lečenje u odnosu na održavanje	
4.2.4 Lečenje recidiva	
4.2.5 Transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija (TMČH)	
a. Autologa transplantacija (ATMČH)	
b. Alogena transplantacija (Allo-TMČH)	
4.3 Kako se procenjuje terapijski odgovor?	

5. SUOČAVANJE SA FIZIČKIM ASPEKTIMA 25

- 5.1 Lečenje simptoma mijeloma
- 5.2 Lečenje neželjenih efekata lečenja mijeloma
 - 5.2.1 Anemija
 - 5.2.2 Gubitak apetita
 - 5.2.3 Problemi sa krvlju
 - 5.2.4 Zatvor
 - 5.2.5 Dijareja
 - 5.2.6 Disfagija (otežano gutanje)
 - 5.2.7 Zadržavanje tečnosti i otkazivanje bubrega
 - 5.2.8 Zamor
 - 5.2.9 Gubitak kose
 - 5.2.10 Neplodnost
 - 5.2.11 Keratopatija ili promene vida
 - 5.2.12 Mučnina i povraćanje
 - 5.2.13 Neutropenija (nizak nivo neutrofilnih leukocita)
 - 5.2.14 Bol
 - 5.2.15 Periferna neuropatija
 - 5.2.16 Stanje kože
 - 5.2.17 Kompresija kičmene moždine
 - 5.2.18 Trombocitopenija (nizak nivo krvnih pločica)
 - 5.2.19 Sindrom oslobađanja citokina (CRS) i neurotoksičnost
- 5.3 Briga o sebi
 - 5.3.1 Razgovor s lekarom
 - 5.3.2 Dijeta i ishrana
 - 5.3.3 Fizička aktivnost i vežbanje
 - 5.3.4 Seksualnost
 - 5.3.5 Nega usne šupljine
 - 5.3.6 Aktivno starenje

6. SUOČAVANJE SA EMOCIONALNIM I SOCIJALNIM IZAZOVIMA 37

- 6.1 Bavljenje lečenjem
 - 6.1.1 Pre tretmana
 - 6.1.2 Tokom lečenja
 - 6.1.3 Na kraju lečenja
- 6.2 Priprema za lekarske preglede
- 6.3 Upravljanje poslom i mijelomom – praktična pitanja za pacijente i porodice
- 6.4 Osiguravajuća, finansijska i druga pitanja
- 6.5 Medicinska pravila i volja
- 6.6 Dobijanje pomoći i traženje resursa
- 6.7 Palijativno zbrinjavanje

7. MIJELOMSKI PRIKAZI I BUDUĆI PRAVCI 43

- 7.1 Novi antimielomski terapijski modaliteti registrovani u svetu
- 7.2 Nove mete delovanja inovativnih lekova za mijelom
 - 7.2.1 Terapija CAR-T-ćelijama
 - 7.2.2 Bispecifična antitela
- 7.3 Šta su klinička ispitivanja?
 - 7.3.1 Faze kliničkih ispitivanja
 - 7.3.2 Kriterijumi za uključivanje i isključivanje
 - 7.3.3 Pristanak na osnovu dobijenih informacija
- 7.4 Saznanje o kliničkim ispitivanjima mijeloma

ZAHVALNICE 50

DODATAK – IZVORI INFORMACIJA I PODRŠKA 50

1. Uvod

Iako je mijelom drugi najčešći oblik raka krvi, on predstavlja samo 1% svih karcinoma¹. Mnogi ljudi nikada nisu čuli za ovu bolest, tako da dijagnoza mijeloma može biti prilično zastrašujuća. Ako ranije niste čuli za mijelom, to može da vas zabrine više nego da vam kažu da imate neku drugu vrstu raka.

Imaćete mnogo pitanja i naučićete mnogo o mijelomu u nedeljama i mesecima koji dolaze. Biće potrebno vreme da sve te informacije počnu da imaju smisla.

Ovaj vodič daje odgovore na većinu pitanja o mijelomu: kako on može uticati na vas, koje terapije možete dobiti, a koje se još uvek ispituju i koliko će se promeniti ono što možete da uradite.

Učenje o tome će vam pomoći da se nosite sa svim osećanjima koja su nastala uz dijagnozu. Možda bi bilo dobro da ovaj vodič ne čitate odjednom, već da mu se vratite onda kada želite da saznate nešto o određenom aspektu ili da osvežite pamćenje.

¹ IARC GLOBOCAN: Procenjena učestalost raka, mortalitet i rasprostranjenost 2020. godine. <https://gco.iarc.fr/>



2. Mijelom

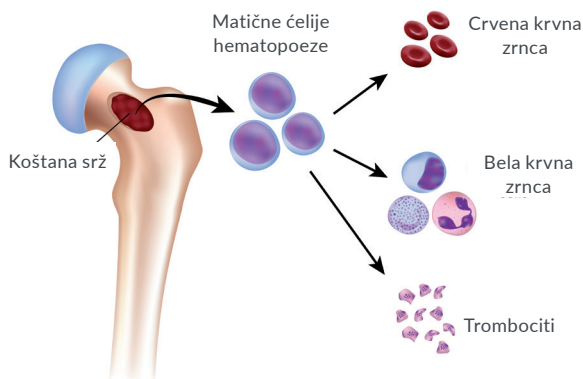
2.1 Šta je koštana srž i čemu služi?

Da biste razumeli šta se dešava kod obolelih od mijeloma, prvo pogledajte građu koštane srži i njeno funkcionisanje.

Spoljašnja strana kostiju je veoma tvrda i gusta, ali unutrašnji sloj većih kostiju, poput kičme, lobanje, karlice, ramena i glave dugih kostiju, napravljen je od fleksibilne, sunderaste koštane srži. Ove veće kosti su obično pogođene simptomima mijeloma; male kosti šaka i stopala obično nisu zahvaćene. Pošto utiče na mnoge delove tela, bolest je takođe poznata kao multipli mijelom.

Koštana srž je mesto gde nastaju crveno-bele krvne ćelije i krvne pločice - tri glavne vrste ćelija koje cirkulišu u krvi.

Jedna vrsta belih krvnih ćelija su plazmociti. Ove ćelije proizvode antitela (imunoglobuline) za borbu protiv infekcije i važna su komponenta imunološkog sistema tela.



Antitela se sastoje od dve različite vrste proteina koji se nazivaju teški lanci (koji su veći) i laki lanci (manji). Antitelo ima strukturu u obliku slova Y sastavljenu od dva identična teška lanca i dva identična laka lanca. Postoji pet različitih tipova teških lanaca koji se zovu G, A, M, D ili E; obično se opisuju kao IgG (koji označava imunoglobulin G), IgA, IgM, IgD ili IgE. Tip vašeg mijeloma se definiše prema tipu otkrivenog teškog lanca; IgG mijelom je najčešći. Laki lanci su ili k (kapa) ili l (lambda).



2.2 Šta je mijelom?

Mijelom je uzrokovan oštećenjem DNK tokom razvoja plazma ćelija u koštanoj srži što dovodi do njihove nekontrolisane podele. Abnormalne plazma ćelije, ili ćelije mijeloma, oslobađaju samo jedan tip antitela, poznat kao paraprotein ili M-protein koji se takođe sastoji od teških i lakih lanaca, ali nema korisnu funkciju. Ponekad se grupe ćelija mijeloma mogu akumulirati u obliku tumora u mekim tkivima izvan koštane srži, a oni su poznati kao plazmacitomi.

Nagomilavanje ćelija mijeloma u koštanoj srži sprečava proizvodnju normalnih krvnih zrnaca. Nagomilavanje ćelija mijeloma i prisustvo paraproteina u krvi i urinu izazivaju većinu simptoma mijeloma. Merenje količine paraproteina prisutnog u krvi je korisno u dijagnostici mijeloma ili praćenju njegovog napredovanja.

Kod oko 20% ljudi s mijelomom, abnormalne plazma ćelije proizvode samo deo "lakog lanca" paraproteinske strukture, a ovo stanje je poznato kao mijelom lakog lanca ili Bence Jones mijelom. Kod oko 1% pacijenata s mijelomom, paraprotein ili laki lanci se ne proizvode - to je **nesekretorni mijelom**.

Mijelom može izazvati simptome koji zahtevaju lečenje. Kada mijelom ne izaziva simptome, nazivamo ga **asimptomatskim, indolentnim ili tinjajućim mijelomom**. Tinjajući mijelom se može, ali ne mora, lečiti u zavisnosti od rizika od progresije u simptomatski mijelom.

Cilj lečenja mijeloma je postizanje kvalitetnog odgovora, tako da pacijent može imati dug period remisije. Mijelom se može vratiti nekoliko puta tokom života pacijenta, kada će možda biti potrebno da se ponovo leči upotrebom različitih kombinacija lekova.



2.3 Šta je uzrok mijeloma?

Za većinu ljudi s mijelomom, tačni uzroci nisu jasni, ali se smatra da su kombinacija genetskih i faktora životne sredine. Neki od faktora koji mogu imati uticaja su virusi, zračenje, izloženost određenim hemikalijama i generalno oslabljen imuni sistem.

Malo je veća verovatnoća da će se mijelom pojaviti ako ga ima i član porodice, što sugerise da može postojati nasledna sklonost, iako to tek treba da bude dokazano. Međutim, drugi faktori životne sredine takođe moraju biti prisutni pre nego što se mijelom razvije.

Iako tačan uzrok mijeloma nije poznat, dosta se zna o faktorima koji su povezani s povećanim rizikom od mijeloma, mada mnogi pacijenti nisu pogođeni bilo kojim od njih:

- **Starost, pol i rasa:** mijelom je češći kod starijih osoba. Otprilike dvostruko češći kod ljudi afričkog porekla nego kod belaca ili ljudi iz Azije, a tri muškarca imaju dijagnozu mijeloma na svake dve žene.
- **Porodično nasleđe:** ljudi čiji roditelji, braća ili sestre imaju mijelom će dva puta češće razviti mijelom nego oni koji nemaju.
- **Gojaznost** se smatra faktorom rizika za oboljevanje od mijeloma.
- **Izloženost** otrovnim hemikalijama i radijaciji.
- **Autoimune bolesti**, na primer, reumatoidni artritis i multipla skleroza.
- **Virusne infekcije**, na primer, hepatitis, HIV i herpes.

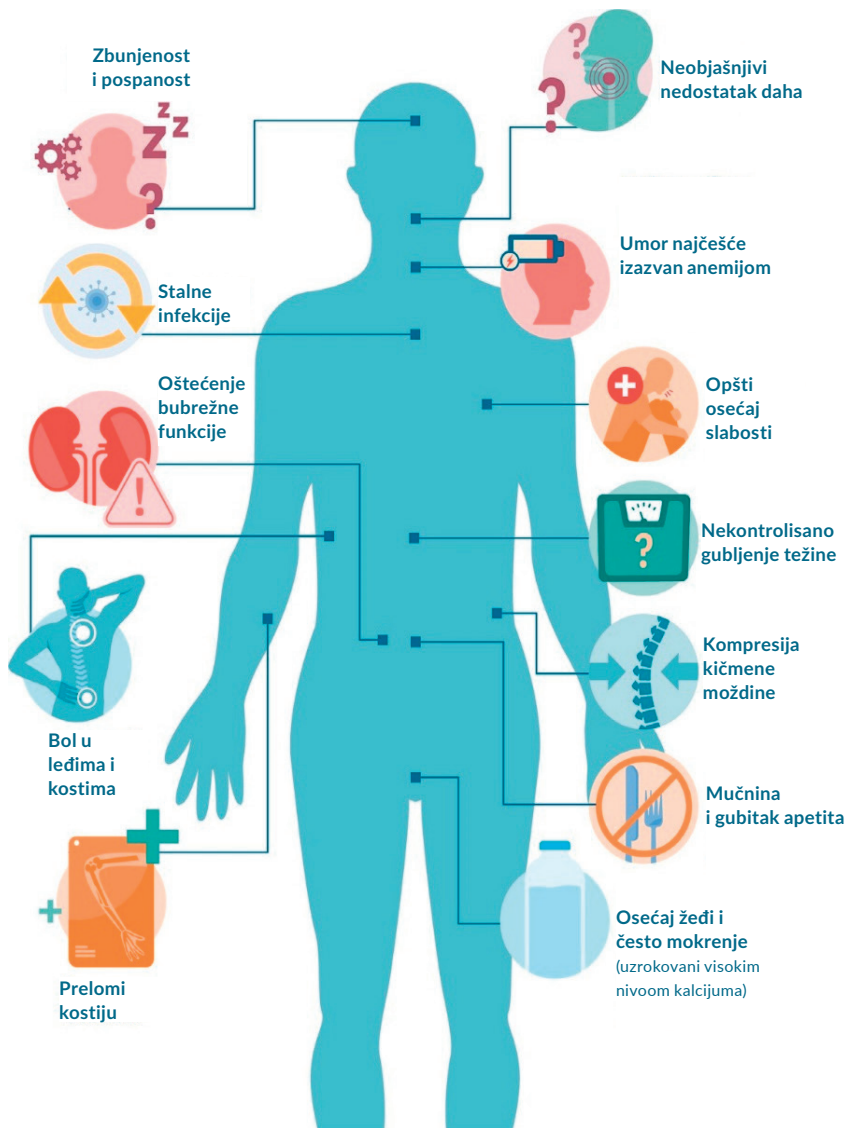


2.4 Koji su simptomi?

Mijelom je složen rak sa fizičkim i emocionalnim efektima. Nemaju svi sve simptome, ali sledeći fizički efekti su najčešći. Emocije i osećanja koja se mogu javiti nakon uspostavljanja dijagnoze razmatraju se u odeljku 3.1 i poglavlju 6.

- **Bol:** većina pacijenata s mijelomom će, nažalost, trpeti tup bol u nekoj fazi zbog abnormalne aktivnosti u koštanoj srži. Mijelom najčešće pogađa srednji ili donji deo leđa, grudni koš ili kukove, a kretanje može biti bolno.
- **Anemija:** smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, koja prenose kiseonik po celom telu, dovodi do anemije. Ovo može izazvati umor, slabost ili kratak dah, a može biti rezultat mijeloma ili neželjeni efekat lečenja.
- **Umor:** jak umor je vrlo čest. Često se povezuje sa anemijom, a ne sa samim mijelomom; ili može biti neželjeni efekat lečenja. Umor može uticati na radnu sposobnost ili ograničiti vašu sposobnost samostalnog kretanja.
- **Prelomi:** veća je verovatnoća da će se kosti lomiti kod ljudi s mijelomom; posebno kičmeni pršljenovi i rebra.
- **Česte infekcije:** pacijenti s mijelomom imaju veći rizik od infekcije, jer njihov imuni sistem ne radi kako treba i imaju niži nivo belih krvnih zrnaca.
- **Neobjašnjive modrice:** zbog niskog nivoa krvnih pločica; što znači da možete imati veći rizik od krvarenja.
- **Visok nivo kalcijuma u krvi (hiper-kalcemija):** kalcijum se može osloboditi u krv zbog razlaganja kosti, čime se nivo kalcijuma u krvi podiže iznad normalnog. Ovo može izazvati žeđ, mučninu, povraćanje, konfuziju ili zatvor.





