

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Παναγιώτης Τσιριγώτης

Περιστατικό ασθενούς

- Άνδρας 75 ετών με επίμονη οσφυαλγία από μηνός
- Συχνές επισκέψεις σε ορθοπεδικό
- Λήψη ΜΣΑΦ, κωδεΐνη
- Ναυτία έμετοι, δυσκοιλιότητα: πιθανόν λόγω χρήσης ΜΣΑΦ και κωδεΐνης
- Λόγω επιδείνωσης της οσφυαλγίας συνεστήθη CT-ΟΜΣΣ με χορήγηση I.V σκιαγραφικού για καλύτερη απεικόνιση

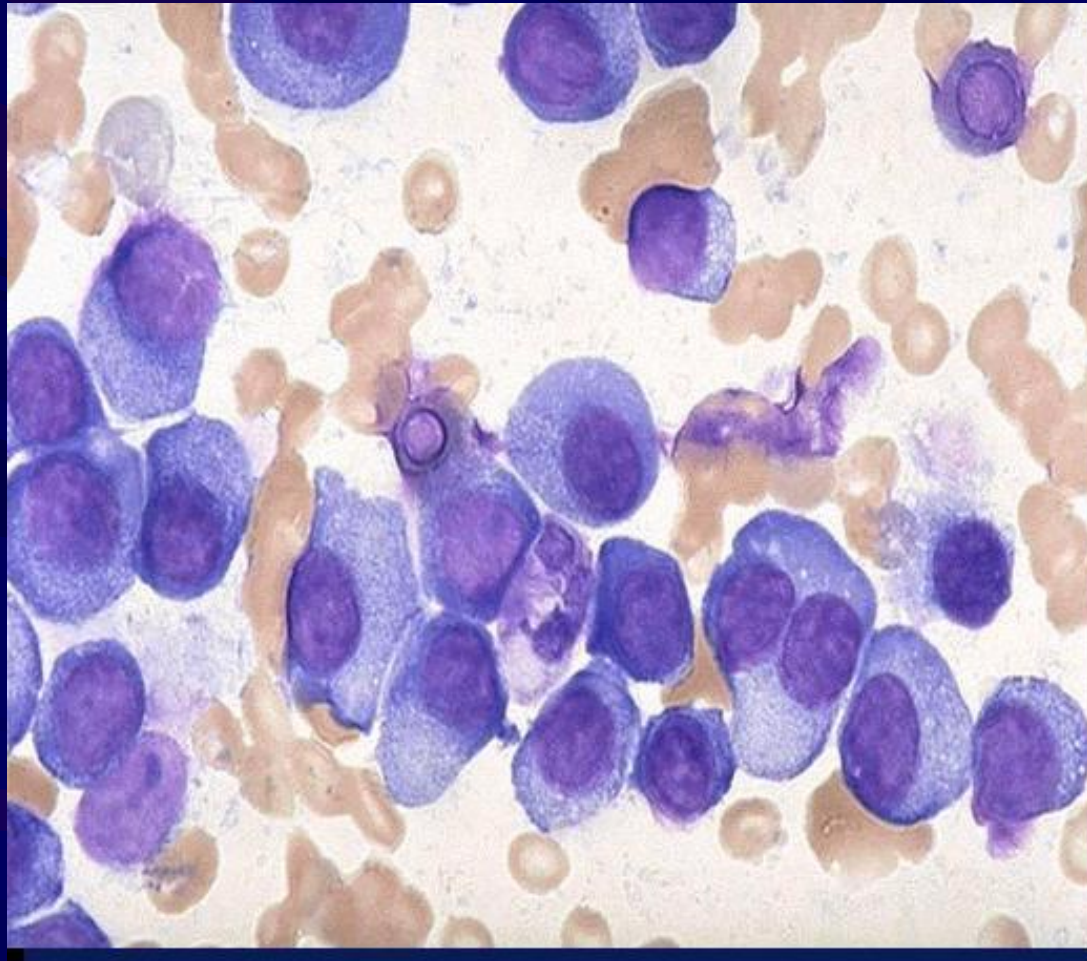
Περιστατικό ασθενούς



Περιστατικό ασθενούς

- 3 ημέρες αργότερα και ενώ ο ασθενής ήταν σε αναμονή των αποτελεσμάτων η κλινική του κατάσταση επιδεινώθηκε
- Παρουσίασε σταδιακά λήθαργο και σύγχυση και προοδευτικά κώμα
- Προσήλθε στα επείγοντα νοσοκομείου όπου διαπιστώθηκε:
 1. Creatinine=7mg/dl,
 2. Ca=16mg/dl

Τι είναι το Πολλαπλό Μυέλωμα;



Ποια η φυσιολογική αποστολή του πλασματοκυττάρου;

Η παραγωγή αντισωμάτων για την
καταπολέμηση λοιμωδών
παραγόντων

Η προέλευση του πλασματοκυττάρου

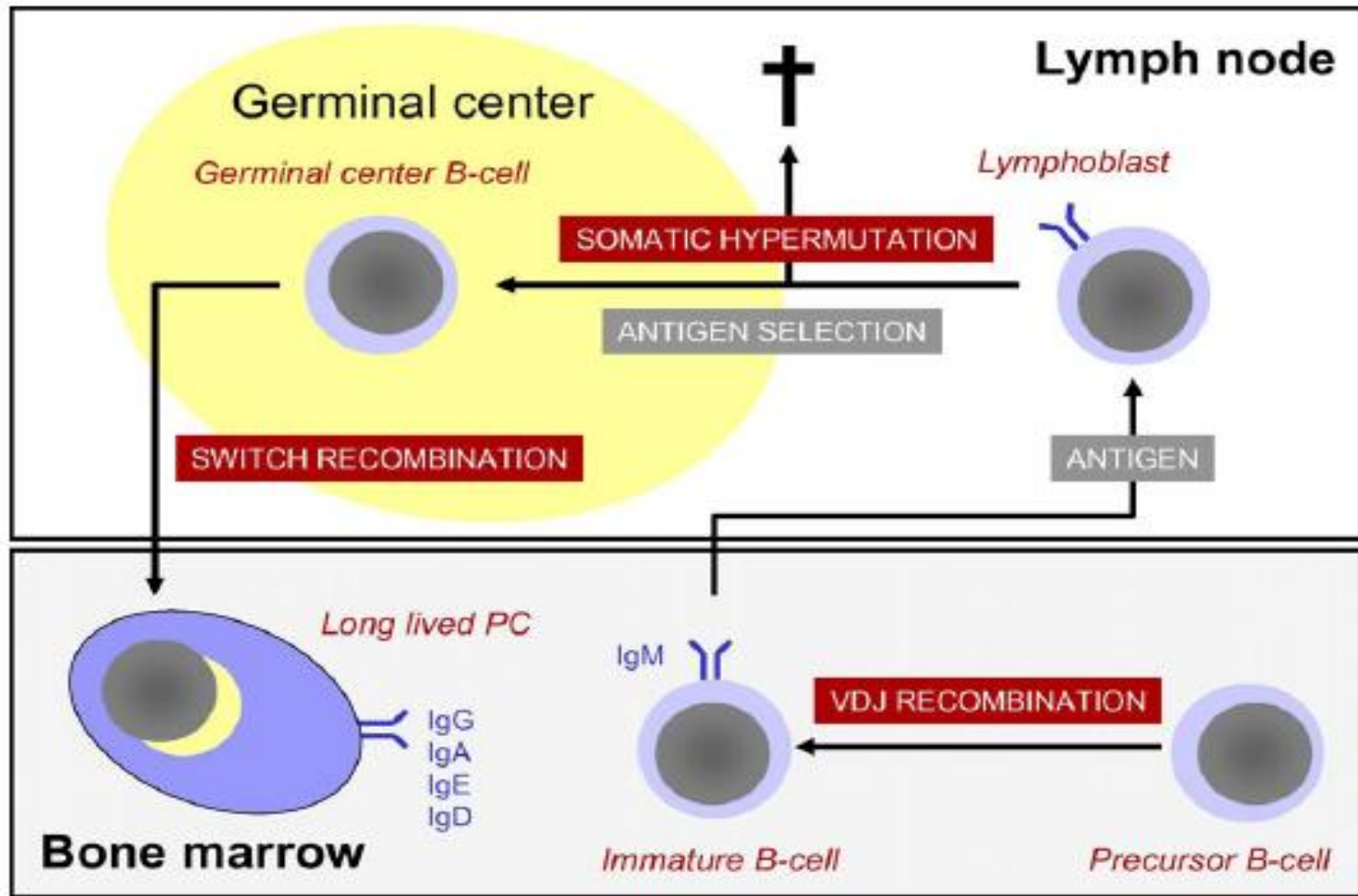
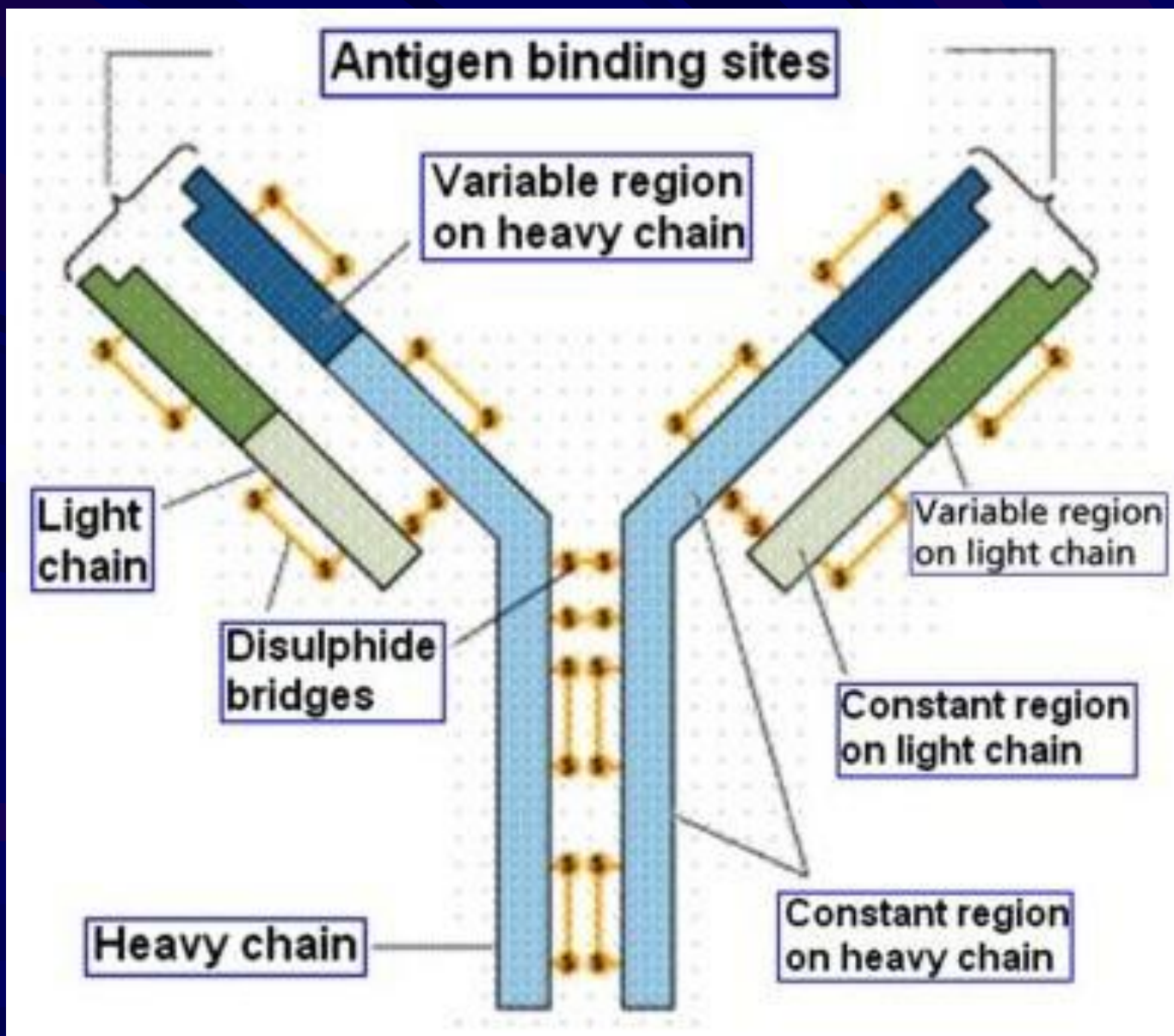
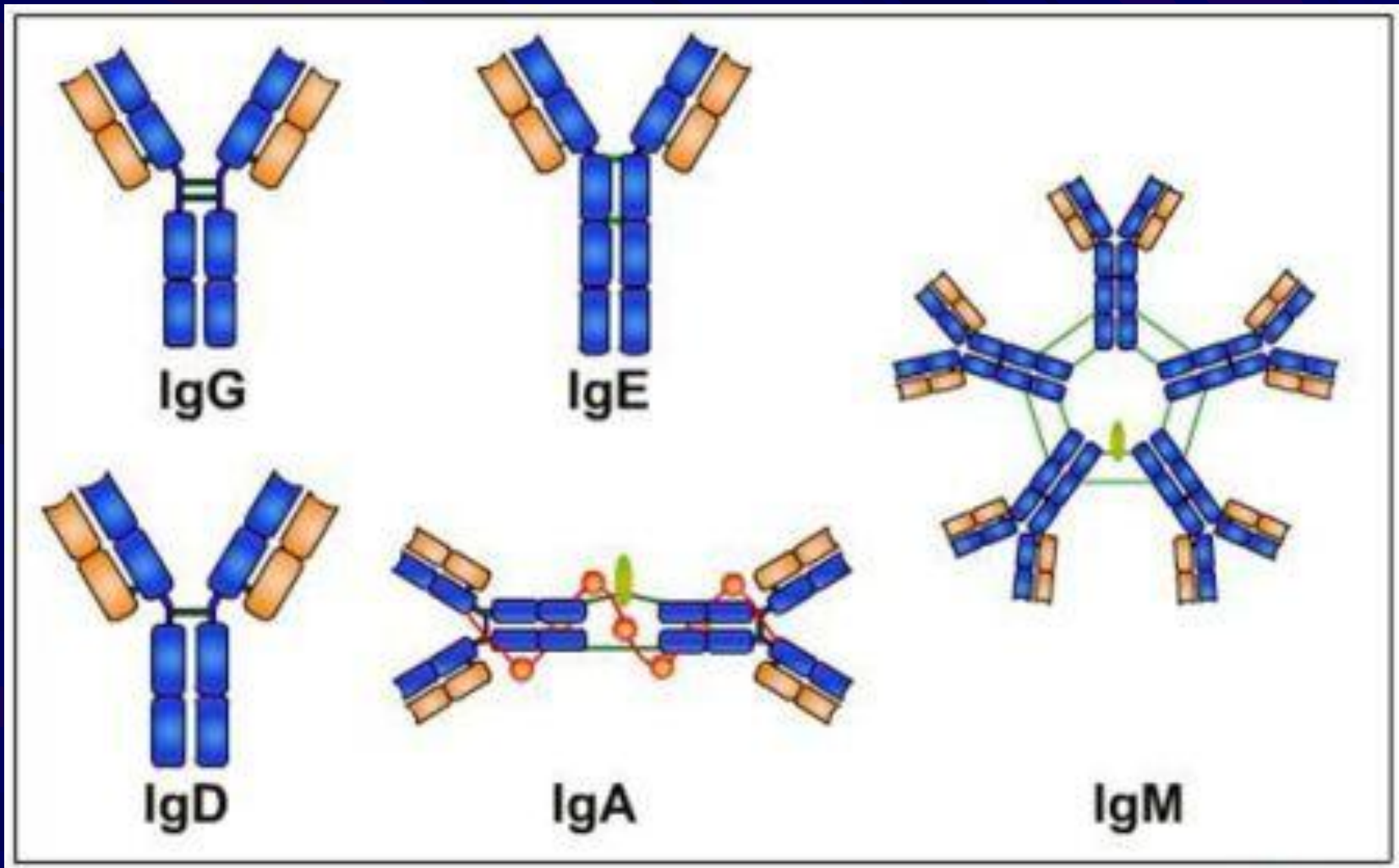


