

## REZUMAT

### Definiție

Mielomul multiplu este o boală neoplazică caracterizată prin proliferarea necontrolată în măduva osoasă a unei clone de plasmocite derivată din limfocitele B și producerea în exces de imunoglobulină monoclonală intactă sau de proteină Bence-Jones (lanțuri ușoare libere monoclonale kappa sau lambda)<sup>[1]</sup>. Majoritatea studiilor consideră că măduva osoasă este un mediu propice pentru dezvoltarea celulelor tumorale, jucând un rol important în patogenizarea bolii. Cunoașterea patogenizei bolii a permis extinderea tratamentului la utilizarea de medicamente de tipul thalidomidei, bortezomibului și lenalidomidei care acționează atât asupra celulelor maligne, cât și asupra măduvei osoase. Principalele beneficii au fost evidențiate în cazul recăderilor și a bolii refractare, îmbunătățind rata de răspuns, durata răspunsului, și supraviețuirea cumulată și liberă de boală<sup>[1]</sup>.

### Epidemiologie

În SUA mielomul multiplu reprezintă cea de-a doua patologie sangvină malignă după limfomul Hodgkin, 1% din totalul bolilor neoplazice și 13% din totalul hemopatiilor maligne. Media de vârstă a pacienților este de aproximativ 62 de ani bărbații și 61 de ani femeile (minim 20, maxim 92), doar 2% din pacienți fiind mai tineri de 40 de ani. Incidența este de aproximativ 20.000 de cazuri noi anual, incidența ajustată vârstei și sexului este de 7:1 la 100.000 de bărbați și 4:6 la 100.000 de femei. Incidența globală variază de la 1 la 100.000 de oameni în China, la 4 la 100.000 în majoritatea țărilor dezvoltate. Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei, și de două ori mai frecventă la populația neagră decât la cea albă.<sup>[1,2]</sup> Nu se cunoaște cauza distribuției inegale la rase și sexe. Media de supraviețuire după tratamentul convențional este de 3-4 ani; doze crescute de tratament urmate de transplant autolog de celule stem pot crește media desupraviețuire la 5-7 ani<sup>[3]</sup>. Noile medicamente administrate singure sau în combinație cu tratamentul convențional, cresc durata de supraviețuire.<sup>[4,5]</sup>

### Patogeneza

Mielomul multiplu se caracterizează printr-un exces de celule plasmatică în măduva osoasă, proteine monoclonale, leziuni osoase osteolitice, afectare renală și imunodeficiență. Un model în mai mulți pași sugerează că gammapatiile monoclonale fără semnificație clinică ar putea evolua spre mielom multiplu cu manifestări intra și extramedulare sau spre leucemie cu celule plasmatică<sup>[6,7]</sup>.

Câteva studii au evidențiat diferențele existente între gamapatiile monoclonale și mielomul multiplu,<sup>[8,9]</sup> măduva osoasă jucând un rol important în dezvoltarea, menținerea și evoluția mielomului multiplu. Interacțiunea directă între celulele mielomului multiplu și celulele stromale ale măduvei osoase, sau între proteinele matricei extracelulare ale celulelor mielomului multiplu este mediată prin intermediul receptorilor celulari de suprafață – ex. integrine, caderine, selectine, și familia de imunoglobuline a moleculelor de adeziune celulară. Ambele tipuri de interacțiuni influențează în mod direct dezvoltarea, supraviețuirea, migrarea și

rezistența la tratament a mielomului multiplu, și modularea funcțiilor celulelor stromale ale măduvei osoase. (ex. prin creșterea secreției de citokine).

### Genetica

Studiile de citogenetică și hibridizare fluorescentă in-situ au evidențiat o serie de anomalii ale genelor din celulele mielomului multiplu, atât în modelul nonhiperdiploid cât și în cel hiperdiploid. Anomaliile non-hiperdiploide sunt asociate cu reducerea duratei de viață datorită riscului crescut de translocatie a *IGHR* (t[4;14] sau t[14;16]), cu pierderea parțială (q14) sau totală a cromozomului 13, și pierderea parțială a cromozomului 17(p13). Prin comparație, anomaliile hiperdiploide produse prin trisomii multiple, și rareori monosomii sau deleții ale cromozomului 13 și translocatii ale *IGHR* (t[11;14]) sunt asociate cu îmbunătățirea supraviețuirii.<sup>[26]</sup> Primele translocatii cromozomiale reciproce se produc la nivelul *IGHR* al cromozomului 14 (q32.33), care este în mod obișnuit juxtapus cu *CCND1* (t[11;14](q13;q32.33)), *CCND3* (t[6;14](p21;q32.33)), *MAF* (t[14;16](q32.33;23)), *FGFR3* și *WHS C1* (t[4;14](p16.3;q32.33)), și *MAFB* t[14;20](q32.33;q11.1)).<sup>[6,27,28]</sup>

