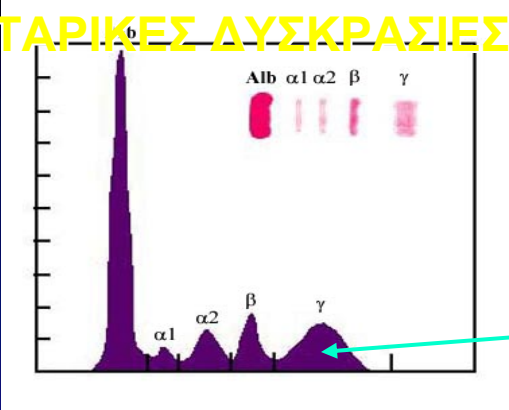


ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ

ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/

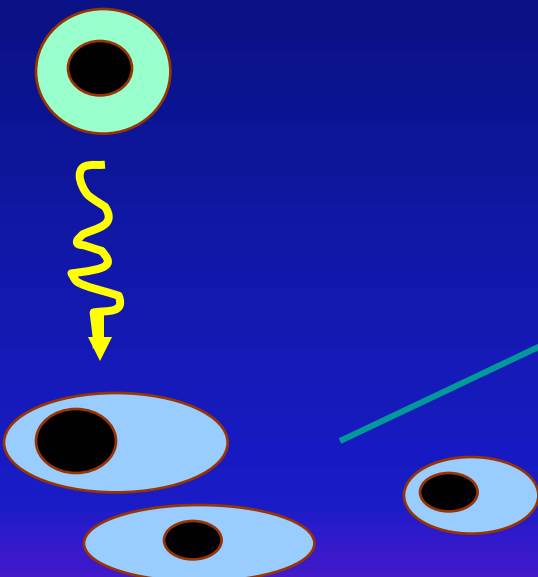
ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

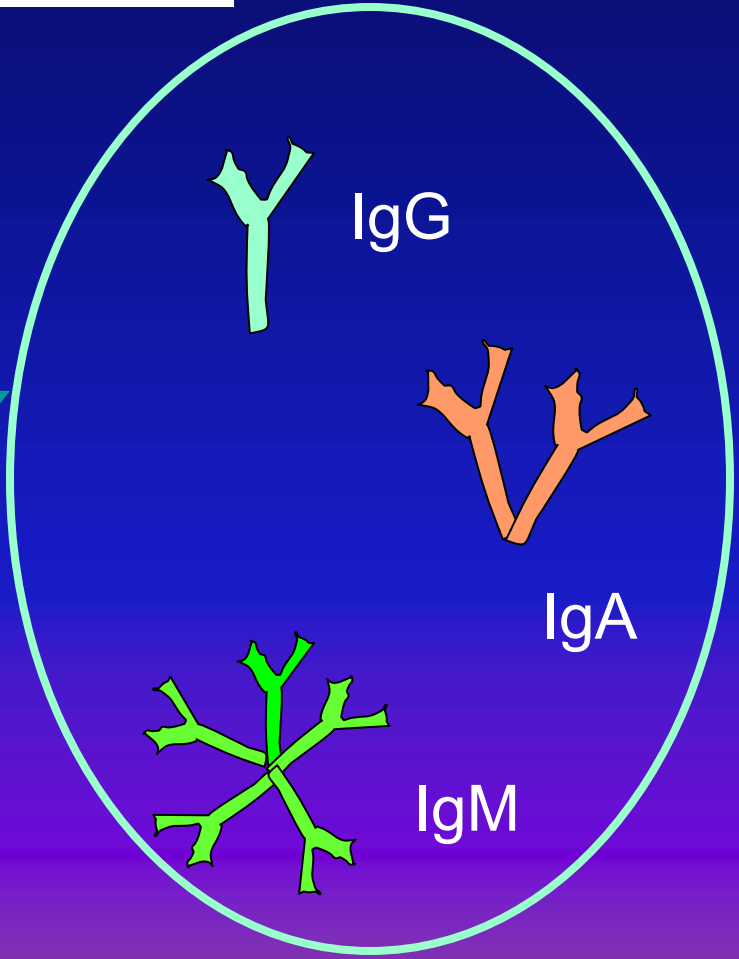


Αντισώματα

B-λεμφοκύτταρο



Πλασματοκύτταρο



ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

➤ Τα πλασματοκύτταρα εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες = αντισώματα

✓ IgG

✓ IgA

✓ IgM

✓ IgE

✓ IgD

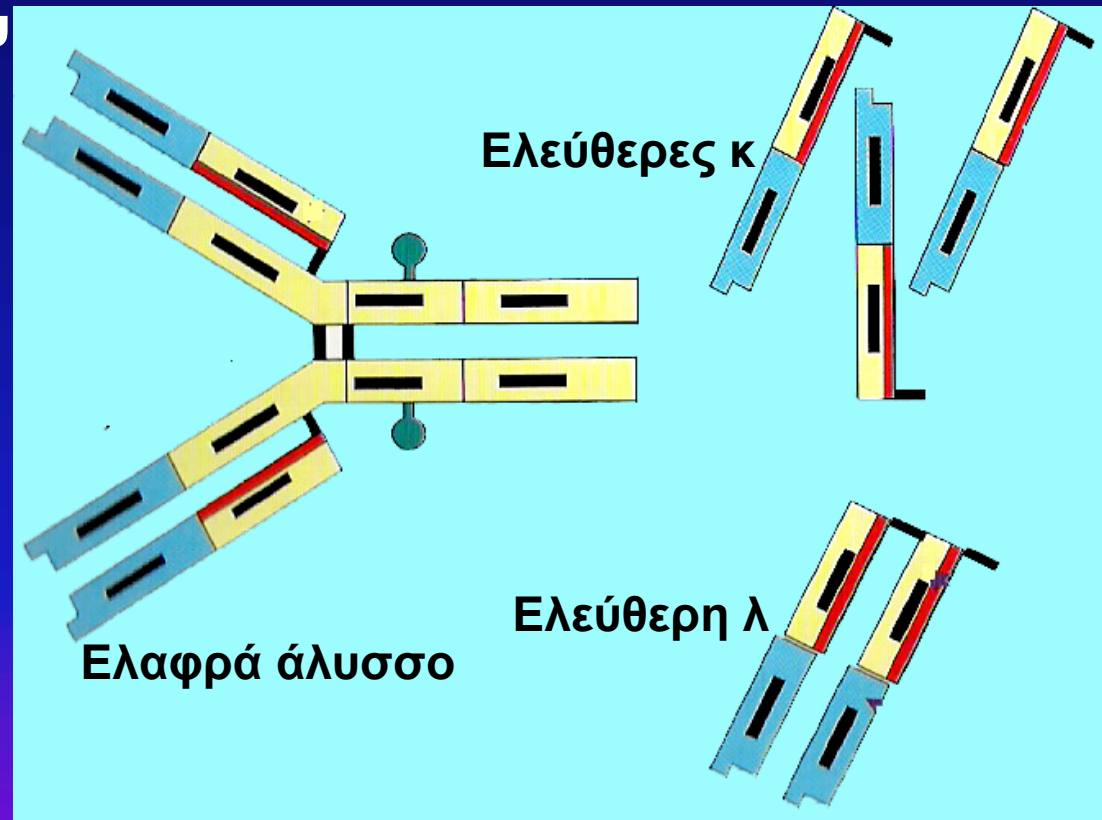
κ ή λ

Βαριά αλυσσος

Ελαφρά αλυσσος

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

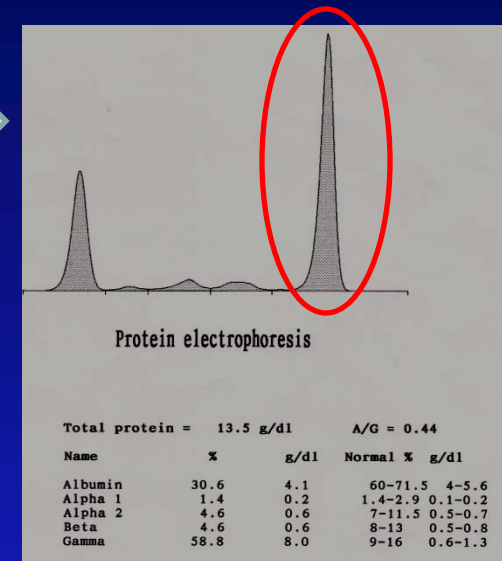
- Τα πλασματοκύτταρα εκκρίνουν φυσιολογικά ένα είδος βαρειάς αλυσου μαζί με κ ή λ ελαφρά άλυσο
- Οι ελαφρές άλυσοι εκκρίνονται σε περίσσεια σε σχέση με τις βαρειές
- Οι κ άλυσοι στον ορό είναι περίπου διπλάσιες από τις λ
- Η κ άλυσος είναι μονομερής ενώ η λ συνήθως διμερής



*Τροποποιηθέν από Bradwell AR:
Serum FLCR Analysis, 2004*

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

➤ Ο ασθενής προσέρχεται με



➤ Που βρέθηκε

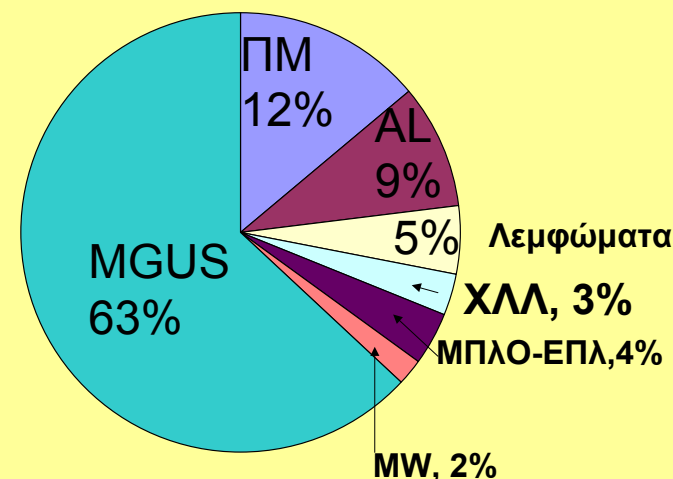
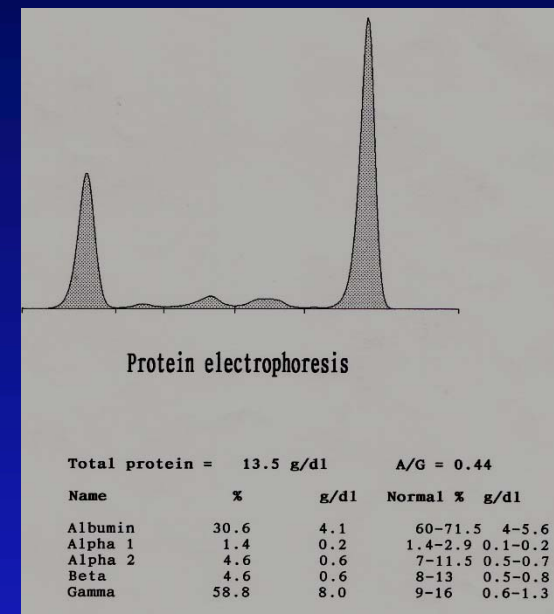
➤ σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο

➤ Στο πλαίσιο διερεύνησης άλλου προβλήματος υγείας

➤ Διερευνώντας συγκεκριμένη συμπτωματολογία

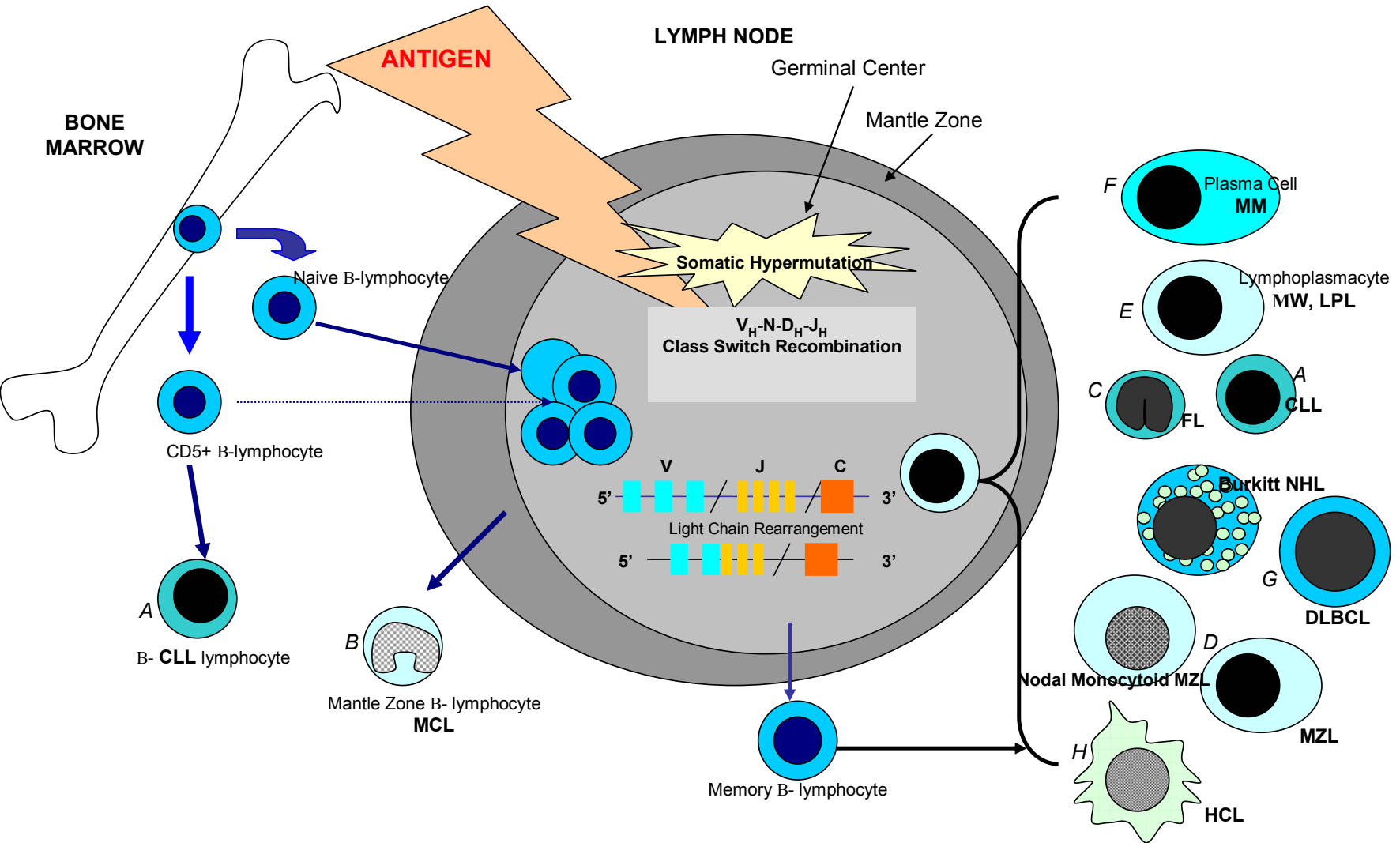
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

- Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας (MGUS)
- Πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ)
- Πλασματοκύττωμα
- Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom (MW)
- Αμυλοείδωση (AL)
- Συνδρ. POEMS
- Λεμφώματα ή Χρονια λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ) εκκρίνοντα Ig



