

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Έκδοση του
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οκτώβριος 2016

2η Έκδοση



Πρόλογος

Το Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με ιδιαίτερη χαρά ανέλαβε την επιμέλεια του παρόντος φυλλαδίου και συνεχίζει με τη **2η έκδοσή του**.

Με τον τρόπο αυτό θεωρούμε ότι συμβάλουμε στην εκπλήρωση των σκοπών του Ιδρύματος, μεταξύ των οποίων είναι και η μέριμνα των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Ο Πρόεδρος του Ιδρύματος της Ε.Α.Ε.



Ιωάννης Φ. Κλωνιζάκης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ομάδα Μελέτης του Πολλαπλού Μυελώματος
Τμήμα Λεμφοϋπερπλαστικών Νόσων
της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Εισαγωγή

Το Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ) είναι κακοήθης νόσος που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση παθολογικών πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών. Κάθε χρόνο, στην Ελλάδα διαγιγνώσκονται περίπου 400 ασθενείς με ΠΜ, με διάμεση ηλικία διάγνωσης τα 70 έτη. Τα κυριότερα συμπτώματα που οδηγούν τον ασθενή με ΠΜ στον γιατρό είναι η αδυναμία-καταβολή, ως αποτέλεσμα του χαμηλού αιματοκρίτη, και ο επίμονος και έντονος πόνος στη μέση λόγω βλαβών στους σπονδύλους, κυρίως στην κατώτερη θωρακική και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Λόγω των συχνών εργαστηριακών ελέγχων στους οποίους υποβάλλεται ο γενικός πληθυσμός, σε μερικές περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται χωρίς να προηγηθούν συμπτώματα.

Διάγνωση

Η διάγνωση του ΠΜ γίνεται με την ανεύρεση των παθολογικών πλασματοκυττάρων με το μικροσκόπιο στο μυελό των οστών. Ο μυελός λαμβάνεται είτε με αναρρόφηση (μυελόγραμμα), είτε με λήψη ενός μικρού κομματιού του οστού (οστεομυελική βιοψία). Η ανεύρεση της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης με ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση¹ στο αίμα ή/και στα ούρα αποτελούν, μαζί με την παρουσία παθολογικών πλασματοκυττάρων στον μυελό, απαραίτητα στοιχεία για τη διάγνωση. Η ποσοτική μέτρηση της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης στο αίμα ή στα ούρα, ο έλεγχος των οστών με ακτινογραφίες και σε ειδικές περιπτώσεις με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και ο προσδιορισμός του ασβεστίου του αίματος αποτελούν απαραίτητες εξετάσεις κατά την αρχική εκτίμηση του

αρρώστου. Εκτός από τις πιο πάνω εξετάσεις απαραίτητος κρίνεται και ο έλεγχος για την αναζήτηση ειδικών χρωμοσωμικών βλαβών στα παθολογικά πλασματοκύτταρα, η ανεύρεση των οποίων έχει μεγάλη σημασία για την πρόγνωση της πορείας της νόσου. Αυτές μελετώνται σε δείγμα μυελού των οστών, που λαμβάνεται κατά τη διενέργεια του μυελογράμματος. Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς δεν το απαιτεί, οι εξετάσεις για τη διάγνωση του ΠΜ δεν προϋποθέτουν νοσηλεία στο Νοσοκομείο, αλλά μπορούν να πραγματοποιηθούν στο σύνολό τους σε εξωτερική βάση ή στο πλαίσιο βραχείας παραμονής στο Νοσοκομείο.

Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται με το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης ISS (International staging system) το οποίο βασίζεται σε δύο παραμέτρους τη β2-μικροσφαιρίνη και τη λευκωματίνη που

¹ **Ανοσοκαθήλωση:** τεχνική που πιστοποιεί με απόλυτο τρόπο την ύπαρξη μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης και που, επιπρόσθετα, έχει τη δυνατότητα να αποκαλύψει τον τύπο της ανοσοσφαιρίνης



είναι πρωτεΐνες του ορού. Με το σύστημα ISS ο ασθενής χωρίζεται σε 3 στάδια: I, II, III. Πρόσφατα το ISS έχει εμπλουτισθεί με την προσθήκη άλλων παραμέτρων σχηματίζοντας ένα νέο προγνωστικό σύστημα, το τροποποιημένο ISS (Revised ISS). Ιδιαίτερη σημασία για την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης του ασθενούς έχει το στάδιο της νόσου μαζί με άλλες παραμέτρους, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι: η προχωρημένη ηλικία, οι χρωμοσωμικές βλάβες και η νεφρική ανεπάρκεια. Οι παράγοντες αυτοί κατευθύνουν τον θεράποντα ιατρό στον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής

Θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος

Το ΠΜ είναι ένα νόσημα το οποίο συνήθως δεν εκριζώνεται, αλλά παραμένει εφ' όρου ζωής, όπως ακριβώς ο διαβήτης και η υπέρταση. Η αδυναμία εκρίζωσης του νοσήματος δε σημαίνει ωστόσο ότι δεν έχουν γίνει μεγάλες πρόοδοι όσον αφορά στη θεραπεία του, καθώς έχουν αναπτυχθεί νέα φάρμακα και συνδυασμοί φαρμάκων που έχουν αυξήσει σημαντικά τη διάρκεια ζωής των ασθενών, αλλά και τη διάρκεια κατά την οποία ο ασθενής δε λαμβάνει θεραπεία και δεν αντιμετωπίζει προβλήματα από το νόσημα.

Η απόφαση για θεραπεία είναι μια σύνθετη διαδικασία, που εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως:

- Η ηλικία, η κατάσταση ικανότητας και τα συνυπάρχοντα νοσήματα
- Το στάδιο του νοσήματος καθώς και άλλοι προγνωστικοί δείκτες όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η παρουσία δυσμενών χρωμοσωμικών βλαβών
- Η συμπτωματολογία του ασθενούς και ιδιαίτερα τα συμπτώματα που

προέρχονται κυρίως από πίεση νεύρων στη σπονδυλική στήλη

Οι στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν:

1. Άμεση ανακούφιση από τον πόνο καθώς και από τυχόν άλλα συμπτώματα του νοσήματος.
2. Επανάκτηση ή διατήρηση της φυσιολογικής δραστηριότητας του ασθενούς, καθώς και η κατά το δυνατόν αποκατάσταση της ποιότητας ζωής του.
3. Αύξηση του διαστήματος χωρίς προβλήματα από το νόσημα.
4. Αύξηση της διάρκειας της επιβίωσης

Αντιμυελωματικά και χημειοθεραπευτικά φάρμακα:

Τα τελευταία 15 χρόνια έχει παρατηρηθεί μεγάλη πρόοδος τόσο στην αρχική θεραπεία του ΠΜ όσο και στη θεραπεία κατά την επανεμφάνισή του (υποτροπή) με τη χρήση των λεγόμενων νέων αντιμυελωματικών φαρμάκων, δηλαδή των ανοσοτροποποιητικών (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη),



των αναστολέων του πρωτεασώματος (βορτεζομίδη, καρφιλζομίδη, ιξαζομίδη), καθώς και άλλων νεότερων φαρμάκων, όπως των μονοκλωνικών αντισωμάτων (daratumumab, elotuzumab) και των αναστολέων της απακετυλάσης των ιστονών (panobinostat). Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται είτε από το στόμα (ανοσοτροποποιητικά, panobinostat, ιξαζομίδη) είτε υποδόρια (βορτεζομίδη) ή ενδοφλέβια (αναστολείς πρωτεασώματος, και μονοκλωνικά αντισώματα). Κατά τεκμήριο συνδυάζονται με σκευάσματα κορτιζόνης, αλλά και με χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η μελφαλάνη και οι ανθρακυκλίνες. Τα αντιμυελωματικά φάρμακα μπορούν επίσης να συνδυασθούν μεταξύ τους, αποφεύγοντας έτσι τη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

Αρχική θεραπεία: Για την αρχική θεραπεία ή όπως λέγεται θεραπεία 1^{ης} γραμμής είναι εγκεκριμένη η θαλιδομίδη, η λεναλιδομίδη και η βορτεζομίδη σε συνδυασμούς με κορτιζόνη ή/και χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Οι συνδυασμοί των φαρμάκων αυτών προσφέρουν υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων και έχουν βελτιώσει σημαντικά τόσο τον χρόνο χωρίς συμπτώματα από τη νόσο όσο και τη συνολική επιβίωση.