Cel de-al doilea tip mai tardiv de translocatii și mutații genice implicate în progresia bolii sunt anomaliile cariotipice complexe ale *MYC*; <sup>[7,29,30]</sup> activarea mutațiilor *NRAS*, *KRAS*, and *FGFR3*; inactivarea mutațiilor sau deleția *TP53*, *RB1*, și *PTEN*; și inactivarea inhibitorului kinazei cyclin-dependente: *CDKN2A* și *CDKN2C*.<sup>31,32</sup> O serie de studii suțin rolul cheie al căii *NFKB* activate în patogeneza mielomului multiplu.<sup>[33,34,35,36,37]</sup>

### Diagnostic

Adesea mielomul multiplu este diagnosticat întâmplător prin screening-ul sangvin de rutină sau prin diagnosticarea unor fracturi patologice.

Mielomul multiplu este diagnosticat prin:

- Prezența de paraproteine în sânge sau urină, detectate prin electroforeză și imunofixare;
- Prezența infiltratului de celule plasmatiche maligne în măduva osoasă evidențiate prin aspirat de măduvă osoasă
- Leziuni osoase evidențiate prin RMN

International Myeloma Working Group a stabilit criterii de diferențiere între mielomul multiplu asimptomatic care nu necesită tratament imediat, și boala activă în care tratamentul este esențial. <sup>[39]</sup> Principalii indicatori de tratament sunt semnele care indică afectarea de organ incluzând hipercalcemia, insuficiența renală, anemia și leziunile osoase. <sup>[39]</sup>

Până în 2005 clasificarea pe stadii de boală se făcea conform sistemului Durie–Salmon.<sup>[40]</sup> Între 1981 și 2002 date provenind de la 10750 de pacienți cu mielom multiplu din Europa, SUA, Canada și Asia au fost utilizate pentru a crea un nou sistem internațional de stadializare (tabel I).<sup>[41]</sup> Acest sistem furnizează un prognostic îmbunătățit bazat pe nivelul seric al  $\beta$ 2-microglobulinei și albuminei, fiind validat în câteva trialuri clinice și continuu evaluat pentru a stabili valoarea prognostică împreună cu alți factori biologici asociați.

**Tabel 1.** Sistemul Internațional de Stadializare

	Concentration of components in serum	Median survival (months)
Stage I	$\beta 2$ -microglobulin $\leq 3.5$ mg/L and albumin $\geq 3.5$ g/dL	62
Stage II	$\beta 2$ -microglobulin $< 3.5$ mg/L and albumin $< 3.5$ g/dL, or $\beta 2$ -microglobulin 3.5-5.5 mg/L	44
Stage III	$\beta 2$ -microglobulin $> 5.5$ mg/L	29

Table 1: International Staging System

## Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu trei categorii majore de afecțiuni: boli care evoluează cu gamapatie monoclonală, boli asociate cu plasmocitoză și boli care sunt însoțite de leziuni osteolitice.<sup>[23]</sup>