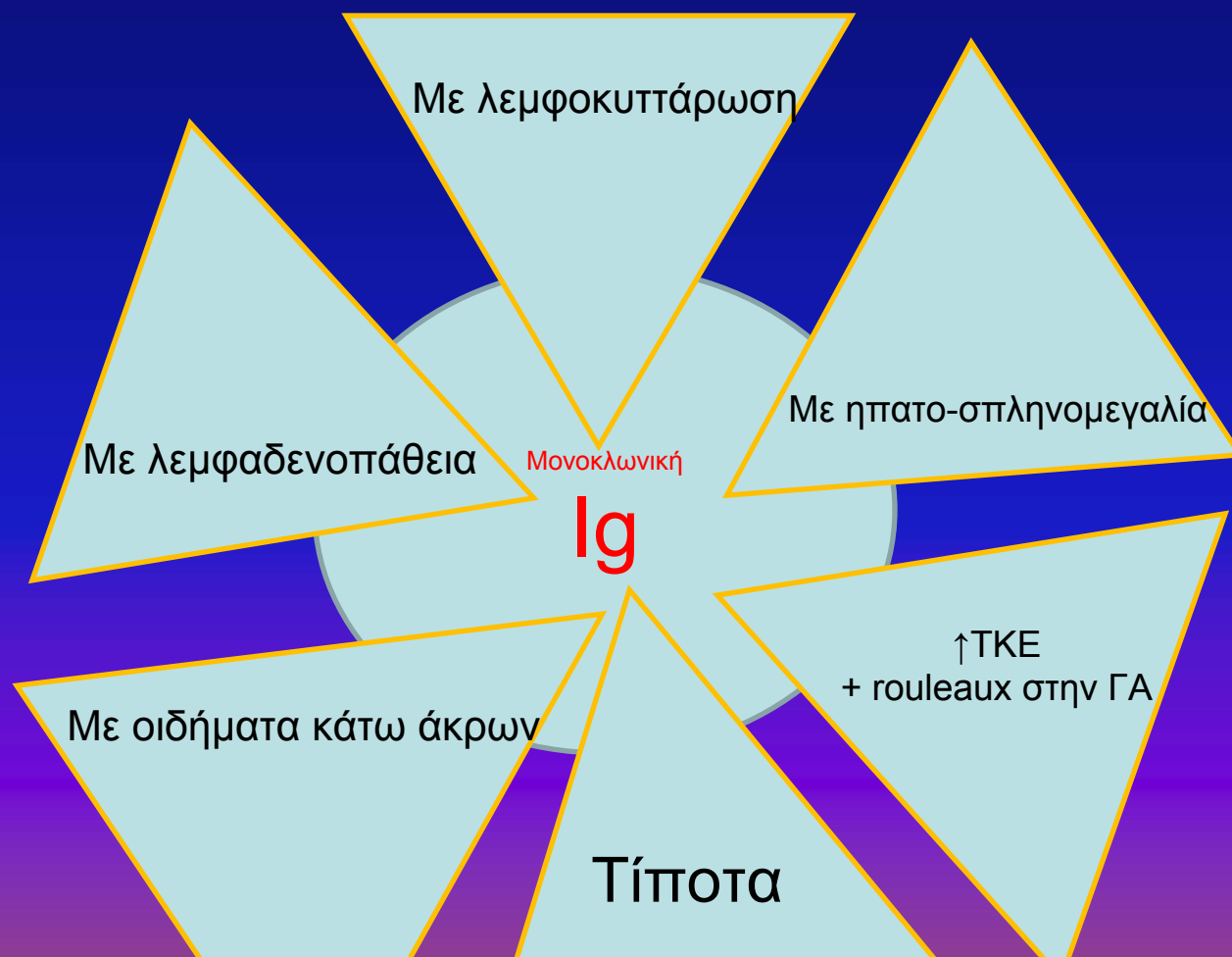
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Βιολογία



Κλινικο-Εργαστηριακές Πληροφορίες (1)

- Η παραπρωτεΐνη βρέθηκε σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο
 - Χωρίς συνωδά συμπτώματα ή χωρίς συμπτώματα που να αξιολόγησε ο ασθενής



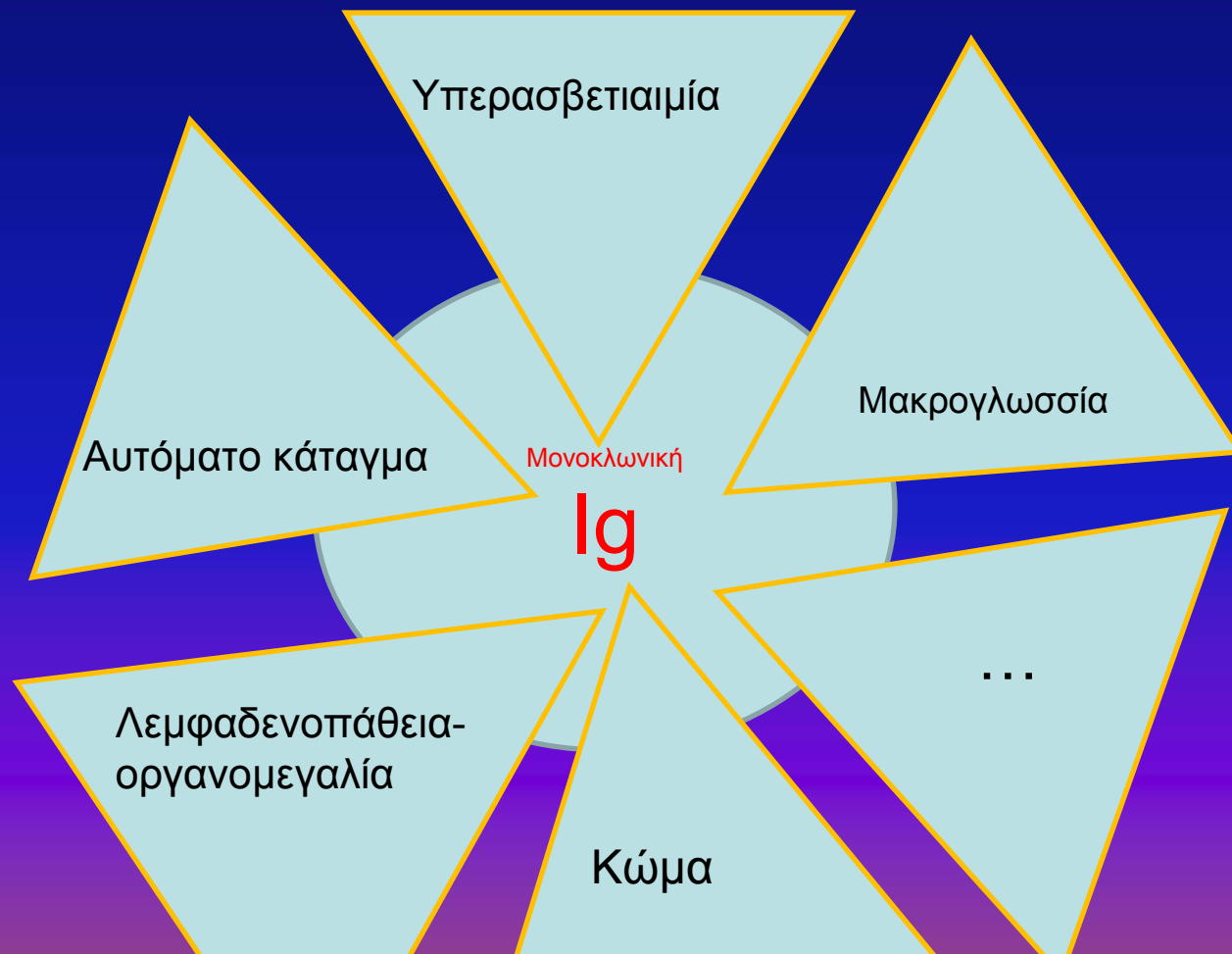
Κλινικο-Εργαστηριακές Πληροφορίες (2)

- Η παραπρωτεΐνη βρέθηκε
 - Στο πλαίσιο διερεύνησης προβλήματος υγείας που οδήγησε σε ιατρό άλλης ειδικότητας



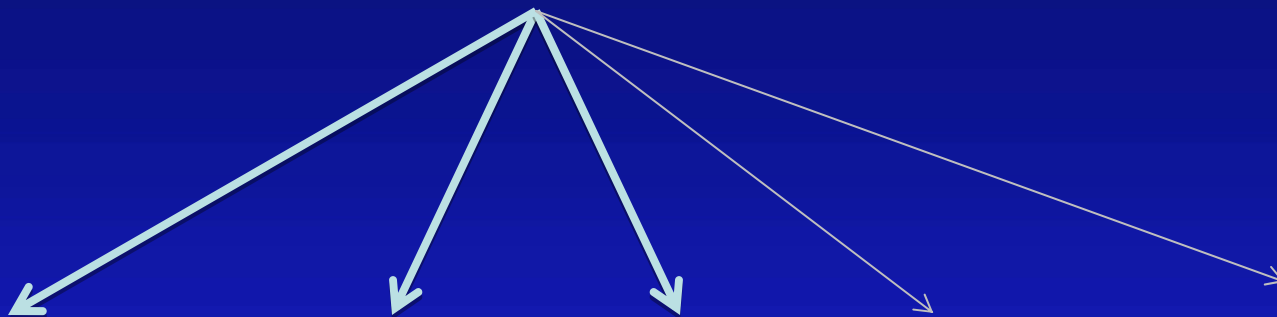
Κλινικο-Εργαστηριακές Πληροφορίες (3)

- Η παραπρωτεΐνη βρέθηκε συνοδεύοντας συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση



ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

- Ταυτοποίηση παραπρωτεΐνης (τύπος – ποσότητα)



IgGκ
IgGλ

IgAκ
IgAλ

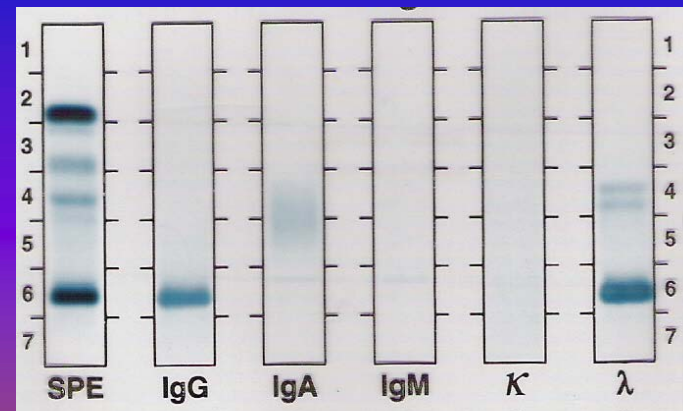
IgMκ
IgMλ

LCκ ?
LCλ ?

IgDκ ή E-κ ?
IgDλ ή E-λ ?

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρίνων

| | | | Φ.Τ. |
|-----|--------|-------|------------|
| IgG | 2710,0 | mg/dl | 690 - 1400 |
| IgA | 218,0 | mg/dl | 88 - 410 |
| IgM | 31,2 | mg/dl | 34 - 210 |
| IgD | | mg/dl | |
| IgE | | IU/ml | |



ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Προνεοπλασματική κατάσταση και όχι νόσος

Ορισμός-Διάγνωση

1. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικρής ποσότητας μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης στον ορό ($< 3\text{g/L}$)
2. Αποκλείονται οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα που δύνανται να εκκρίνουν παραπρωτεΐνη:
 - Πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ)
 - Πλασματοκύττωμα
 - Μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom (MW)
 - Αμυλοείδωση (AL)
 - Λεμφώματα εκκρίνοντα παραπρωτεΐνη
 - Χρονία λεμφογενής λευχαιμία (ΧΛΛ)

Διαγνωστικά Κριτήρια

- Παρουσία μικρής ποσότητας μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (ή παραπρωτεΐνη) στον ορό ($< 3\text{g/L}$)
- \pm παρουσία μικρής ποσότητας ελαφρών αλύσεων στά ούρα (BJ) ($< 1\text{g/L}$)
- Πλασματοκυτταρική διήθηση μυελού των οστών $< 10\%$
- Απουσία λυτικών βλαβών στα οστά
- Απουσία αναιμίας, λεμφοκυττάρωσης αίματος (λεμφοκύτταρα $< 4 \times 10^9/\text{L}$), υπερασβεστιαμίας και νεφρικής ανεπάρκειας
- Απουσία διόγκωσης λεμφαδένων ή λεμφοκυτταρικής / λεμφοπλασματοκυτταρικής διήθησης οργάνου
- Απουσία μάζας (εξορμώμενη απο οστά ή όχι) λεμφικού ιστού

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Διαγνωστικά Κριτήρια

Επιπλέον, για τη διάγνωση της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αδιευκρίνιστης σημασίας, χρειάζεται η παραπρωτεϊναιμία να επιμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών και να είναι διαχρονικά σταθερή

ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Εργαστηριακή διερεύνηση ασθενούς με μονοκλωνική γαμμαπάθεια

- ✓ Ιστορικό και κλινική εξέταση
- ✓ Γενική αίματος και επίχρισμα περιφερικού αίματος
- ✓ Αδρός βιοχημικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένων κρεατινίνης, Ca & LDH)
- ✓ Προσδιορισμός β2-μικροσφαιρίνης TKE και CRP
- ✓ Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωση
- ✓ Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού με νεφελομετρία
- ✓ Ποσοτικός προσδιορισμός των ελεύθερων ελαφρών αλύσων Ig
- ✓ Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ούρων 24ώρου
- ✓ Αναρρόφηση μυελού των οστών (κυτταρογενετικός και ανοσοφαινοτυπικός έλεγχος, ανίχνευση μοριακών βλαβών προγνωστικής σημασίας με FISH)
- ✓ Οστεομυελική Βιοψία
- ✓ Ακτινολογικός έλεγχος οστών (απλές ακτινογραφίες, CT χαμηλής έντασης), ή MRI

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

- Τα άτομα που παρουσιάζουν MGUS το ανακαλύπτουν τυχαία (\Rightarrow εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας)
- Είναι ασυμπτωματικοί
- Δεν χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης

- Παρακολούθηση
(η MGUS μπορεί να εξελιχθεί σε πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες ή λεμφουπερπλαστικά νοσήματα)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΜΕ MGUS (1)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- ✓ Ανοσοανεπάρκειες
- ✓ Αυτοάνοσα νοσήματα
- ✓ Νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- ✓ Νεοπλασματικά: οξεία λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- ✓ Μη νεοπλασματικά: νόσος von Willebrand, απλασία της ερυθράς σειράς

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ- ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ

- ✓ Καρκινώματα
- ✓ Σαρκώματα

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΜΕ MGUS (2)

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- ✓ Βακτηριακές: φυματίωση, λεπτοσπίρωση, μυκοπλασματική πνευμονία, οστεομυελίτιδα, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- ✓ Ιογενείς: χρόνιες ηπατίτιδες, λοίμωξη από CMV, AIDS
- ✓ Από πρωτόζωα: τοξοπλάσμωση

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

- ✓ Υπερπαραθυρεοειδισμός
- ✓ Νόσος Gaucher
- ✓ Υπερλιπιδαιμία
- ✓ Νόσος Paget
- ✓ Οξεία πορφυρία

ΔΙΑΦΟΡΑ

- ✓ Νοσήματα των χοληφόρων

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Συχνότητα

➤ Σχετίζεται με την ηλικία του εξεταζόμενου πληθυσμού

| ΗΛΙΚΙΑ | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ | ΜΕΛΕΤΗ |
|--------------|-----------|---|
| < 25 ετών | <1% | Axelsson, Acta Med Scand, 1966 |
| >25-50 ετών | 1,25% | Kyle, Blood, 1972. |
| > 50-70 ετών | 1,7% | Saleun, J Clin Pathol, 1982 |
| > 70-80 ετών | 3% | Axelsson, 1966; Kyle, 1972; Saleun, 1982. |
| > 80 ετών | 10% | Crawford, Am J Med, 1987 |
| 75 – 84 ετών | 23% | Ligthart, Mech Aeging Dev, 1990 |