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: Είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας που ακολουθείται από έγχυση αρχέγονων αιμοποιητιών αιμοποιητικών κυττάρων, δηλαδή των μητρικών κυττάρων που έχουν τη δυνατότητα παραγωγής όλων των κυττάρων του αίματος. Οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας χορηγούνται, για να καταστρέψουν κατά το δυνατόν περισσότερα παθολογικά κύτταρα, ενώ η ταυτόχρονη βαριά βλάβη του φυσιολογικού μυελού αποκαθίσταται με τη έγχυση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή (αυτόλογη μεταμόσχευση) ή από άλλο δότη, συνήθως συμβατό αδελφό (αλλογενής

μεταμόσχευση). Μολονότι η αλλογενής μεταμόσχευση μπορεί να ελέγξει καλύτερα το νόσημα, η συγκεκριμένη θεραπεία ακολουθείται συχνά από σημαντικές επιπλοκές και για τον λόγο αυτό εφαρμόζεται μόνον σε ειδικές περιπτώσεις και σε ασθενείς σχετικά μικρής ηλικίας. Η αυτόλογη μεταμόσχευση προτείνεται σε νεότερους σε ηλικία ασθενείς (<65-70 έτη) οι οποίοι βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση και δεν πάσχουν από σοβαρά νοσήματα (σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, βαριά πνευμονοπάθεια κ.α.). Σύμφωνα με τις διεθνείς μελέτες, η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι καλύτερα να πραγματοποιείται μετά την αρχική θεραπεία, αφού έχει επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος της νόσου. Εναλλακτικά, μπορεί να συλλεχθούν αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, να φυλαχθούν σε ειδικούς καταψύκτες και να χρησιμοποιηθούν αργότερα, σε υποτροπή της νόσου.

Ακτινοβολία: Πρόκειται για χρήση ακτίνων Χ υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των παθολογικών κυττάρων. Συνήθως χρησιμοποιείται βοηθητικά της φαρμακευτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση ογκόμορφων σχηματισμών που

αποτελούνται από πλασματοκύτταρα (πλασματοκυττώματα), καθώς και την αντιμετώπιση νευρολογικών διαταραχών από πίεση νεύρων, των ριζών τους ή του νωτιαίου μυελού. Σε σοβαρές περιπτώσεις όπου η πίεση του νωτιαίου μυελού προκαλεί συμπτώματα αρχόμενης παράλυσης η ακτινοβολία δεν είναι αρκετή και απαιτείται άμεση νευροχειρουργική επέμβαση για αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού.

Θεραπείες συντήρησης: Μερικές φορές μετά το τέλος της θεραπείας πρώτης γραμμής και για τη διατήρηση του καλού θεραπευτικού αποτελέσματος προτείνεται η χορήγηση κάποιων φαρμάκων, που συνήθως δεν υπάγονται στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Τα δεδομένα για τη χρήση θεραπείας συντήρησης στο ΠΜ δεν είναι σαφή γι' αυτό η απόφαση για τέτοια θεραπεία λαμβάνεται κατόπιν συζήτησης με τον θεράποντα ιατρό, ο οποίος οφείλει να ενημερώσει τον ασθενή για τα θετικά και τα αρνητικά της θεραπείας.