### A. Boli care evoluează cu gamapatie monoclonală:

1. Gamapatia monoclonală esențială asimptomatică, pentru care pledează:
  - Lipsa simptomelor
  - Nivelul proteinei M  $< 3g\%$ , constant în timp
  - Plasmocitoză medulară sub 10%
  - Lipsa leziunilor osteolitice
  - Imunoglobuline policlonale în concentrații normale
2. Gamapatia monoclonală esențială simptomatică, în cazul prezenței de autoanticorpi:
  - Boala von Willebrand câștigată
  - Anticorpi antieritrocitari
  - Anticorpi antitrombină
  - Anticorpi antiinsulinici
  - Anticorpi antireceptori acetilcolinergici
3. Gamapatii secundare
  - ◀ Boli diverse care se pot asocia cu gamapatii monoclonale:
    - Colagenoze
    - Boli cutanate: pyoderma gangrenosum, mucinoza papulară, psoriazis
    - Boli endocrine: hiperparatiroidism
    - Boala Gaucher
    - Boli hepatice: hepatita cronică, ciroza
    - Boli infecțioase: TBC, SIDA, endocardita bacteriană, infecțiile cu CMV și Corynebacterium
    - Neuropatii
    - Boli renale
  - ◀ Neoplazii non-B:
    - Cancere solide
    - Boli mieloproliferative acute sau cronice
    - LLC cu celule T
    - Sindromul Sezary
  - ◀ Imunoglobuline miniclonale, oligoclonale sau monoclonale tranzitorii
  - ◀ Neoplazii B

- LLC
- LNH

**B. Boli asociate cu plasmocitoză:**

- ◀TBC
- ◀Sifilis
- ◀Cancere metastatice
- ◀Boli de colagen
- ◀Reacții la medicamente

**C. Boli asociate cu leziuni osteolitice:**

- ◀Metastazele osoase (leziunile osteolitice sunt înconjurate de o reacție osteoblastică)
- ◀Hiperparatiroidism

**Stadializarea**

În prezent se utilizează două sisteme de stadializare, sistemul de stadializare Salmon – Durie și sistemul de stadializare al **International Myeloma Working Group (IMI)**.<sup>[24]</sup>

**Tabel 2.** Sistemul de stadializare Salmon – Durie

Stadiul	Sistemul de stadializare Salmon-Durie
I	<p>Toate din următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina &gt; 10g/dL</li> <li>Calciu seric &lt; 12mg/dL</li> <li>Radiografii: fără distrucție osoasă (scala 0) sau plasmocitom solitar</li> <li>Producție scăzută de paraproteine: <ol style="list-style-type: none"> <li>IgG serică &lt; 5g/dL</li> <li>IgA serică &lt; 3g/dL</li> <li>lanțuri ușoare în urină &lt; 4g/24 ore</li> </ol> </li> </ol>
II	Parametrii radiologici și de laborator intermediari între stadiul I și III
III	<p>Cel puțin unul din următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina &lt; 8.5g/dL</li> <li>Calciu seric &gt; 12mg/dL</li> <li>Radiografii: leziuni osteolitice avansate (scala 3)</li> <li>Producție înaltă de paraproteine: <ol style="list-style-type: none"> <li>IgG serică &gt; 7g/dL</li> <li>IgA serică &gt; 5g/dL</li> <li>lanțuri ușoare în urină &gt; 12g/24 ore</li> </ol> </li> </ol>
	<p>Subclasificări:</p> <p>A. Creatinina serică &lt; 2mg/dL</p>

	B.Creatinina serică $\geq 2\text{mg/dL}$
--	--

### Sistemul de stadializare al International Myeloma Working Group (IMI):

Stadiul I:  $\beta_2\text{M} < 3,5 \text{ mg/L}$ ; Alb  $\geq 3,5 \text{ g/dL}$

Stadiul II :  $\beta_2\text{M} < 3.5 \text{ mg/L}$ , Alb  $< 3.5 \text{ g/dL}$   
sau  $\beta_2\text{M} = 3.5 - 5.5 \text{ mg/L}$

Stadiul III:  $\beta_2\text{M} > 5,5 \text{ mg/l}$

### Factorii de prognostic în mielomul multiplu

MM este o boală heterogenă, cu supraviețuire de la 1 an la mai mult de 10 ani. Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții cu MM este de 3 ani. La 5 ani rata de supraviețuire relativă este de aproximativ 35%. Supraviețuirea este mai mare la persoanele mai tinere și mai mică la vârstnici. [25]

Prezența maselor tumorale și rata de proliferare sunt doi indicatori cheie pentru prognosticul bolii la pacienții cu MM. Au fost realizate o serie de studii în vederea stabilirii unui prognostic. O schemă de prognostic utilizează proteina C reactivă (CRP) și beta-2 microglobulina în vederea stabilirii ratei de supraviețuire [26]:

- dacă nivelele serice ale ambelor proteine sunt mai mici de  $6 \text{ mg/l}$ , supraviețuirea mediană este de 54 luni.
- dacă nivelul uneia este mai mică de  $6 \text{ mg/l}$ , valoarea mediană a supraviețuirii este de 27 luni.
- dacă valorile ambelor proteine sunt mai mari de  $6 \text{ mg/l}$ , supraviețuirea mediană este de 6 luni.