2.5 Faze i vrste mijeloma

Sada je poznato da su ljudi koji razviju mijelom ranije imali (iako im nije nužno dijagnostikovano) stanje koje se zove monoklonska gamopatija neodređenog značaja (MGUS). Kod ljudi sa MGUS-om postoji paraprotein, ali nema drugih simptoma, kao što su bolest kostiju ili infiltracija kostne srži sa više od 10% abnormalnih plazmocita. U slučaju postojanja infiltracije kostne srži od 10% do 30% patoloških plazmocita (to jest, viši nivo nego u MGUS-u), ovaj stepen infiltracije može da raste veoma sporo bez ispoljavanja simptoma; stanje poznato kao **tinjajući mijelom**.

Ni MGUS kao ni većina pacijenata sa tinjajućim mijelomom ne zahteva hematološko lečenje, ali će pacijenti biti praćeni najmanje jednom godišnje. Ne razvijaju svi pacijenti sa MGUS mijelom. Uzrok progresije u mijelom još nije shvaćen, ali je verovatno genetski. S druge strane, pacijenti s tinjajućim mijelomom će na kraju napredovati u simptomatski mijelom.

2.6 Učestalost multiplog mijeloma

Mijelom je redak, čini 1% svih karcinoma i 15% karcinoma krvi, ali je drugi najčešći rak krvi nakon ne-Hodžkinovog limfoma. U Evropi je 2022. godine kod oko 50.918 ljudi dijagnostikovani mijelom.

Mijelom može da zahvati odrasle osobe bilo kog uzrasta, ali je mnogo češći kod ljudi starijih od 60 godina (sa prosečnom starošću od 70 godina u trenutku dijagnoze), i kod muškaraca, a ne kod žena. Samo 2% slučajeva mijeloma se dijagnostikuje kod ljudi mlađih od 40² godina.

2.7 Prognoze

Iako još uvek ne postoji lek za mijelom, novi lekovi razvijeni u poslednjoj deceniji poboljšavaju preživljavanje od mijeloma brže nego za bilo koju drugu vrstu raka.

Na mijelom utiče mnogo različitih faktora tako da je nemoguće predvideti koliko će neka osoba živeti. To će zavisi od tačne prirode vašeg mijeloma, vašeg ukupnog zdravlja i svih komplikacija koje mogu nastati. Na primer, oko 40% pacijenata u Engleskoj živi najmanje pet godina, a između 15-19% će živeti najmanje 10 godina.

Razvoj novih lekova za lečenje mijeloma je doprineo da ga medicinski stručnjaci često vide kao hroničnu, ali doživotnu bolest koju ljudi preživljavaju.

²Cancer.net Multipli mijelom: faktori rizika. <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/risk-factors#:~:text=Age.,occur%20in%20people%20under%2040.>

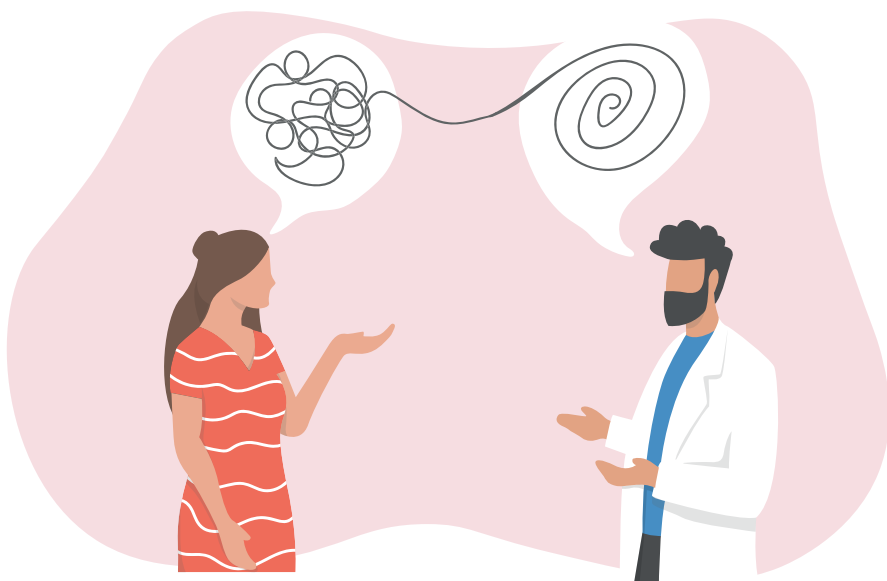


3. Dijagnostika

3.1 Suočavanje s dijagnozom

Svako na svoj način reaguje na dijagnozu mijeloma. Većina ljudi se zgrane, a neki se osećaju bespomoćno ili ukočeno – sva ova osećanja su potpuno prirodna. Neki osećaju blago olakšanje, jer su konačno pronašli objašnjenje svog zdravstvenog stanja i smatraju da je bolje znati nego samo brinuti. Ovo je takođe vrlo prirodna reakcija.

Dijagnoza može u vama izazvati ljutnju - Zašto se to meni dešava? - ili frustraciju u slučaju da vam sve izmiče kontroli. Kako vreme prolazi, videćete da će većina aspekata vašeg života i aktivnosti ostati isti. Mnogi ljudi s mijelomom komentarišu da ih je to nateralo da se ponovo zbliže s roditeljima, porodicom ili prijateljima.



Dijagnoza mijeloma, kao i bilo koja druga vrsta raka, često pokreće pitanje o tome koliko ćete još živeti. Na ovo je veoma teško odgovoriti, jer je teško proceniti kako ćete reagovati na lečenje. U poslednjih 10 godina, uvedeno je mnogo novih terapija i kombinacija, neki smatraju da pojedine terapije deluju bolje od drugih. Danas pacijenti s mijelomom mogu očekivati da će uživati u dobrom kvalitetu života dugi niz godina, iako nažalost, trenutno ne postoji trajni lek.

Znaćiće vam da saznate nešto više o mijelomu jer ćete razumeti vašu dijagnozu i moći da postavljate pitanja lekarima. Takođe će vam pomoći da razgovarate sa svojom porodicom, jer će i oni želeći da znaju više o tome. Odvojite vreme da učite o mijelomu, jer ga je tako lakše prihvatiti. Ako tražite informacije na Internetu, važno je da koristite pouzdane izvore kao što su medicinske organizacije, a ne stranice i forume na kojima možete otkriti različita mišljenja, od kojih mnoga možda nisu pouzdana. Takođe zapamtite da informacije koje pronađete na mreži treba da dopune, a ne zamene, savete i uputstva vašeg medicinskog tima koji su upućeni lično vama.

Nekad je vrlo teško objasniti ljudima s kojima ste bliski da imate mijelom. U početku bi vam moglo pomoći ako kažete samo svojim najbližima ili najboljem prijatelju i zamolite ih da to objasne drugim ljudima za koje smatrate da će morati da znaju. Nekim ljudima je lakše reći telefonom nego licem u lice.

Razgovor o mijelomu s najbližima može biti odličan izvor podrške i pomoći i nakon toga se možda nećete osećati izolovano. Vaš partner, porodica i prijatelji takođe mogu biti zabrinuti za vaše zdravlje i dobrobit i možda se plaše da vas pitaju previše. Razgovor, ne samo o mijelomu, već i o svakodnevnim temama može da pomogne. Medicinske sestre, koje rade sa obolelima od mijeloma i koje ćete sresti, takođe dobro razumeju kroz šta prolazite i mogu vam pomoći da se pomirite sa svojim osećanjima.

3.2 Rana dijagnoza i tinjajući mijelom

Tinjajući mijelom (manje poznat kao asimptomatski mijelom) je rani oblik mijeloma, koji se obično razvije u aktivni mijelom, može potrajati neko vreme. Tinjajući mijelom obično ne izaziva simptome, pa se često dijagnostikuje slučajno - testovi krvi mogu pokazati povećan nivo ukupnog proteina i to će obično podstaći dalja istraživanja.



U većini slučajeva nije potrebno lečenje, ali će pacijenti biti pod nadzorom najmanje jednom godišnje i treba da rade analize krvi 3-4 puta godišnje. Tokom ovog perioda, važno je paziti na bol, umor i gubitak težine i prijaviti simptome svom lekaru. Otprilike jedan od 10 pacijenata s dijagnozom tinjajućeg mijeloma razvije aktivni mijelom u prvoj godini nakon dijagnoze. Oko 3% razvije aktivni mijelom u narednoj godini i oko 1% svake godine nakon toga.

Tinjajući mijelom se često dijagnostikuje kada test krvi, uzet iz drugih razloga, otkrije visok nivo ukupnog proteina u krvi, koji se zatim dalje istražuje. Nivo paraproteina u krvi od 30 g/L (grama po litru) ili više (ili proteina u urinu od 500 mg za 24 sata ili više), zajedno sa nivoom od 10-60% abnormalnih plazmocita u koštanoj srži, ukazuje na dijagnozu tinjajućeg mijeloma. Funkcija bubrega je očuvana, bez anemije, bez lezija kostiju i bez povišenog kalcijuma u krvi.

Iako većina pacijenata sa tinjajućim mijelomom ne prima nikakvu terapiju, pošto je korist, u tom slučaju, veća od mogućih neželjenih efekata, mali broj pacijenata može biti izložen većem riziku od aktivnog mijeloma u naredne 1-2 godine. U ovom trenutku su u toku aktivna istraživanja kako bi se utvrdilo šta uzrokuje ovaj veći rizik. Za ove pacijente, rano lečenje može biti od koristi i može odložiti progresiju do aktivnog mijeloma. Lečenje se može preporučiti ako rastu stepen infiltracije koštane srži i/ili koncentracija slobodnih lakih lanaca u krvi, i/ili ako MR skeniranje pokaže područja abnormalnosti kostiju, i/ili u slučaju postojanja visokorizičnih genskih abnormalnosti.

3.3 Dijagnostički testovi

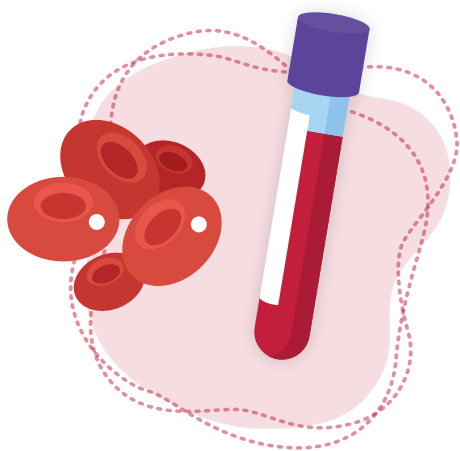
Dijagnoza mijeloma se postavlja na osnovu brojnih merenja i tehnika koje zajedno predstavljaju sliku onoga što se dešava u vašem telu. Mnogi od njih će se redovno ponavljati kako bi se pratio terapijski efekat i njegovo trajanje. Nedavno razvijeni dijagnostički testovi omogućavaju lekarima da dijagnostikuju i leče mijelom u ranijoj fazi nego što je to ranije bilo moguće, odnosno pre nego što je mijelom izazvao komplikacije.

3.3.1 Laboratorijski testovi

Ovim testovima proverava se koncentracija krvnih zrnaca i količine abnormalnog proteina (paraproteina) i drugi biohemijski parametri aktivnosti bolesti u krvi i/ili urinu.

Kompletna krvna slika meri količinu različitih tipova ćelija u krvi. Crvena krvna zrnca raznose kiseonik po telu; nizak nivo u odnosu na normalni opseg ukazuje



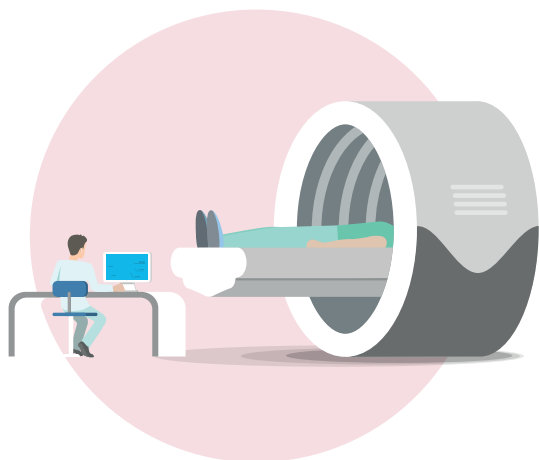


na anemiju, zbog koje se osećate umorno i nemate energiju. Bela krvna zrnca su odgovorna za borbu protiv infekcije, tako da relativno nizak nivo znači da možete biti pod povećanim rizikom od infekcije. Nizak nivo krvnih pločica (treći glavni tip) povećava rizik od modrica ili krvarenja.

Pored merenja krvnih zrnaca, dijagnostičkim testovima će se meriti i koncentracija proteina, azotnih materija tj. otpadnih proizvoda kao parametara bubrežne funkcije i kalcijuma u krvi. Količina albumina,

glavnog proteina u krvi, niža je od normalne kod osoba s mijelomom, a koncentracija beta-2 mikroglobulina ($\beta 2M$) može biti značajno povišena i predstavlja jedan od parametara aktivnosti i prognostičkog toka bolesti. Prisustvo paraproteina, koji inače nije prisutan u krvi opšte populacije, predstavlja dijagnostički kriterijum za mijelom i može se meriti u krvi ili urinu.

Nivo kalcijuma u krvi je viši od normalnog kod ljudi sa aktivnim mijelomom, pošto se kalcijum oslobađa tokom razgradnje kostiju. Urea i kreatinin, koji su otpadni proizvodi koje bubrezi normalno uklanjaju iz krvi, mogu dostići više nivoa u krvi ako bubrezi ne funkcionišu pravilno.



Dodatne informacije mogu se dobiti merenjem koncentracija delova paraproteina u krvi – poznatih kao slobodni laki lanci koji mogu biti ili kapa (k) ili lambda (λ) tipa. U mijelomu je značajno povišena koncentracija jednog od ova dva tipa lakih lanaca zbog čega je njihov odnos (K/ λ) poremećen. Ovaj test se takođe može sprovesti ako se sumnja na mijelom, ali se koncentracije paraproteina ne mogu detektovati. Pored toga, posebno je koristan za identifikaciju mijeloma tipa lakog lanca ili nesekretornog mijeloma.

3.3.2 Testovi snimanja

Važno je da vaši lekari imaju jasnu sliku o svim kliničkim manifestacijama, pogotovo o postojanju i/ili stepenu oštećenja kostiju, tako da će deo dijagnostičke procedure biti upotreba jedne ili više tehnika snimanja skeleta. Ovo je serija rendgenskih snimaka kičme, lobanje, natkolenica i nadlaktica i pokazaće sva područja zahvaćena mijelomom kostiju. Neka područja u kojima je kost oštećena mogu zahtevati intervenciju kako bi se nadamo se, smanjio bol.