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Εξέλιξη MGUS σε Νόσο

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ

ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ

Στα 5 χρόνια

4,5%

Στα 10 χρόνια

15%

Στα 15 χρόνια

26%

Στα 20 χρόνια

33%

Στα 25 χρόνια

40%

Εξέλιξη MGUS σε Νόσο

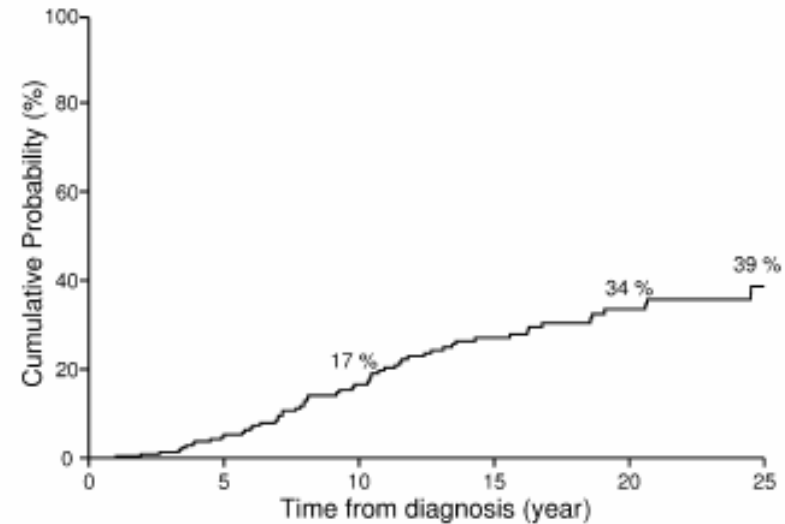
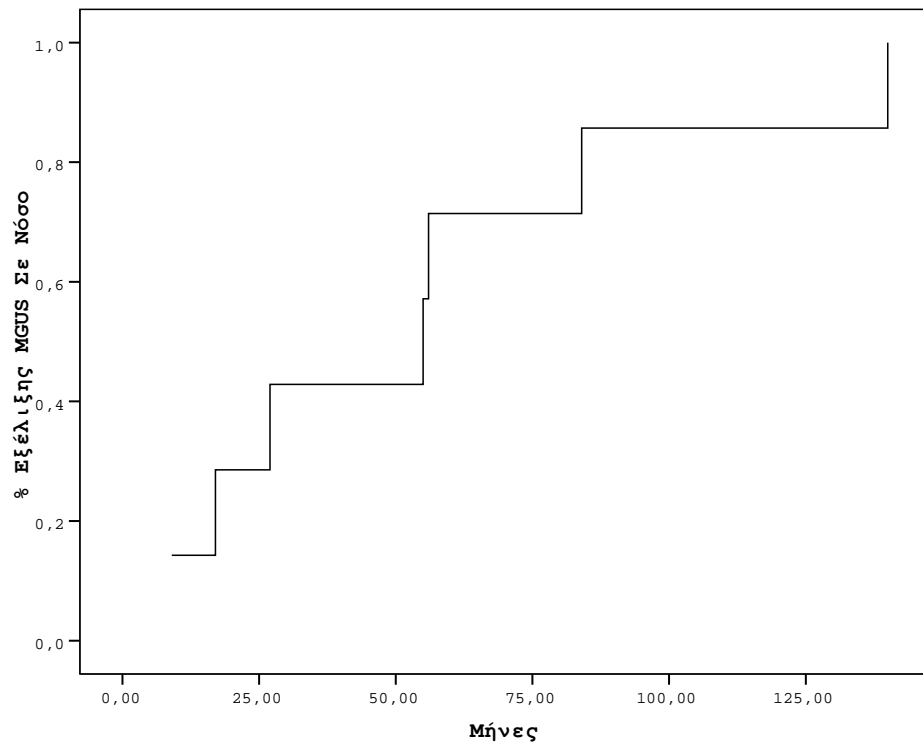


Fig 2. Rate of development of multiple myeloma (MM) or related disorders in 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

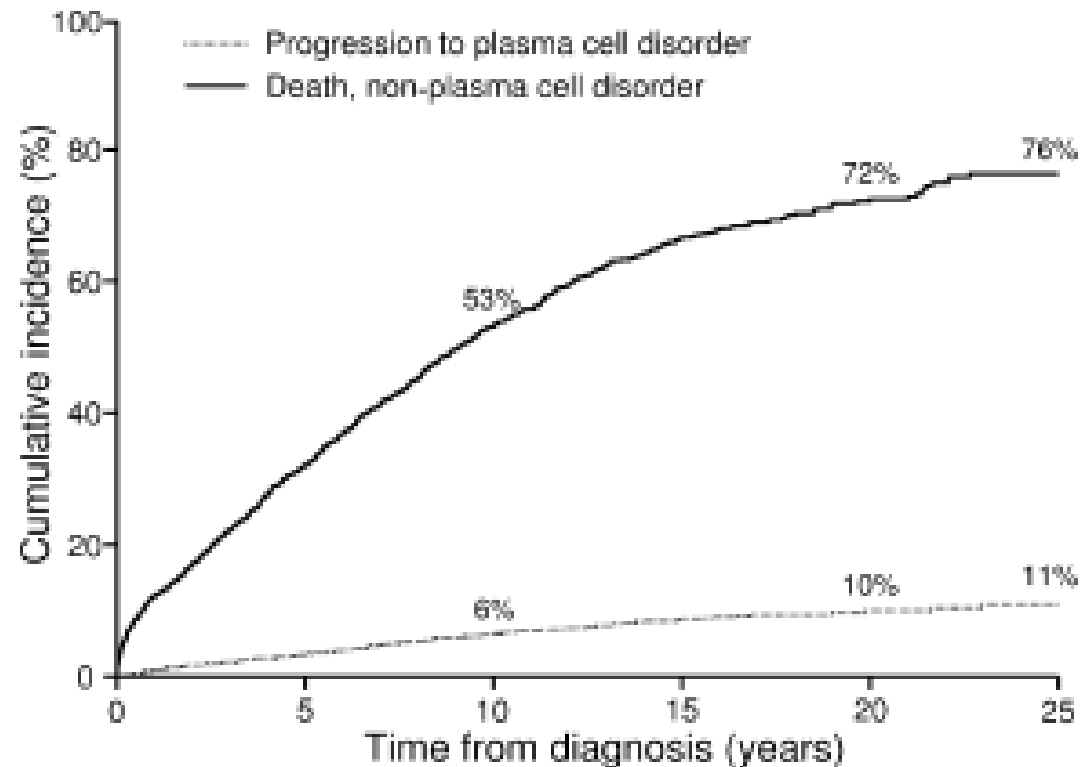
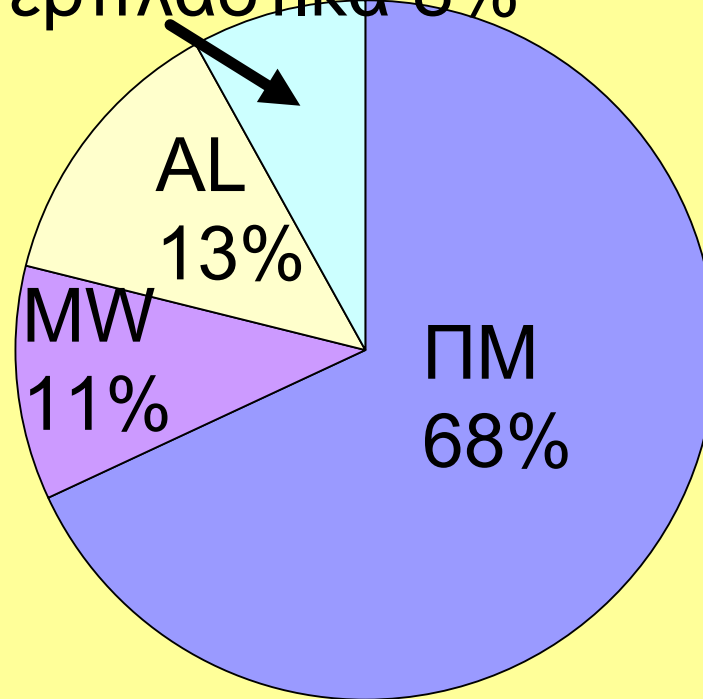


Fig 4. Rate of death from non-plasma cell disorders compared with progression to plasma cell disorders in 1384 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) from southeastern Minnesota.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΗ ΓΑΜΜΑΠΑΘΕΙΑ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ

Εξέλιξη MGUS σε Νόσο (2)

Λεμφοϋπερπλαστικά 8%



Κίνδυνος Εξέλιξης

Παράγοντες Κινδύνου

1. ↑ FLC
 2. μη-IgG MGUS
 3. ↑ Παραπρωτεΐνη
- 3 παράγοντες → 58% πιθανότητα εξελ στα 20 χρ
 - 2 παράγοντες → 37% πιθανότητα εξελ στα 20 χρ
 - 1 παράγοντες → 21% πιθανότητα εξελ στα 20 χρ
 - 0 παράγοντα → 5% πιθανότητα εξελ στα 20 χρ

Κλινική/Απεικονιστική Εικόνα

Ευρήματα από τον Οστικό Ελεγχο



Πολλαπλούν Μυέλωμα

Κλινική/Απεικονιστική Εικόνα

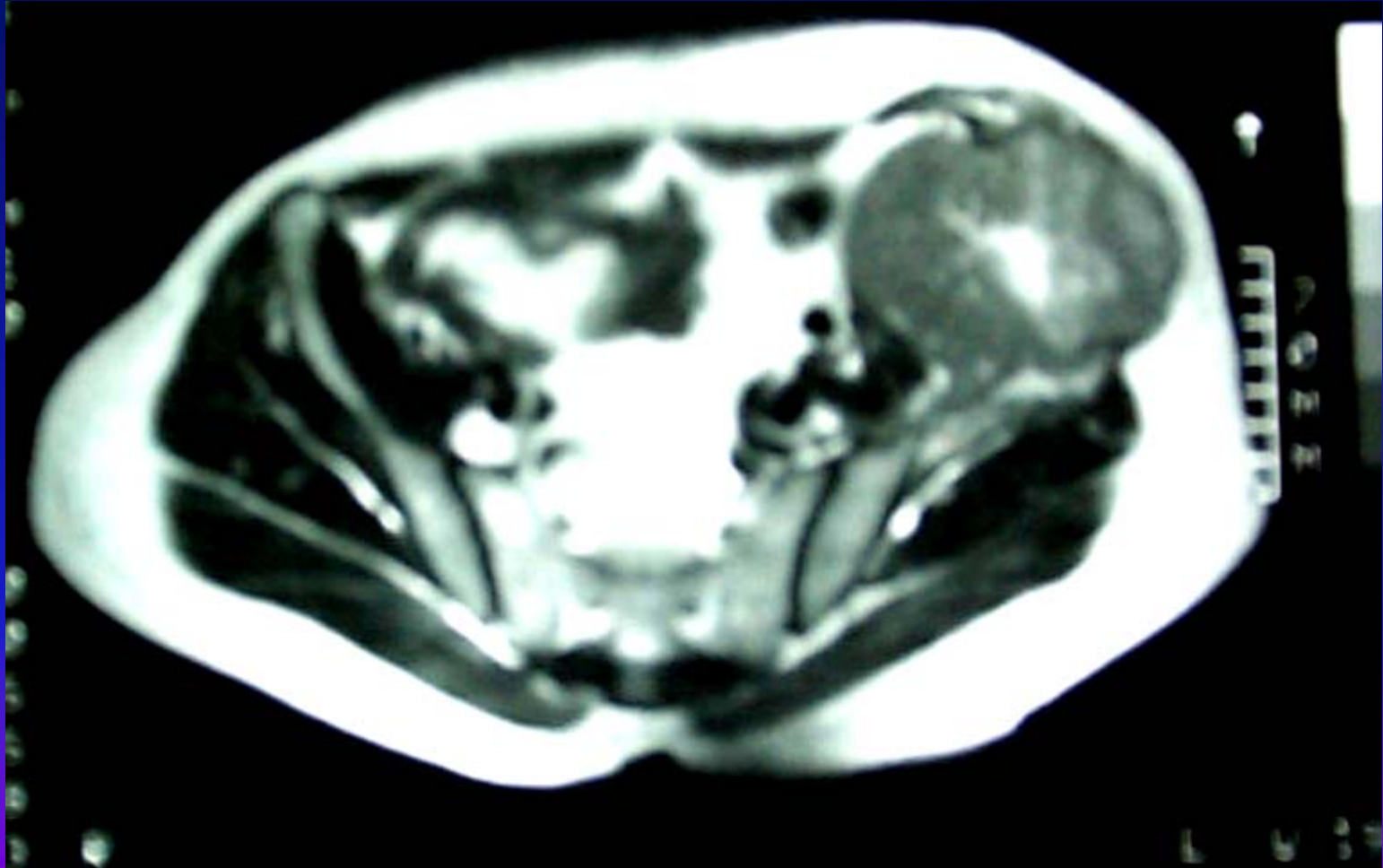
Ευρήματα από τον Οστικό Ελεγχο



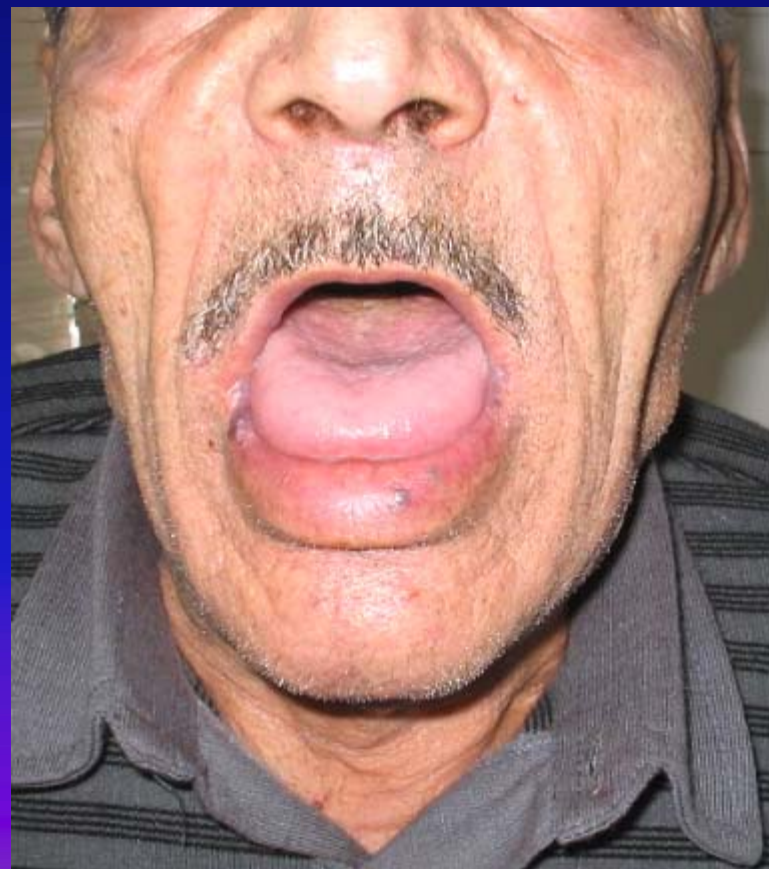
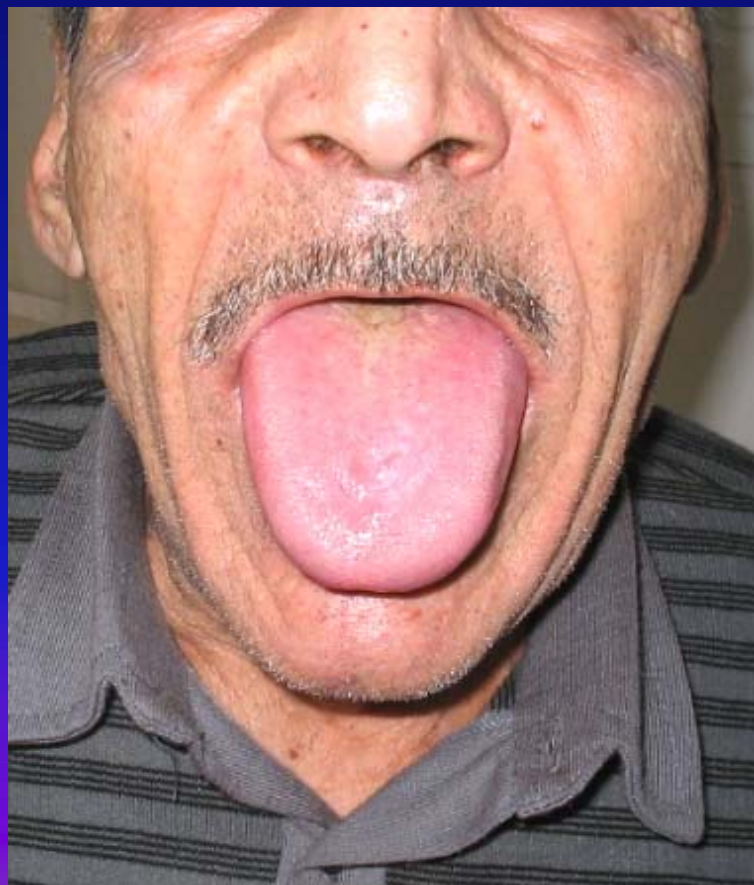
Πολλαπλούν Μυέλωμα