Fig. 1 - Plasma cell development and DNA-modifying mechanisms.⁴⁹

Η δομή του αντισώματος



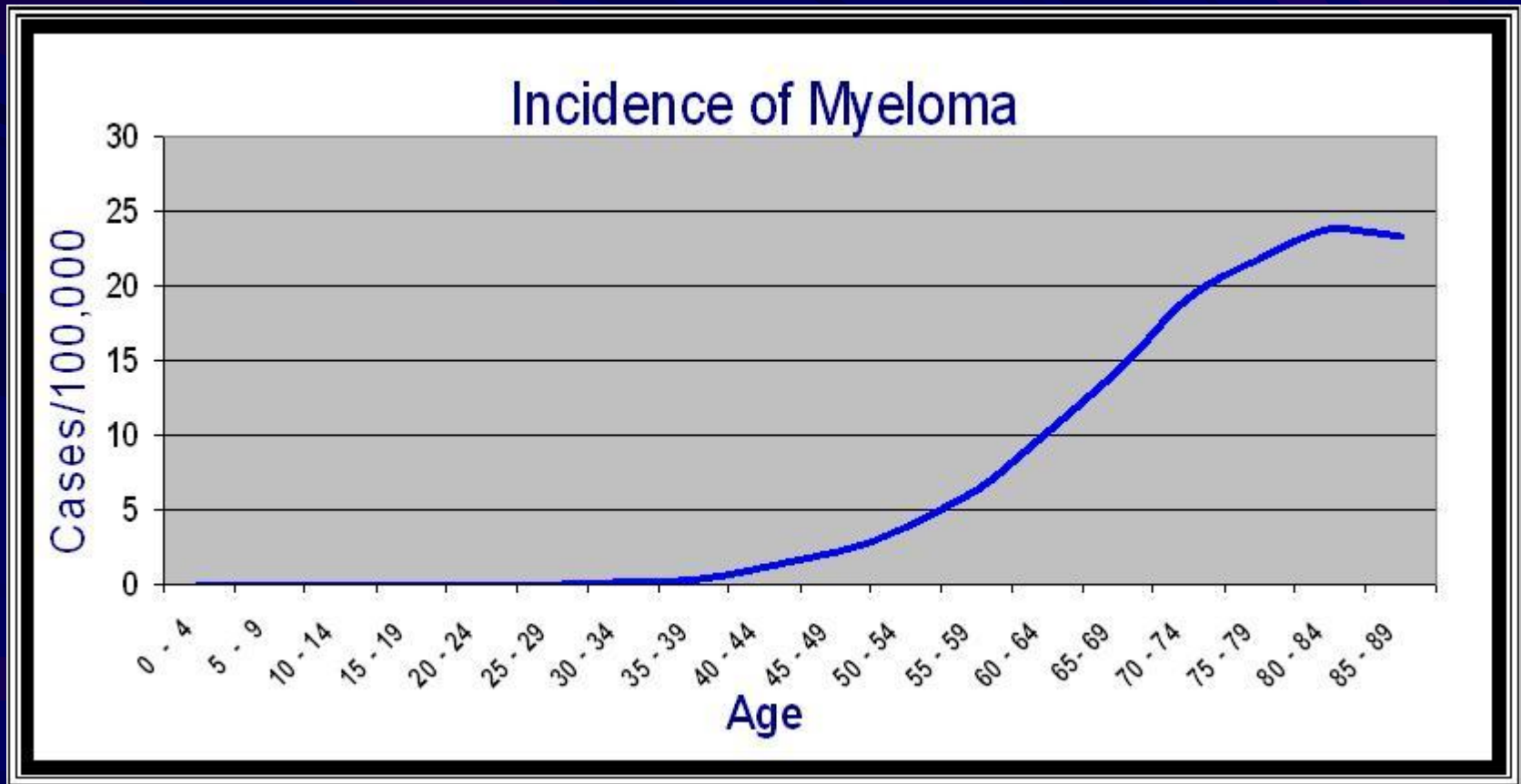
Τύποι αντισωμάτων



Επιδημιολογία

- Επιπολασμός (Sweden, 1963)
 - MGUS: 901/100,000
 - MM: 4.3/100,000
- Επίπτωση (USA)
 - MM: 4.7/100,000 άνδρες
 - MM: 3.3/100,000 γυναίκες
- Η συχνότητα εμφάνισης αυξάνει με την ηλικία
 - Πολύ σπάνια κάτω από την ηλικία των 35 ετών
 - Διάμεση ηλικία 65 έτη

Επίπτωση προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία



Ποια η αιτία της νόσου;

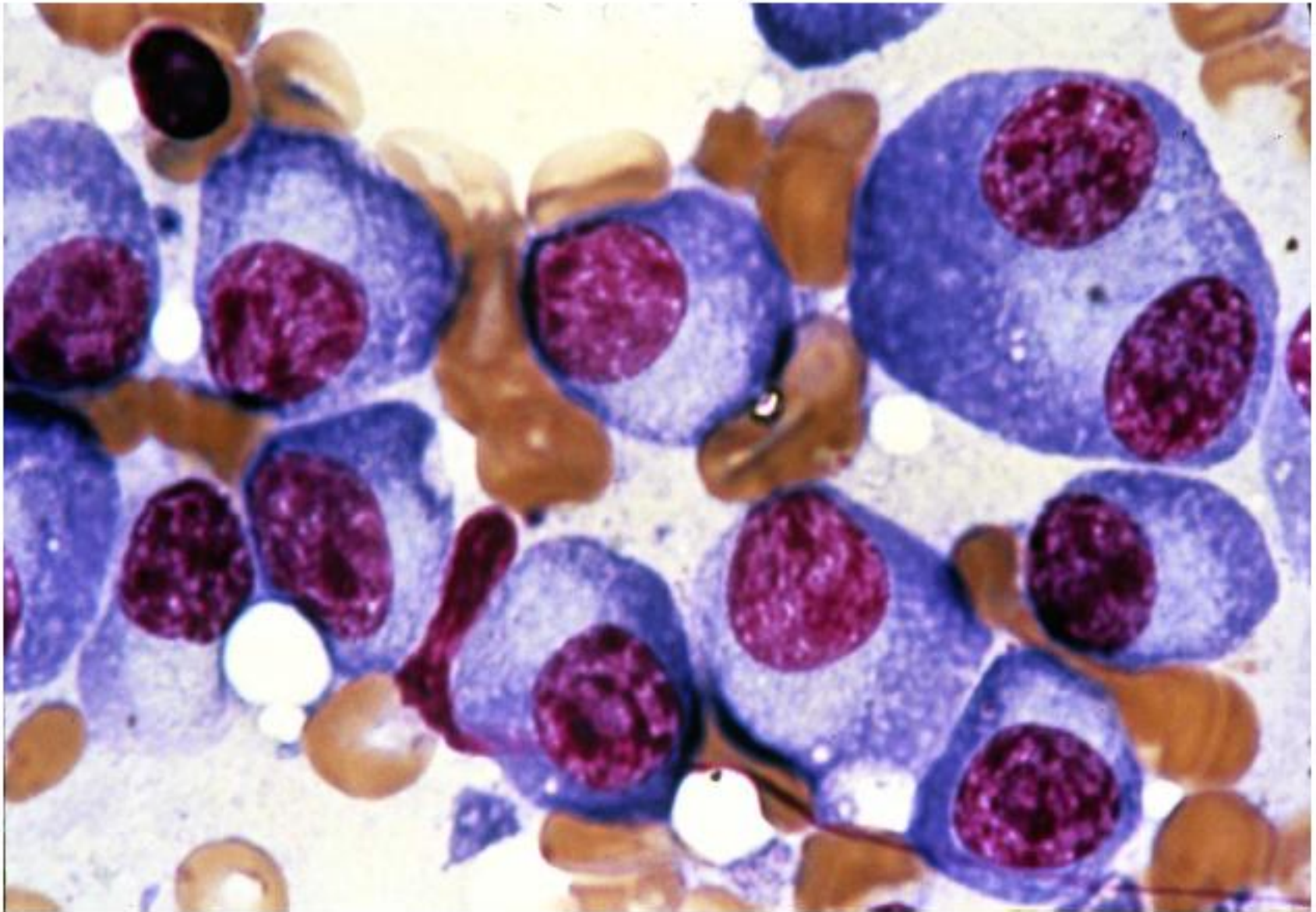
Αίτια ασαφή

- Αυξημένη συχνότητα στους επιζήσαντες της Hiroshima & Nagasaki
- Αυξημένη συχνότητα σε εργαζόμενους σε περιβάλλον με ακτινοβολία
- Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός
- Πιθανοί γενετικοί παράγοντες

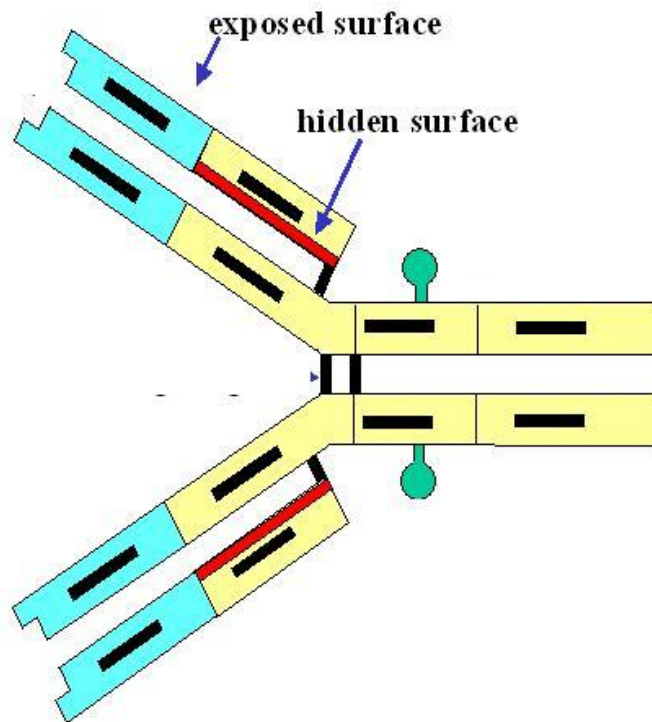
Πολλαπλό Μυέλωμα – Παθογένεια

- Νεοπλασματική εκτροπή με αναστολή διαφοροποίησης στο στάδιο του πλασματοκυττάρου
- Συσσώρευση στον μυελό των οστών μεγάλου αριθμού μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων
- Παραγωγή μεγάλου ποσού μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης
- Η ανίχνευση και η ποσοτικοποίηση της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης (παραπρωτεΐνη) γίνεται στον ορό του αίματος και στα ούρα με την χρήση ειδικών τεχνικών