Više informacija se može dobiti iz drugih vrsta tehnika snimanja. Niskodozno CT skeniranje (kompjuterizovana tomografija koja se ponekad naziva i CAT skeniranje) je vrsta tehnike snimanja gde se serija rendgenskih snimaka kombinuje pomoću računara kako bi se stvorila detaljna slika delova tela. Danas predstavlja standard u dijagnostici multiplog mijeloma. Ponekad se kontrast ubrizgava u venu tokom CT skeniranja kako bi se pomoglo lekaru koji čita slike da razlikuje različite organe.

PET skeniranje (emisiona tomografija) otkriva plazmocitome, kolekciju mijelomskih ćelija nalik tumoru izvan koštane srži u mekim tkivima. Tokom ovog skeniranja, mala količina radioaktivnog kontrasta na bazi glukoze (šećera) se ubrizgava u venu kroz iglu. Ova boja će se zatim koncentrisati i označiti oblasti u telu gde ćelije koriste najviše energije. Ovo je, dakle, pokazatelj područja gde su se maligne ćelije mijeloma sakupile.

PET skeniranje je obično integrisano sa CT skeniranjem i može se izvoditi u isto vreme, dajući potpuniju sliku nego što to može bilo koja metoda pojedinačno.

MRI (magnetna rezonanca) koristi magnetna polja umesto rendgenskih zraka, koja prolaze kroz telo i kompjuterski se pretvaraju u slike poprečnog preseka. MRI skeniranje je korisno za lociranje bilo kakvih abnormalnosti koje nisu prikazane rendgenskim zracima.



3.3.3 Aspiracija koštane srži, biopsija i FISH testiranje

Testovi koštane srži se sprovode da bi se utvrdilo da li su abnormalni tj. maligni plazmociti prisutni u koštanoj srži i u kojoj proporciji u odnosu na normalne plazmocite.

Uzorci se mogu dobiti bilo aspiracionom punkcijom koštane srži kada se dobija tečan uzorak koji se sastoji od krvi i sitnih čestica kostne srži i/ili biopsijom koštane srži kada se dobija čvrst uzorak koji predstavlja delić kosti s koštanom srži. Oba uzorka se obično dobijaju ubodom aspiracione i/ili igle za biopsiju kostne srži u predelu kuka tj. karlične kosti pod lokalnom anestezijom. Uzorke pod mikroskopom pregleda patolog, lekar koji je obučan da proceni ćelije i tkiva. Normalna koštana srž sadrži manje od 5% normalnih plazmocita. Pacijenti s mijelomom mogu imati između 10-90% abnormalnih plazmocita.

Druge vrste testiranja koštane srži koje se koriste u dijagnostici multiplog mijeloma i preporučene su u smernicama Međunarodne radne grupe za mijelom i Međunarodne fondacije za mijelom³ su: FISH testiranje (fluorescentna in situ hibridizacija) i DNK sekvencioniranje sledeće generacije (NGS).

Test se sprovodi na malom delu istog uzorka koštane srži uzetog tokom aspiracione punkcije i biopsije kostne srži. Ovim testiranjima mogu da se identifikuju specifične genetske abnormalnosti u DNK plazmocita koje su nastale tokom malignog preobražaja plazmocita.

Ove genetske promene (mutacije) nastaju spontano, a tip mutacije ukazuje da li mijelom treba tretirati kao standardni ili kao visokorizičan.

3.4 Razumevanje rezultata testa

Ne postoji nijedan test koji određuje da li imate mijelom ili ne. Umesto toga, tim hematologa, radiologa, medicinskih sestara i drugih će proceniti rezultate gore opisanih testova i odlučiti da li imate mijelom, koji je to tip i koliko je uznapredovao. Mijelom je složena bolest kojoj je potreban doprinos više medicinskih specijalista, stoga mogu biti uključeni i drugi konsultanti, poput specijalista za ortopediju (kosti) ili specijaliste za bubrege, u zavisnosti od vaših individualnih potreba.

³Rajkumar S. V. (2016). Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, 35, e418–e423. https://doi.org/10.1200/EDBK_159009



Rezultati testa omogućavaju lekarima da saznaju gde se mijelom nalazi u telu i koliko je uznapredovao – poznato kao njegov stadijum. Kada se ovo utvrdi, mogu se doneti odluke da se odredi koja terapija je potrebna ili koja kombinacija terapija je prikladna.

Za svako laboratorijsko ispitivanje krvi, koštane srži ili urina, postoji niz referentnih tj. normalnih raspona koji bi se očekivali kod ljudi koji nemaju mijelom. Možda vam je draže da ne znate kako vaši rezultati testa izgledaju u poređenju sa ovim normalnim rasponima. Međutim, mnogi ljudi žele da znaju kako njihovo lečenje napreduje i može biti ohrabrujuće videti kako se rezultati njihovih testova poboljšavaju s lečenjem.



4. Lečenje

4.1 Cilj lečenja

Lečenje mijeloma ima tri ključna cilja: da zaustavi ili uspori napredovanje bolesti, da podstakne i produži stabilne periode (remisije) tokom kojih je potrebno samo praćenje, i da poboljša kvalitet života, na primer, ublažavanjem simptoma.

4.2 Kako se leči mijelom?

Ako u trenutku postavljanja dijagnoze možda uopšte ne osećate nikakve simptome, u pitanju je asimptomatski ili tinjajući mijelom. Pacijenti sa simptomima ili oni koji će verovatno razviti simptome u bliskoj budućnosti će verovatno započeti lečenje nakon konsultacija sa svojim hematologom.

Postoje brojne i različite vrste lekova. Tačan izbor će zavisiti od kombinacije faktora, kao i to koliko imate godina i koliko ste sposobni ili nesposobni. Mlađim pacijentima, koji su relativno dobro, biće savetovano intenzivnije lečenje praćeno visokodoznom hemioterapijom i autologom transplantacijom matične ćelije kostne srži (ATMČH) gde je sam pacijent donor zdravih matičnih ćelija koje su prethodno prikupljene tokom lečenja i programiranim dubokim zamrzavanjem sačuvane do termina ATMČH. Nekim osobama starijim od 70 godina, i onima koji su manje sposobni da tolerišu neželjene efekte intenzivnog lečenja, najverovatnije će se dati kombinacija lekova, ali ne i hemoterapija i ATMČH (videti odeljak 4.2.3). To je zato što bi slabi pacijenti teško tolerisali bilo kakve nuspojave intenzivnog lečenja. Druge vrste tretmana, kao što su terapija zračenjem i operacija, mogu biti potrebne u specifičnim situacijama (na primer nalaz plazmocitoma blizu kičmene moždine).

Lečenje se odvija u fazama koje su opisane u sledećim odeljcima.

4.2.1 Aktivni nadzor

Ako imate tinjajući mijelom, vaš tretman će se jednostavno sastojati od aktivnog hematološkog nadzora koji uključuje pre svega praćenje laboratorijskih nalaza, a zatim i/ili nalaza u koštanoj srži, kao i visoko specifičnih radiografskih metoda



u slučaju sumnje na progresiju u aktivni mijelom. Vaš lekar može preporučiti započinjanje terapije ako postoji rizik od razvoja simptoma u roku od 18 meseci do dve godine. Pre toga, ako vam je gustina kostiju relativno niska i imate bilo kakve indikacije oštećenja kostiju (osteoporozu ili osteopeniju), možda će vam biti propisani bifosfonati da to uspore.

Ako vam je dijagnostikovano MGUS (monoklonska gamapatija nepoznatog značaja), takođe ćete biti redovno praćeni zbog bilo kakvih zdravstvenih promena ili progresije.

4.2.2 Prva linija lečenja

Prvi korak – poznat kao terapija prve linije ili indukciona terapija – ima za cilj brzu kontrolu mijeloma i ublažavanje simptoma. To će uključivati lečenje kombinacijom lekova, uključujući neke koji su uvedeni poslednjih godina i koji su drastično poboljšali preživljavanje pacijenata obolelih od mijeloma. Utvrđeno je da su kombinacije ovih lekova efikasnije od pojedinačnih lekova. Tipična kombinacija će uključivati:

- lek za hemoterapiju za ubijanje ćelija mijeloma (ciklofosfamid, melfalan ili doksorubicin);
- steroid za suzbijanje upale (deksametazon ili prednizolon);
- jedan ili više novijih tretmana protiv mijeloma, uključujući talidomid (Thalidomide) i lenalidomid (Revlimid) poboljšavaju učinak lekova za hemoterapiju tako što jačaju imuni sistem i sprečavaju preživljavanje ćelija mijeloma. Bortezomib (Velcade) koji pogađa ćelije koje aktivno proizvode proteine, uglavnom abnormalne plazmocite. Daratumumab (Darzalex) predstavlja monoklonsko antitelo koje se direktno vezuje za maligne plazmocite i uvodi ih u ćelijsku smrt;
- ublažavanje bola po potrebi; obično nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID).

Ako ste nedavno dijagnostikovani i ne ispunjavate uslove za transplantaciju matičnih ćelija, kombinacije koje vam mogu biti propisane su sledeće (imajte na umu da nisu sve ove kombinacije dostupne u svakoj zemlji. Za više informacija o lečenju mijeloma, pogledajte odeljak 7.1 „Odobreni tretmani za mijelom”⁴):

- daratumumab (Darzalex) – lenalidomid (Revlimid) – deksametazon (**DaraRd**)
- daratumumab – bortezomib (Velcade) – melfalan – prednizon (**DaraVMP**)

⁴EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹. Annals of oncology, 32(3), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>



- bortezomib (Velcade) – talidomid (Revlimid) – deksametazon (**VRd**)
- bortezomib (Velcade) – melfalan – prednizon (**VMP**)

Ako vam je multipli mijelom tek dijagnostikovao i smatra se da ispunjavate uslove za transplantaciju matičnih ćelija, kombinacije koje vam mogu biti propisane za početni ili indukciono tretman pre transplantacije matičnih ćelija su sledeće (imajte na umu da nisu sve ove kombinacije dostupne u svakoj zemlji):

- bortezomib (Velcade) – lenalidomid (Revlimid) – deksametazon (**VRd**)
- daratumumab (Darzalex) – bortezomib (Velcade) – talidomid – deksametazon (**DaraVTd**)
- daratumumab (Darzalex) – bortezomib (Velcade) – lenalidomid (Revlimid) – deksametazon (**DaraVRd**)
- bortezomib (Velcade) – talidomid – deksametazon (**VTd**)
- bortezomib (Velcade) – ciklofosamid – deksametazon (**VCd**)

U nekim slučajevima, indukciona terapija može ukloniti sve abnormalne plazmocite, što se naziva **potpuni odgovor** ili **kompletna remisija**. Međutim, lečenje će morati da se nastavi, jer bi se bez njega mijelom vratio.

Lečenje se sastoji iz ciklusa koji se ponavljaju na nekoliko nedelja i sastoje se od perioda primene terapije koji može trajati od nekoliko dana ili nedelja, s pauzom od nekoliko dana do nedelju dana. Ciklusi se obično ponavljaju tokom 4-6 meseci u zavisnosti od toga kako reagujete i koje neželjene efekte možete imati. Ovakvo lečenje u ciklusima omogućava vreme oporavka za zdrave ćelije koje su možda oštećene hemoterapijom. Neće svi reagovati na svaku kombinaciju lekova, tako da ćete biti medicinski praćeni, a druga kombinacija se može izabrati ako se čini da ona koju ste započeli ne deluje ili ako ne podnosite dobro lečenje.

4.2.3 Intenzivno lečenje u odnosu na održavanje

Nakon početnog perioda indukciono terapije, biće doneta odluka šta sledi.

Ako ste dobro i postignuta je najmanje parcijalna remisija mijeloma tj. redukcija inicijalne tumorske mase za najmanje 50%, a mijelom je vaše jedino oboljenje,



najverovatniji kurs je autologa transplantacija matičnih ćelija sa intenzivnom hemoterapijom. Konsolidaciona terapija se obično daje nakon autologe transplantacije matičnih ćelija.

Cilj visokodozne hemioterapije i AČMH, kao i konsolidacione terapije je uništenje svih preostalih ćelija raka koje mogu ostati u telu. Terapija održavanja se obično daje nakon autologe transplantacije matičnih ćelija ili nakon transplantacije matičnih ćelija i konsolidacione terapije. Lek za terapiju održavanja se obično daje u malim dozama tokom dužeg vremena kako bi se smanjio rizik od recidiva kod pacijenata u remisiji.

Ako niste dobro ili ste stariji od 70 godina, verovatno vam neće biti savetovana autologa transplantacija matične ćelije hematopoeze, već će vam umesto toga biti ponuđena kontinuirana terapija do progresije bolesti i/ili nepodnošljivosti leka.

Terapija održavanja se takođe može koristiti nakon indukcione terapije.

4.2.4 Lečenje recidiva

Kako neke kombinacije lekova neće biti efikasne kod svih ljudi može se javiti potreba da se isproba druga kombinacija. Svi pacijenti s mijelomom će iskusiti ovo u nekom trenutku, a verovatno i nekoliko puta tokom svog toka bolesti, gde prolaze kroz period remisije tj. zalečenja, nakon čega može eventualno doći do reaktivacije bolesti tj. pogoršanja njihovog mijeloma koje se obično vidi u povećanom nivou paraproteina, razvoju anemije, pogoršanju bubrežne funkcije ili pojavi novih događaja na kostima. Tada možete osetiti da se bol, umor ili simptomi mijeloma pogoršavaju tokom perioda relapsa.

Razumljivo je razočaranje, ali nema razloga da druga terapija ne bude bolja. To takođe nije razlog za preteranu uznemirenost, ali će verovatno značiti promenu lekova koje uzimate. Za neke ljude, tretman koji je ranije dao dobar terapijski efekat može se ponoviti sa dobrim rezultatima. Isto rezonovanje se primenjuje kada tretman koji je bio efikasan više ne deluje tako dobro što se definiše kao progresija bolesti u toku lečenja i može ukazati na refraktarni (na terapiju rezistentni) karakter bolesti.

Lečenje u relapsu bolesti zavisi od dužine prethodno postignute remisije, vrste prethodno primenjenog lečenja i njegovih neželjenih efekata koji su mogli da se jave tokom prethodnog lečenja, podobnosti za intenzivno lečenje novim vidovima ćelijske terapije kao što su autologi genski modifikovani T limfociti tzv. Chimeric-Antigen-Receptor T Limfociti tj. CAR-T ćelije, vašeg



prognostičkog i kliničkog profila u relapsu, ali i dostupnosti novih vidova lečenja kao što su nove generacije inhibitora proteazoma (ikszomib, karfilzomib), imunomodulatornih lekova (lenalidomid, pomalidomid), različitih vidova imunološke terapije (monoklonska antitela: daratumumab, isatuksimab; bispecifična antitela: teclistamab, talkvetamab, elranatamab, linvoseltamab; antitelo-lek konjugati: belantamab mafodotin) i različiti vidovi ćelijske terapije (CAR-T ćelije: cilta-cel; ide-cel)⁵.