Κλινική/Απεικονιστική Εικόνα

Πλασματοκύττωμα



Κλινική Εικόνα



Αμυλοείδωση

Κλινική Εικόνα: RA



Πολλαπλουν Μυέλωμα

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Απλουστευμένοι Ορισμοί

MGUS

M Ig < 3g/dl
+

PK διήθηση < 10%

Ασυμπτωματικό ΠΜ

M Ig ≥ 3g/dl
ή/κ'

PK διήθηση ≥ 10% < 60%

Συμπτωματικό ΠΜ

Μονοκλωνική Ig
κ'

PK διήθηση ≥ 10%

κ'

κ'

?

Όχι αναιμία, οστεολύσεις + άλγη,
υπερασβεστιαμία ή νεφρική
ανεπάρκεια

αναιμία, οστεολύσεις,
υπερασβεστιαμία
νεφρική ανεπάρκεια

? Συχνές λοιμώξεις?

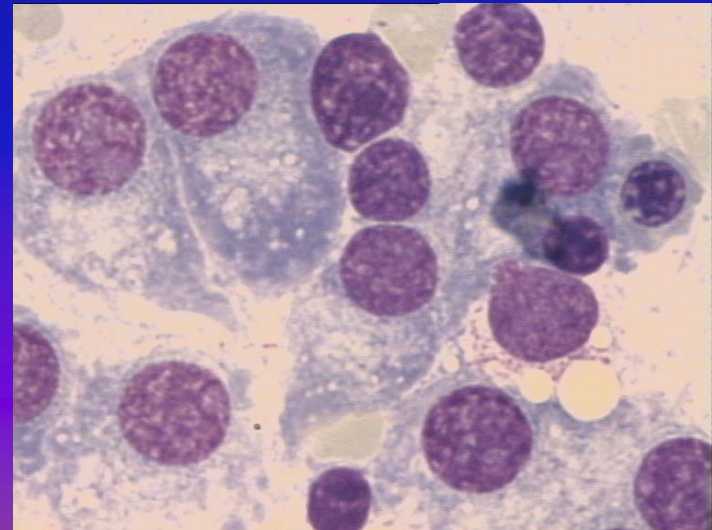
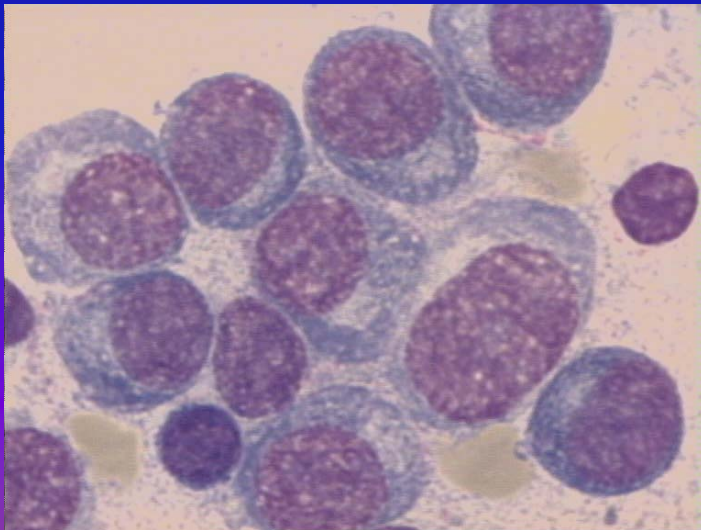
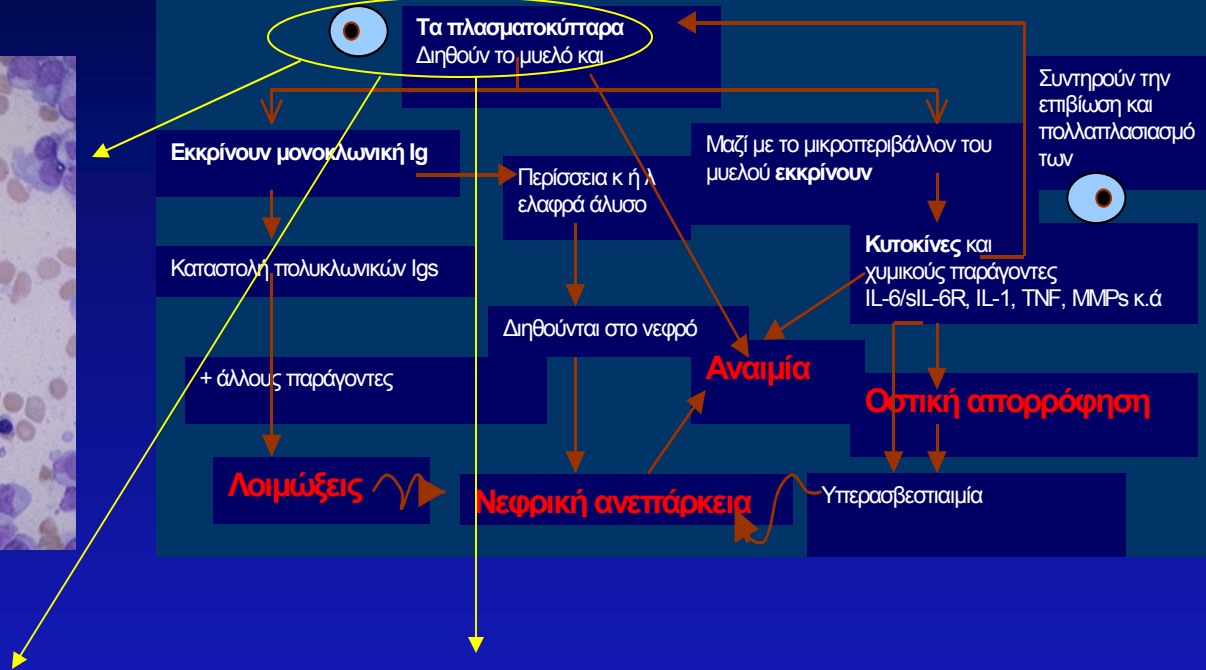
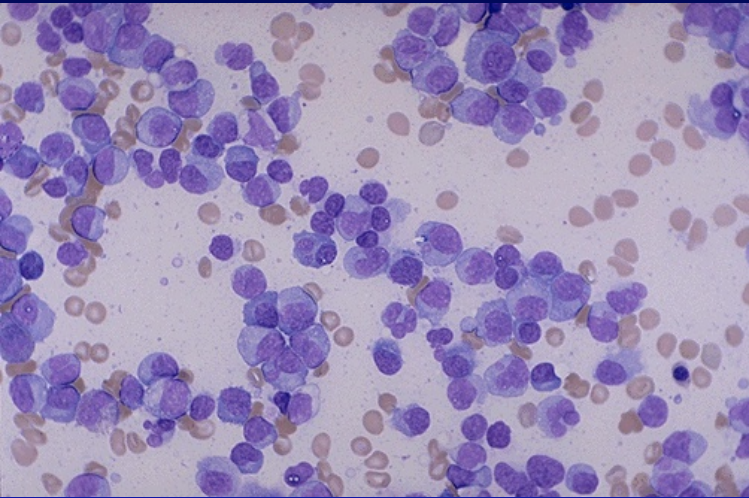
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ/ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Διαφοροδιάγνωση μεταξύ MGUS, SMM και συμπτωματικού ΠΜ

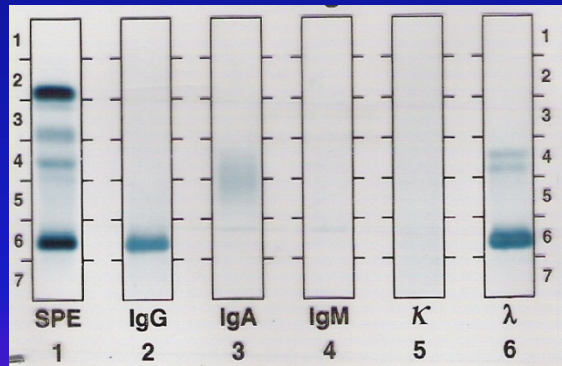
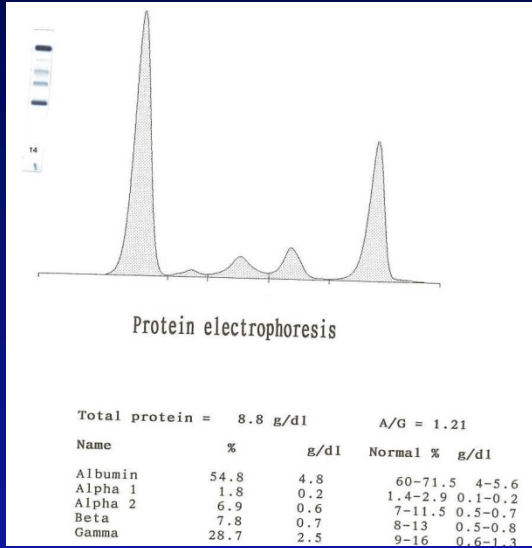
| Χαρακτηριστικό | MGUS | SMM | Συμπτωματικό ΠΜ |
|------------------------------------|----------|-------------|---|
| Διήθηση ΜΟ από πλασματοκύτταρα (%) | <10 | 10-60 και/ή | ≥10 και |
| Παραπρωτεΐνη (g/dL) | <3 | ≥3 | Δεν αποτελεί πλέον διαγνωστικό κριτήριο |
| Κλινικές εκδηλώσεις | Απουσίες | Απουσίες | Παρούσες* |

*Η τρέχουσα διάγνωση του ΠΜ απαιτεί πέραν της διήθησης του μυελού τη συνύπαρξη 1 ή > γεγονότων που ορίζουν το ΠΜ (περιλαμβάνονται τα συμπτώματα CRAB και οι βιοδείκτες κακοήθειας: διήθηση μυελού από μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα ≥60%, λόγος ελευθέρων ελαφρών αλύσων ανοσοσφαιρινών ορού -FLCR≥100 & 1 ή > εστιακές βλάβες σε MRI έλεγχο ή άλλη ευαίσθητη απεικονιστική μέθοδο.