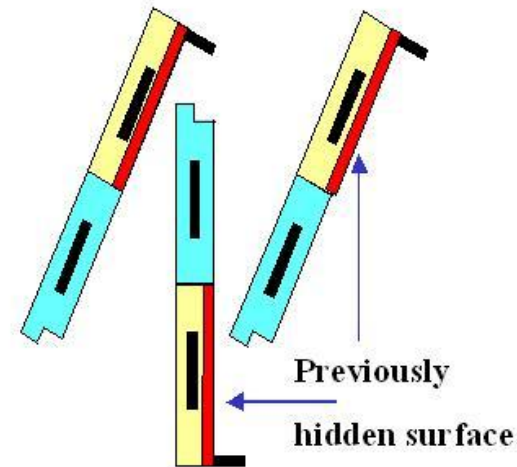
Διήθηση μυελού από πλασματοκύτταρα



Οι βαρείες και οι ελαφρές αλυσίδες

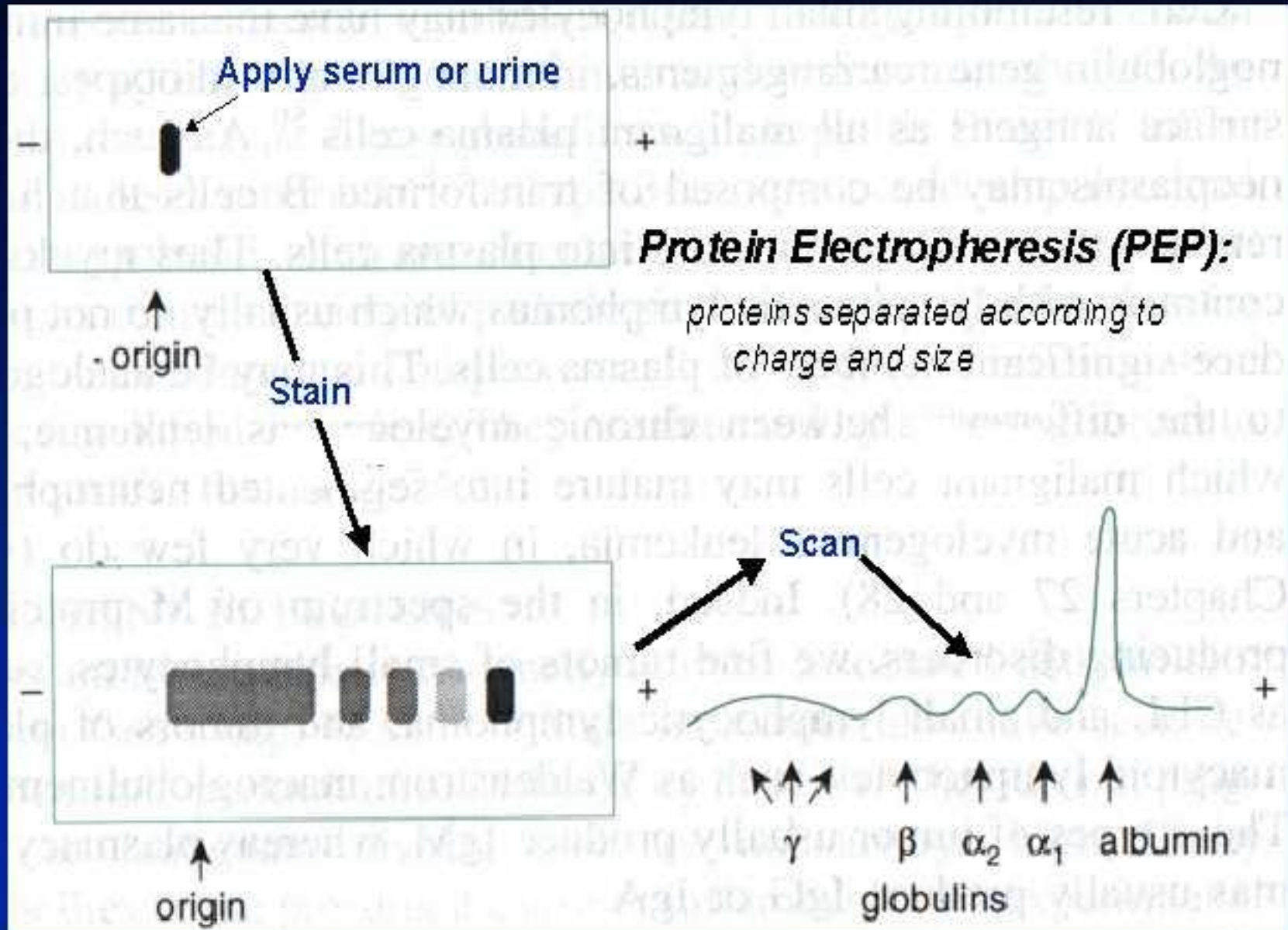


Intact Immunoglobulin

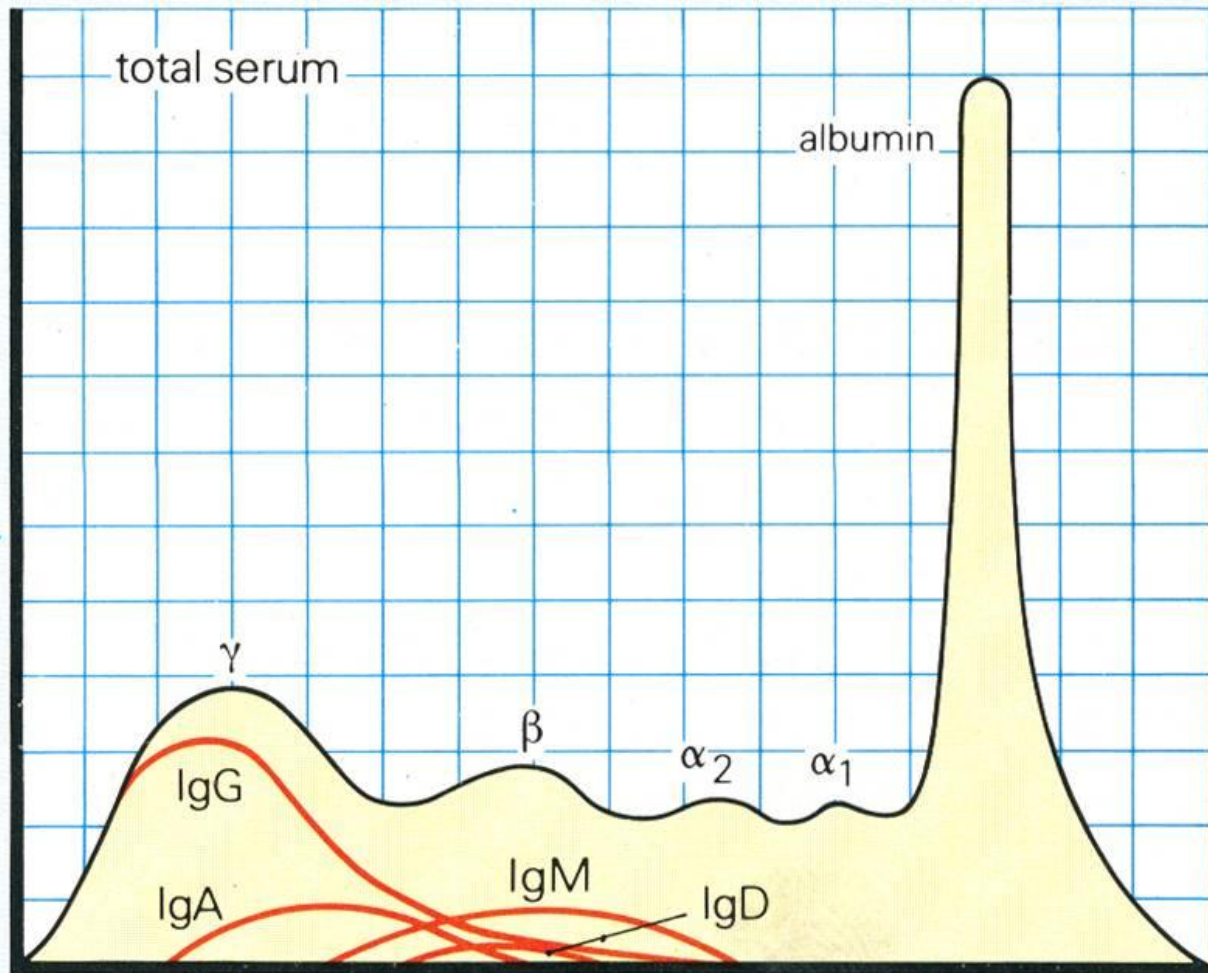


Free Light Chain

Η τεχνική της ηλεκτροφόρησης



protein



total serum

albumin

γ

β

α₂

α₁

IgG

IgA

IgM

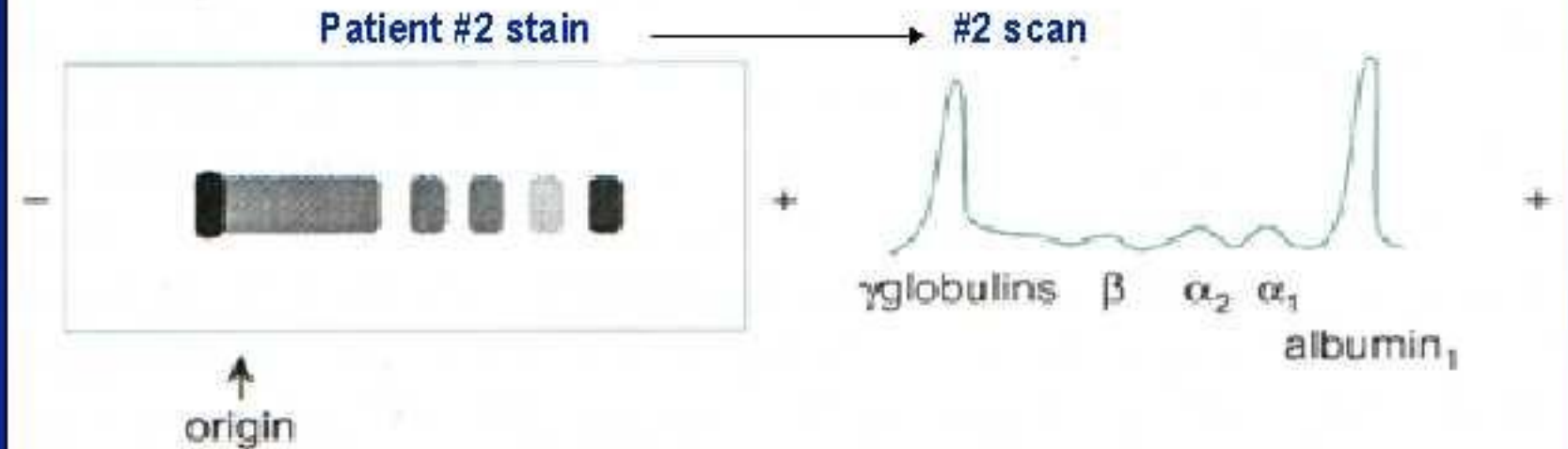
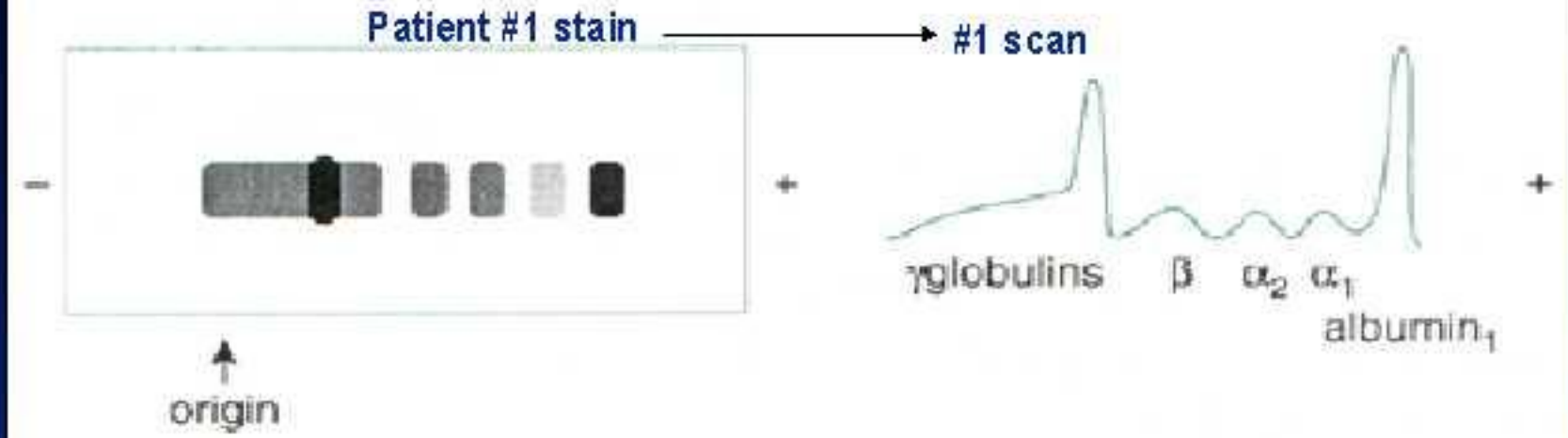
IgD

⊖

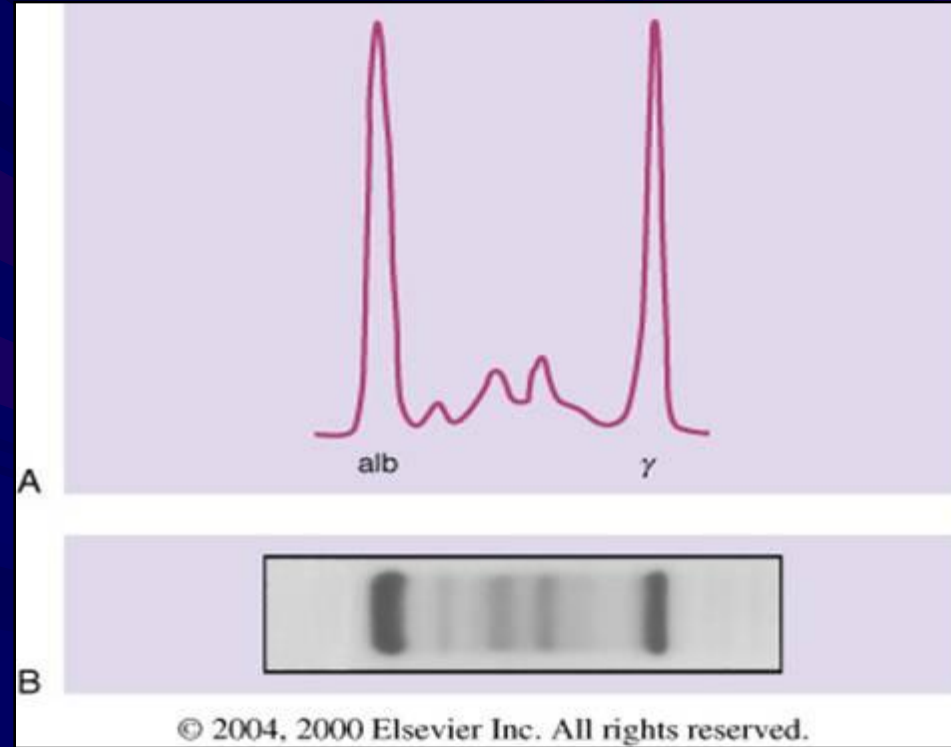
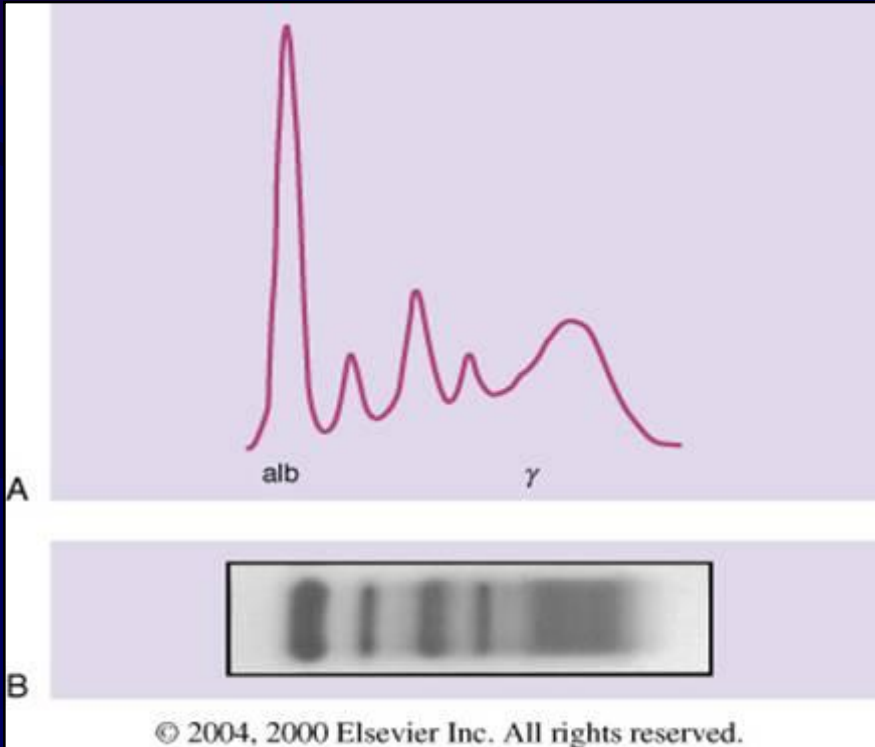
electrophoretic mobility ⊕