Kada se bolest bude ponovo vraćala, primeniće se kombinacije lekova koje su nedavno odobrene. Lečenje bolesti koja se vratila zavisice od toga da li se mijelom smatra refraktarnim (odnosno da li je utvrđeno da ne reagujete na konkretne lekove) ili ne.

Dalji detalji o novim i nadolazećim lekovima razmatraju se u odeljku 7.2

4.2.5 Transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija (TMČH)

a. Autologa transplantacija (ATMČH)

Ako ste dobro i u potpunoj remisiji nakon početnog indukcionog tretmana, mlađi ste od 70 godina i nemate druge pridružene bolesti, standard lečenja u okviru prve terapijske linije je visokodozna hemioterapija praćena autologom transplantacijom matičnih ćelija (ATMČH) gde je pacijent donor sopstvene zdrave matične ćelije.

Ovaj vid lečenja uključuje prikupljanje matičnih ćelija iz periferne krvi, njihovo programirano duboko zamrzavanje i primenu u vidu transfuzije matične ćelije nakon visokodozne hemioterapije. Prvi korak je lećenje lekovima za stimulisanje proizvodnje matičnih ćelija i njihovo kretanje iz koštane srži u krv. Kada koncentracija matičnih ćelija u perifernoj krvi dosegne određen nivo, sprovodi se izdvajanje tzv. afereza matične ćelije iz periferne krvi koja prolazi kroz mašinu za aferezu, što znaći da se krv razdvaja na različite komponente. Tokom afereze matične ćelije se uklanjaju, a sve ostale komponente se vraćaju u telo. Tokom afereze prati se broj prikupljenih matičnih ćelija u odnosu na telesnu težinu pacijenta uz optimalno prikupljanje afereznih produkata za dve ATMČH.

⁵EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of oncology, 32(3), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>



Zatim se daje visoka doza citostatika melfalan tokom dva dana, praćena transfuzijom matične ćelije hematopoeze nakon jednog dana pauze od završetka primene melfalana. Infundovane matične ćelije iz periferne krvi naseljavaju prostore gde se nalazi koštana srž i počinju da se razvijaju u nove krvne ćelije. Proces može trajati od 10-tak dana do nekoliko nedelja, tokom kojih je neophodno izbeći infekciju. Uobičajeno je da se osećate loše tokom ovog perioda, a možda će biti potrebno još nekoliko nedelja oporavka nakon što napustite bolnicu. Potrebno je da prođe tri meseca od ATMČH da bi nove krvne ćelije, a pogotovo leukociti poprimili u potpunosti svoju funkciju odbrane organizma od infekcija. Velika prednost transplantacija je što pacijenti obično veoma dobro reaguju i mogu postići dug period remisije.

b. Alogena transplantacija (Allo-TMČH)

Veoma retko, kada su iscrpljeni ili nisu dostupni savremeni vidovi lečenja, mladi pacijenti bez pridruženih bolesti mogu biti lećeni alogenom transplantacijom matičnih ćelija od podudarnih srodnika ili nesrodnih davalaca (Allo-TMČH). Nakon visokodoznog citostatskog kondicioniranja, primenjuje se infuzija matične ćelije donora. Terapijski efekat se zasniva ne samo na hemioterapijskom efektu kondicionog protokola, već i pokretanju imunološke reakcije „kalem protiv mijeloma“. Međutim, rizici od ovakvog vida lećenja, s obzirom na tešku imunološku kompromitovanost bolesnika s multiplim mijelomom, prevazilaze terapijsku korist kada se letalni ishod od komplikacija od ovakvog vida lećenja može očekivati kod 10-30% bolesnika, bez mogućnosti izlećenja. Zbog toga, alogena transplantacija matične ćelije hematopoeze nije standard lećenja bolesnika s multiplim mijelomom.

4.3 Kako se procenjuje terapijski odgovor?

Koliko ste dobro reagovali na lećenje redovno će se meriti putem laboratorijskih analiza, procene stepena smanjenja paraproteina u serumu i urinu, procene stepena zaostale infiltracije koštne srži s patološkim plazmocitima u slučaju nepostizanja kompletne remisije i visokospecijalizovane dijagnostičke procene stepena aktivnosti koštane bolesti u slučaju postizanja kompletne remisije.

Vaš terapijski odgovor na primenjeno lećenje se procenjuje prema ustanovljenim kriterijumima:

- **Stroga kompletna remisija:** nema paraproteina u krvi i nema malignih plazmocita u koštnoj srži
- **Kompletna remisija:** manje od 5% abnormalnih plazma ćelija u koštanoj srži; nema paraproteina u krvi ili urinu



- **Veoma dobra parcijalna remisija:** više od 90% smanjenja paraproteina u krvi ili urinu
- **Parcijalna remisija:** 50-90% smanjenje paraproteina u krvi ili urinu
- **Minimalan odgovor:** manje od 50% smanjenje paraproteina u krvi ili urinu
- **Stabilna bolest:** iako je došlo do manje od 50% smanjenja paraproteina, ona je na stabilnom nivou, tako da je ovo dobar ishod kao i remisija.
- **Progresija bolesti:** pogoršanje mijeloma vidljivo povećanjem paraproteina u krvi ili urinu za najmanje 25%.

Minimalna rezidualna bolest (MRD) je procena tragova bolesti kod bolesnika koji su postigli kompletnu remisiju što se, inicijalno, često koristi u kliničkim ispitivanjima. Uz korišćenje specijalizovanih testova (protočna citometrija, lančana reakcija polimeraze (PCR) i sekvenciranje sledeće generacije (NGS), merenje MRD detektuje prisustvo malog broja malignih ćelija u vašem telu koje inače ne bi bile primećene tradicionalnim testiranjem.



5. Suočavanje sa fizičkim aspektima

5.1 Lečenje simptoma mijeloma

Pored terapija kojima se mijelom drži pod kontrolom, postoje i one koje vam pomažu da lakše podnosite simptome i izbegnete komplikacije. Simptomi se do određenog nivoa poklapaju sa nuspojavama lečenja, tako da se u narednom delu opisuju simptomi koje možete da razvijete, iako je malo verovatno da ćete ih imati sve. Preporučuje se da čitate o simptomima i terapijama opisanim u ovom delu samo po potrebi, a ne da odjednom proučite sve što može da se desi. U svakom slučaju, koristice vam da brižljivo pratite svoje ukupno zdravstveno stanje i obavestavate svog doktora o svakoj promeni.

5.2 Lečenje neželjenih efekata lečenja mijeloma

5.2.1 Anemija

Anemija kao smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca je česta klinička manifestacija multiplog mijeloma. To dovodi do osećaja slabosti, nedostatka energije i umora. Koštana srž i njen kapacitet da proizvodi crvena krvna zrnca mogu se oporaviti lečenjem bolesti, tako da se anemija kod obolelih od multiplog mijeloma ne leči izolovano od drugih manifestacija ove bolesti. Ako je potrebno lečenje, možete dobiti transfuziju krvi da biste brzo vratili nivo crvenih krvnih zrnaca. Alternativno, injekcije eritropoetina (EPO) se mogu davati da stimulišu proizvodnju crvenih krvnih zrnaca.

5.2.2 Gubitak apetita

Nekad će vas boleti usta nakon hemoterapije ili jednostavno nećete želeti da jedete. U ovoj situaciji obrok možete zameniti hranjivim napitkom.

Ili će biti lakše da unosite manje obroke, češće nego obično i da veći obrok ostavite za kasnije kada budete mogli da ga pojedete. Izbegavajte masnu ili prženu hranu, veoma slatku ili začinjenu hranu. Važno je da pijete vodu ili druga pića – mleko, čaj ili kafu bez kofeina, idealno do tri litra svakog dana, ili običan čaj ili kafu u umerenim količinama.



Ako ovi pristupi ne pomognu, možete tražiti da vas upute dijetetičaru koji može preporučiti odgovarajuću alternativu.

5.2.3 Problemi sa zgrušavanjem i krvarenjem

Prisustvo velike količine paraproteina u krvi pacijenata s mijelomom može izazvati njeno zgrušavanje zbog povećane gustine. Ovo može usporiti prolaz krvi u mozak i izazvati vrtoglavicu, konfuziju ili čak simptome poput moždanog udara. Vi ili neko u vašoj blizini treba da pozovete medicinsku pomoć ako se jave ovi simptomi. U slučaju visokih koncentracija paraproteina i znaka povećane gustine krvi tzv. hiperviskoznog sindroma, brzo saniranje se sprovodi tehnikom koja se zove plazmafereza, kada se propuštanjem venske krvi i njenim mašinskim filtriranjem mehanički „skida“ paraprotein iz krvi uz nadoknadu zamenske plazme.

Mijelom takođe može povećati rizik od krvnog ugruška (što može predstavljati rizik od duboke venske tromboze ili plućne embolije), posebno ako uzimate neki od imunomodulatornih lekova kao što su talidomid, lenalidomid ili pomalidomid u kombinaciji s visokim dozama steroida ili hemoterapijskih lekova, zbog čega je u slučaju navedenog lečenja obavezna antikoagulantna profilaksa sa lekovima koji sprečavaju zgrušavanje krvi (niskomolekularni heparin, varfarin, acenokumarol, apiksaban, rivaroksaban).

5.2.4 Zatvor

Ovo može nastati zbog visokog nivoa kalcijuma u krvi usled razgradnje kostiju. To takođe može biti nuspojava lečenja talidomidom ili bortezomibom. Važno je poslušati savet kako biste saznali uzrok. Nemojte se plašiti ili stideti da kažete svom lekaru o zatvoru, jer su oni navikli na ovu vrstu problema i moći će da pomognu u rešavanju nečega što može biti veoma neprijatno i značajno uticati na vaš kvalitet života.

Mnogo je lakše sprečiti zatvor nego ga lečiti, tako da je dobro da se starate da vaša ishrana uključuje hranu bogatu vlaknima, na primer, mekinje, hleb od celog zrna, voće, povrće i posebno pasulj ili sočivo. Kolače i beli hleb treba svesti na minimum, kao i hranu bogatu šećerom uopšte. Takođe je važno da pazite da ne dehidrirate, a većina ljudi treba da pije između 2-3 litre vode svaki dan. To zvuči kao velika količina, ali uključuje vodu u čaju i kafi. Postoji i nekoliko prirodnih lekova koji mogu pomoći, uključujući semenke, sirup od smokve i ljuske mekinja, ali je preporučljivo da se konsultujete sa svojim lekarom u slučaju bilo kakve interakcije s lekovima. Konačno, lagane vežbe, poput hodanja, plivanja ili vožnje bicikla, trebalo bi da budu redovan deo vaše rutine.



Ako zatvor postane veliki problem, vaš lekar može da vam prepíše nekoliko vrsta laksativa koji ili smanjuju uklanjanje vode iz stolice u crevima, čineći je mekšom, ili povećavaju njenu zapreminu, ili stimulišu kretanje creva.

5.2.5 Dijareja

Dijareja se opisuje kao epizode neformirane stolice i/ili vodenastog pražnjenja creva više od tri puta dnevno. Može biti praćena glavoboljom, grčevima u stomaku i gubitkom apetita ili čak mučninom i povraćanjem. Neki lekovi protiv mijeloma, na primer, lenalidomid ili deksametazon mogu izazvati dijareju, ili mogu biti rezultat nepovezane infekcije.

Dijareja se takođe može javiti ako imate amiloidozu lakih lanaca (AL amiloidozu) kao i mijelom.

AL amiloidoza je oboljenje u kom maligno izmenjeni plazmociti sekretuju paraprotein najčešće tipa lambda lakih lanaca koji ima sposobnost taloženja u vidu amiloida oko zida malih krvnih sudova zbog čega se javljaju organska oštećenja najčešće bubrega, srca, jetre i pluća. Za razliku od multiplog mijeloma, u AL amiloidozi nema patološkog umnožavanja malignih plazmocita. AL amiloidoza se može javiti kao zasebno stanje, ali takođe može postojati kao pridruženo stanje u multiplom mijelomu.

Šta god da je uzrok dijareje, trebalo bi da to prijavite lekaru ili medicinskoj sestri kako bi vam mogao prepisati odgovarajuću terapiju. Postoji i nekoliko stvari koje možete sami da uradite i koje će vam pomoći. Obavezno pijte puno vode ili razblaženog voćnog soka i izbegavajte čaj i kafu. Držite se malih, laganih obroka, uključujući piletinu, jaja i belu ribu, i izbegavajte začinjenu hranu. Takođe možete probati nešto poznato kao B.R.A.T. dijeta koja uključuje banane, pirinač, sos od jabuke i tost za pomoć u borbi protiv dijareje.

5.2.6 Disfagija (otežano gutanje)

Neki ljudi s mijelomom pate od poteškoća u gutanju čvrstih materija, tečnosti ili oboje, što je poznato kao disfagija. Ovo može biti povezano s kašljem ili gušenjem dok jedete ili pijete. Uzrok nije sasvim jasan, ali može biti povezan sa umorom i slabošću, ili znacima neuropatije nerava koji inervišu sistem za varenje, kao i respiratorni sistem.

Lečenje zavisi od simptoma, ali izbegavanje mesa (koje može biti teško za gutanje) može pomoći, a terapija takođe može pomoći da se smanji mogućnost gušenja.



5.2.7 Zadržavanje tečnosti i otkazivanje bubrega

Paraprotein u krvi i visok nivo kalcijuma u krvi mogu izazvati oštećenje bubrežne funkcije. Akutno bubrežno oštećenje kao najteža klinička manifestacija mijelomskog bubrega je često prvi simptom mijeloma koji ponekad može ozbiljno smanjiti kapacitet bubrega da filtrira čak i pre nego što se otkrije oštećenje. Otkazivanje bubrega je uzrokovano viškom lakih lanaca koji blokiraju bubrežne kanale, uzrokujući njihovo otkazivanje, što ih čini nesposobnim da uklanjaju otpadne supstance iz krvi.

Hronična bubrežna insuficijencija se razvija nedeljama ili mesecima i može se manifestovati prisustvom proteina u urinu i porastom kreatinina u krvi. Hronična bubrežna insuficijencija se može javiti u okviru mijelomskog bubrega i tzv. „cast“ nefropatije ili taloženjem amiloida u bubrežima, kod pacijenata sa AL amiloidozom. Kod hronične insuficijencije bubrega, testovi urina pokazuju gubitak pre svega velikih količina albumina, sa posledičnim smanjenjem koncentracije albumina u serumu. Nizak nivo albumina u krvi se manifestuje zadržavanjem tečnosti u mekim tkivima, što izaziva oticanje nogu, gležnjeva ili stopala.