Πολλαπλούν Μυέλωμα

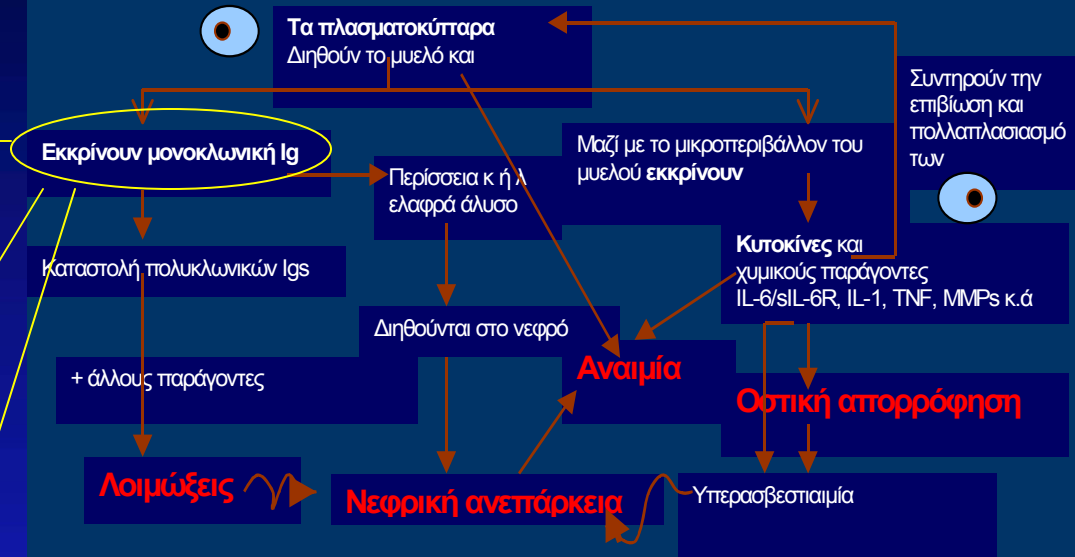


Πολλαπλούν Μυέλωμα

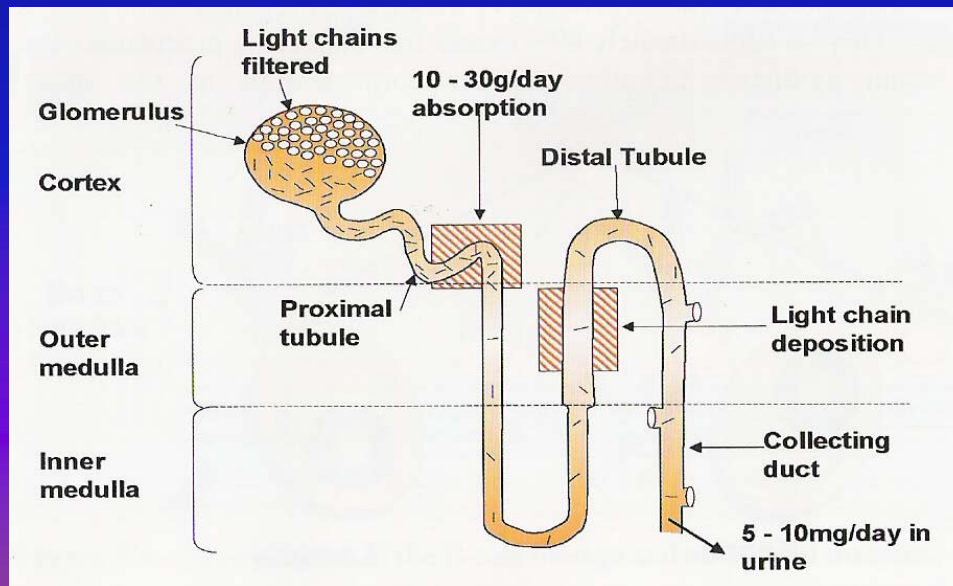
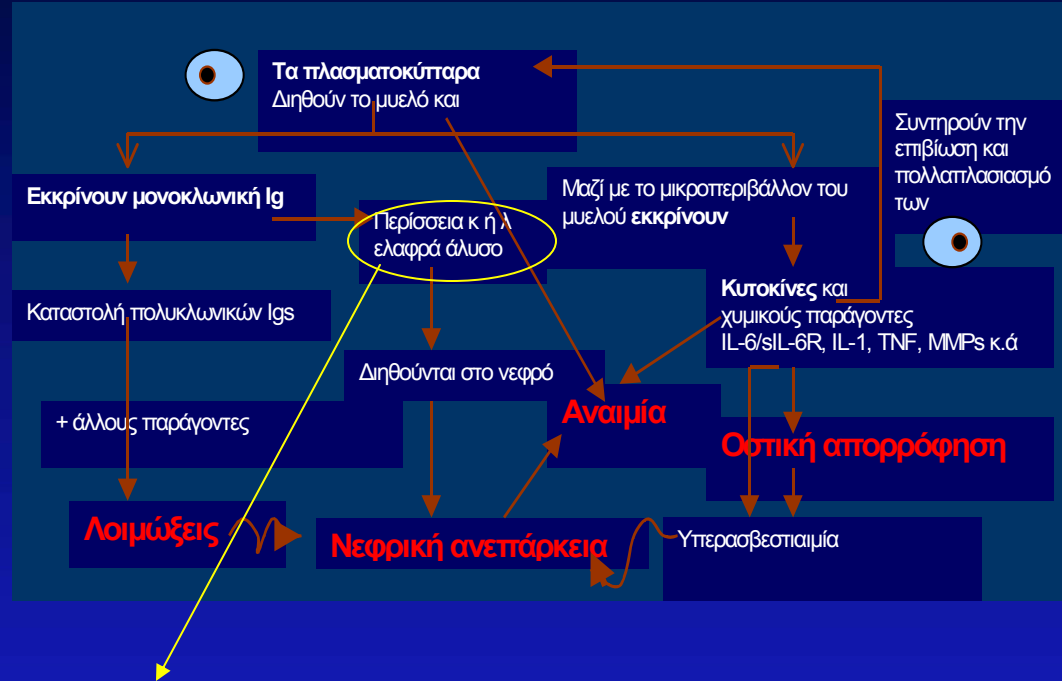


Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρίνων

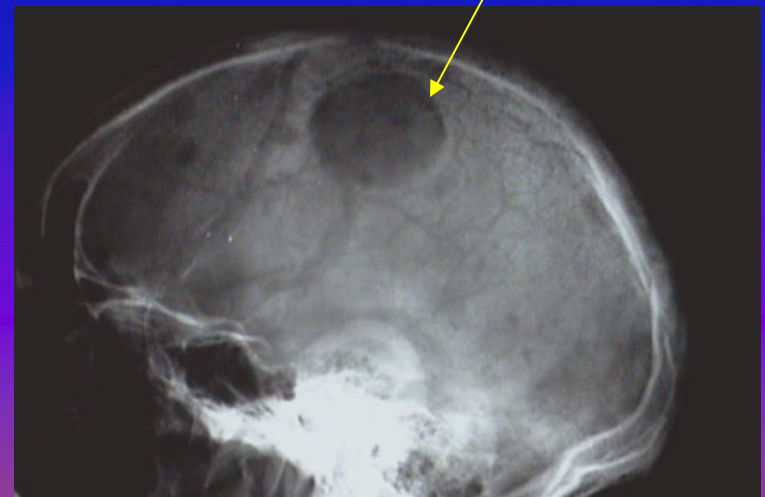
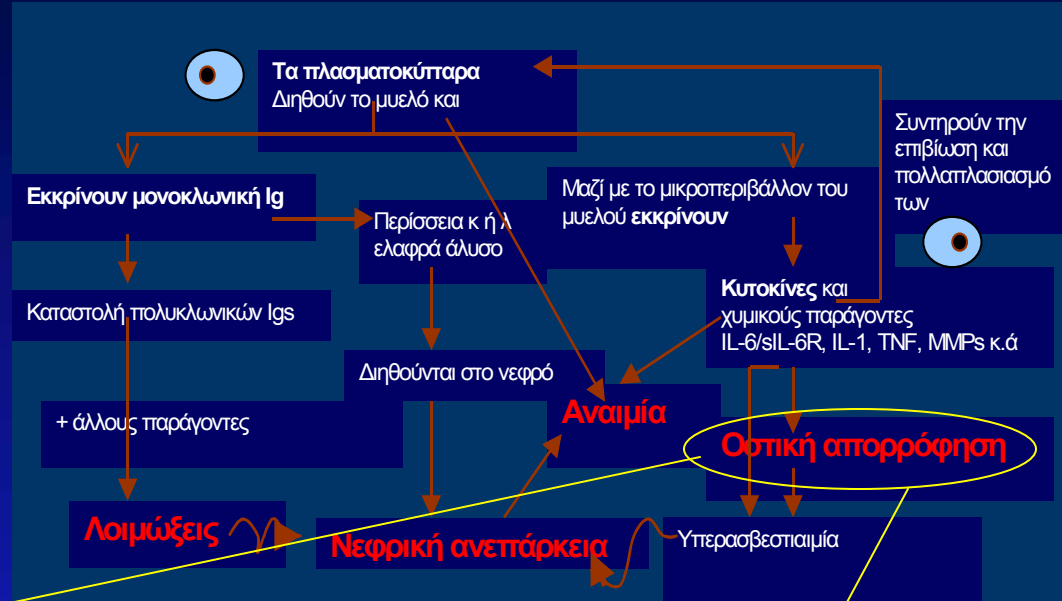
| | | | Φ.Τ. |
|-----|--------|-------|------------|
| IgG | 2710,0 | mg/dl | 690 - 1400 |
| IgA | 218,0 | mg/dl | 88 - 410 |
| IgM | 31,2 | mg/dl | 34 - 210 |
| IgD | | mg/dl | |
| IgE | | IU/ml | |



Πολλαπλούν Μυέλωμα



Πολλαπλούν Μυέλωμα



Πολλαπλούν Μυέλωμα

Σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon

■ Στάδιο I

- ✓ Αιμοσφαιρίνη > 10 g/dl
- ✓ Ca ορού < 12 mg/dl
- ✓ Ακτινογραφίες οστών : κ.φ. (στ. οστικής νόσου: 0* ή μονήρης οστική βλάβη).
- ✓ Μικρή ποσότητα πρωτεΐνης M: IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl, Ελαφρές άλυστοι ούρων < 4 g/24ωρο

■ Στάδιο II

Ενδιάμεσο μεταξύ I και III

- ✓ Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
- ✓ Αιμοσφαιρίνη $< 8,5$ g/dl
- ✓ Ca ορού > 12 mg/dl
- ✓ Προχωρημένες οστικές βλάβες (στ. 3*)
- ✓ Μεγάλη ποσότητας πρωτεΐνης M: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl, Ελαφρές άλυστοι ούρων > 12 g/24ωρο

■ Στάδιο III

A : κρεατινίνη ορού ≤ 2 mg/dl
B : κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl

Υποδιαίρεση σταδίων

0 = φυσιολογικές α/α

1 = οστεοπόρωση ή μονήρη οστεόλυση

2 = πολλαπλές οστεολύσεις

3 = μείζονες κ' πολλαπλές οστικές καταστροφές ή κατάγματα

(Durie & Salmon , 1975)

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Σταδιοποίησης, ISS

- Στάδιο I: $\beta_2\text{-M} < 3.5 \text{ mg/l}$ και λευκωματίνη $\geq 3.5 \text{ g/dl}$
- Στάδιο II: $\beta_2\text{-M} 3.5\text{-}5.5 \text{ mg/l}$
ή $\beta_2\text{-M} < 3.5 \text{ mg/l}$ και λευκωματίνη $< 3.5 \text{ g/dl}$
- Στάδιο III: $\beta_2\text{-M} > 5.5 \text{ mg/l}$.

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

- ✓ Ασυμπτωματικό μυέλωμα → παρακολούθηση
- ✓ Συμπτωματικό μυέλωμα → Χ/Θ

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Σημαντικές Θεραπευτικές Εξελίξεις

Τέλος δεκαετίας 1950

p.os Mel

1962

p.os Mel + κορτικοστεροειδή [MP]

1983

Hi-Mel I.V

1984

VAD

1985

Αλλο-MMO

1986

Hi-Dex

1986

Hi-Mel + Αυτο-MMO

1992

Hi-Mel + MAK

1999

θαλιδομίδη

2000-2006

Μειωμένης εντ σχήματα + Αλλο-MMO

IMiDs

Bortezomib (PS-341)

2010-...

Άλλοι νέοι παράγοντες

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Θεραπεία και Προσδόκιμο Επιβίωσης Ασθενών με ΠΜ

Διάγνωση

Επιβίωση: 3-5 ετ

Υποτροπή

Επιβίωση: 1-3 ετ

Νέα Υποτροπή ή Ανθεκτική Νόσος

Επιβίωση: 6-9 μήνες

- ✓ MP
- ✓ VAD
- ✓ DEX
- ✓ **THAL**
- ✓ CYCLO
- ✓ **Bortezomib**
- ✓ **Lenalidomide**
- ✓ VDTPACE
- ✓ ΝΕΟΤΕΡΑ Φ

‘όχι υποψ.
ΜΑΚ

Θεραπεία διάσωσης

- ✓ MP, VAD, DEX, CYCLO
- ✓ THAL, THAL-DEX, lenalidomide
- ✓ Bortezomib, συνδυασμοί
- ✓ Bendamustine, Pomalidomide, DiCEP, ESHAP
- ✓ HyperCVAD, ΝΕΟΤΕΡΑ Φ

< 65y , ΜΑΚ ± Συντήρηση

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Νέα Φάρμακα

IMiDS

➤ Θαλιδομίδη

➤ Λεναλιδομίδη

➤ Πομαλιδομίδη

- Αντιαγγειογενετική δράση
- Ανοσορυθμιστικές ιδότητες
- Προάγει την απόπτωση
- Καταστέλλει τις IL-6, VEGF, TNF-α, IGF-1
- Διεγείρει τους NK κ' αντινεοπλασματική ανοσία

Αναστολείς
πρωτεασώματος

➤ Bortezomib

➤ Carfilzomib κ'α

- Αντιαγγειογενετική δράση
- Αναστέλλει την ενεργοποίηση του NFκB μέσω αναστολής της αποδόμησης του IκB
- Προάγει την απόπτωση
- Αυξάνει την χημειοευαισθησία
- Εμποδίζει την αλληλεπίδραση των μυελωματικών κυττάρων με BMSCs και την έκκριση κυτταροκινών

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Νέα Μονοκλωνικά Αντισώματα

Σε συνδυασμό με Θ

- Αντι-IL-6, Siltuximab
- Αντι-VEGF, Bevacizumab
- Αντι-BLyS, Belimumab
- Αντι-CS1, Elotuzumab
- Αντι-IL-6R, Tocilizumab
- Αντι-συνδεψαν, BT-062

Για οστική νόσο

- Αντι-OPG, AMG-0007
- Αντι-RANKL, Denosumab

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Η Επιβίωση Των Ασθενών Αυξάνεται

| Survival period/ ethnicity | 15–49 | | | | 50–69 | | | | 70 and above | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|------------|--------|----------|-------------------------------|------------|--------|----------|-------------------------------|------------|------|----------|
| | 5-Year relative survival (SE) | | Diff* | p-Value† | 5-Year relative survival (SE) | | Diff | p-Value† | 5-Year relative survival (SE) | | Diff | p-Value† |
| 1998–2001 | 2006–2009 | 1998–2001 | | | 2006–2009 | 1998–2001 | | | 2006–2009 | 1998–2001 | | |
| Five-year | | | | | | | | | | | | |
| All | 52.9 (1.9) | 66.1 (1.7) | + 13.2 | < 0.0001 | 39.9 (0.9) | 52.2 (0.9) | + 12.5 | < 0.0001 | 26 (0.8) | 30.8 (0.9) | 4.8 | < 0.0001 |
| nHw | 54.4 (2.6) | 71.2 (2.2) | + 16.8 | < 0.0001 | 40.8 (1.2) | 53.7 (1.1) | + 13.3 | < 0.0001 | 25.6 (1) | 31 (1.1) | 5.4 | < 0.0001 |
| non-w | 30 (3.3) | 60.1 (2.6) | + 9.4 | 0.03 | 38.1 (1.5) | 49 (1.4) | + 11.7 | < 0.0001 | 26.7 (1.9) | 29.9 (1.8) | 3.2 | 0.23 |
| AA | 46.1 (4) | 60.5 (3.6) | + 14.4 | 0.01 | 39 (2.1) | 48.9 (2) | + 10.3 | 0.0007 | 25.9 (2.3) | 30 (2.3) | 4.1 | 0.21 |
| Hispanic | 52.4 (5) | 58.2 (4.5) | + 5.8 | 0.42 | 36.6 (2.7) | 47.4 (2.6) | + 9.2 | 0.02 | 25.2 (3.1) | 29.3 (2.9) | 4.1 | 0.34 |
| API | 60.3 (7.3) | 63.4 (8) | + 3.1 | 0.79 | 39 (3.8) | 51.3 (3.4) | + 14.2 | 0.01 | 30.1 (3.5) | 30.5 (3.2) | 0.4 | 0.93 |
| Ten-year | | | | | | | | | | | | |
| All | 34.6 (1.9) | 47.3 (1.9) | + 12.7 | < 0.0001 | 17.6 (0.8) | 30 (0.9) | 12.4 | < 0.0001 | 9.8 (0.6) | 13 (0.7) | 3.2 | < 0.0001 |
| nHw | 36.6 (2.7) | 53.7 (2.6) | + 17.1 | < 0.0001 | 17.7 (1) | 30.1 (1.1) | 12.4 | < 0.0001 | 9 (0.7) | 12.4 (0.9) | 3.4 | < 0.0001 |
| non-w | 30 (3.3) | 39.4 (3.4) | + 9.4 | 0.06 | 17.4 (1.5) | 29.6 (1.7) | 12.2 | < 0.0001 | 12.5 (1.6) | 14.7 (1.7) | 2.2 | 0.25 |
| AA | 27 (3.6) | 38.9 (3.9) | + 11.9 | 0.03 | 16.6 (1.7) | 27.5 (2) | 10.9 | < 0.0001 | 10.5 (1.8) | 12.7 (2) | 2.2 | 0.31 |
| Hispanic | 36.6 (5.5) | 41.3 (4.7) | + 4.7 | 0.54 | 16.4 (2.3) | 28.2 (2.6) | 11.8 | < 0.0001 | 8.5 (2.4) | 11.8 (2.6) | 3.3 | 0.24 |
| API | 37.8 (7.3) | 39.3 (7.8) | + 1.5 | 0.89 | 21.6 (3.5) | 35 (3.6) | 13.4 | 0.008 | 18 (3.4) | 19.2 (3.1) | 1.2 | 0.78 |

nHw, non-Hispanic white; AA, African-American; API, Asian and Pacific Islander

Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος

Παλαιότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

✓MP
✓VAD
✓DEX

✓MAK

✓Τίποτα
✓IFN
✓DEX

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Σταθεροποίηση ?