Ασθενείς με μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη

Serum Protein Electrophoreses in 2 Patients with Myeloma



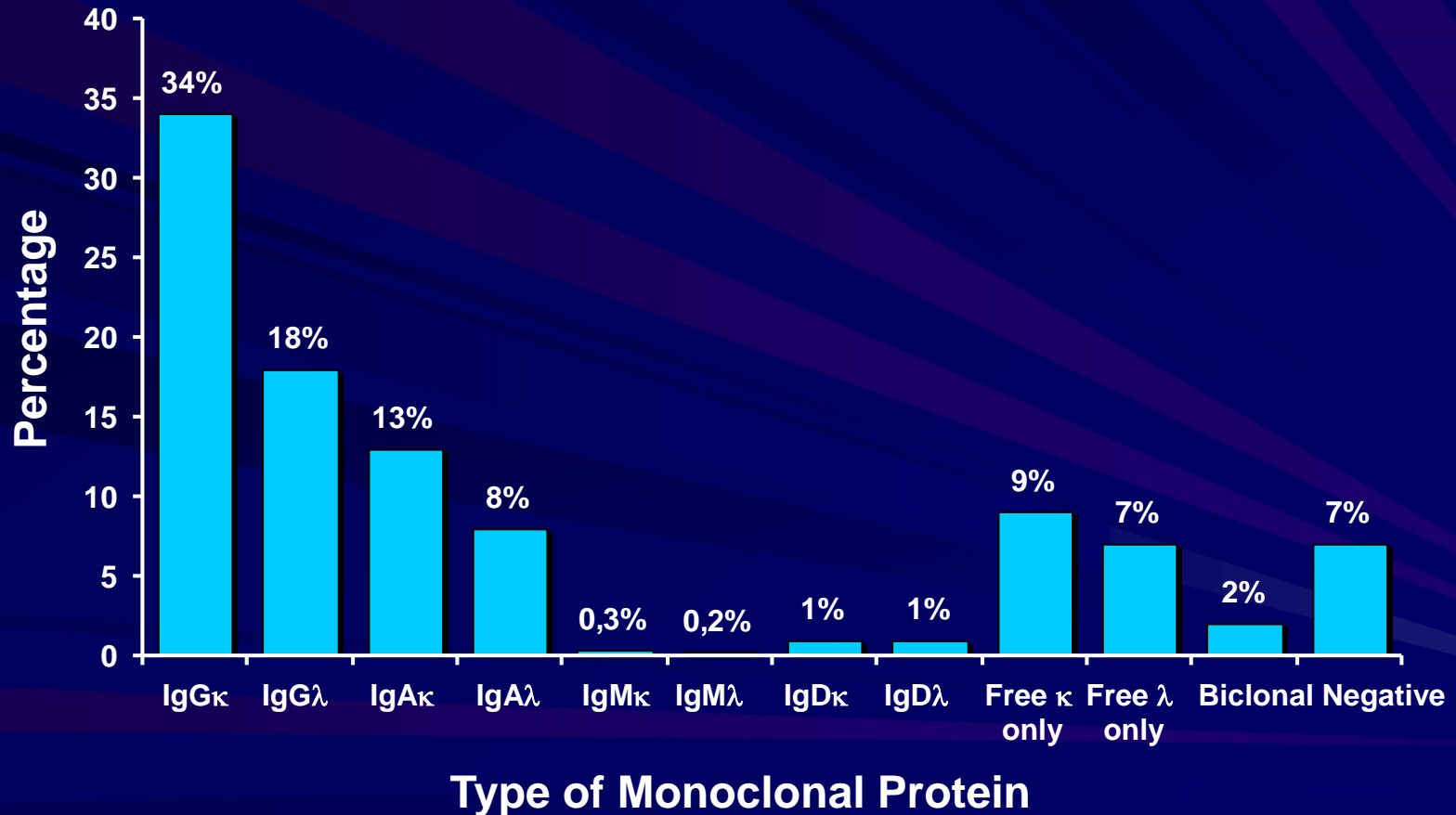
Ηλεκτροφορητικά διαγράμματα



Μονοκλωνικό κλάσμα

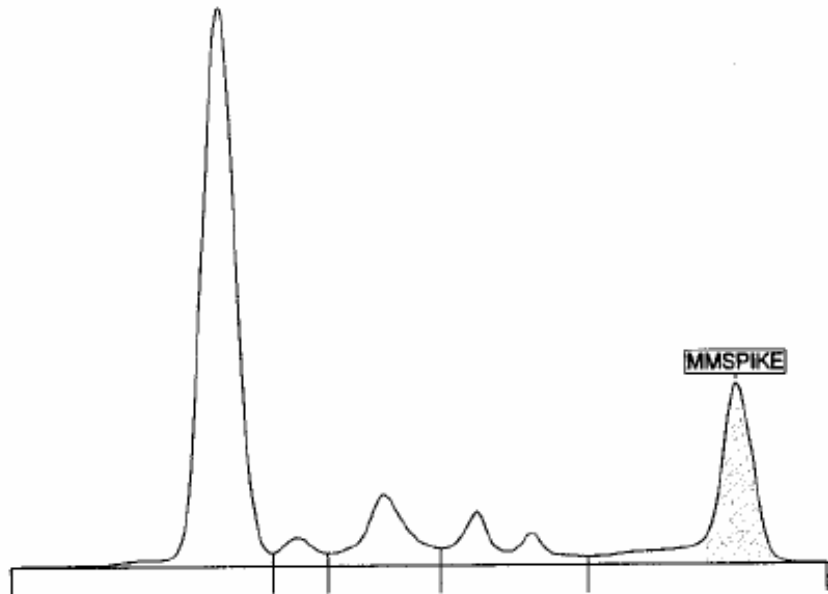
- IgG: 60%
- IgA: 20%
- IgD: 1%
- IgM: 0,5%
- IgE: <<0,5%
- Μόνο ελαφρές αλυσεις: 20%
- Παραπρωτεΐνη στον ορό και ελαφρές αλυσεις στα ούρα: 60%

Types of Serum Monoclonal Proteins in 1027 Patients With Multiple Myeloma



Multiple myeloma (IgG kappa)

Serum Protein Electrophoresis



TSP g/dL: 7.3

A/G 1.95

Fractions	%	G/dL	Ref. G/dL
Albumin	66.1	4.83	3.90 - 5.00
Alpha 1	2.3	0.17	0.10 - 0.22
Alpha 2	7.9	0.58	0.56 - 0.96
Beta	6.7	0.49 *	0.65 - 1.10
Gamma	17.0	1.24	0.62 - 1.32
MM SPIKE	13.7	1.00	

Interpretation:

A band in the gamma region consistent with a monoclonal protein is demonstrated by electrophoresis. Review of records reveals a diagnosis of thalassemia and plasma cell dyscrasia.

IgG 2080

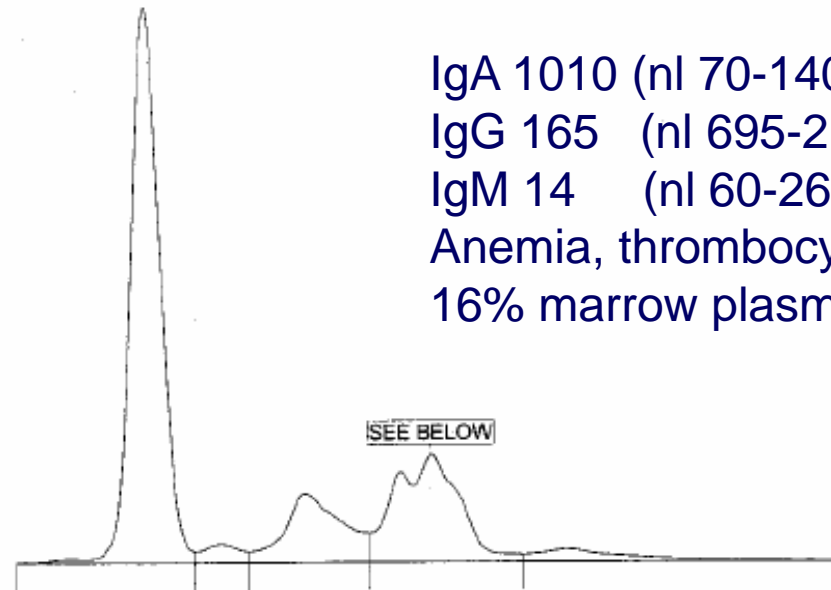
Anemia, leukopenia

Lytic bone lesions

10% marrow plasma cells

Multiple myeloma (IgA)

Serum Protein Electrophoresis



IgA 1010 (nl 70-140)
IgG 165 (nl 695-2190)
IgM 14 (nl 60-265)
Anemia, thrombocytopenia
16% marrow plasma cells

TSP g/dL: **6.2**

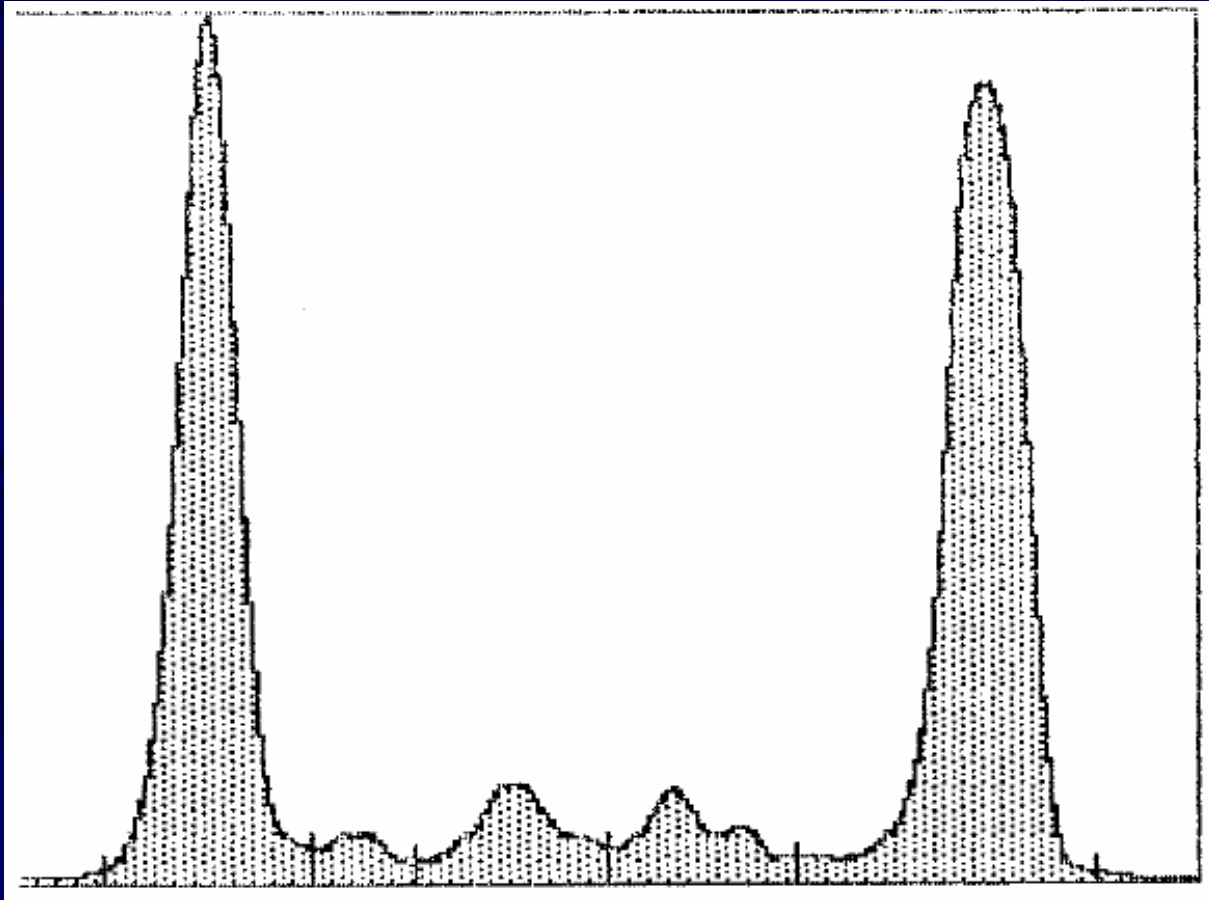
A/G 1.77

Fractions	%	G/dL	Ref. G/dL
Albumin	63.9	3.96	3.90 - 5.00
Alpha 1	1.9	0.12	0.10 - 0.22
Alpha 2	11.4	0.71	0.56 - 0.96
Beta	19.6	1.22 *	0.65 - 1.10
Gamma	3.2	0.20 *	0.62 - 1.32
SEE BELOW	1.4	0.09	

Interpretation:

A band in the beta region consistent with a monoclonal protein is demonstrated by electrophoresis. The band (or M-spike) cannot be differentiated from the other proteins in the region for quantitation by scanning. Review of records reveals a diagnosis of multiple myeloma.