Akutna bubrežna insuficijencija obično nalaže sprovođenje hemodijalize, i kod 20% pacijenata dolazi do hemodijalizne zavisnosti nakon nekog vremena. S obzirom na hronični karakter bolesti, transplantacija bubrega se ne sprovodi rutinski kod pacijenata s mijelomom. U lečenju mijeloma je važno sprečiti pojavu bubrežne insuficijencije, a ne lečiti je, a korisno uputstvo je izbegavanje dehidracije (da bi bubrezi aktivno funkcionisali) i izbegavanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova (npr. Ibuprofen, Brufen, Voltaren). U slučaju postojanja oštećenja bubrežne funkcije, bisfosfonate (zoledronat, pamidronat) treba koristiti oprezno jer mogu pogoršati probleme sa bubrežima.

5.2.8 Zamor

Umor je veoma čest simptom i mijeloma i njegovog lečenja. Često se pogoršava anemijom. Zbog umora, čak se i rutinski zadaci mogu činiti preteškim, ali nekoliko pristupa može pomoći.

Važno je da se dovoljno naspavate, stoga pokušajte da razvijete rutinu odlaska u krevet i ustajanja u isto vreme i da se odmarate tokom dana kada je to potrebno. Lagane vežbe mogu pomoći da se poboljšaju apetit i nivo energije.

Kada treba da uradite određene zadatke, rasporedite ih i ne pokušavajte da uradite sve odjednom; fokusirajte se na ono što je najvažnije ili hitno. Prihvatite pomoć od porodice i prijatelja – osim što će pomoći vama, to će im pružiti osećaj da su zaista korisni. Ako radite, istražite da li biste mogli da radite od kuće ili smanjite radno vreme ili obaveze.



5.2.9 Gubitak kose

Većina hemoterapijskih lekova koji se koriste u lečenju mijeloma izazivaju stanjivanje kose, a ne potpuni gubitak, što je uglavnom povezano sa intenzivnom hemoterapijom koja se daje pre transplantacije matičnih ćelija. To se dešava zato što lekovi za hemoterapiju napadaju sve ćelije u telu koje se brzo dele, a među njima su i folikuli dlake. Gubitak kose može biti uznemirujuć, ali kosa će ponovo izrasti u roku od nekoliko meseci nakon završetka tretmana. Nova kosa može biti finija nego pre, ili kovrdžavija, ili malo drugačije boje.

Pre nego što počnete da gubite kosu zbog hemioterapije možete je skratiti, tako ćete imati osećaj da je kontrolišete dok se proređuje i ponovo raste. Kao alternativa, današnje perike izgledaju veoma prirodno, ili možete da koristite šal - mnogi ljudi odlučuju da uopšte ne pokrivaju glavu. Izaberite ono što vam odgovara.

5.2.10 Neplodnost

Ako se nadate da ćete imati decu u budućnosti, morate da znate da neki tretmani mijeloma mogu uticati na plodnost promenom funkcije jajnika ili proizvodnje sperme, i trebalo bi da se posavetujete sa svojim lekarom. Ova neplodnost je često privremena, ali može biti trajna u zavisnosti od toga koje lekove dobijate. Oni koji će najverovatnije uticati na plodnost su ciklofosamid i melfalan, a trajna neplodnost je verovatnija sa većim dozama, poput kondicionih protokola pre transplantacije matičnih ćelija. Neplodnost može nastati i zbog radio-terapije karličnog područja.

Ako je ovo važno za vas, vaš lekar može da vas uputi kod specijaliste za plodnost da razgovarate o tome šta se može učiniti. Možda će biti moguće da se podvrgnete prikupljanju sperme ili jajnih ćelija za kasniju upotrebu, a savetnici za plodnost mogu dati pomoćne savete.

5.2.11 Keratopatija ili promene vida

Kortikosteroidi koji se primenjuju u praktično svim protokolima za lečenje multiplog mijeloma mogu izazvati i/ili pogoršati pojavu zamućenja očnog sočiva tj. katarakte koja se leči operativno zamenom sočiva. Neki od novijih lekova za mijelom, kao što je belantamab mafodotin (Blenrep) imaju neželjeni efekat koji se zove keratopatija. Ovo je rezultat samog vezivanja leka za ćelije na površini oka i izazivanja cističnih promena. Sa proređenim intervalima za primenu ovog leka i prilagođavanjem doze, značajno se smanjuje mogućnost za pojavu keratopatije. Ove promene se obično mogu videti na pregledu kod oftalmologa i mogu, ali ne moraju biti povezane sa simptomima. Ako imate simptome kao što su zamagljen vid, otežano gledanje, suve oči ili bol u očima, morate odmah



obavestiti svog hematologa, jer će možda morati da prilagodi dozu ili da odloži dozu leka. Takođe, morate obaviti pregled oka pre nego što počnete sa lečenjem belantamab mafodotinom (Blenrep) i često tokom lečenja.

5.2.12 Mučnina i povraćanje

Visok nivo kalcijuma u krvi (hiperkalcemija), neželjeni efekti lekova za hemoterapiju i nepovezane infekcije mogu dovesti do mučnine i povraćanja. Iako su veoma neprijatni simptomi, mogu se lečiti. Ako se javljaju kao neželjeni efekat citostatske terapije, leče se antiemetičima tj. lekovima protiv mučnine. U slučaju infekcija, određeni antibiotici takođe mogu izazivati osećaj mučnine. Hiperkalcemija, kao ozbiljna komplikacija mijeloma, može dovesti do oštećenja bubrežne funkcije sa nakupljanjem azotnih materija u krvi te posledičnim osećajem mučnine, a to se leči intravenskim tečnostima i lekovima protiv mijeloma uz potpurnu antiemetsku terapiju.

Kao i lečenje lekovima, pomaže i promena načina ishrane uvođenjem malih, čestih obroka, kao i izbegavanje masne i začinjena hrane ili hrane koja ima jak miris.

5.2.13 Neutropenija (nizak nivo neutrofilnih leukocita)

Ako imate relativno nizak nivo belih krvnih zrnaca i to neutrofila u krvi, što se može desiti posebno nakon hemoterapije, mogli biste biti izloženi većem riziku od trovanja hranom izazvanog bakterijskom ili gljivičnom kontaminacijom. Nedostatak neutrofila, koji bi normalno delovali protiv ovih agenasa, naziva se neutropenija.

Sa infekcijom se teže borite ako imate mijelom i neutropeniju, zato pazite na znakove kao što su povišena temperatura, upala grla, mučnina, povraćanje ili dijareja. Trebalo bi da se obratite lekaru ako temperatura pređe 38°C. Možda ćete dobiti antibiotike ili antivirusne lekove za lečenje infekcije, ili intravenski antitela (imunoglobuline) za jačanje imunološkog sistema.

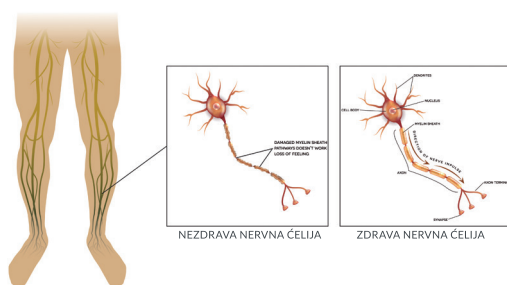
Rizik je, takođe, povećan jer se sluznica creva može oštetiti hemioterapijom i radioterapijom, što olakšava bakterijama iz hrane da uđu u krvotok.

Ako razvijete neutropeniju, lekar ili dijetetičar će vam dati detaljne savete o tome koje namirnice treba izbegavati i koje su dobre alternative. Strogost ovog saveta zavisi od vašeg nivoa neutrofila. Možda ćete morati da nastavite da se pridržavate ovih uputstava čak i nakon što vam se broj neutrofila oporavi, jer i dalje možete imati povećan rizik od infekcije.

Glavna hrana koju treba izbegavati su nepasterizovani mlečni proizvodi (kao što je sveže mleko sa farme); meki ili plavi sirevi; sirove ili lagano kuvane školjke; sirovo, nedovoljno kuvano ili dimljeno meso, živina ili riba; sirova ili nedovoljno kuvana jaja ili hrana koja ih sadrži, kao što su sosovi ili sladoled; hrana, piće i suplementi opisani kao „probiotički“ ili „bio“ i paštete od mesa ili povrća.



Takođe ćete morati da poštujete visok nivo higijenske bezbednosti hrane u svemu što se odnosi na vašu hranu – kupovina, priprema i odlaganje. Postoji mnogo stvari koje treba razmotriti i dobićete detaljna uputstva, ali na primer: izbegavajte kupovinu hrane sa oštećenom ambalažom i izbegavajte velike pakete koji će biti otvoreni duže, čime se povećava mogućnost kontaminacije. Uvek odvojeno čuvajte sirovu i kuvanu hranu i uverite se da je zamrznuta hrana pokrivena i stavljena na dno frižidera (umesto na sobnoj temperaturi) za odmrzavanje, kako biste izbegli kontakt sa drugom hranom. Kuvajte svu hranu temeljno dok ne bude vruća i dok mesni sokovi ne isure. Vodite računa o higijeni ruku: uvek perite ruke pre pripreme hrane i nakon dodirivanja kose, kućnih ljubimaca, smeća, prijavog veša i odlaska u toalet. Imajte posebnu dasku za sečenje sirovog mesa ili ribe i nemojte je koristiti za drugu hranu.



5.2.14 Bol

Takođe bi trebalo da kažete svom lekaru ako osećate više bolova u kostima nego što se može kontrolisati lekovima protiv bolova – alternativa postoji i nemojte misliti da morate da trpite bol. Budite posebno svesni pojačanog ili iznenadnog bola u leđima, peckanja ili gubitka osećaja u nogama i obavestite svog lekara. Može vam pomoći da vodite evidenciju ili dnevnik o tome kako se osećate, tako da to možete jasno opisati prilikom sledeće posete ili ako kontaktirate lekara van radnog vremena.

5.2.15 Periferna neuropatija

Periferna neuropatija označava oštećenje perifernog nervnog sistema; svi nervi u telu osim mozga i kičmene moždine. Ovi nervi omogućavaju komunikaciju između mozga i drugih delova tela i sastoje se od dve vrste specijalizovanih ćelija: motornih neurona i senzornih neurona. Motorni neuroni prenose električne impulse od mozga do mišića i omogućavaju im da izvode kretanje kontrakcijom ili opuštanjem. Senzorni neuroni prenose u mozak informacije o osećajima bola i dodira od svih spoljašnjih delova tela. Kada su oštećeni senzorni neuroni u



perifernoj neuropatiji, senzorne poruke mogu biti izobličene ili prekinute, što mozak tumači kao peckanje, utrnulost, izmenjen osećaj, povećanu osetljivost na dodir ili bol. Senzacije se najčešće osećaju u rukama i stopalima.

Periferna neuropatija je prisutna kod malog dela pacijenata kada im je dijagnostikovana mijelom, ali oko četiri od pet će kasnije razviti simptome, bilo kroz sam mijelom kroz naslage paraproteina u nervnim ćelijama, ili kao neželjeni efekat lečenja. Talidomid, bortezomib, karfilzomib, iksazomib i vinkristin mogu doprineti oštećenju perifernih nerava.

Lečenje periferne neuropatije zavisi od toga šta ju je izazvalo. Ako je uzrokovana mijelomom, onda bi sami tretmani mijeloma trebalo da smanje neuropatiju. Ako je nastala kao neželjeni efekat, onda se dotični tretman može prekinuti ili dati u smanjenoj dozi. Ako je to neželjeni efekat bortezomiba nakon čije primene posle drugog ciklusa se mogu javiti znaci reverzibilne polineuropatije, prilagođava se način primene: intravenska primena se zamenjuje subkutanom; učestalost primene: primena 2x nedeljno se zamenjuje primenom 1x nedeljno; kao i doziranje: inicijalna doza 1.3mg/m² se redukuje na 1mg/m², zatim na 0.7mg/m² – ukoliko tegobe i dalje traju, obustavlja se dalja primena leka. Neke od neuropatija uzrokovane lekovima mogu se povući kada prestanete s njegovim korišćenjem ili promenite doze, ali neke od njih mogu biti i trajne.

Bol od periferne neuropatije može se ublažiti nizom lekova, uključujući amitriptilin, gabapentin ili karbamazepin; lokalnim anestetikom ili TENS mašinom (transkutana električna stimulacija nerva) koja isporučuje male električne impulse nervima u koži, zbog čega je važno da obavite pregled kod neurologa.

5.2.16 Stanje kože

Alergijske reakcije su moguće nakon primene praktično svih, pa i antimijelomskih lekova. U slučaju alergijske reakcije, potrebno je javiti se alergologu radi sprovođenja alergoloških ispitivanja i lečenja. U slučaju dokazane alergijske reakcije, obustavlja se dalja primena određenog leka.

Antivirusna profilaksa herpes zoster infekcije je obavezna tokom lečenja sa inhibitorima proteazoma (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) jer ovi lekovi mogu izazvati reaktivaciju herpes zoster virusa koji je uzročnik herpesa i varicele kao ospine groznice. Herpes zoster je infekcija nerva i kože oko njega, i izaziva svrab, bolan osip koji se obično nalazi na jednoj strani tela; na grudima, stomaku ili licu. Osip formira plikove koji na kraju pucaju i prekriveni krastom zarastaju. Leči se antivirusnim lekovima (aciklovir, valaciklovir ili famciclovir) koji najbolje deluju ako se započne njihovo korišćenje u ranim fazama. Kalaminski losion ublažava svrab i ima efekat hlađenja. Tkanina natopljena hladnom vodom umiruje kožu s plikovima, ali treba prekinuti tek kada plikovi prestanu da cure.



5.2.17 Kompresija kičmene moždine

Koštana bolest u mijelomu se karakteriše razgradnjom kostiju. Ako se to dogodi u kičmi ili rebrima, čak i manji pritisak može izazvati prelom kosti. Prelom jednog ili više kičmenih pršljenova može dovesti do kolapsa pršljenova i ponekad je uzrok kompresije kičmene moždine i gubitka visine. Simptomi kompresije kičmene moždine su iznenadni bol u leđima i gubitak osećaja u nogama ili genitalnom predelu, a takođe može uključivati inkontinenciju, nemogućnost kontrole mokrenja ili zatvor.

Koštana bolest i kompresija kičmene moždine nalažu hitno lečenje. Da biste sprečili trajno oštećenje kičmene moždine, možda će biti potrebna hirurška intervencija. Jedna opcija je perkutana vertebroplastika, vrsta koštanog cementa se ubrizgava u pršljen koji stabilizuje zglob i smanjuje bol. Druga, poznata kao balon kifoplastika, uključuje umetanje malog balona u pršljen pre nego što se cement ubrizga u oštećeni pršljen. U nekim slučajevima, ovo takođe može da vrati visinu i ispravi krivinu kičme, kao i da ublaži bol.