Συντήρηση ?

✓THAL-DEX
✓VEL-DEX
✓REV-DEX
✓CyBorD
✓MPT
✓MPV
✓PAD

✓MAK
✓VD
✓VRD

✓Τίποτα
✓THAL
✓BORT
✓LEN

Πιο σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ανταπόκριση στη θεραπεία :

i. Ανθεκτική νόσος: Ελάττωση παραπρωτεΐνης $< 25\%$ ή επιδείνωση

ii. Ελάχιστη Ύφεση (EY-MR): Ελάττωση παραπρωτεΐνης $\geq 25\%$, $< 50\%$ με σταθερή νόσο.

iii. Μερική Ύφεση (MY-PR): Ελάττωση παραπρωτεΐνης $\geq 50\%$, $< 75\%$

• Πολυ καλή MY (VGPR): παραπρωτεΐνη σε ανοσοκαθήλωση μόνο ή $\downarrow \geq 90\%$ + στα ούρα $< 100\text{mg}/24\text{h}$

i. Πλήρης Ύφεση (PY-CR):

1. \downarrow παραπρωτεΐνης $\geq 75\%$ (στα ούρα $> 90\%$) και μυελός χωρίς διήθηση

2. Εξαφάνιση παραπρωτεΐνης με ανοσοκαθήλωση και μυελός χωρίς διήθηση

ii. Απόλυτη Πλήρης Ύφεση (sCR): Τα του "iv" + FLCR εντός φυσιολογικών ορίων + ανοσοϊστοχημεία μυελού των οστών χωρίς μονοκλωνικότητα.

ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ
ΤΟΥ
WALDENSTRÖM

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Ορισμός

- Η ΜW περιγράφηκε από τον Ian Waldenstrom το 1944
- Στις ταξινομήσεις REAL και WHO, κατατάσσεται ως λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα
- Χαρακτηρίζεται από
 - ✓ λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού ή / και άλλου οργάνου
 - ✓ IgM παραπρωτεϊναιμία
- Διάμεση ηλικία διάγνωσης: 63 έτη
- Επίπτωση: 6 / 1 εκατομμύριο πληθυσμού / έτος
- Προσβάλλονται συχνότερα άνδρες (Α/Γ, 2,5/1)

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Αιτιολογία

- Αγνωστη αιτιολογία
- Ρόλος του μικροπεριβάλλοντος του μυελού ?
 - ✓ Μαστοκύτταρα
- Συμμετοχή του χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού στην αιτιοπαθογένεια της MW διερευνάται
 - ✓ ηπατίτιδα C
- Γενετικοί παράγοντες
 - ✓ οικογενείς περιπτώσεις
- Μη-ειδικές καρυοτυπικές ανωμαλίες
 - ✓ t(9;14)(p13;q32) γονίδιο PAX-5
 - ✓ απώλεια 6q21
 - ✓ Τριπλασιασμός 4
- MYD88 L265P σωματική μετάλλαξη
- CRCX4

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Κλινικές Εκδηλώσεις

1. Εκδηλώσεις του λεμφώματος

- διήθηση μυελού, λεμφαδένων, σπλήνα ή άλλου οργάνου

2. Εκδηλώσεις από την \uparrow IgM στον ορό (IgM συνδρομή)

- \uparrow γλοιότητα του ορού \rightarrow σύνδρομο υπεργλοιότητας
- κατακρήμνιση IgM στο ψύχος \rightarrow κρυσσοσφαιρίναιμια
- IgM ως αυτοαντίσωμα έναντι
 - ✓ παραγόντων πήξης \rightarrow αιμορραγικές εκδηλώσεις
 - ✓ συστατικά των νεύρων (αντι-MAG) \rightarrow πολυνευροπάθεια
 - ✓ Ερυθρών (AAA), αιμοπεταλίων (ITP)
- εναπόθεση IgM σε ιστούς (νεφροί, γαστρεντερικό, δέρμα)
 \rightarrow πρωτεϊνουρία, δυσαπορρόφηση, κ.ά
- αμυλοειδογόνος ελαφρά άλυσσο \rightarrow AL αμυλοείδωση

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Κλινικές Εκδηλώσεις

| Ευρήματα κατά τη διάγνωση | % |
|---------------------------|-------|
| Ουδέν | 18-20 |
| Πυρετός εκ της νόσου | 2-3 |
| Αδυναμία, εύκολη κόπωση | 70 |
| Λεμφαδενοπάθεια | 20-22 |
| Σπληνομεγαλία | 18-20 |
| Ηπατομεγαλία | 13-15 |
| Αιμορραγικές εκδηλώσεις | 15-17 |
| Λοιμώξεις | 17 |
| Συμπτώματα υπεργλοιότητος | 15 |
| Ευρήματα εκ του Πνεύμονας | 5-6 |
| Καρδιακή ανεπάρκεια | 20-25 |
| Περιφερική νευροπάθεια | 10 |
| Οστεολύσεις | 1-5 |
| Νεφροσικό σύνδρομο | 1-5 |
| Δερματικές διηθήσεις | 1-5 |

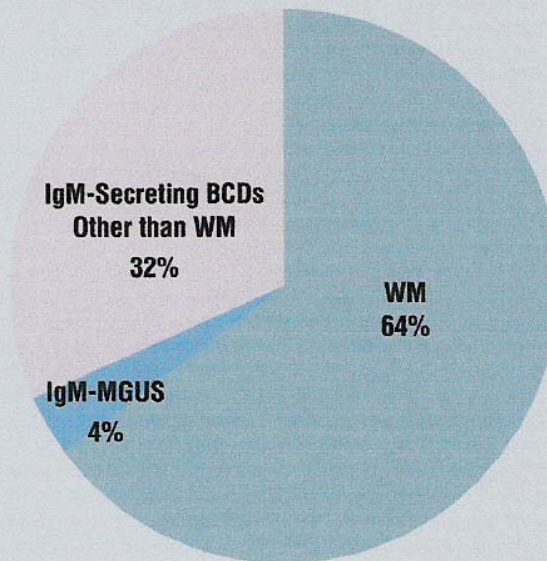
Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

- Ουσιαστικά, οποιοδήποτε Β-λεμφοπεπλαστικό νόσημα μπορεί να εκκρίνει μονοκλωνική IgM

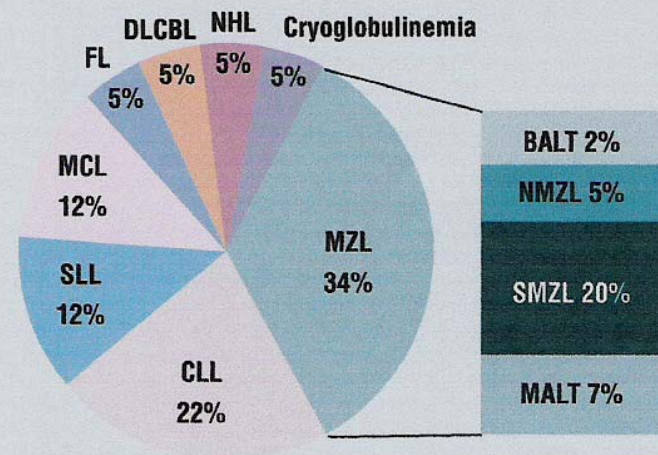
Μελέτη σε 130 IgM εκκρίνοντα ασθενείς

Figure 3 Frequency and Type of IgM-Secreting B-Cell Disorders in Current Study

A IgM-Secreting BCDs (n = 130)



B Non-WM IgM-Secreting BCDs (n = 41)



Abbreviations: MCL = mantle cell lymphoma; NHL = non-Hodgkin's lymphoma

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Η διαφορική διαγνωστική βασίζεται σε

- *Κλινικά Χαρακτηριστικά*
- *Εργαστηριακά ευρήματα*
- *Μορφολογία των κυττάρων*
- *Παθ/ανατ. ευρήματα*
- *Ανοσοφαινότυπος*
- *Γενετικές ανωμαλίες*

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Εργαστηριακά Ευρήματα

| | % |
|---|-----|
| Αναιμία (Hb < 10g/dL) | 42 |
| Λεμφοκυττάρωση >4 x10 ⁹ /L | 18 |
| Θρομβοπενία (PLT <100x10 ⁹ /L) | 10 |
| ↑ LDH | 34 |
| Διήθηση μυελού | 98* |
| Αυτοάνοσες εκδηλώσεις | |
| ✓ AAA, ITP | 5 |
| ✓ Περιφερική νευροπάθεια | 5 |
| ✓ κρυσφαιριναιμία | 2 |

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Ανοσοφαινότυπος (1)

- *sIgM+*, *CD5±*, *CD10-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD22+*, *CD23-*,
CD25+, *CD27+*, *FMC7+*, *CD33-*, *CD138-*.
- Όμως παρατηρείται
 - ✓ *CD5+* σε 5-30%
 - ✓ *CD23+* σε 5-40%
 - ✓ *CD10+* σε 10%
 - ✓ *FMC7-* μέχρι 65%

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

ΔΔ με Βάση τον Ανοσοφαινότυπο

| | CD5 | slg | CD20 | CD23 | CD10 | FMC7 | CD79b | CD22 | CD38 | CD25 | CD11c | Other |
|------------|-----|---------|-----------|------|------|------|-------|------|--------|--------|-------|-----------------|
| CLL | + | Dim | + Dim | + | - | - | - | +/- | -/+ | +/- | +/- | |
| PLL | +/- | Interm. | + | - | - | +/- | + | + | - | - | - | |
| WM/ LPL | +/- | Interm. | + Interm. | +/- | - | + | +/- | + | + | +/- | +/- | |
| MCL | + | Interm. | + | - | -/+ | + | + | + | + | - | - | CyclinD1 |
| FL | - | Bright | + | - | + | + | + | + | +/- | - | - | |
| MZL | -/+ | Bright | + Interm. | - | - | + | + | + | -/+ | +/- | + | |
| HCL | - | Bright | + | - | - | + | +/- | + | - | + | + | CD103+ |
| | | | Bright | | | | | | | Bright | | |
| HCLv | - | Bright | + | - | - | + | - | + | - | - | + | |
| MM | - | - | -/+ | - | -/+ | | | | + | | | CD138+ CD56+ |
| | | | | | | | | | Bright | | | |

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

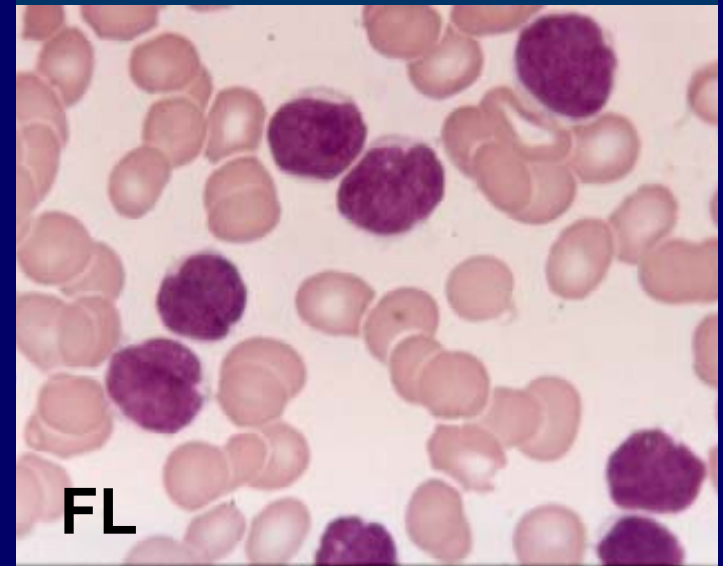
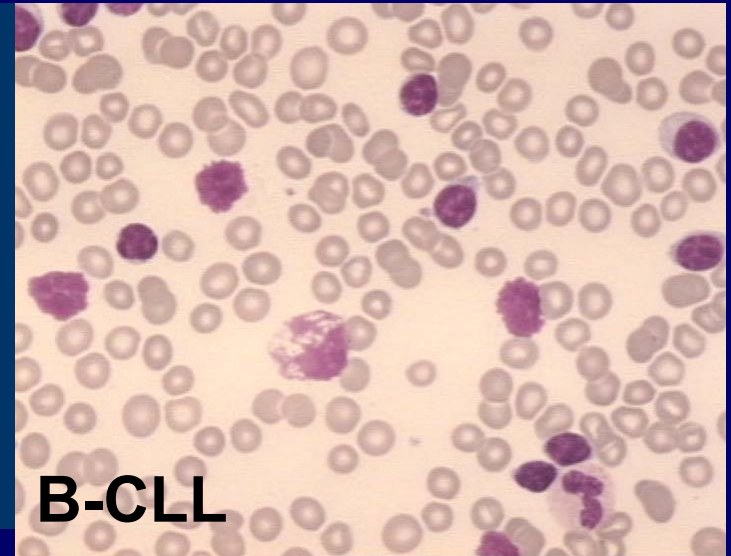
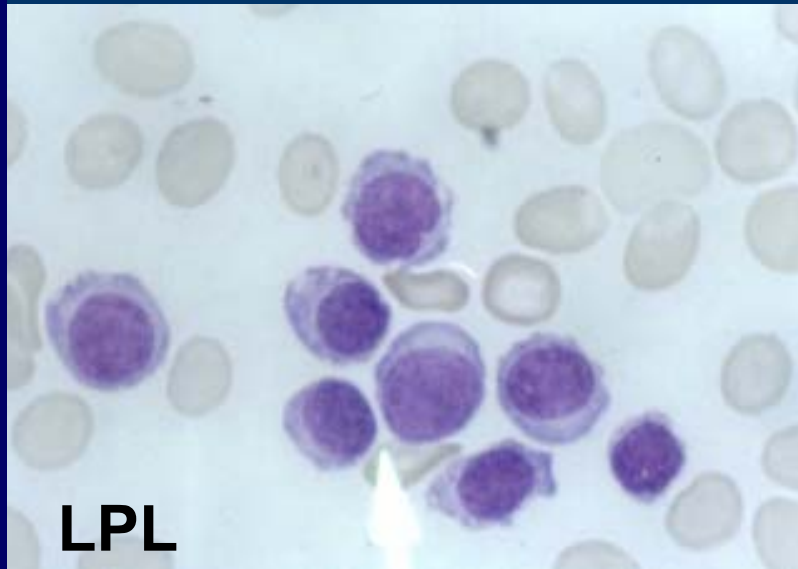
Διήθηση Μυελού (1)

➤ Χαρακτηριστική θεωρείται αν παραδοκιδώδη
(*Intertrabecular pattern*)

- ✓ Εστιακή
- ✓ Διάμεση
- ✓ Ενδοκοιλποειδική (ΔΔ με SMZL)
- ✓ **Παραδοκιδώδη**
- ✓ Μεικτή
- ✓ Διάχυτη

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Λευχαιμική Εικόνα – ΔΔ Βάση Κυτταρικής Μορφολογίας (1)



Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

ΔΔ με Βάση τα Κυταρογενετικά Ευρήματα

Νοσολογική Οντότητα

Συχνές Ανωμαλίες

| | |
|--------|---|
| CLL | del 13q, Τρισωμία 12, del 6q, del 11q, del 17p |
| MCL | t(11;14) |
| FL | t(14;18) |
| MZL | t(11;18), t(1;14), Τρισωμία 3 |
| SLVL | del 7q |
| MM | del13q, t(11;14), t(4;14), del 17p, πολλαπλές ανωμαλίες |
| LPL/WM | del 6q, t(9;14)(PAX-5), Τρισωμία 4 |