Alți factori de prognostic ale aceleiași scheme sunt:

- masa tumorală
- hipercalcemia
- proteinemia Bence Jones
- insuficiența renală (de exemplu, boală stadiul B sau nivelul creatininei  $> 2 \text{ mg / dl}$  la diagnostic)

### Tratamentul

Etapele de tratament pot fi împărțite în inducție, consolidare și/sau menținere și tratamentul recăderii. Alegerea terapiei inițiale a fost dictată de vârsta pacientului și starea generală de sănătate, mai ales de nivelul funcției renale. De asemenea a fost avută în vedere posibilitatea unui viitor transplant autolog încă de la diagnosticare, pentru a evita utilizarea medicamentelor dăunătoare celulelor stem [29].

**Tabel 3.** Opțiuni terapeutice în Mielomul Multiplu

Inducție	Consolidare/menținere	Boală refractară/recidivată
Agente alchilanți simplii: Melfalan sau Ciclofosamidă ± Prednison	Terapie cu doză înaltă cu suport de celule stem (autogrefă)	Refractară primar la agenți alchilanți :VAD sau regimuri tip VAD

Chimioterapia combinată: de ex. VMCP (Vincristin, Melfalan, Ciclofosamidă, Prednison)	TMO allogenice la pacienți selectați  Mini-alogrefă în studii	Refractară primară la VAD: Melfalan în doză intermediară sau mare cu suport de celule stem  Talidomidă± Dexametazonă
Regimuri de tip VAD: VAD, VAMP, Z-Dex	Menținere cu Interferon	Boala recidivată: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orice regim utilizat pentru inducție</li> <li>• Talidomidă±Melfalan</li> <li>• Bortezomib</li> <li>• Lenalidomidă</li> <li>• Numai steroizi</li> </ul>
Bortezomib singur sau în asociere cu chimioterapia	Menținere cu Talidomidă  Strategii de vaccinare în studii	Noi strategii în studii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analogi de Talidomidă și alți agenți imunomodulatori</li> <li>• Inhibitori proteozomali</li> <li>• Inhibitori ai angiogenezei</li> <li>• Anticorpi monoclonali</li> <li>Inhibitori ai proteinkinazei</li> </ul>

Odată diagnosticul stabilit, pacientul este urmărit în mod regulat pentru determinarea statusului bolii și a răspunsului la tratament. Baza monitorizării este reprezentată de modificări ale nivelurilor de paraproteină în ser și urină, hemoleucograma, funcția renală, calciul seric. În mielomul cu lanțuri ușoare aspiratele de măduvă osoasă au fost importante, și în câteva cazuri sFLC. Imagistica radiologică este utilă mai ales în stabilirea progresiei bolii, deoarece recalcificarea leziunilor litice este foarte rară, chiar și la pacienții cu remisie îndelungată. RMN-ul poate arăta îmbunătățiri, dar evaluarea lui necesită o experiență considerabilă.

Lucrarea își propune evaluarea influenței factorilor de prognostic în mielomul multiplu, răspunsul la terapie, precum și o viziune globală asupra stării generale de sănătate a pacientului și a duratei medii de supraviețuire. Au fost luați în studiu pacienți diagnosticați per primam cu mielom multiplu și au fost analizați parametrii demografici, hematologici, biochimici și imunologici care să permit stabilirea unor corelații între valorile acestora și răspunsul la tipul de tratament efectuat. De asemenea s-au stabilit corelații între valorile acestor parametri și durata de supraviețuire precum și între răspunsul la tratament și durata de supraviețuire.

### Obiectivele științifice și metodologia cercetării

Obiectivele lucrării sunt:



- Analiza factorilor de prognostic relevanți pentru mielomul multiplu la pacienții noștri și corelarea acestora cu rezultatele terapeutice.
- Analiza duratei de supraviețuire globală, a supraviețuirii libere de boală, a recăderilor precum și rata de răspuns la tratament a pacienților implicați în studiu.