5.2.18 Trombocitopenija (nizak nivo krvnih pločica)

Umnožavanje malignih plazmocita u koštanoj srži dovodi do potiskivanja drugih krvnih zrnaca, uključujući krvne pločice. Oni su uključeni u zgrušavanje krvi, tako da ako imate relativno nizak nivo trombocita u krvi, možete biti skloniji krvarenju ili modricama. Takođe se može javiti kao neželjeni efekat svih antimijelomskih lekova uključujući imunološku terapiju i nove vidove ćelijske terapije kao što su CAR-T ćelije. Stanje je poznato kao trombocitopenija i može da ne daje nikakve simptome ili spontano krvarenje iz desni ili nosa, produženo krvarenje od posekotina, prekomerne modrice ili crveni osip sa sitnim tačkama, obično na potkolenicama. Rutinski laboratorijski test koji ispituje kompletnu krvnu sliku (pogledajte odeljak 3.3.1) pratiće sve promene u nivou krvnih pločica. Stanje će se postepeno poboljšavati kao rezultat lečenja mijeloma, a koštana srž će postati sposobnija da proizvodi trombocite. Ako je trombocitopenija neželjeni efekat lečenja, možda će biti neophodno smanjiti dozu ili odložiti lečenje dok se nivo trombocita ne oporavi.

Trebalo bi da pratite da li ima bilo kakvog neobičnog krvarenja i da to prijavite svom lekaru. Takođe je dobro da izbegavate sve što može da izazove krvarenje ili modrice i da koristite meku četkicu za zube da ne biste oštetili desni. Ograničavanje unosa alkohola je korisno, pošto alkohol izaziva cirozu jetre sa trombocitopenijom i poremećajem u zgrušavanju krvi. Ako vidite krv u urinu, stolici ili sadržaju koji ste povratili, to treba odmah prijaviti.



5.2.19 Sindrom oslobađanja citokina (CRS) i neurotoksičnost

Najnoviji i tretmani kao što su terapija CAR-T ćelijama i bispecifična monoklonska antitela imaju neželjene efekte koji se često ne vide kod drugih vidova lečenja multiplog mijeloma. Sindrom oslobađanja citokina, takođe poznat kao CRS, nastaje kada su imunološke ćelije (T-ćelije) aktivirane i izazivaju oslobađanje tzv. citokina koji izazivaju zapaljenske upale kao što su: bolest nalik gripu i može uključivati simptome kao što su groznica, umor, mučnina, otežano disanje i/ili visok broj otkucaja srca.

Neuro-toksičnost se može pojaviti kao konfuzija, letargija, glavobolja, izmenjeno mentalno stanje, teškoće u govoru i, u retkim, ali teškim slučajevima, napadi. I jedno i drugo može biti opasno i, ako se ne leči, može biti fatalno. U mnogim slučajevima ovi simptomi se leče u bolničkom okruženju, a ponekad i na jedinici intenzivne nege.

5.3 Briga o sebi

5.3.1 Razgovor s lekarom

Važno je da razgovarate sa svojim lekarom i medicinskim sestrama o mijelomu i kako on utiče na vas. Morate potpuno razumeti šta znači vaša dijagnoza, kako je planirano vaše lečenje i šta ćete verovatno doživeti u narednim mesecima i godinama. Pitajte svog doktora o ciljevima svakog tretmana u vašem planu lečenja. Mijelom je hronična bolest i budući da se njegov uticaj vremenom menja, važno je da znate šta da očekujete.

Da bi lekari i medicinske sestre pružili adekvatnu pomoć i ublažili bol ili nelagodnost koju možda osećate, morate im reći sve simptome, čak i naizgled nevažne, kao što su mučnina ili zatvor. Postoji mnogo načina da vam pomognu



da vam bude prijatnije, ali to se ne može dogoditi ako ove informacije zadržite za sebe. Ne plašite se da kažete šta vas muči, ma koliko se činilo bezazleno. Jasno razumevanje onoga što doživljavate samo će pomoći medicinskim stručnjacima da steknu potpunu sliku napretka mijeloma i koliko dobro tretman deluje.

5.3.2 Dijeta i ishrana

Zdrava, visokokalorična ishrana s velikom količinom proteina će vam pomoći da ostanete aktivni, sprečiće da se osećate umorno i pomoći će u borbi protiv infekcije. Jedite raznovrsnu hranu, ali uključite dosta voća i povrća, živine, ribe i hleba od celog zrna. Nastojte da pijete dovoljno vode i drugih pića kako bi bubrezi dobro funkcionisali (do tri litre dnevno), ali je dobro da ograničite unos alkohola.

5.3.3 Fizička aktivnost i vežbanje

Kada osetite da možete, uradite lagane vežbe, jer će to smanjiti gubitak kalcijuma iz kostiju i pomoći vam da se osećate manje umorno.

Vežbanje će vam pomoći da održite formu, ojačate mišiće, a takođe će dati dobar osećaj da brinete o sebi. Hodanje, plivanje i akva fitnes su dobar izbor, kao i režimi vežbanja kao što su joga i Tai Chi. Trening u teretani je takođe od pomoći, pod uslovom da imate odobrenje fizioterapeuta ili sportskog trenera pre nego što počnete i da se pažljivo zagrejete i ohladite pre i posle vežbanja kako biste izbegli naprezanje mišića.

Najveća prepreka vežbanju, ako imate mijelom, je to što će vam kosti biti oslabiljene. Jačanje mišića će vam pomoći da skinete pritisak sa kostiju, ali vežbu treba započeti veoma nežno i postepeno povećavati. Ako imate bilo kakav bol, prestanite da radite ono što ga je izazvalo i radite samo ono što vam prija. Treba izbegavati kontaktne sportove gde možete lako da udarite u drugu osobu ili sportsku opremu.

Dosta odmora i izbegavanje stresa, ako je ikako moguće, takođe će vam pomoći da održite dobro zdravlje.

5.3.4 Seksualnost

Mnoga medicinska stanja utiču na to kako se pacijenti osećaju, a gubitak interesovanja za seks uopšte nije neuobičajen. Ponekad to može biti zato što se osećate previše umorno ili imate previše neprijatnosti, a anksioznost takođe može učiniti seks neprivatnim, barem trenutno. Alternativno, uzrok može biti



fizički odgovor na jedan ili više lekova. Nepostojanje želje za seksom samo po sebi može da izazove veći stres među partnerima ako se osećate depresivno ili neprivačno, ili ako se vi ili vaš partner osećate neželjeno ili odbačeno.

Važno je da razgovarate sa svojim partnerom, tako da razumete osećanja jedno drugog i da se uverite da niko od vas ne tumači situaciju pogrešno. Kada počnete da pričate o tome, pokušajte da shvatite koji nivo fizičkog kontakta je pravi za taj trenutak, a zatim ga postepeno razvijate u potpuniju intimnost kada budete spremni. Lekari i medicinske sestre takođe mogu ponuditi smernice i podršku i neće im biti neprijatno ako zatražite pomoć.

5.3.5 Nega usne šupljine

Pošto je vaš imuni sistem oslabljen kada imate mijelom, možda ćete biti podložniji raznim problemima sa ustima i infekcijama, kao što su herpes ili gljivična infekcija usta tzv. drozd. Dobra zubna higijena, korišćenje meke četkice za zube i dobro hidriranje (pijte puno vode) su najbolji načini da se spreči infekcija u ustima. Svaki bol ili nelagodnost u ustima treba prijaviti lekaru ili medicinskoj sestri i on se može ublažiti antibioticima ili tečnostima za ispiranje usta protiv bolova, ili posebnim antifungalnim ili antivirusnim tretmanima. Trebalo bi da izbegavate hranu koja može povećati bol ili je slana, začinjena ili kisela.

Lečenje mijeloma, posebno pri visokim dozama, može povećati verovatnoću da dobijete čireve u ustima ili upalu sluznice usta kao manifestaciju aftoznog stomatitisa. Neki drugi tretmani mogu privremeno da smanje broj trombocita u krvi (pogledajte odeljak 5.2.18), a to može izazvati veću sklonost krvarenju desni. Možda ćete primetiti da su vam usta prilično suva – to je zato što mnogi tretmani mijeloma ometaju proizvodnju pljuvačke. To se može ublažiti veštačkim sprejom za pljuvačku.

Bol ili oštećenje vilične kosti (osteonekroza vilice) je veoma retka komplikacija koja može biti povezana sa lečenjem bifosfonatima i izazvana uklanjanjem zuba. Ako nameravate da počnete sa lečenjem bifosfonatima, dobro je da prvo obavite stomatološki pregled i bilo koji invazivni stomatološki tretman. Uprkos ovom veoma malom riziku, važno je da se svi s mijelomom rutinski leče bifosfonatima kako bi prevenirali razvoj/pogoršanje koštane bolesti.



5.3.6 Aktivno starenje

Ljudi koji imaju mijelom obično imaju 65 ili više godina. To znači da možete imati koristi od svega što je naučeno u posljednjih 20 godina o mnogim opštim načinima na koje svi stariji ljudi mogu imati koristi u pogledu zdravlja i blagostanja.

Aktivno starenje je ideja koju su prepoznale najuticajnije svetske organizacije, uključujući Svetsku zdravstvenu organizaciju, Ekonomsku komisiju Ujedinjenih nacija za Evropu i Evropsku komisiju, a svi oni su razvili smernice i preporuke. Osnova inicijative za podršku aktivnom starenju je pomoć ljudima da što duže ostanu fizički i mentalno aktivni i nezavisni s dobrim kvalitetom života i, ako je moguće, da doprinesu privredi i društvu. To je mnogo više od pitanja zdrave ishrane i održavanja nekog oblika vežbanja.

Biće trenutaka tokom vašeg lečenja od mijeloma kada se nećete osećati dovoljno dobro da biste bili aktivni, i tada vas, naravno, moraju voditi vaš lekar i medicinske sestre i vaše sopstveno telo. Ali mijelom je bolest sa relapsom i remitentom, što znači da možete očekivati da ćete imati duge periode kada je mijelom stabilan i možete nastaviti praktično sve svoje normalne aktivnosti ili čak pronaći nove. Sada postoje značajni dokazi da ljudi koji pokušavaju da održe društvene aktivnosti imaju bolje zdravlje, veći osećaj podrške od drugih i jači osećaj blagostanja i samopoštovanja.

Osim rada, što se razmatra u sledećem poglavlju, možda ćete pronaći novo uživanje u mnogim aktivnostima koje su korisne svima u penziji, kao što su volontiranje, učenje nove veštine ili razvijanje interesovanja za nešto za šta nikada ranije niste imali dovoljno vremena. Ogroman broj programa celoživotnog učenja je sada dostupan na internetu za starije ljude, od kojih mnogi uključuju časove ili posete. Sve ovo će vam pomoći da ostanete aktivni, uključeni i da komunicirate s ljudima koji isto misle, i moći će da iskoriste vaše znanje i iskustvo.



6. Suočavanje sa emocionalnim i socijalnim izazovima

6.1 Bavljenje lečenjem

6.1.1 Pre tretmana

Pre nego što počnete s lečenjem, važno je da pitate svog lekara koje su opcije lečenja, koliko su efikasne i na koje neželjene efekte možete naići. Svaki pacijent će reagovati drugačije, tako da je nemoguće da vam lekari tačno kažu kako će vaše telo reagovati, ali je moguće dati dobru opštu indicaciju. Oni će takođe moći da vam kažu šta će se verovatno dogoditi ako odlučite da ne koristite određeni tretman. Lečenje koje vam lekar preporuči zavisice od rezultata svih testova koji su sprovedeni tokom i neposredno nakon davanja dijagnoze. Razumevanje šta vam se dešava i zašto je to potrebno će vam pomoći da se nosite s bolešću i na početku i tokom lečenja.

6.1.2 Tokom lečenja

Obavezno obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako imate nove simptome ili ako se vaši postojeći simptomi pogoršavaju da bi se vaša terapija mogla modifikovati ili promeniti. Većina neželjenih efekata lečenja je kratkotrajna i može se smanjiti uz pomoć terapije. Takođe je važno da saznate od svog lekara koji su simptomi zabrinjavajući i kada treba da pozovete medicinsku pomoć.

Dok je vaša terapija u toku, možete osetiti da je vama i vašoj porodici teško da živite s ovim kroz šta prolazite. Život s mijelomom je mnogo veći izazov od jednostavnog izdržavanja simptoma i neželjenih efekata lečenja, jer može ometati neke vaše normalne aktivnosti. Možda ćete osetiti gubitak vremena i slobode. Ponekad zbog toga možete da se osećate depresivno, ljuto ili ogorčeno. Možda ćete se osećati izolovano i da drugi ljudi ne razumeju šta osećate ili se plaše da razgovaraju s vama o tome. Sva ova osećanja su normalna. Pokušajte da radite ono u čemu uživajte, ali nemojte se osećati krivim ako neki dani nisu tako pozitivni. Pridruživanje grupi za podršku ili onlajn forumu može biti od velike pomoći u razmeni saveta i održavanju morala.



6.1.3 Na kraju lečenja

Kada se period lečenja završi, možda ćete se osećati bolje i moći ćete ponovo postepeno da nastavite sa svojim normalnim životnim aktivnostima. U nekim zemljama, u nekim slučajevima, terapija održavanja, na primer, mala doza lenalidomida ili talidomida, daje se tokom dužeg perioda s ciljem da period remisije traje što je duže moguće. U drugim slučajevima, konsolidacioni tretman se može dati kratko vreme nakon završetka glavne terapije da bi se postigla maksimalna korist. Obe opcije mogu biti korisne, ali ne moraju nužno biti dostupne u vašoj zemlji, niti preporučene od strane vašeg hematologa s obzirom na vaše stanje.

Mijelom od koga bolujete može postati otporan na lečenje ili možda nećete uopšte reagovati na lečenje. Ovo je poznato kao **refraktarni mijelom**.

Ovo će vas možda razočarati, ali to ne znači da nećete reagovati na kurs druge linije, obično drugačijeg tretmana. Indikacija da tretman nije bio uspešan je povratak ili povećanje simptoma, uključujući bol u kostima i nedostatak energije. Relaps će biti potvrđen testovima; uglavnom porast nivoa paraproteina u krvi. Nastavite da razgovarate sa članovima porodice, prijateljima i zdravstvenim radnicima o tome kako se osećate. Budite informisani o budućim tretmanima i mogućim opcijama. U redu je osećati se tužno i uznemireno. Recite to svom zdravstvenom timu koji ima iskustva u pružanju podrške pacijentima i članovima porodice u sličnim situacijama.

6.2 Priprema za lekarske preglede

Imaćete redovne preglede od trenutka postavljanja dijagnoze. Učestalost može da varira u različitim zemljama u Evropi, ali će verovatno biti svakih nekoliko nedelja/ meseci i biće postavljena od strane vašeg lekara. Pošto je mijelom komplikovano stanje, ima mnogo pitanja, dobro je da pre pregleda pažljivo razmislite o svim pitanjima koja imate.