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Προγνωστικοί Παράγοντες Επιβίωσης στην WM

- Ηλικία
- Αναιμία
- Κυτταροπενίες
- Επίπεδα IgM
- Λευκωματίνη
- β_2M
- PS
- Λεμφαδενοπάθεια
- Οργανομεγαλία
- IPI
- ISS

IPSS

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Κριτήρια Εναρξης Θεραπείας

- Hb \leq 10g/dL
- PLTs $<$ 100 x 10⁹/L
- Ογκώδη Λεμφαδενοπάθεια-Οργανομεγαλία
- Β-συμπτωματολογία
- Εκδηλώσεις υπεργλοιώτητας
- Νεφροπάθεια
- Αμυλοείδωση
- Συμπτωματικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις
 - ✓ AAA, ITP
 - ✓ νευροπάθεια
 - ✓ κρυοσφαιριναιμία
- Μετατροπή

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Θεραπευτικές Επιλογές

- Chlorambucil
- Cyclophosphamide
- Bendamustine

- Fludarabine
- Cladribine

- Rituximab
- Ofa
- Ibrutinib

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

CR

- ✓ εξαφάνιση IgM ορού (κ' ούρων με ανοσοκαθήλωση)
- ✓ εξαφάνιση λεμφαδενοπάθειας – οργανομεγαλίας
- ✓ ≠ σημείο ή σύμπτωμα WM
- ✓ ≠ διήθηση μυελού
- ✓ Επιβεβαίωση μετά 6-8 w

PR

- ✓ ↓ IgM \geq 50%
- ✓ \geq 50% βελτίωση λεμφαδενοπάθειας – οργανομεγαλίας (CT)
- ✓ ≠ νέο σημείο ή σύμπτωμα WM

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

PD

- ✓ $\uparrow \geq 25\%$ IgM
- ✓ Επιδείνωση ή εμφάνιση νέων σημείων ή συμπτωμάτων WM

Υποτροπή από CR

- ✓ Επανεμφάνιση IgM
- ✓ Εμφάνιση νέων σημείων ή συμπτωμάτων WM

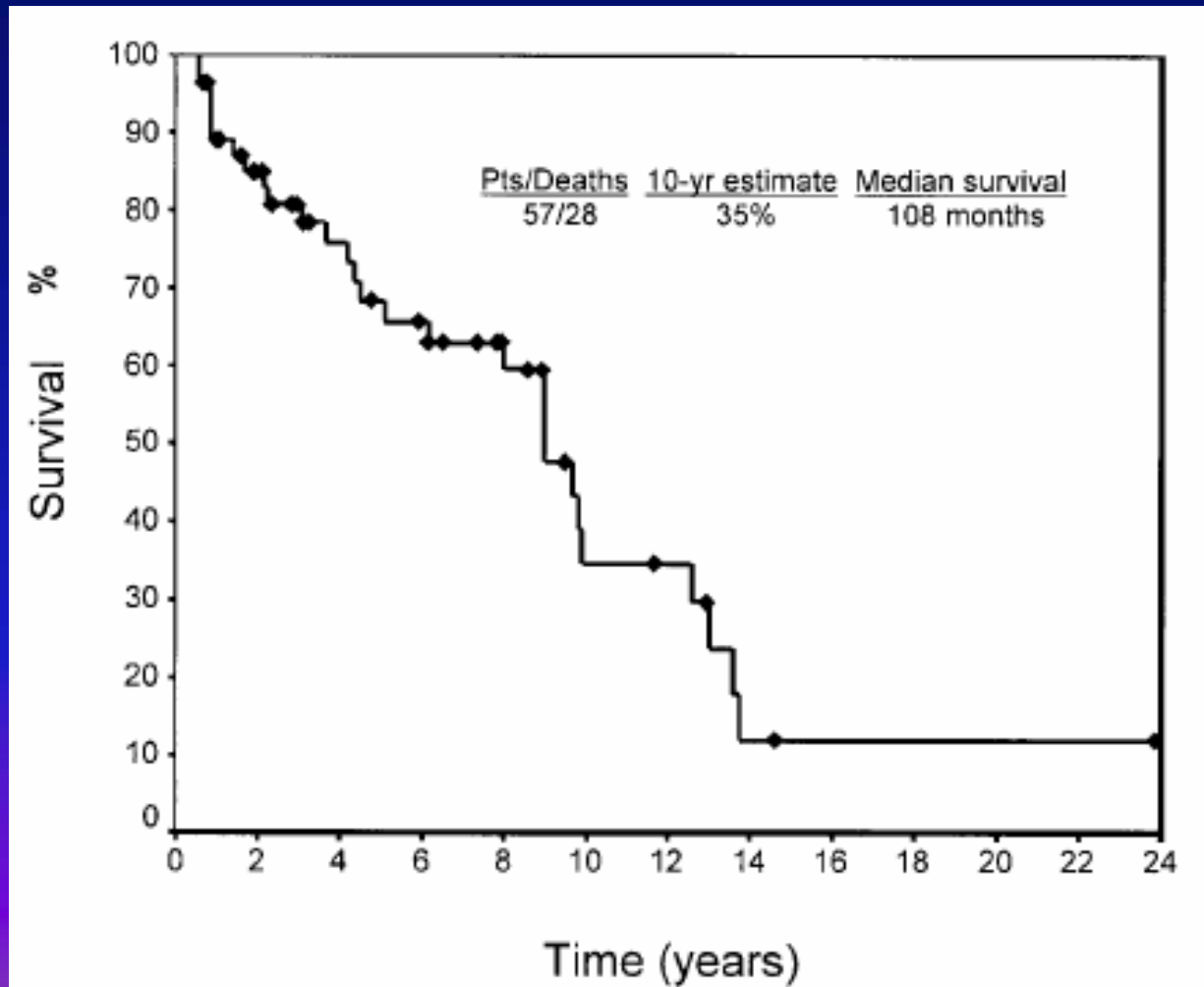
Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Συστάσεις για Υποομάδες Ασθενών

- Ασυμπτωματικοί
 - ✓ Παρακολούθηση, 3-6 μήνες
- Ασθενείς με κρυοσφαιριναιμία & HCV (+)
 - ✓ Θεραπεία ηπατίτιδος
- Συμπτώματα υπεργλοιότητας
 - ✓ πλασμαφαίρεση + Χ/Θ
- Περιφερική νεφροπάθεια
 - ✓ Πλασμαφαίρεση
 - ✓ Rituximab
- AAA
 - ✓ Πλασμαφαίρεση
 - ✓ κορτικοστεροειδή
 - ✓ Rituximab

Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

Επιβίωση Ασθενών με MW



AL Αμυλοείδωση

AL Αμυλοείδωση

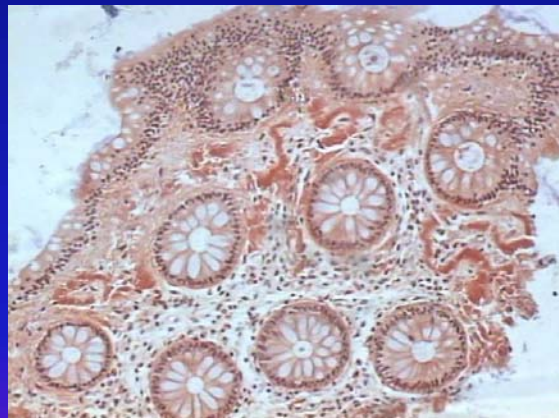
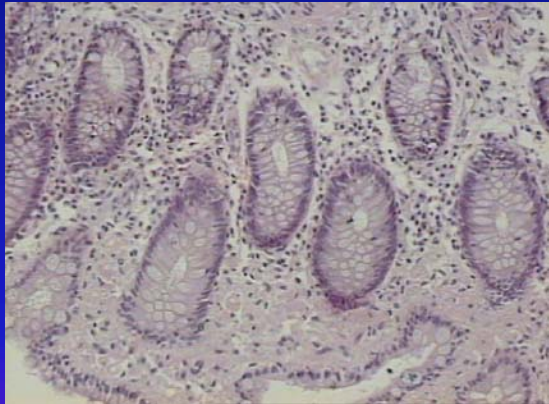
Αμυλοείδωση, Νόσος από Ανώμαλη Πρωτεϊνική Διάταξη Ορισμός (1)

- Ανομοιογενής ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την εξωκυττάρια εναπόθεση μη διαλυτών πρωτεϊνικών ινιδίων = αμυλοειδές
- Το αμυλοειδές σχηματίζεται όταν εξωκύτταρια πρωτεΐνη σχηματίζεται αντικοινωνικά (τα N- και C- τελικά πεπτίδια προσανατολίζονται σε αντίθετες κατευθύνσεις) με αποτέλεσμα το πολυπεπτίδιο που παράγεται να είναι αδιάλυτο και να εναποτίθεται σε β-πεδία στους ιστούς

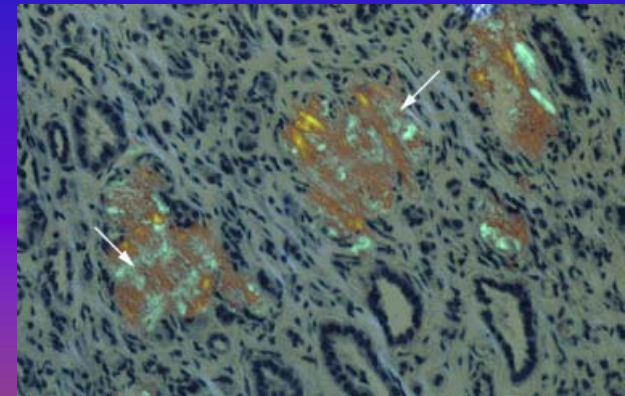
AL Αμυλοείδωση

Ορισμός (2)

- Το αμυλοειδές αναγνωρίζεται από
 - ✓ τη χρώση με ερυθρό του Congo



- ✓ την έντονα πράσινη διπλοδιαθλαστικότητα
σε πολωμένο φως



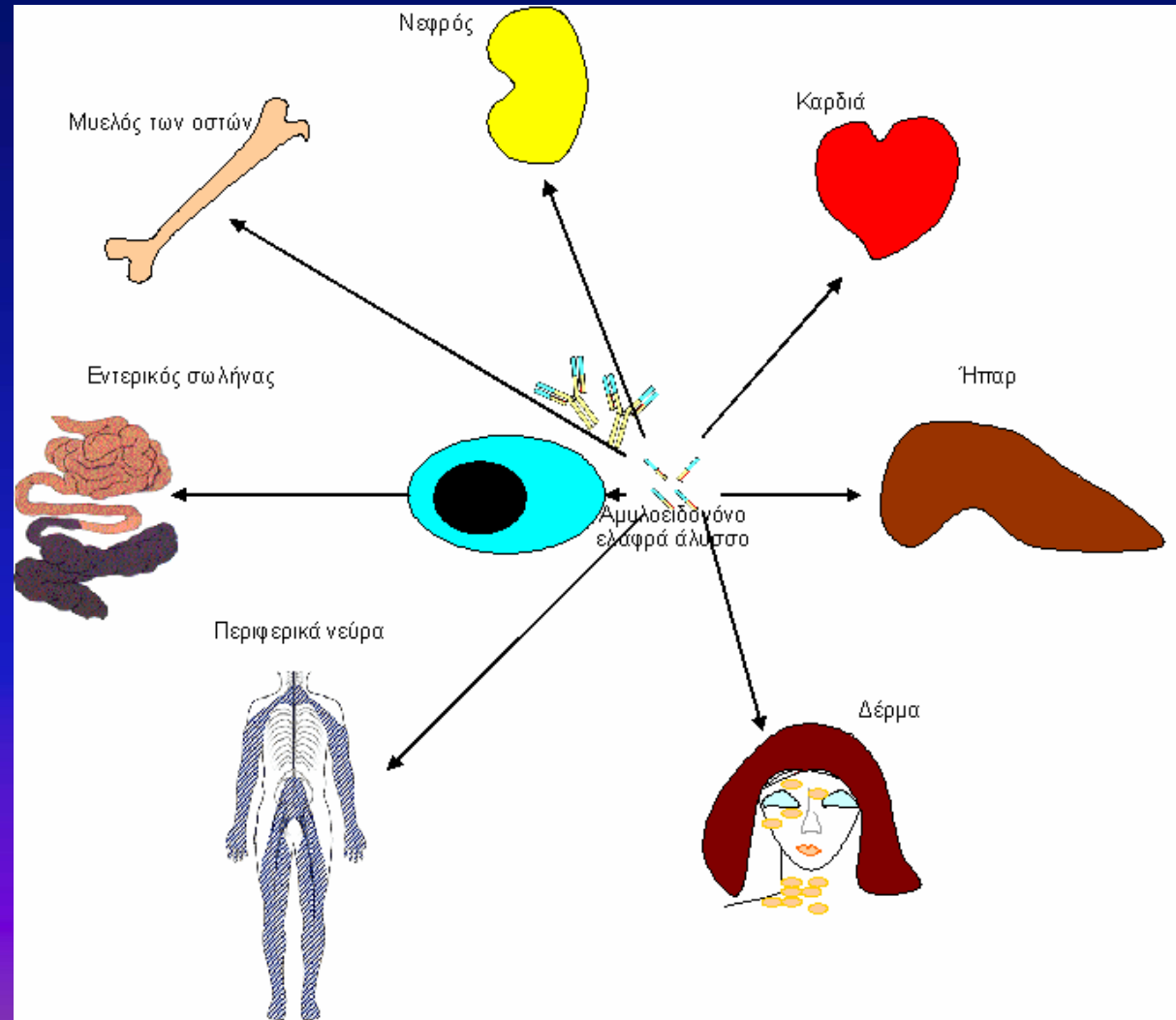
AL Αμυλοείδωση

Ορισμός (3)

- Στην AL αμυλοείδωση, η αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη είναι ελαφρά άλυσσος ανοσοσφαιρινών
 - ✓ Μικρό ποσοστό ελαφρών αλύσεων είναι αμυλοειδογόνος
 - ❖ $\lambda > \kappa$
 - ✓ Μοριακή προδιάθεση
 - ❖ 2 τμήματα της Vλ κωδικοποιούν για το 42% των αμυλοειδογόνων λ-αλύσεων
 - Vλ6 → τροπισμός για νεφρό
 - Vλ3
 - ❖ Η Vκ4 περιοχή κωδικοποιεί για αυξημένο ποσοστό αμυλοειδογόνων κ-αλύσεων