Având în vedere că analiza profilului clinico-biologic la debut în mielomul multiplu este importantă pentru precizarea unui diagnostic precoce și, în consecință, a unei terapii adecvate, în această lucrare îmi propun evaluarea mai multor parametri a pacienților cu mielom multiplu din evidența Clinicii de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara.

Astfel am desfășurat un studiu retrospectiv pentru pacienții aflați în evidența clinicii și un studiu prospectiv pentru pacienții nou diagnosticați din momentul începerii studiului. Datele obținute din foile de observație și consultarea pacienților au fost introduse într-o bază de date și prelucrate cu programul de prelucrare statistică SPSS 17.0.

Studiul s-a desfășurat pe un lot de 77 de pacienți internați pe secția de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara în perioada 01 ianuarie 2011- 31 decembrie 2015. Studiul este unul retrospectiv în perioada 2011-2012 fiind analizate foile de observație ale pacienților internați în acea perioadă pentru prima dată în clinică, fiind diagnosticați cu mielom multiplu per primam, pentru ca din 2012 studiul să devină prospectiv fiind incluși în studiu pacienții care s-au prezentat pentru un prim diagnostic în clinica noastră.

Au fost analizați parametrii antropometrici, hematologici și imunologici care au permis stabilirea diagnosticului, stadializarea bolii și inițierea terapiei corespunzătoare.

Protocolul de tratament utilizat în clinica noastră constă în terapie de prima linie pretransplant care debutează cu administrarea de VAD până la obținerea aprobării pentru Velcade astfel:

- Vincristin 0,4 mg/zi zilele 1-4,
- Doxorubicin – 9 mg/m<sup>2</sup> zilele 1-4, sau Caelyx 40mg/m<sup>2</sup> ziua 1
- Dexametazona 40mg/zi zilele 1-4, 9-12, 17-20 în ciclurile impare și 1-4, 9-12 în ciclurile pare

Cura se repetă la 21 de zile.

În condițiile aprobării Velcade, terapia VAD se întrerupe, tratamentul pacientului continuând cu Velcade- Dexametazonă 4-6-8 cure astfel:

- Velcade (bortezomib) 1,3mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,4, 8, 11
- Dexametazonă 40mg/zi zilele 1-4, 8-11 sau administrarea Dexametazonei doar în zilele cu Velcade (1,4,8,11) câte 16 mg.

Cura se repetă la 28 de zile.

După întreruperea VAD tratamentul poate continua și cu varianta Velcade-Dexametazonă – Caelyx astfel:

- Velcade (bortezomib) 1,3mg/m<sup>2</sup>, zilele 1,4, 8, 11
- Dexametazona 40mg/zi zilele 1-4, 8-11
- Caelyx 30mg/m<sup>2</sup> IV ziua 4

Cura se repetă la 21 de zile.

Datele obținute au fost colectate într-o bază de date Microsoft Excel și prelucrate statistic cu SPSS 17.0

Parametrii colectați au fost analizați din punct de vedere descriptive iar răspunsul la tratament și durata de supraviețuire a pacienților incluși în studiu au fost interpretate în funcție de parametrii antropometrici, hematologici, biochimici și imunologici, de stadiul bolii și tipul tratamentului efectuat.