Waldenstrom macroglobulinemia



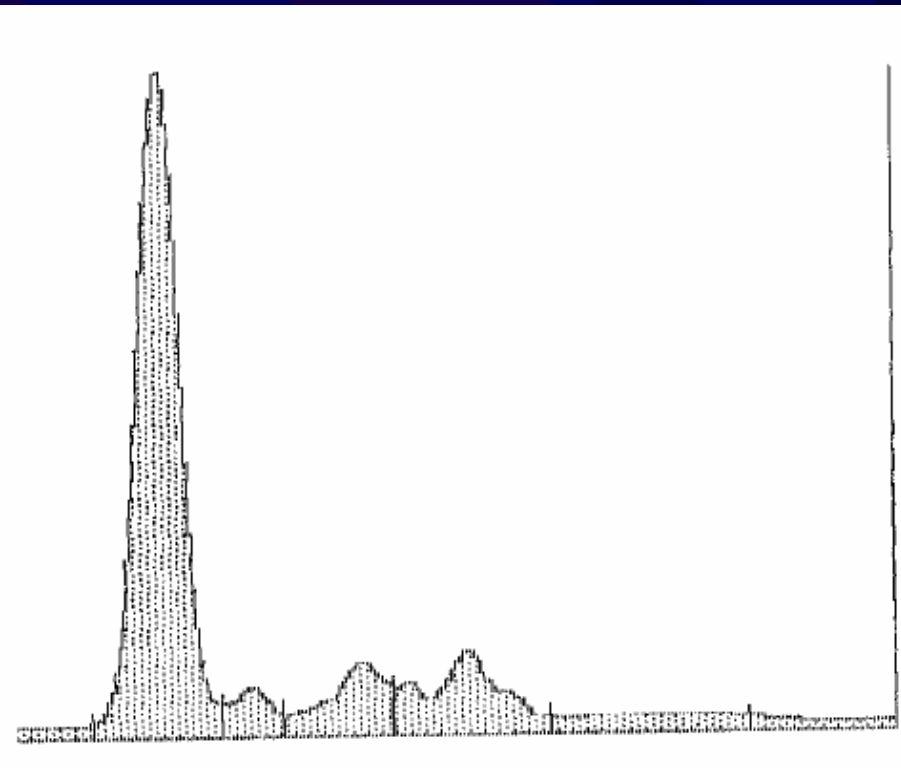
Mild fatigue

IgM 8460, serum viscosity 2.7

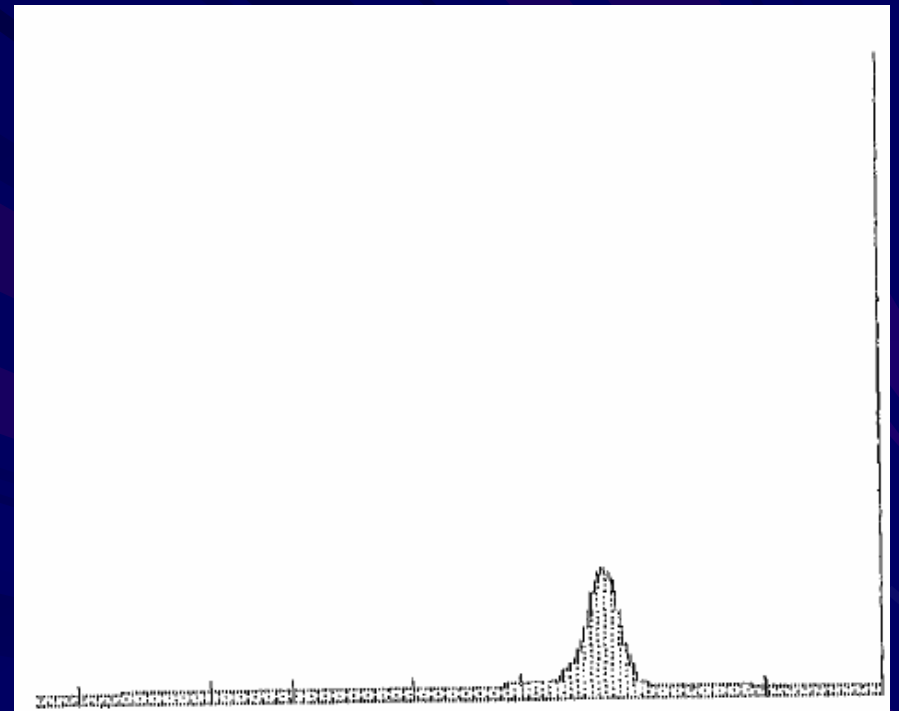
Hgb 12, WBC 3700, platelets 143,000

Marrow: 50% plasmacytoid B-lymphocytes

Περίπτωση ασθενούς με παρουσία ελαφρών αλύσεων μόνο στα ούρα και απουσία μονοκλωνικού στον ορό



Serum (hypogammaglobulinemia)

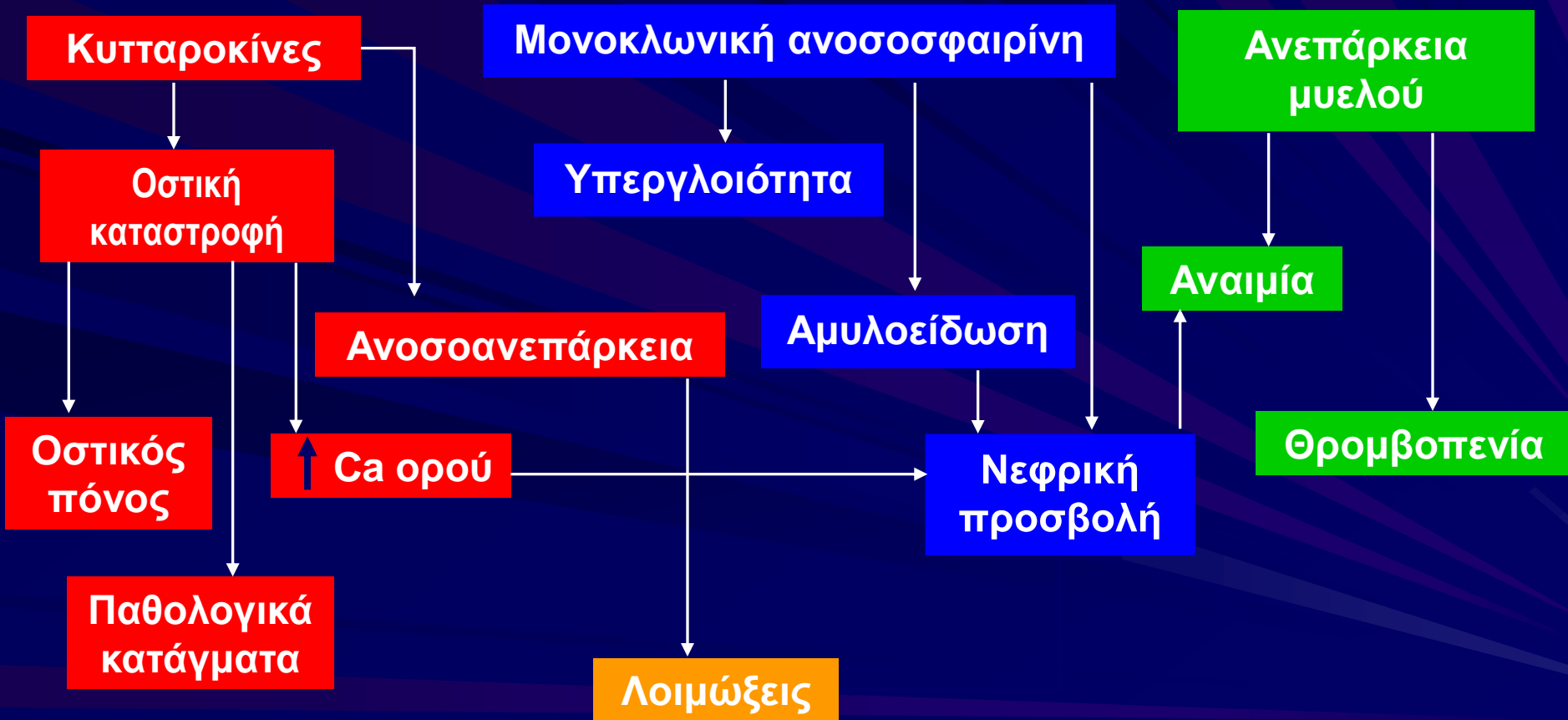


Urine (kappa light chain)

Always check the urine!

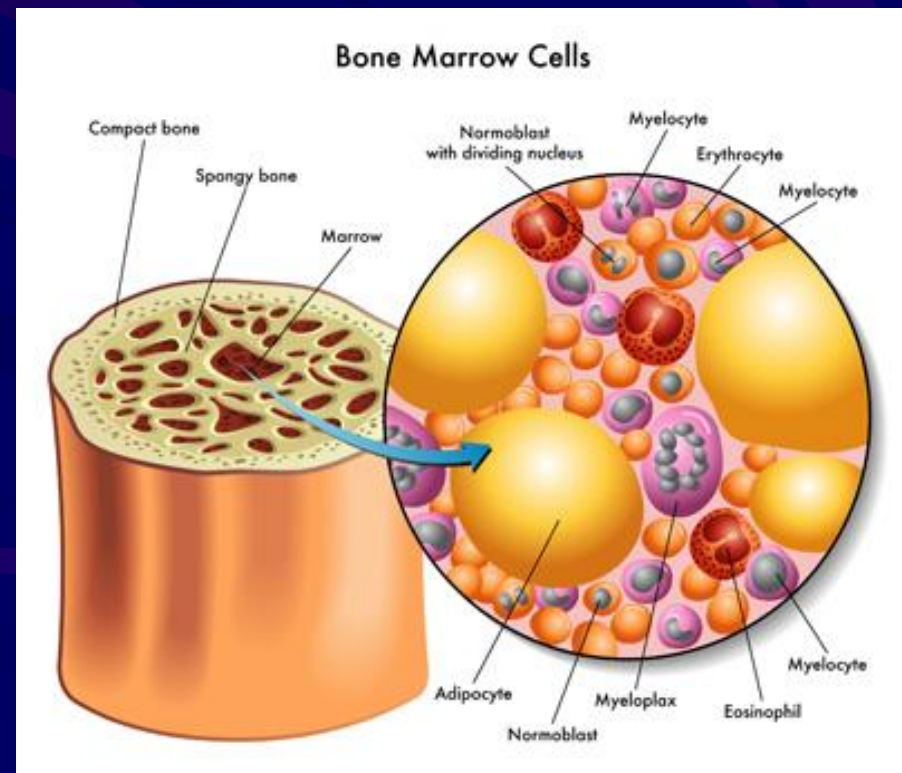
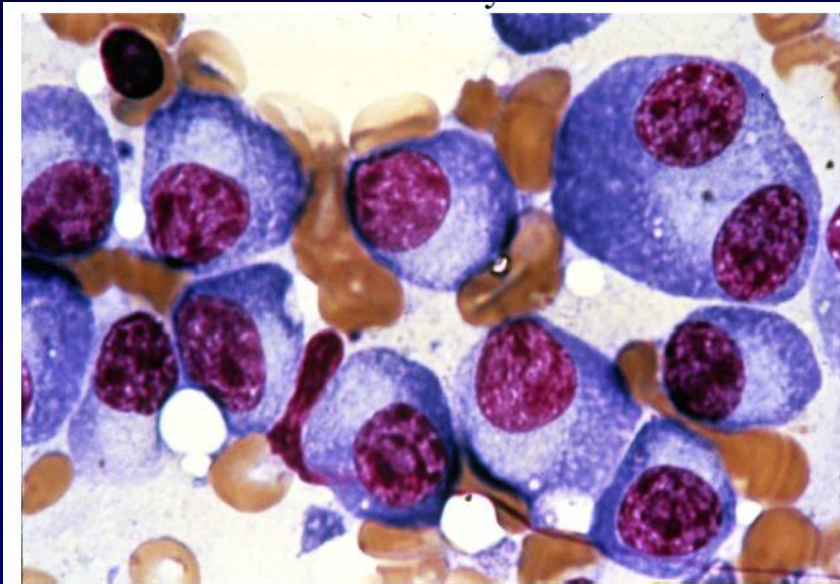
Η παθογένεια της νόσου;