AL Αμυλοείδωση

Ανατομικές Θέσεις



➤ Μπορεί να προσβηθεί οποιοδήποτε όργανο

AL Αμυλοείδωση

Μηχανισμός Ανεπάρκειας Οργάνων

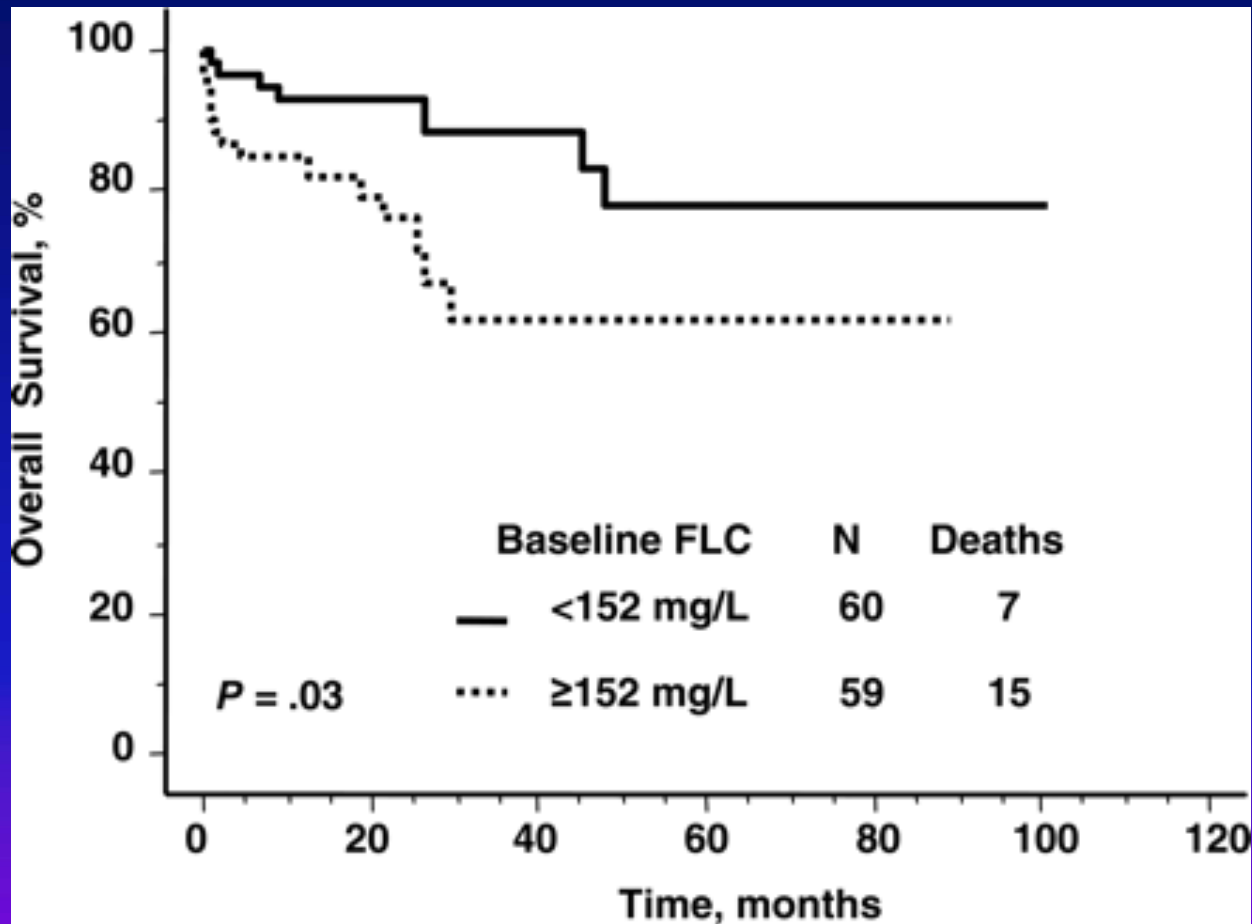
- Εναπόθεση μεγάλης ποσότητας πρωτεϊνικών ινιδίων αμυλοειδούς → τροποποίηση της αρχιτεκτονικής του ιστού
→ ανεπάρκεια οργάνου
- Αλληλεπήδραση με υποδοχείς των τοπικών κυττάρων που δεν εκτελούν πλέον την αποστολή τους
- Τοξική δράση ολιγομερών

AL Αμυλοείδωση

Κλινικές Εκδηλώσεις

| Εκδήλωση | % |
|---|-------|
| Νεφρωσικό σύνδρομο | 30-40 |
| Ανεξήγητη ηπατομεγαλία | 25 |
| Καρδιομυοπάθεια, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια | 20 |
| Περιφερική νευροπάθεια | 20 |
| Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνος | 20 |
| Μακρογλωσσία | 15 |
| Ανεξήγητη σπληνομεγαλία | 5 |
| Εναλλαγές διάρροιας-δυσκοιλιότητας, αιμορραγίες πεπτικού | 5 |
| Άλλες εκδηλώσεις -οροαρνητική αρθροπάθεια -εκδηλώσεις από τα οστά χωρίς χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα -λεμφαδενοπάθεια -διήθηση πνευμόνων -αλλαγή φωνής λόγω εναπόθεσης στις χορδές -δερματικές αλλοιώσεις | <5 |

AL Αμυλοείδωση



Σύνδρομο POEMS

Κριτήρια Διάγνωσης (1)

- Απαραίτητα Κύρια Κριτήρια
 1. Πολυνευροπάθεια (απομυελινωτικού τύπου)
 2. Παρουσία μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων (λ)
- Άλλα Κύρια Κριτήρια (απαιτείται παρουσία 1)
 1. Νόσος Castleman
 2. Οστεοσκληρυντικές αλλοιώσεις
 3. ↑VEGF

Σύνδρομο POEMS

Κριτήρια Διάγνωσης (2)

- Ελάχιστονα Κριτήρια
 - Οργανομεγαλία (σπληνο-, ηπατο-, λεμφαδενοπάθεια)
 - ↑Εξωαγγειακός όγκος (οιδήματα, πλευριτικές συλλογές, ασκίτης)
 - Ενδοκриноπάθεια
 - Δερματικές αλλοιώσεις
 - Θρομβοκυττάρωση/πολυκυτταραιμία
 - Οίδημα οπτικής θηλής
- Άλλα συμπτώματα και σημεία
 - Κοιλονυχία, απώλεια βάρους, πνευμονική υπέρταση, θρομβώσεις, διάρροιες, ↓B12,

Σύνδρομο POEMS

Κλινικές Εκδηλώσεις

| Ευρήματα κατά τη διάγνωση | % |
|---------------------------|-------|
| Ουδέν | 18-20 |
| Πυρετός εκ της νόσου | 2-3 |
| Αδυναμία, εύκολη κόπωση | 70 |
| Λεμφαδενοπάθεια | 20-22 |
| Σπληνομεγαλία | 18-20 |
| Ηπατομεγαλία | 13-15 |
| Αιμορραγικές εκδηλώσεις | 15-17 |
| Λοιμώξεις | 17 |
| Συμπτώματα υπεργλοιότητος | 15 |
| Ευρήματα εκ του Πνεύμονας | 5-6 |
| Καρδιακή ανεπάρκεια | 20-25 |
| Περιφερική νευροπάθεια | 10 |
| Οστεολύσεις | 1-5 |
| Νεφροσικό σύνδρομο | 1-5 |
| Δερματικές διηθήσεις | 1-5 |

Σύνδρομο ΡΟΕΜΣ

Εξετάσεις Παρακολούθησης

TABLE II. Recommended Minimum Testing

| Test | Baseline | Every three months | Yearly |
|--|----------------|--------------------|----------------|
| Neurologic | | | |
| Detailed neurologic history (numbness, pain, weakness, balance) and examination (including funduscopic exam) | X | X ^a | X |
| Electrophysiologic study (nerve conduction studies) | X | X ^a | X |
| Sural nerve biopsy and cerebrospinal fluid exam | X ^d | | |
| Organomegaly/ Lymphadenopathy/ Extravascular volume overload | | | |
| Physical exam and CT scan ^e documenting lymphadenopathy, organomegaly, ascites, pleural effusions, and edema | X | X ^b | X ^b |
| Endocrinopathy | | | |
| History regarding menstrual and sexual function | X | X | X |
| Testosterone, estradiol, fasting glucose, glycosylated hemoglobin, thyroid stimulating hormone, parathyroid hormone, prolactin, serum cortisol | X | X ^b | X ^b |
| Lutenizing hormone, follicle stimulating hormone, adrenocorticotropin hormone, Cortrosyn stimulation test | X ^d | X ^b | X ^b |
| Hematologic | | | |
| Serum protein electrophoresis and immunofixation | X | X | X |
| Affected quantitative immunoglobulin | X | X ^d | X |
| Complete blood count (Hemoglobin, platelet) | X | X | X |
| 24 hour urine total protein, electrophoresis, and immunofixation | X | | X |
| Bone marrow aspirate and biopsy (test for kappa/lambda by IHC) | X | X | |
| Vascular endothelial growth factor | X | X | X |
| Skin | | | |
| History and physical with attention to skin pigment, thickening and texture, body hair quantity and texture, color of distal extremities, and development of cherry angiomas | X | X | X |
| Sclerotic bone lesions | | | |
| Skeletal radiographs and/or PET/CT ^c | X | | X ^d |
| Pulmonary function | | | |
| Pulmonary function tests | X | X ^b | X ^b |
| Echocardiography to assess right ventricular systolic and pulmonary artery pressures | X | X ^b | X ^b |

Σύνδρομο ΡΟΕΜΣ

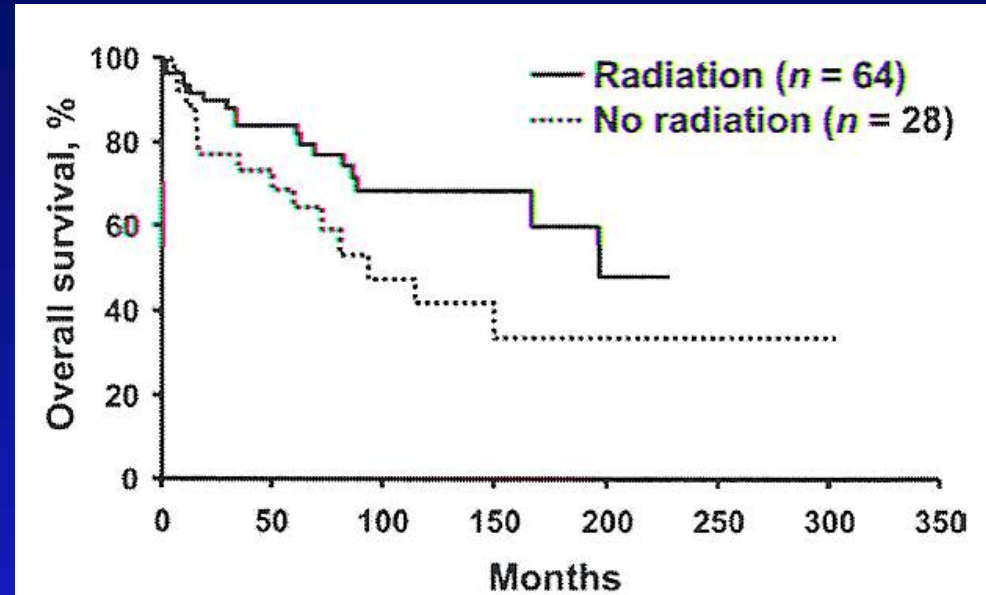
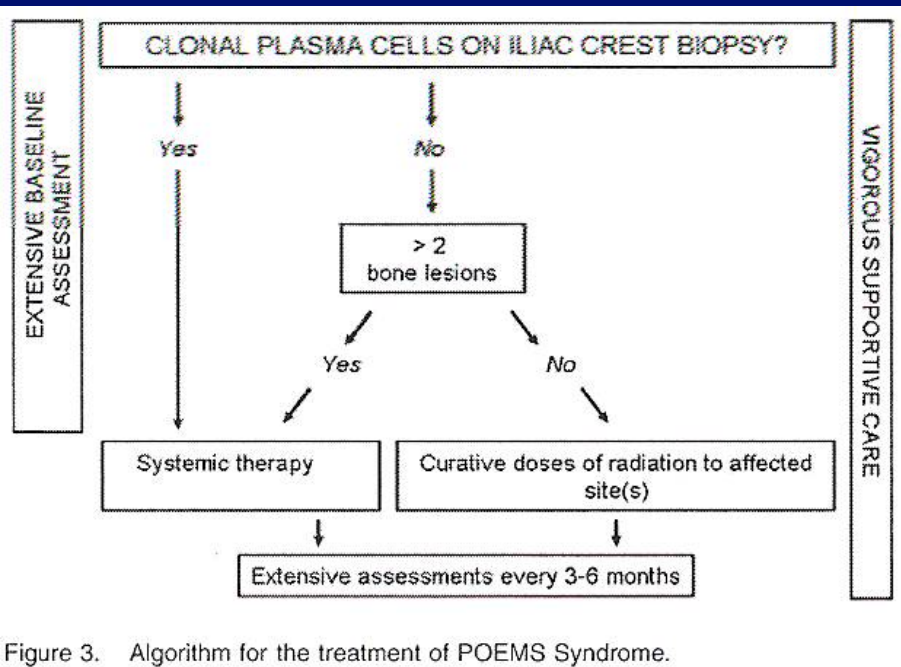


Figure 2. Survival on the basis of treatment with radiation. $P < 0.04$ for comparison of the two groups. Taken with permission from Dispenzieri et al., Blood 2003;101:2496–2506.

2 μορφές: Εντοπισμένη και Συστηματική

Σύνδρομο POEMS

TABLE IV. Activity of Therapy for the Treatment of POEMS Syndrome

| Regimen | |
|--|--|
| Radiation [39,148–151] | ≥50% of patients have significant clinical improvement |
| Melphalan-Dexamethasone [146] | 81% hematologic response rate; 100% with some neurologic improvement |
| Corticosteroids[3,39,55,73,152] | ≥15% of patients have significant clinical improvement |
| High-dose chemotherapy with PBSCT [52,124,130–137,139,153–158] | 100% of surviving patients have significant clinical improvement |
| Thal after MP [159] | No hematological response but improved ascites; stabilized PN, splenomegaly, pulmonary hypertension |
| Thal + Dex after CAD [160] | CD/POEMS: improved ascites, effusions, pulmonary hypertension, PN, renal function, IL-6 level |
| Thal + Dex [161] | N = 9; VEGF improved in all; PN improved in 66%; stable in 33%; improved edema; no HCR |
| Thal after VAD, CTX, bevacizumab [23] | Improved cardiopulmonary status, but no improved PN and rising VEGF |
| Lenalidomide + Dex [140] | Improved ascites, PS, PN, VEGF, testosterone, pulmonary function tests |
| Lenalidomide+ Dex [141] | N=9; all had hematologic response; clinical responses in all evaluable patients including PS, neurological syndrome, edema, and VEGF. |
| Bortez+AD after VAD, CMP, and AD [142] | Improved M-protein, VEGF, paresthesias, splenomegaly, effusions, muscle strength, gynecomastia, and skin changes |
| Bortez + Dex [143] | Improved M-protein, polyneuropathy, hepatomegaly, testosterone; no change in electromyelography |
| Bortez x 5 cycles + thalidomide added at cycle 6 (prior Dex and MP) [162] | Improvement of anasarca, peripheral neuropathy, VEGF, and PET scan with Bortez alone, but thalidomide added because of persistent edema, M-protein, peripheral neuropathy, and barely elevated VEGF. With thalidomide, disappearance of pleural effusion, ascites, and M-protein and normalization of VEGF |
| Bortezomib dexamethasone ^a [163] | Improvement by 3 cycles, but continued for 6, and complete remission 4 years after completing therapy Marked improvement in adenopathy, pleural effusion and ascites, hepatosplenomegaly, and IL-6 |
| Bevacizumab alone [19] | Death within 6 weeks |
| Bevacizumab alone [20] | Worsening PN, anasarca, multiorgan failure; died of pneumonia 5 weeks after therapy |
| Bevacizumab alone [21] | Improved pain, breathing, walking |
| Bevacizumab + Mel-Dex [22] | Improved effusions/ascites |
| Prior VAD/CTX [23] | Improved edema, pain, weakness, VEGF |
| Bevacizumab + CTX-Dex [24] | Initial worsening; repeat with bevacizumab → improved pulmonary HTN, anasarca, skin changes |
| Bevacizumab + CTX-CS [25] | Initial improvement, but multiorgan failure and death |