Υποστηρικτική αγωγή: Διάφορες θεραπείες χρησιμοποιούνται για την



αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των επιπλοκών του νοσήματος. Η υποστηρικτική αγωγή περιλαμβάνει τη χρήση διφωσφονικών (χημικές ουσίες για την ενδυνάμωση των οστών και την αποφυγή καταγμάτων), τη χορήγηση ερυθροποιητίνης και αυξητικού παράγοντα για την άνοδο του αιματοκρίτη και των λευκών αιμοσφαιρίων αντίστοιχα, τη χρήση αντιβιοτικών και παυσίπονων κ.α. Η χορήγηση διφωσφονικών γίνεται για μακρό διάστημα και μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή επιπλοκή στη γνάθο (σιαγόνα) που ονομάζεται οστεονέκρωση. Για την πρόληψη της επιπλοκής αυτής είναι απαραίτητη η πολύ καλή υγιεινή των δοντιών και οι απαραίτητες οδοντικές εργασίες (πχ σφραγίσματα, εξαγωγές) πριν από την έναρξη του φαρμάκου, καθώς και η ενημέρωση του θεράποντος ιατρού κάθε φορά που συμβαίνουν βλάβες στα δόντια.

Θεραπεία υποτροπής: Το ΠΜ κατά κανόνα ανταποκρίνεται καλά στην αρχική θεραπεία. Ωστόσο, παρά την αρχική ανταπόκριση, αργότερα η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει (δηλ. να ξαναεμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα ή/και να επιδεινωθούν οι εργαστηριακοί δείκτες). Άρρωστοι που υποτροπιάζουν αμέσως μετά την αρχική θεραπεία ή που δεν ανταποκρίνονται καθόλου σε αυτήν θεωρείται ότι έχουν ανθεκτική νόσο. Υπάρχουν πολλές και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία τόσο της υποτροπής όσο και της ανθεκτικής νόσου οι οποίες κατορθώνουν να οδηγήσουν την ασθένεια και πάλι σε έλεγχο. Νεότερης γενιάς αντιμυελωματικά φάρμακα, όπως το ανοσοτροποποιητικό πομαλιδομίδη, ο αναστολέας του πρωτεασώματος καρφιλζομίδη, αλλά και το μονοκλωνικό αντίσωμα daratumumab έχουν δείξει μεγάλη αποτελεσματικότητα και έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία υποτροπής ή ανθεκτικού ΠΜ. Τέλος, θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η άμεση χορήγηση θεραπείας δεν είναι πάντα επιβεβλημένη στην υποτροπή, γιατί σε ορισμένες περιπτώσεις ο άρρωστος δεν έχει συμπτώματα, μολονότι ο εργαστηριακός έλεγχος δείχνει ότι η ασθένεια επανεμφανίζεται (βιοχημική υποτροπή).

Ερωτήσεις για τον γιατρό σας

1. Σε περίπτωση που η διάγνωση έχει γίνει στο πλαίσιο τυχαίου ελέγχου, πρέπει να αρχίσει η θεραπεία άμεσα ή όταν θα εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα;
2. Τι θα συμβεί αν δε λάβω θεραπεία; Ποια είναι η ενδεχόμενη θεραπεία για μένα; Πώς χορηγείται; Για πόσο καιρό θα λαμβάνω θεραπεία; Ποιο είναι το αναμενόμενο αποτέλεσμα;
3. Πόσο συχνά πρέπει να έρχομαι στο νοσοκομείο; Η εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι απαραίτητη;
4. Ποιες είναι οι πιθανές παρενέργειες της θεραπείας; Τι πρέπει να κάνω αν εμφανιστούν; Πώς η θεραπεία θα επηρεάσει τη ζωή μου;
5. Τι πρέπει να προσέχω ή να αποφεύγω στην καθημερινότητα μου;
6. Ποιες είναι οι εναλλακτικές θεραπείες στη θεραπεία που μου προτείνετε; Υπάρχουν κλινικές μελέτες που μπορώ να συμμετέχω; Πόσος χρόνος θα περάσει μέχρι να νιώσω καλύτερα;



Σημειώσεις

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Σημειώσεις

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οκτώβριος 2016

Έκδοση Ιδρύματος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας



Τσιμισκή 21 • 546 24 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 268515 • Fax: 2310 268554
E-mail: info@idelhema.gr
www.idelhema.gr