Πολλαπλασιασμός Μυελωματικού Κλώνου στο Μυελό των Οστών



Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου

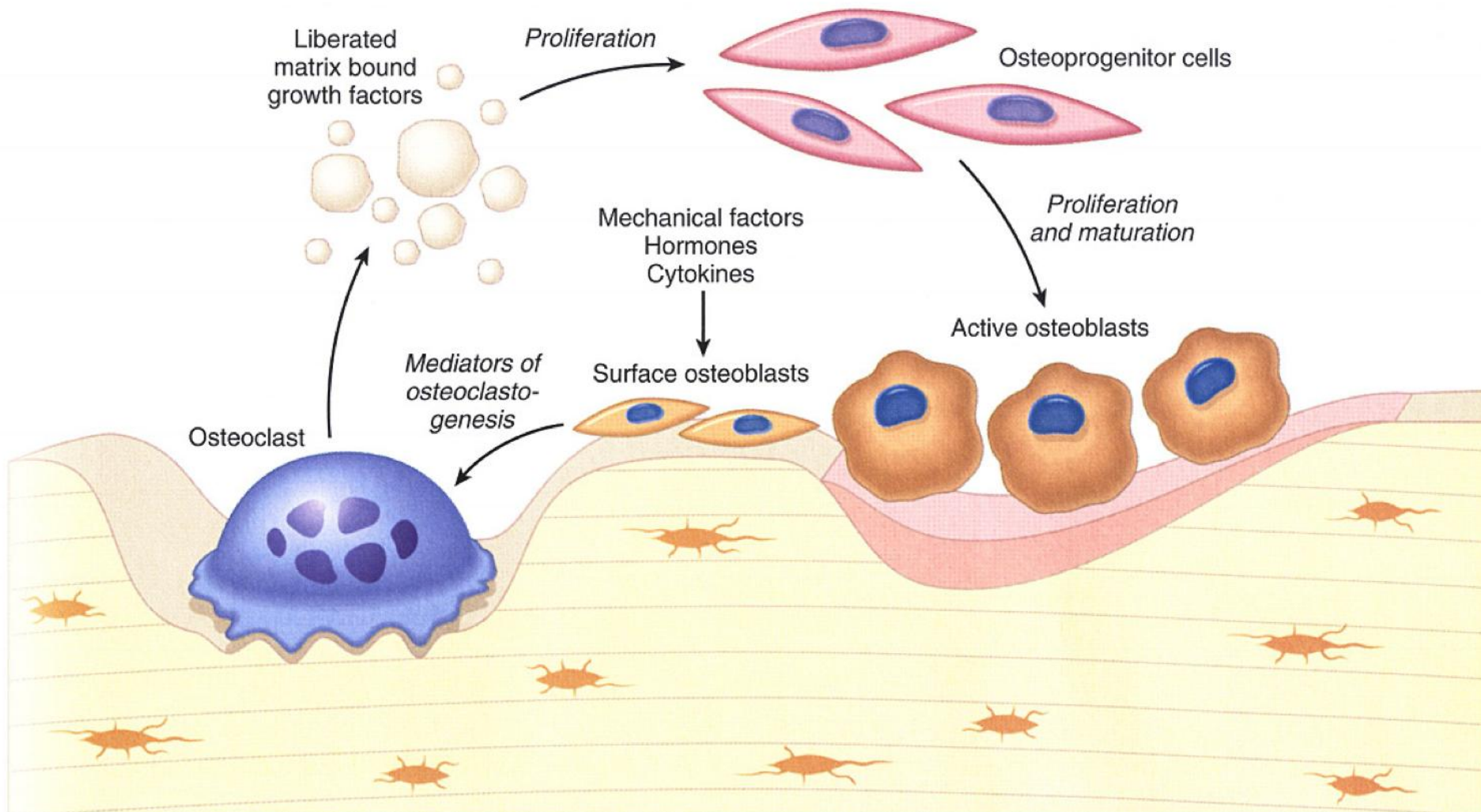
- Διήθηση μυελού των οστών
 1. Αναιμία
 2. Θρομβοπενία
 3. Ουδετεροπενία



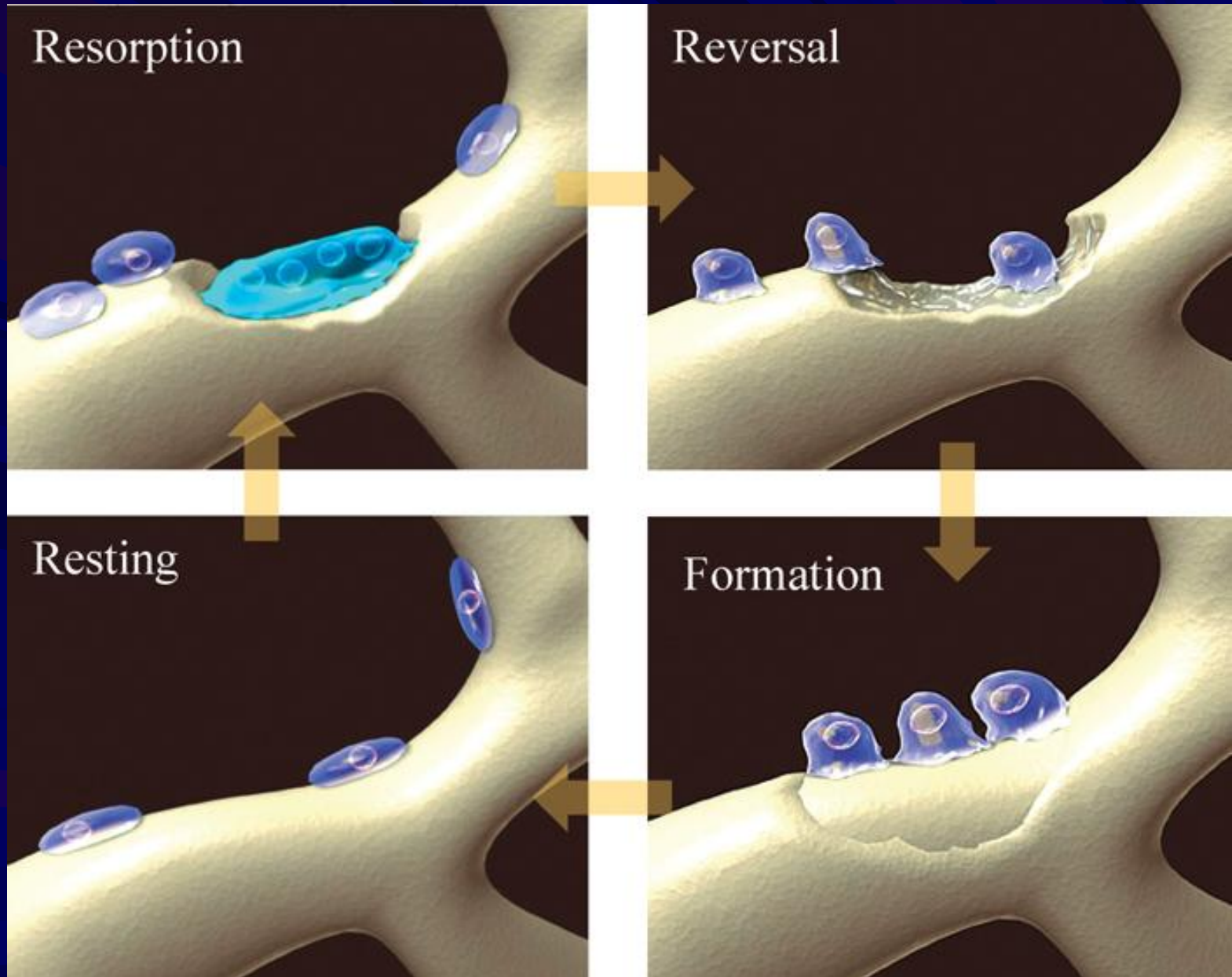
Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου

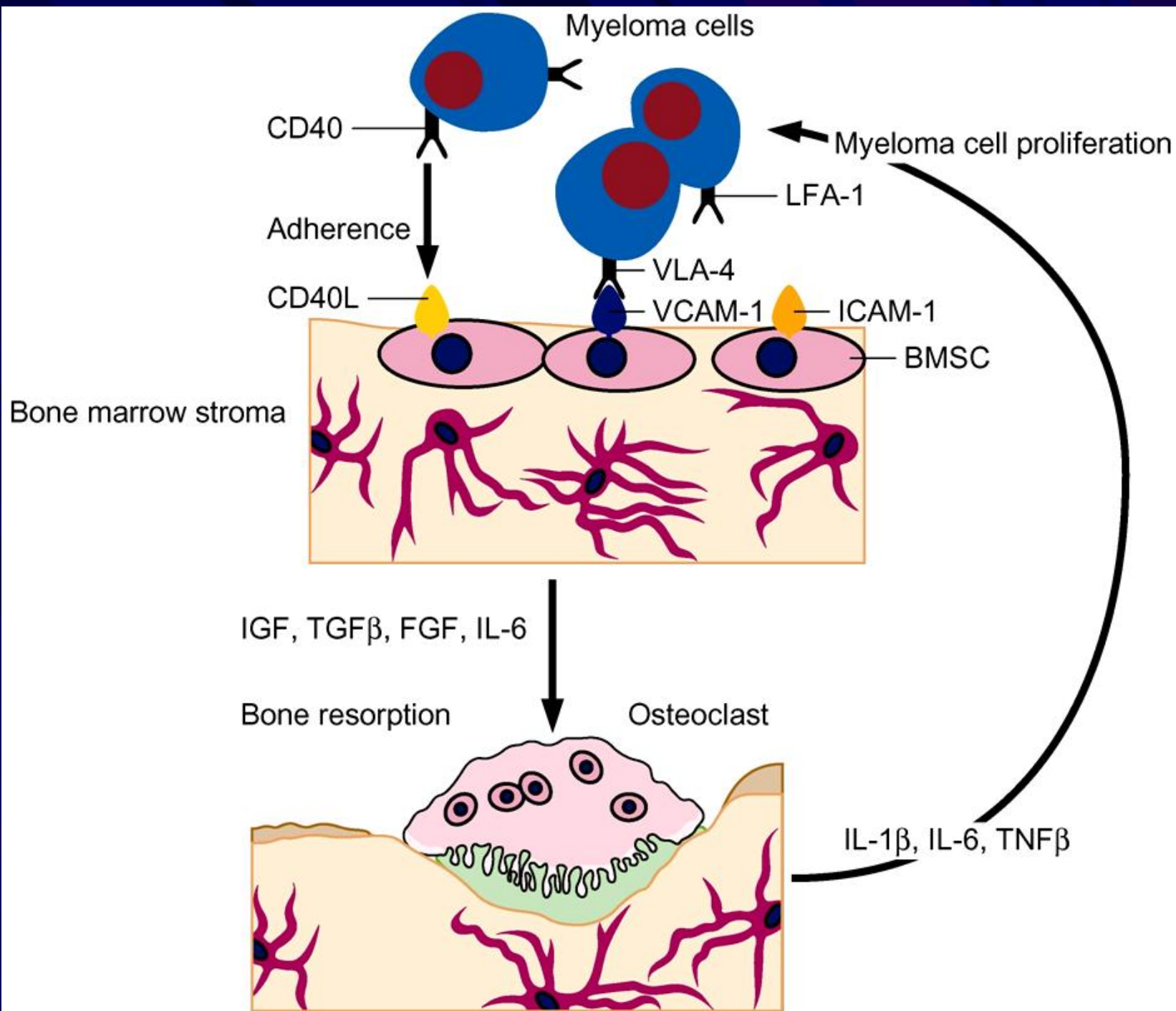
- Οστική προσβολή
 1. Οστεπόρωση
 2. Οστικές λύσεις
 3. Αυτόματα κατάγματα
 4. Υπερασβεστιαμία