Preporučujemo da zapišete sve simptome, osećanja ili tretmane o kojima imate pitanja i vodite dnevnik u danima ili nedeljama pre pregleda kako biste bili sigurni da ćete pokriti sve. Ako ostavite svesku pri ruci u svojoj kući ili je nosite sa sobom, možete da zapišete pitanja kad god vam padnu na pamet. Listu možete poneti sa sobom na sledeći pregled. Mnogi smatraju da je korisno povesti partnera ili prijatelja sa sobom na pregled; to vam može pomoći da prihvatite i zapamtite savete lekara. Ako on ili ona predlažu promenu terapije, sasvim je prihvatljivo da tražite još malo vremena da donesete odluku kada budete mogli da razgovarate o tome sa svojom porodicom.



6.3 Upravljanje poslom i mijelom – praktična pitanja za pacijente i porodice

Ako možete da nastavite svoje radne aktivnosti, to će vam pomoći da održite osećaj da život teče normalno. Kada vam se dijagnostikuje mijelom, moraćete da kontaktirate poslodavca i da se dogovorite, jer ćete morati da uzmete slobodno vreme za analize i tretmane koji verovatno uključuju boravak u bolnici. Lekar ili medicinska sestra bi trebalo da budu u mogućnosti da daju pismenu potvrdu vaše dijagnoze koja će objasniti kako to može uticati na vašu radnu sposobnost. Mnogi poslodavci postaju fleksibilniji u pogledu radnog vremena, posebno s ljudima koji imaju zdravstvene probleme, i možda bi bilo moguće istražiti smanjenje radnog vremena i nivoa odgovornosti, ako bi to pomoglo.

Ako brinete o nekom drugom ko zavisi od vas, kao što su deca ili stariji roditelji, razumno je da napravite neke druge aranžmane za njihovu negu u hitnim slučajevima ili kada morate da idete na preglede. Možda nećete morati da sprovedite planove za hitne slučajeve, ali ćete možda morati u kratkom roku da odete u bolnicu radi lečenja ili nege, na primer, ako imate infekciju.

Ako to bude potrebno, pomoći će ako u to vreme ne morate da donosite hitne odluke o brizi za druge.

6.4 Osiguranje, finansijska i druga pitanja

Osiguranje je važno pitanje ako planirate da putujete ili ako se razbolite dok ste u drugoj zemlji. Razumno je da o svojim planovima razgovarate s lekarom ako ćete možda biti na lečenju u vreme ili neposredno pre putovanja.

Ako putujete unutar Evropskog ekonomskog prostora⁶ ili Švajcarske možete koristiti iste zdravstvene usluge koje su dostupne stanovnicima tih zemalja besplatno ili po nižoj ceni tako što ćete pribaviti Evropsku karticu zdravstvenog osiguranja. Ona je besplatna i može se dobiti na internetu. Međutim, iako će ovo pokriti troškove medicinske nege, neće pokriti troškove vašeg povratka u sopstvenu zemlju tako da se posebno preporučuje individualno putno osiguranje. Osiguranje za putovanja u zemlje van Evrope, posebno u Severnu Ameriku, može biti veoma skupo.

⁶ Evropski ekonomski prostor sastoji se od 27 država članica Evropske unije (Austrija, Belgija, Bugarska, Hrvatska, Republika Kipar, Češka Republika, Danska, Estonija, Finska, Francuska, Nemačka, Grčka, Mađarska, Irska, Italija, Letonija, Litvanija, Luksemburg, Malta, Holandija, Poljska, Portugal, Rumunija, Slovačka, Slovenija, Španija i UK ako ste bili u EU pre kraja 2020) PLUS Island, Lihtenštajn i Norveška.



Lečenje od mijeloma može značiti dugo, ili čak trajno, odsustvo s posla, što može izazvati finansijske poteškoće. Možda ćete, takođe, morati da trošite sve veći iznos novca na lekove i putujete na bolničke preglede što takođe može da vam promeni finansijsku situaciju.

U mnogim zemljama imate pravo na državne beneficije kojima se može ublažiti finansijski pritisak. One se razlikuju od zemlje do zemlje, ali u mnogim slučajevima predviđaju naknadu za život ili ličnu nezavisnost, podršku za plaćanje negovatelja koji će brinuti o vama ili poresku olakšicu. Ako radite, možda imate pravo na zakonsku naknadu za izdržavanje, ako nemate pravo na bolovanje od poslodavca. Rođak ili prijatelj koji brine o vama će možda moći da zatraži pomoć za negu.

Savete o raznim beneficijama koje su vam dostupne obično možete dobiti od medicinskih sestara i socijalnih radnika u vašoj bolnici, od savetodavnog biroa za zajednicu/građane ili na internetu.



6.5 Medicinska pravila i volja

Mnogi smatraju da bi bilo dobro da se razmisli o tome da li bi odbili određene vrste lečenja u nekom trenutku u budućnosti. Tamo gde je to zapisano u dokumentu, to je poznato kao živa volja ili prethodna odluka. Svrha ovog dokumenta je da jasno iznese vaše želje, ako sami niste u mogućnosti da ih iznesete. Pošto je to pravni dokument, on mora da ispuni različite uslove u različitim zemljama. U nastavku se objašnjava svrha prethodne odluke, a vi morate da proverite koji se propisi u vašoj zemlji odnose na nju.

Dokument mora tačno da objasni koje intervencije ili tretmane želite, a koje ne želite. Neke odluke se donose kada se ljudi bliže kraju života i odluče da imaju (ili nemaju) veštačke cevi za ishranu, da budu stavljeni na respirator ili ne, ili da li žele ili ne žele kardio pulmonalnu reanimaciju (CPR). Važno je, ali razumljivo i teško, da razgovarate o ovim situacijama sa svojom porodicom, voljenim osobama ili bilo kim ko bi bio odgovoran za donošenje odluka umesto vas (ako/kada niste u mogućnosti). Ovi razgovori treba da se fokusiraju na vašu definiciju kvaliteta života i pod kojim okolnostima biste (ili ne biste) želeli ove mere.

Takođe vam može pomoći da razgovarate sa lekarom o tome koje intervencije ili tretmani će vam možda trebati u budućnosti i šta bi se desilo ako ih odbijete. Ako biste mogli da umrete usled odbijanja takvog tretmana, u dokumentu mora biti jasno navedeno da je to unapred doneta odluka koja će se odnositi na određeni tretman čak i ako je život u opasnosti ili je usled toga skraćen. Unapred doneta odluka se ne može koristiti za traženje posebnih tretmana ili pomoć za okončanje života.

Da bi vaše želje bile pravno valjane, morate ih zapisati, datirati i potpisati vi i vaši svedoci. Da bi se sprovele u delo, vaše želje moraju biti primenljive na vašu situaciju i dostupne tretmane, ako niste u mogućnosti da sami donosite odluke o svom lečenju, na primer, ako ste u nesvesti, i ako nema razloga da sumnjate da ste se možda predomislili otkako je dokument potpisan.

6.6 Dobijanje pomoći i traženje resursa

Pomoć i informacije možete pronaći iz mnogih izvora. Pre svega, vaš medicinski tim treba da bude vaš glavni referentni izvor jer samo članovi ovog tima imaju potpuno znanje o vašem individualnom stanju i tome koji tretmani deluju ili su bili manje uspešni. Ovaj tim podrazumeva vašeg hematologa, specijalističke medicinske sestre i lekara opšte prakse. U zavisnosti od vaše kombinacije



simptoma, mogu vas savetovati i specijalisti, na primer, specijalista za bubrege, ako imate problema sa bubrežima, ili neurolog, ako imate neuropatiju. Takođe bi trebalo da imate pristup socijalnim radnicima ili savetodavnom birou za pitanja koja se odnose na socijalnu zaštitu ili finansije.

Možda ćete otkriti da su informacije sa interneta različite po svom kvalitetu i preciznosti, a zdravstveni sistemi su malo drugačiji u svakoj zemlji. Odlična polazna tačka za informacije relevantne za vašu zemlju je veb-sajt vašeg nacionalnog udruženja za mijelom ili Myeloma Patients Europe. Mnoga od ovih udruženja mogu vas povezati s grupama podrške u kojima možete razgovarati i razmenjivati iskustva i probleme s drugim pacijentima i stručnjacima za mijelom. Neki imaju forume za diskusiju na internetu gde možete razgovarati s pacijentima iz svih delova sveta. Detalji o tome kako pronaći udruženja dati su u Dodatku.

6.7 Palijativno zbrinjavanje

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše palijativno zbrinjavanje kao „pristup [lečenju] koji poboljšava kvalitet života pacijenata i njihovih porodica koji se suočavaju s problemima povezanim s bolestima opasnim po život, kroz prevenciju i ublažavanje patnje, putem rane identifikacije i ispravne procene i lečenja bola i drugih problema, bilo fizičkih, psiho-socijalnih ili duhovnih.”

Palijativno zbrinjavanje nije samo do kraja života – možda ćete dobiti palijativnu negu ranije tokom bolesti, dok još uvek imate druge terapije za lečenje. Palijativno zbrinjavanje se nudi u različitim okruženjima (kod kuće ili u bolnici) i može se razlikovati u zavisnosti od zemlje u kojoj živite. Ako se vaši simptomi pogoršavaju, ili imate druge probleme ili brige i potrebna vam je dodatna podrška, razgovarajte sa svojim lekarom o opcijama za palijativno zbrinjavanje ili drugim opcijama podrške.

Briga o kraju života treba da vam pomogne da živite što je moguće bolje. Osobe koje vam pružaju negu treba da razgovaraju s vama o vašim potrebama i preferencijama i da ih uzmu u obzir prilikom planiranja nege. Oni takođe treba da podrže vašu porodicu, negovatelje ili druge ljude koji su vam važni. Iako je teško, nikada nije prerano da razgovarate o ovim stvarima sa svojim voljenima.



7. Spektar lekova za mijelom i budući pravci razvoja

7.1 Novi antimijelomski terapijski modaliteti registrovani u svetu

Razvoj terapija protiv mijeloma u poslednjih 10 godina uveliko je poboljšao izgled i kvalitet života ljudi s mijelomom. Kombinacije ovih terapija odobrene za upotrebu u Evropi i indikacije su prikazane u nastavku:

- **belantamab mafodotin (Blenrep)** je odobren sam (kao imunoterapija) za lečenje pacijenata koji su imali najmanje četiri prethodne terapije (uključujući inhibitor proteazoma, imunomodulatorno sredstvo, anti-CD38 monoklonsko antitelo) i kod kojih se mijelom pogoršava.
- **bortezomib (Velcade)** je odobren sam ili u kombinaciji s doksorubicinom (lekom za hemoterapiju) ili deksametazonom (steroidom) za pacijente koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju i ne ispunjavaju uslove (ili su prethodno imali) transplantaciju matičnih ćelija.
- **karfilzomib (Kyprolis)** je odobren u kombinaciji sa deksametazonom sa ili bez lenalidomida (Revlimid) za pacijente koji su imali najmanje jednu prethodnu terapiju.
- **ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel (Carvykti)** je preparat CAR-T ćelija odobren kod pacijenata koji su prethodno lečeni sa najmanje jednom terapijskom linijom koja uključuje inhibitor proteazoma i imunomodulatorni agens, a takođe moraju biti refraktarni na lenalidomid.
- **daratumumab (Darzalex)** je odobren u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili s bortezomibom (Velcade), melfalanom (lekom za hemoterapiju) i prednizonom (steroid) za lečenje novodijagnostikovanih pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija; takođe je odobren u kombinaciji s bortezomibom (Velcade), talidomidom i deksametazonom za lečenje novodijagnostikovanih pacijenata koji ispunjavaju uslove za transplantaciju; takođe je odobren u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom (Velcade) i deksametazonom za lečenje pacijenata koji su imali bar jednu prethodnu



terapiju; ili je odobren sam (kao monoterapija) za pacijente koji su prethodno imali inhibitor proteosoma, imunomodulatorno sredstvo i još uvek imaju pogoršanje bolesti.

- **elotuzumab (Empliciti)** odobren je u kombinaciji s lenalidomidom (Revlimid) i deksametazonom kod pacijenata koji su primili 1-3 prethodne terapije. Takođe je odobren u kombinaciji s pomalidomidom (Imunovid) i deksametazonom za pacijente koji su imali najmanje dve prethodne terapije, uključujući lenalidomid (Revlimid) i inhibitor proteazoma i njihova bolest se pogoršala na poslednjem tretmanu.
- **idecabtagene vicleucel, ide-cel (Abecma)** je CAR-T terapija koja je odobrena za pacijente koji imaju relaps ili refraktarnu bolest i koji su prethodno lečeni sa najmanje tri terapije, imunomodulatornim agansom, inhibitorom proteazoma i anti-CD38 antitelu.
- **isatuksimab (Sarclisa)** je odobren u kombinaciji s pomalidomidom (Imnovid) i deksametazonom za pacijente koji su imali najmanje dve prethodne terapije (uključujući lenalidomid [Revlimid] i inhibitor proteosoma) i njihova bolest se pogoršala tokom poslednjeg lečenja.
- **iksaazomib (Ninlaro)** je odobren u kombinaciji sa lenalidomidom (Revlimid) i deksametazonom za pacijente koji su imali barem jednu prethodnu terapiju.
- **lenalidomid (Revlimid)** je odobren samo za lečenje pacijenata sa novodijagnostikovanim mijelomom koji su upravo podvrgnuti transplantaciji matičnih ćelija; u kombinaciji s deksametazonom sa ili bez bortezomiba (Velcade) ili melfalanom i prednisonom za novodijagnostikovane pacijente koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija; takođe u kombinaciji s deksametazonom za pacijente koji su imali bar jednu prethodnu terapiju.
- **talidomid** je odobren u kombinaciji s melfalanom i prednisonom za novodijagnostikovane pacijente koji su stariji od 65 godina i ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija.
- **panobinostat (Farydak)** je odobren u kombinaciji s bortezomibom (Velcade) i deksametazonom za pacijente koji su imali najmanje dve prethodne terapije, uključujući bortezomib i imunomodulatorno sredstvo.
- **pomalidomid (Imnovid)** je odobren u kombinaciji s bortezomibom (Velcade) i deksametazonom za pacijente koji su primili najmanje jedan prethodni



režim lečenja (uključujući lenalidomid); takođe je odobren u kombinaciji s deksametazonom za pacijente koji su imali najmanje dva prethodna režima lečenja (uključujući lenalidomid [Revlimid] i bortezomib [Velcade]) i njihova bolest nastavlja da se pogoršava.

- **selineksor (Nexpovio)** se koristi u kombinaciji s deksametazonom za lečenje pacijenata koji su imali najmanje četiri prethodna lečenja i njihov mijelom više ne reaguje.

7.2 Nove mete delovanja inovativnih lekova za mijelom

I dalje traju značajna istraživanja o genetskim promenama koje izazivaju mijelom i njihovom uticaju na odgovor na lečenje.