## Concluzii

- Studiul a fost realizat pe 77 de pacienți într-un interval de 4 ani care s-au prezentat pentru un prim diagnostic în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal Timișoara, unde în urma stabilirii diagnosticului de mielom multiplu s-a început chimioterapia conform protocolului de tratament.
- Vârsta medie a pacienților a fost de 60,45 ani  $\pm$  11,18 cu un minim de 34 de ani și un maxim de 84 de ani. Sexul preponderent este cel feminin (54,5%).
- În ceea ce privește stadializarea bolii, majoritatea pacienților au fost diagnosticați în stadiile II și III de boală (65%), doar 35% au fost diagnosticați în stadiul I.
- Anemia prezentă la internarea pacienților se întâlnește la aproximativ 50% și influențează negativ răspunsul la tratament.
- Aproximativ 56% din pacienți au valori ale leucocitelor sub 10.000, restul de 44% depășind această valoare.
- Majoritatea pacienților (72,7%) prezintă valori ale trombocitelor cuprinse între 150.000 – 410.000, dar semnificativ este și procentul de pacienți cu trombocitopenie (aproximativ 25%).
- Majoritatea pacienților au un VSH de peste 60mm după o oră (53) și doar 13 dintre cei 77 de pacienți prezentând valori normale ale VSH-ului.
- În ceea ce privește LDH-ul, majoritatea pacienților prezintă valori normale ale acestuia, 18 pacienți având valori crescute de peste 190 asociate cu scăderea duratei de supraviețuire.
- În schimb în cazul fibrinogenului se înregistrează valori crescute la 50 de pacienți, doar 27 prezentând valori normale ale acestuia.
- Proteina C-reativă este crescută doar la 19,5% din pacienți.
- Fosfataza alcalină serică prezintă valori normale la 57,14% din pacienți, restul de 42,86% având valori care depășesc 105U/l.
- La examinarea frotiului periferic 55 de pacienți (71,4%) prezintă Fișic și doar 28,6% plasmocite.
- Hipercalcemia constituie alături de alți parametri un factor de prognostic negativ, aceasta fiind prezentă la 51,9% din pacienți.
- Majoritatea pacienților cu mielom multiplu prezintă valori normale ale potasemiei (66,2%).
- 45,5% din pacienți prezintă valori crescute ale ureei, fapt corelat cu prezența unor valori crescute ale creatininei la aproximativ 30% din pacienți.
- 50% din pacienți prezintă valori ale albuminei mai mici de 5 mg/dl și dintre aceștia 10% mai mici de 3,5g/dl, pacienți a căror evoluție este nefavorabilă.
- Valorile crescute și scăzute ale proteinelor totale se întâlnesc la aproximativ 50% din pacienți, evoluția acestora fiind și ea una nefavorabilă.



- Imunoelectroforeza proteinelor ne arată prezența de lanțuri Lambda la 32,5% din pacienți și de lanțuri Kappa la 67,5% din pacienți.
- La interpretarea aspiratului medular se observă prezența plasmocitelor la 37,7% din pacienți și a plasmoblaștilor la 62,3% din pacienți.
- Aproximativ 37,7% din pacienți prezintă valori scăzute ale Beta 2 microglobulinei, majoritatea pacienților aproximativ 60% prezentând valori de peste 3,5mg/dl
- În ceea ce privesc imunoglobulinele, Ig G este prezent la 70,1% din pacienți, în timp ce IgA și Ig M la un număr mult mai redus.
- Majoritatea pacienților prezintă recăderi (57,14%) o mică parte intrând în remisiune completă (11,69%). 19,48% prezintă remisiune parțială, și 11,69% boală refractară.
- Complicațiile, fie prezente din momentul diagnosticului, fie apărute pe parcurs datorită bolii sau chimioterapiei se întâlnesc la 66,23% din pacienți.
- Cele mai frecvente complicații întâlnite la pacienții diagnosticați cu MM sunt durerile osoase, urmate de anemie, IRC și hipercalcemie.
- În ciuda complicațiilor care pot surveni secundar polichimioterapiei cu Velcade și Dexametazona, această terapie îmbunătățește semnificativ atât supraviețuirea pacienților cât și calitatea vieții acestora.
- Deși se pare că există o listă lungă de factori de prognostic utili pentru MM, este clar că nici un factor singur nu poate estima corect supraviețuirea acestor pacienți.
- Este important să ai mai mulți factori care pot fi ușor efectuați la diagnostic. Aceștia ar trebui să includă măsurarea beta2M și CRP, numărul plasmocitelor monoclonale circulante și indexul de marcaj al MO.
- Monitorizarea acestora, a altor factori disponibili a fi determinați din analizele de laborator de rutină precum și examinarea radiografiilor ar permite estimarea răspunsului la tratament precum și a duratei de supraviețuire.
- Stabilirea factorilor de prognostic negativ ce influențează evoluția și răspunsul la tratament în mielomul multiplu permite stabilirea unei terapii personalizate pentru fiecare pacient, combinarea mai multor factori de prognostic independenți oferindu-ne mai multe informații de utilitate clinică și terapeutică.