Οστεοβλάστες και Οστεοκλάστες

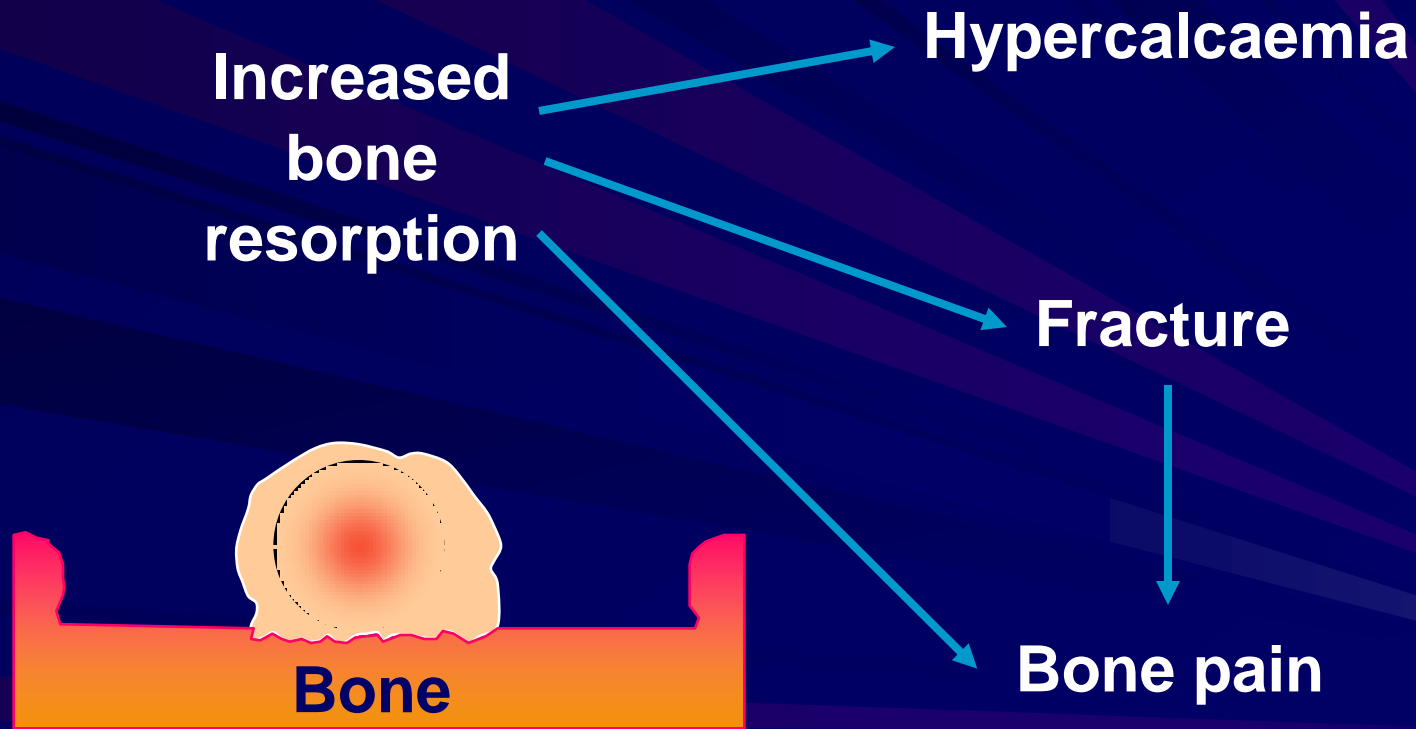


Bone remodeling

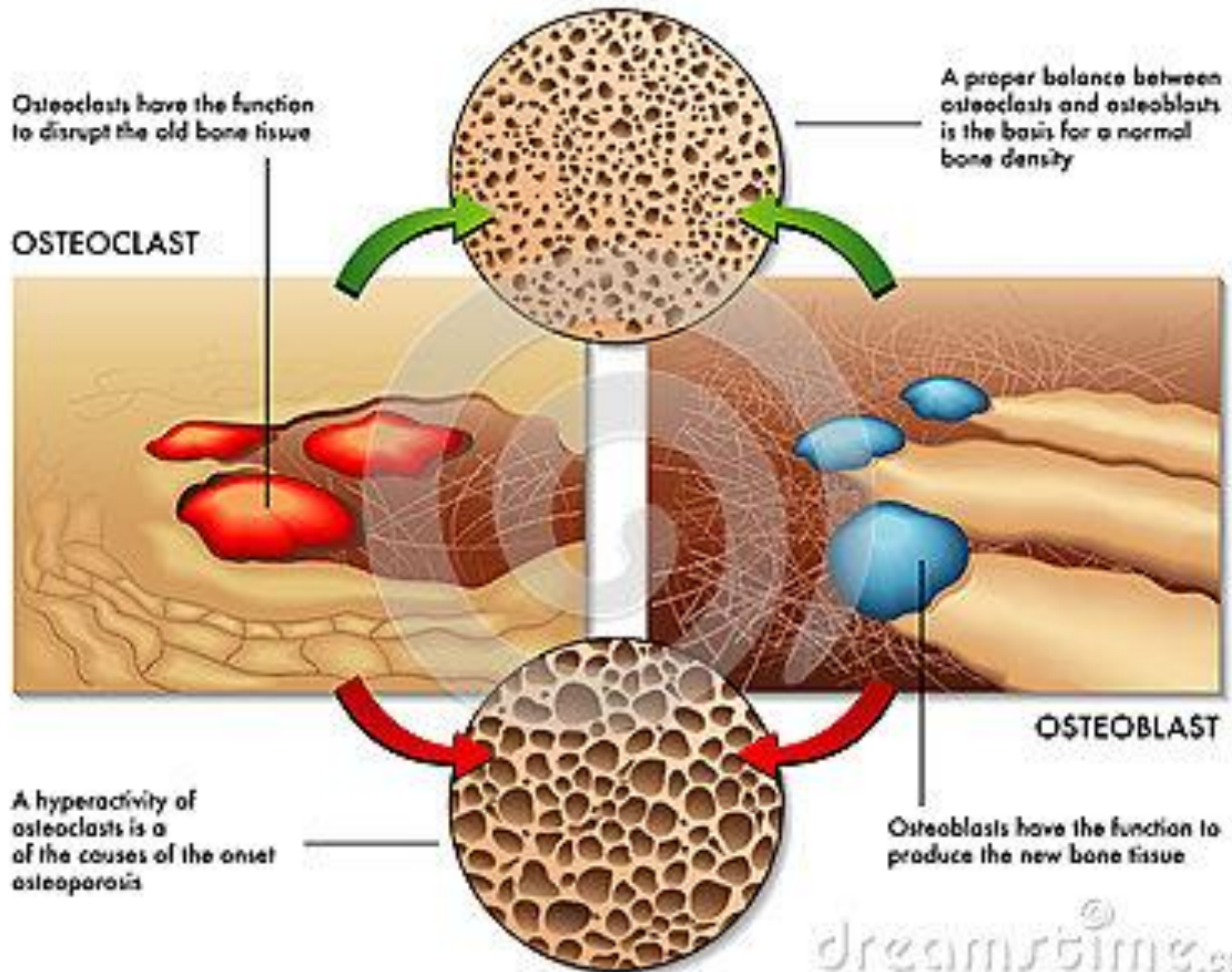




Αυξημένη οστική αποδόμηση λόγω αναστολής οστεοβλαστών και ενεργοποίησης οστεοκλαστών

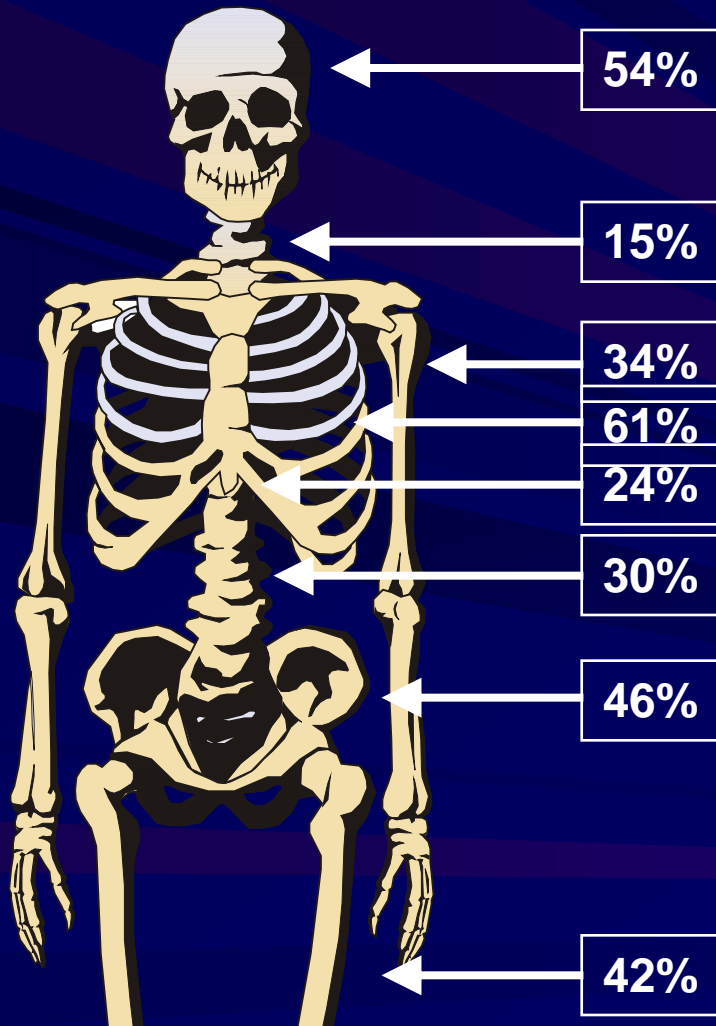


Φυσιολογικό και οστεοπορωτικό οστό





Importance of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma



Important source of morbidity

- Invalidity
- Bone pain
- Hypercalcemia
- Fractures may occur in CR



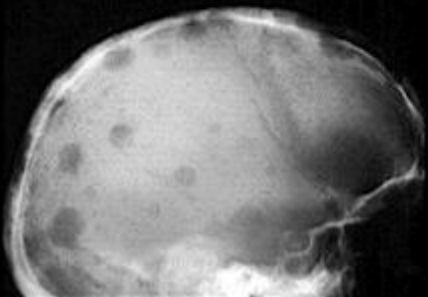
Ακτινολογικός έλεγχος σκελετού



1



2



© Cornell University Medical College



3

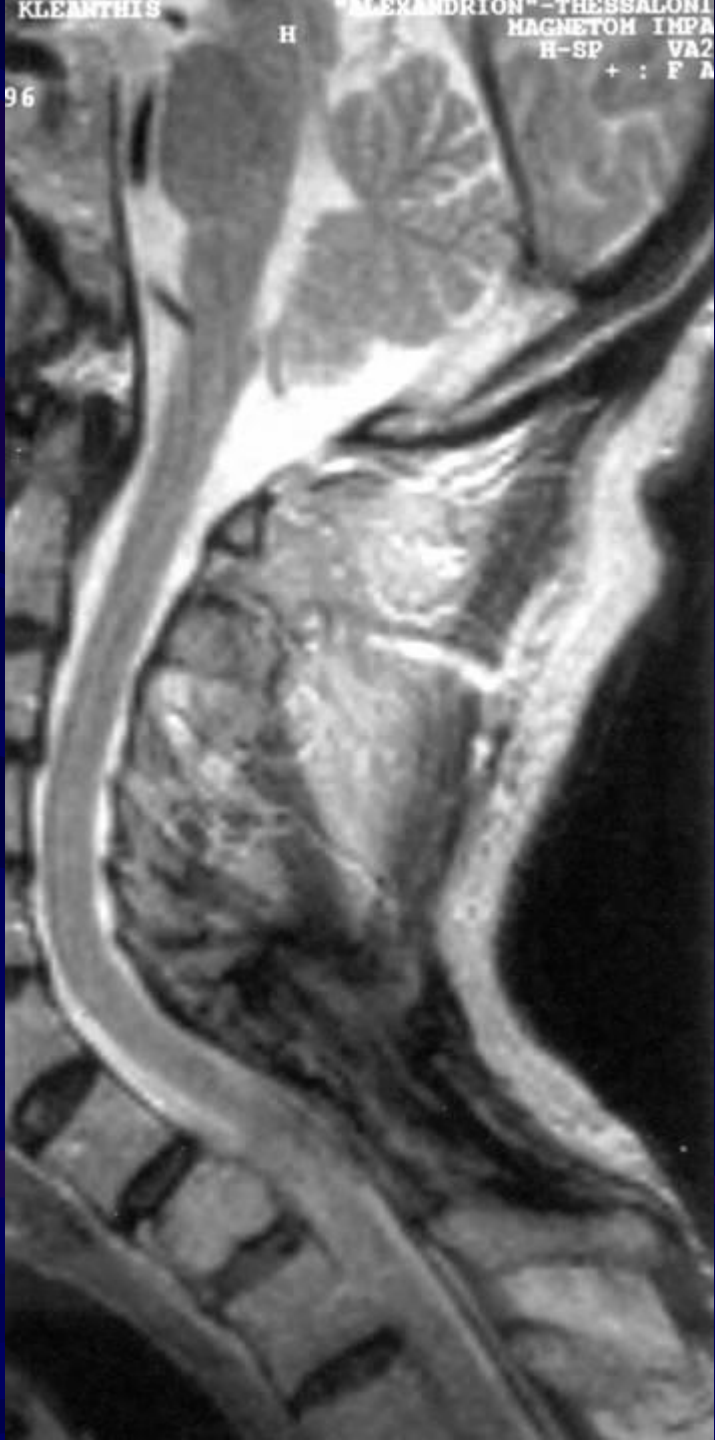


4



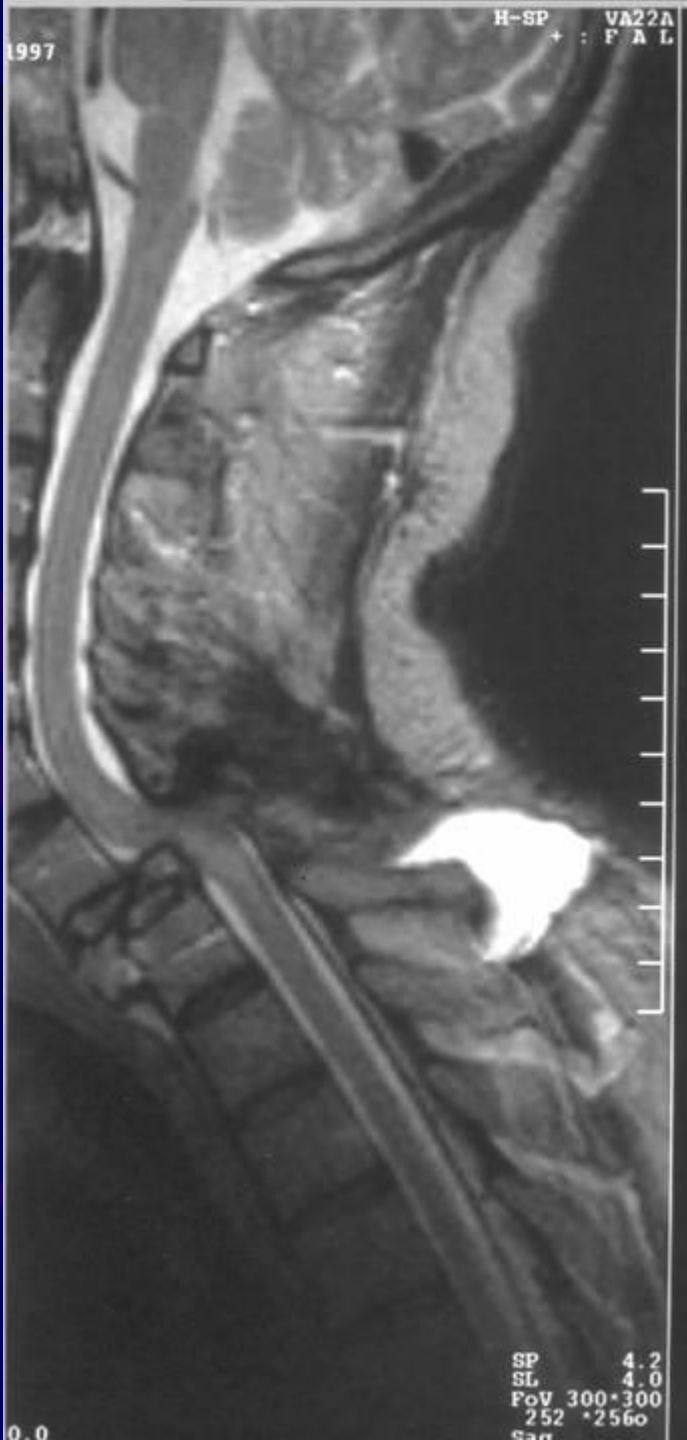
KLEANTHIS H ALEXANDRION - THESSALONI
MAGNETOM IMPA
H-SP VA2
+ : F A

96



1997

H-SP VA22A
+ : F A L



0.0

SP 4.2
SL 4.0
PoV 300*300
252 *2560
Sag

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

- Απλές ακτινογραφίες
- Αξονική τομογραφία
- Μαγνητική τομογραφία
- Σπινθηρογράφημα οστών
- PET-scan