Pojedinačno posmatrano, pacijenti se značajno razlikuju, pa čak i jedna osoba može drugačije da reaguje na lek ako se daje u različitim fazama bolesti. Ovo bi mogao biti jedan od razloga zašto pacijenti ponekad ne reaguju dobro na lek koji je bio od pomoći ranije tokom bolesti ili obrnuto. Nedavni napredak u tehnikama genetske analize sada omogućava otkrivanje ovih genetskih promena. Sekvenca gena odgovorna za razvoj mijeloma je u potpunosti mapirana od strane molekularnih biologa Inicijative za genomiku mijeloma Fondacije za istraživanje multiplog mijeloma. Koncept personalizovane medicine korišćenjem genetske analize verovatno će dovesti do jasnijeg razumevanja kako se tretmani mogu prilagoditi pojedinačnim pacijentima. Dalja istraživanja ovih razlika će na kraju omogućiti da se tretmani prilagode i razviju tako da odgovaraju pojedinačnim pacijentima na osnovu njihovih genskih sekvenci, kliničkog profila i specifičnih karakteristika bolesti.

Pošto je mijelom relativno redak, pacijenti, nažalost, nemaju uvek pristup istom standardu nege koji je dostupan u zemlji u kojoj žive. Na primer, univerzitetske bolnice u velikim gradovima imaju specijaliste za mijelom koji mogu biti uključeni u trenutna ispitivanja lekova i potpuno su svesni najnovijih otkrića o upotrebi i prednostima inovativnih tretmana. Pacijenti iz manjih bolničkih centara su lečeni i praćeni od strane nadležnih hematologa i onkologa na osnovu konzilijarnih odluka iz referentnih, univerzitetskih centara, uz potpunu dostupnost svim kliničkim ispitivanjima koja se sprovode u referentnim kliničkim centrima ukoliko ispunjavaju protokolom definisane kriterijume. Klinička ispitivanja nisu jednako dostupna u zemljama u regionu, Evropskoj Uniji ili u međunarodnim okvirima. Buduća istraživanja iz oblasti mijeloma su hitno potrebna, jer je važno da se najnoviji nalazi istraživanja



mijeloma u ovim centrima brzo prevedu u terapije koje su dostupne većem broju pacijenata.

Postoje mnoge terapije koje se trenutno istražuju za lečenje mijeloma, mnoge s optimističnim rezultatima. Dok su gore navedeni tretmani značajno poboljšali preživljavanje, mijelom i dalje ostaje neizlečiva bolest. Pacijenti koji su iscrpili sve svoje prethodne mogućnosti lečenja mogu imati pravo da se uključe u kliničko ispitivanje (odjeljak 7.3).

Novi inovativni vidovi lečenja mijeloma su genski modifikovani himerični-antigen-receptor T limfociti (CAR-T) i bispecifična monoklonska antitela. Obe terapije koriste imuni sistem za borbu protiv mijeloma.

MPE je razvio niz informativnih tekstova koji pokrivaju gore pomenute terapije u lečenju mijeloma. Molimo vas da pogledate odeljak MPE sa podacima na sledećem linku: www.mpeurope.org/factsheets/

7.2.1 Terapija CAR-T ćelijama

Primena terapije CAR-T ćelijama obuhvata dve faze: prvu fazu - prikupljanje T limfocita i njihovo genetsko reprogramiranje u antimijelomsku ćelijsku terapiju koja deluje direktno na maligne plazmocite; drugu fazu – infuzione primene CAR-T terapije. Pokazalo se da je ova vrsta terapije veoma efikasna u lečenju mijeloma, zbog čega je ušla u preporuke za lečenje multiplog mijeloma Evropskog udruženja hematologa i Evropske stručne mreže za multipli mijelom. Ograničavajući faktori efikasnosti su vremenski zahtevna procedura pripreme ovih ćelijskih terapija i relativno ograničena dostupnost u evropskim i internacionalnim uslovima.

Više informacija o CAR-T lečenju takođe možete pronaći na internet stranici MPE. Proverite odeljak s edukativnim resursima gde možete pronaći pitanja i odgovore, stranice s činjenicama, alate, vebinare i edukativne video klipove: www.mpeurope.org/educational-resources/

7.2.2 Bispecifična antitela

Bispecifična monoklonska antitela su laboratorijski proizvedena antitela koja povezuju citotoksične T limfocite sa malignim plazmocitima dovodeći do njihove smrti. Odlikuju se dokazanom visokom efikasnošću i neposrednom dostupnošću tipa „sa police“. Osnovni ograničavajući faktor je slabiji terapijski odgovor na CAR-T terapiju ukoliko je pacijent prethodno lečen bispecifičnim antitelima zbog iscrpljenosti rezerve T limfocita.



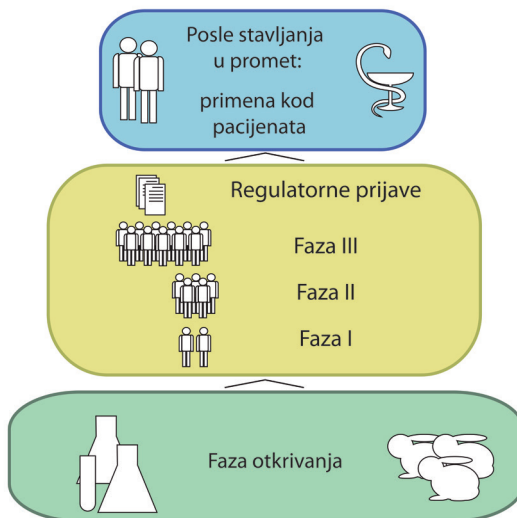
Iako ove nove terapije obećavaju, one nisu bez značajnih i ponekad opasnih nuspojava. Stoga, pre nego što razmislite o uključivanju u kliničko ispitivanje, trebalo bi da se dobro informišete. Zatim ćete razgovarati o detaljima o tome šta je uključeno i definisati komponente kliničkog ispitivanja.

7.3 Šta su klinička ispitivanja?

Klinička ispitivanja obuhvataju široku lepezu različitih studija, malih pilot studija do velikih ispitivanja, koja procenjuju i upoređuju nove lekove, kombinacije lekova, procedura i medicinskih uređaja i generišu informacije o tome koliko bi oni bili bezbedni i efikasni u praksi. Zadovoljavajuće rezultate kliničkih ispitivanja zahtevaju i nacionalne i evropske regulatorne agencije pre nego što se proizvodima ili procedurama odobri tržište i dogovore svi uslovi korišćenja. Ispitivanja se sprovode prema strogim procedurama (protokolima) koje je odobrila nezavisna istraživačka etička komisija radi zaštite interesa ljudi koji učestvuju.

Pre nego što novi lek dobije dozvolu da uđe na tržište i postane dostupan pacijentima, njegova bezbednost i efikasnost se moraju testirati u dole navedenim fazama. Pacijenti volonteri mogu da učestvuju u ispitivanjima novih lekova, pod uslovom da ispunjavaju specifične uslove pojedinačnog ispitivanja, što može uključivati trenutno stanje bolesti, najnovije terapije i njihove rezultate, starost i druga zdravstvena stanja itd. Mnogi ljudi s mijelomom žele da učestvuju u ispitivanjima jer im je time omogućen pristup novim terapijama pre nego što postanu široko dostupni.

KLINIČKA ISPITIVANJA



Klinička ispitivanja se obično sprovode u bolnicama i često je potrebno mnogo meseci ili godina da se prikupe svi rezultati. Klinička ispitivanja mogu biti pod pokroviteljstvom istraživačkih tela, stručnih tela javnog sektora, Međunarodne fondacije za mijelom ili evropskih stručnih organizacija poput Evropske mreže za mijelom (European Myeloma Network).

U kasnijim fazama, ispitivanja se često sprovode istovremeno na nekoliko različitih lokacija istraživanja, što pacijentima daje veće mogućnosti da učestvuju.

Klinička ispitivanja u EU regulisana su Uredbom EU o kliničkim ispitivanjima⁷, koja je osmišljena da se učesnicima u ispitivanjima ne nanosi šteta i da su rezultati naučno potvrđeni. Uredba je zamenila ranije zahteve EU koji su morali da se implementiraju u nacionalno zakonodavstvo, što je često dovodilo do različitih tumačenja u različitim zemljama. Namera uredbe o kliničkim ispitivanjima je bila da podstakne sprovođenje više kliničkih ispitivanja u Evropi smanjenjem razlika između regulatornih zahteva različitih zemalja.

7.3.1 Faze kliničkih ispitivanja

Ispitivanja **prve faze** obično su mala, obuhvataju do 50 pacijenata i tiču se bezbednosti ispitivanog leka. Ona imaju za cilj da utvrde najbolji način primene, sve neželjene efekte i najbolju dozu kako bi se ti neželjeni efekti izbegli ili sveli na minimum. Oni imaju za cilj da identifikuju najbolji način primene, sve neželjene efekte i najbolju dozu kako bi se izbegli ili minimizirali ti neželjeni efekti.

Faza II ispitivanja se sprovodi na proizvodima ili tretmanima koji su već uspešno prošli Fazu I, i obično obuhvata do 300 pacijenata. Potreban je veći broj pacijenata da bi se obezbedila statistička pouzdanost rezultata, jer različiti ljudi mogu na različite načine reagovati na istu terapiju. U Fazi II se utvrđuje efikasnost – da li proizvod ili terapija deluje, koristeći dozu i put koji je utvrđen u Fazi I. Proizvodi koji su već u upotrebi, ali se testiraju u novoj kombinaciji ili pristupu, počinju Fazom II.

Za lekove koji su namenjeni lečenju mijeloma, istraživači moraju da procene da li mijelom reaguje na lečenje, da li i za koliko periodi remisije mogu da se produže, da li i za koliko preživljavanje može da se produži i da li postoji poboljšanje kvaliteta života. Svi ovi parametri se upoređuju s koristima koje se dobijaju od postojeće terapije, jer je opšti cilj da se sazna da li je novi proizvod ili terapija bolja od terapija koje su već dostupne.

⁷Uredba (EU) br. 536/2014 od 16. aprila 2014 o kliničkim ispitivanjima medicinskih proizvoda za ljudsku upotrebu kojom se ukida Direktiva 2001/20/EK SGL 158 od 25. maja 2014. 1-76



Zatim sledi ispitivanja **Faze III**, ako kritični deo pacijenata pokaže poboljšane koristi od nove terapije u poređenju s postojećim terapijama i ako su neželjeni efekti prihvatljivi. Ispitivanja Faze III često mogu uključiti nekoliko hiljada pacijenata, a oni imaju za cilj da potvrde sigurnost i efikasnost nove terapije, u poređenju s onom kod „kontrolnih“ pacijenata koji imaju postojeću (standardnu) terapiju. Raspoređivanje pacijenata za novu terapiju ili kontrolnu grupu je randomizovano, a ako je moguće, studija je „zaslepljena“ tako da pacijent ne zna u kojoj se grupi nalazi, ili „dvostruko zaslepljena“ tako da ne znaju ni pacijent ni lekar. Ove mere predostrožnosti pomažu da se izbegne bilo kakva prirodna sklonost učesnika ili lekara da pogrešno protumače rezultate.

Faza IV kliničkih ispitivanja nastupa nakon što je lek pokrenut i dostupan na tržištu. Ova faza uključuje studije iz stvarnog sveta i kontinuirano praćenje efikasnosti i neželjenih efekata odobrenih terapija.

7.3.2 Kriterijumi za uključivanje i isključivanje

Protokol za svako kliničko ispitivanje definiše njegovu tačnu svrhu i istraživači moraju biti sigurni da učesnici ispunjavaju jasne kriterijume. Ovaj kriterijum je neophodan tako da rezultati ispitivanja predstavljaju samo ono što se testira i da se ne mogu objasniti nekim varijacijama između učesnika. Kriterijumi za učešće u određenom ispitivanju poznati su kao kriterijumi za uključivanje. Oni obično obuhvataju starost, pol, da li je mijelom novodijagnostikovani ili relapsiran, koji je tretman već dat i da li postoje druga značajna medicinska stanja.

Pored kriterijuma za uključivanje, postoje specifični kriterijumi koje postavljaju istraživači koji će verovatno isključiti potencijalne učesnike u studiji s obzirom na bezbednost ili druge bojazni. Ovo je zbog toga da bi se željena populacija pacijenata obuhvatila studijom i da bi se to pravilno odrazilo na rezultate.

7.3.3 Pristanak na osnovu dobijenih informacija

Pre nego što postanete deo kliničkog ispitivanja, od vas se traži da potpišete obrazac kojim dajete pristanak na osnovu informacija koje ste dobili. To znači da ste upoznati, razumete i prihvatate ciljeve studije, ponuđeno lečenje i ispitivanje, kao i moguće koristi i/ili rizike. Dok mnogi pacijenti žele da isprobaju nove vidove lečenja, drugi su možda zabrinuti i pitaju se da li je bolji od onoga što već imaju ili da li će imati nova neželjena dejstva. Davanje pristanka znači da ste izvagali sve ove faktore i odlučili da nastavite.



7.4 Informacije o kliničkim ispitivanjima mijeloma

Sva klinička ispitivanja koja su trenutno u toku u Evropi navedena su u Evropskom registru kliničkih ispitivanja, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ili ona koja se sprovode u Evropi i svetu mogu se naći na www.clinicaltrials.gov.

Ako ste zainteresovani da učestvujete u ispitivanju, najbolja osoba koja će vam savetovati šta bi bilo prikladno za vas je vaš lekar ili specijalista za mijelom, jer pacijentima može biti teško da se snađu u ovim bazama podataka. Vaš lekar će takođe imati pristup ili će moći da pronađe detalje trenutnih ispitivanja dovoljno blizu da učestvujete, šta testiraju i da li su prikladni za vašu fazu mijeloma.



Zahvalnica

MPE želi da se zahvali na korišćenju informacija Udruženju Myeloma UK and Bloodwise (Istraživanja leukemije i limfoma).

Dodatak – izvor informacija i podrška

MPE je mreža evropskih organizacija pacijenata s mijelomom. Podržava nacionalne organizacije pacijenata da poboljšaju lečenje i pristup pacijentima u svojim zemljama, i pomaže u informisanju i podizanju svesti na evropskom nivou kroz svoje edukativne programe. Imajte na umu da ove informacije ne zamjenjuju informacije koje vam je dao lekar.

Saznajte više o vašoj lokalnoj grupi mijeloma na <https://www.mpeurope.org/our-members/>





UDRUŽENJE OBOLELIH OD
MULTIPLOG MIJELOMA
SRBIJE

Udruženje obolelih od multiplog mijeloma Srbije se zahvaljuje MPE na korišćenju ovog vodiča, a posebnu i iskrenu zahvalnost duguje prof. dr Jeleni Bili za stručnost i posvećenost koju je uložila u njegovu reviziju i pripremu.



www.mijelom.rs



multiplimijelom.srbija@gmail.com





© Myeloma Patients Europe (MPE)