Απλές ακτινογραφίες

- Αρχική εκτίμηση (Ro-κρανίου, ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ, Λεκάνης-ισχίων, μηριαία αμφω, βραχιόνια άμφω F+P)
- Περιορισμοί της μεθόδου
- Οχι επαρκής για την ανάδειξη μικρών λύσεων ή διάχυτης ήπιας οστεοπόρωσης
- Δεν μπορεί να διακρίνει την αιτία της οστεοπενίας
- Δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί σαν μέθοδος για την διαπίστωση της υποχώρησης της νόσου

Αξονική τομογραφία

- Δύναται να δείξει με ακρίβεια την έκταση της καταστροφής του οστικού φλοιού
- Δύναται να αναδείξει μικρές οστεολύσεις
- Χαμηλής δόσης ακτινοβολίας ολόσωμη αξονική τομογραφία υπερέχει των απλών ακτινογραφιών

Μαγνητική τομογραφία

- Μέθοδος εξαιρετικής ακρίβειας (MRI-SPINE)
- Δύναται να εκτιμήσει την διήθηση μυελού
- Δύναται να αναγνωρίσει επέκταση του μυελώματος σε περισοτικές δομές
- Σε ασθενή με σφηνοειδή παραμόρφωση σπονδύλου (οστικό κάταγμα σπονδυλικού σώματος) δύναται να βοηθήσει στην διάκριση μεταξύ απλού οστεοπορωτικού κατάγματος και διήθησης από πολλαπλό μυέλωμα

Παθοφυσιολογία των λοιμώξεων στο πολλαπλούν μυέλωμα

- Ελάττωση σύνθεσης των πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών
- Ελάττωση επιπέδων ειδικών αντισωμάτων
- Διαταραχή απάντησης μετά ανοσοποίηση

Νεφρική βλάβη

- Myeloma kidney: σωληναριακή βλάβη, Fanconi, νεφρική ανεπάρκεια
- Αμυλοείδωση νεφρού, Light chain / light and heavy deposition disease – νεφρωσικό σύνδρομο
- Υπερασβεστιαμία
- Αφυδάτωση
- Υπερουριχαιμία
- Νεφροτοξικά φάρμακα- NSAIDs, σκιαγραφικά

Συχνότητα νεφρικής βλάβης στην διάγνωση

- 43% (of 998 pts) είχαν creatinine > 1.5 και 22% (of 423 pts) είχαν Cr > 2.0
- Η επιβίωση στο 1 έτος ήταν 80% ίσε ασθενείς με Cr < 1.5 σε σύγκριση με 50% επιβίωση σε ασθενείς με Cr > 2.3

Myeloma Kidney

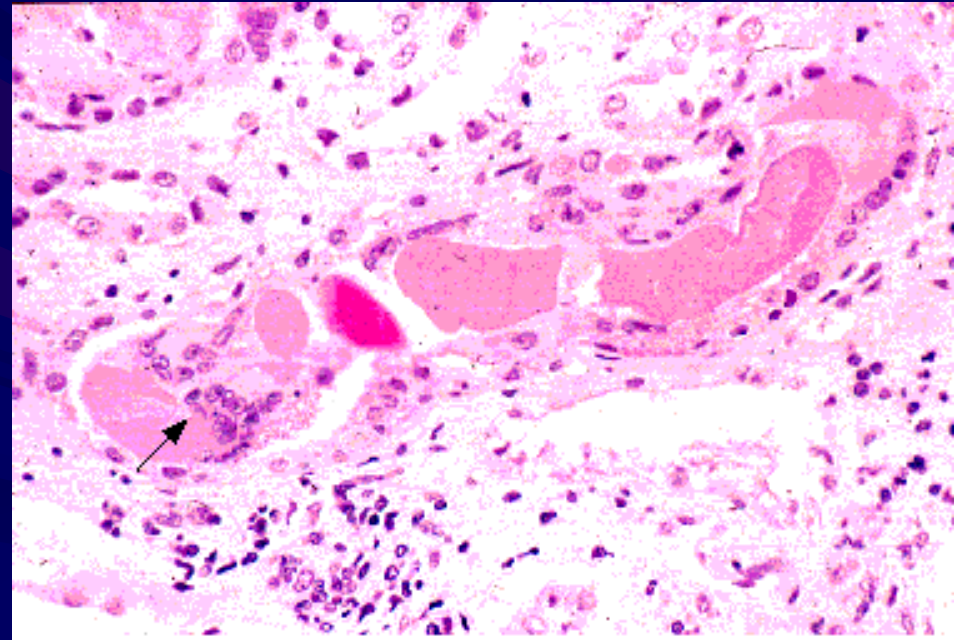
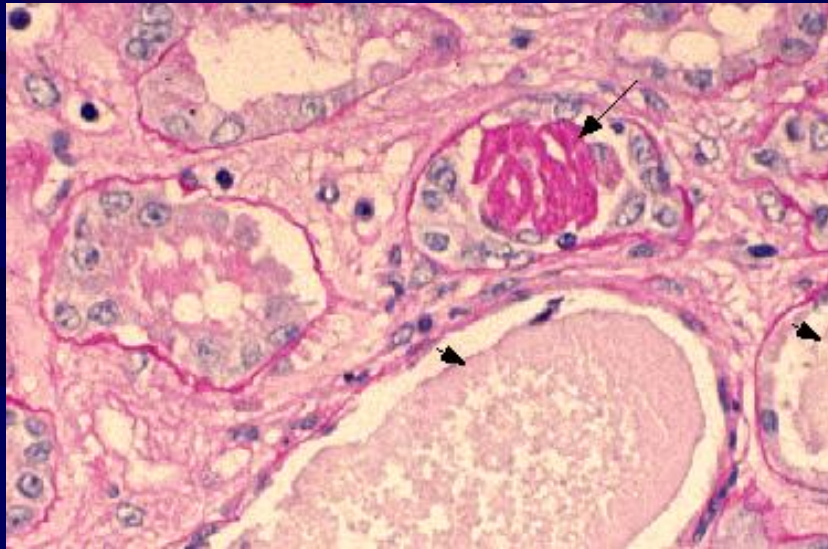
■ Παθογένεια:

- Ελαφρές αλυσίδες προκαλούν βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

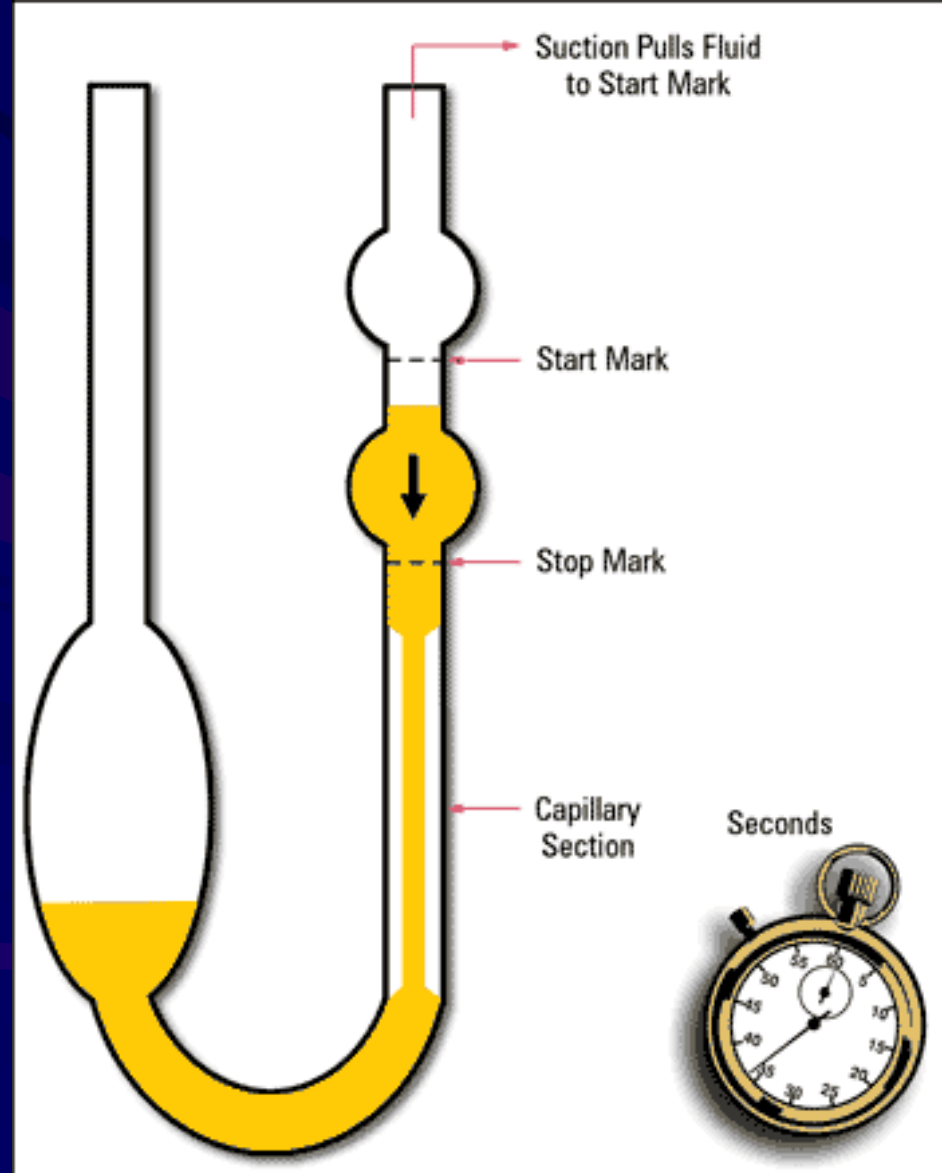
■ Παράγοντες που συμμετέχουν στην πρόκληση της νεφρικής βλάβης:

- Υψηλός ρυθμός παραγωγής ελαφρών αλύσεων (tumor load)
- Βιοχημικά χαρακτηριστικά ελαφρών αλύσεων
- Συνυπάρχουσα αφυδάτωση ή και άλλων νεφροτοξικών παραγόντων

Cast Nephropathy



Σύνδρομο υπεργλοιότητας



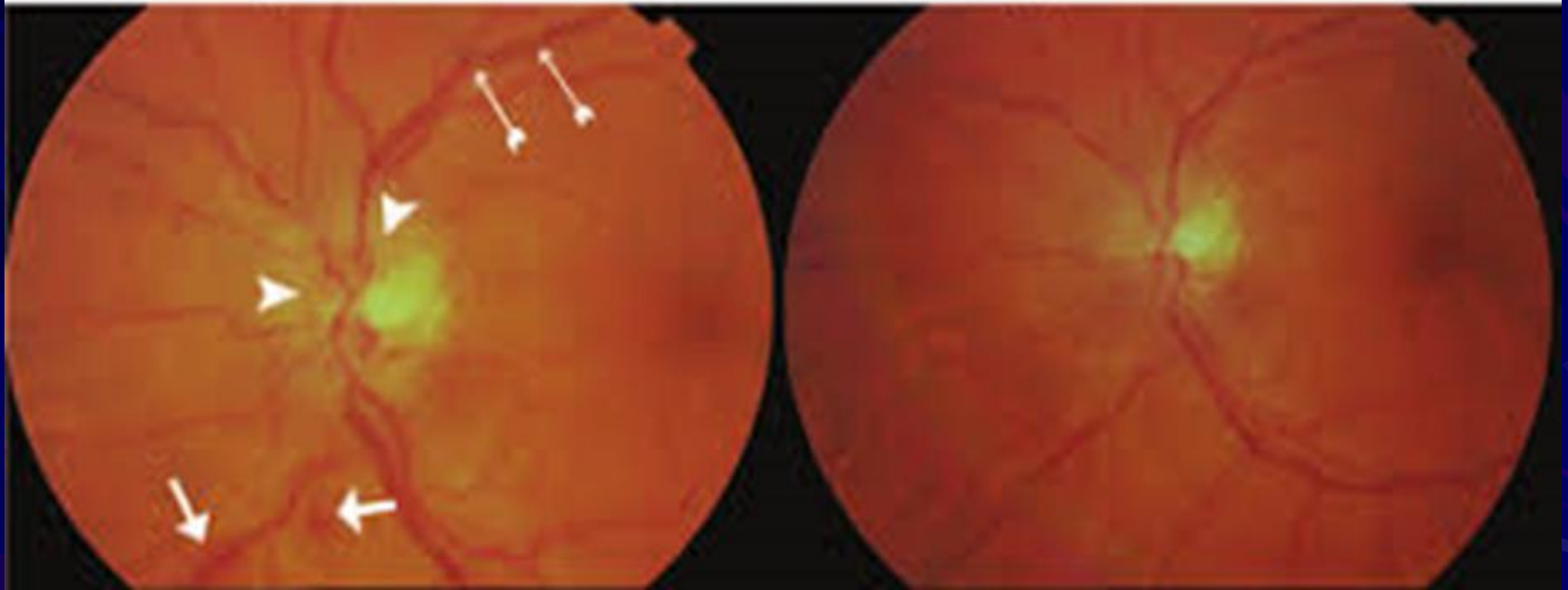
Σύνδρομο υπεργλοιότητας

- Αιμορραγικές εκδηλώσεις
- Θρομβώσεις
- Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας
- Διαταραχές όρασης
- Ύπλιγγος, εμβοές ώτων, διαταραχές ακοής
- Διαταραχές από το ΚΝΣ: Κεφαλαλγία, λήθαργος, σύγχυση, κώμα

Βυθοσκόπηση

Before Plasmapheresis

After Plasmapheresis



Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά στην διάγνωση

- Οστική νόσος (67%)
- Αναιμία (73%)
- Υπερασβεστιαμία >11 (13%)
- Νεφρική νόσος, creatinine >2.0 (19%)
- Λοίμωξη?
- Σε τυχαίο έλεγχο με ηλεκτροφόρηση?

Πολλαπλό Μυέλωμα

Ευρήματα από αντικειμενική εξέταση

Mayo Clin Proc 2003;78:21

Ψηλαφητό ήπαρ 4%

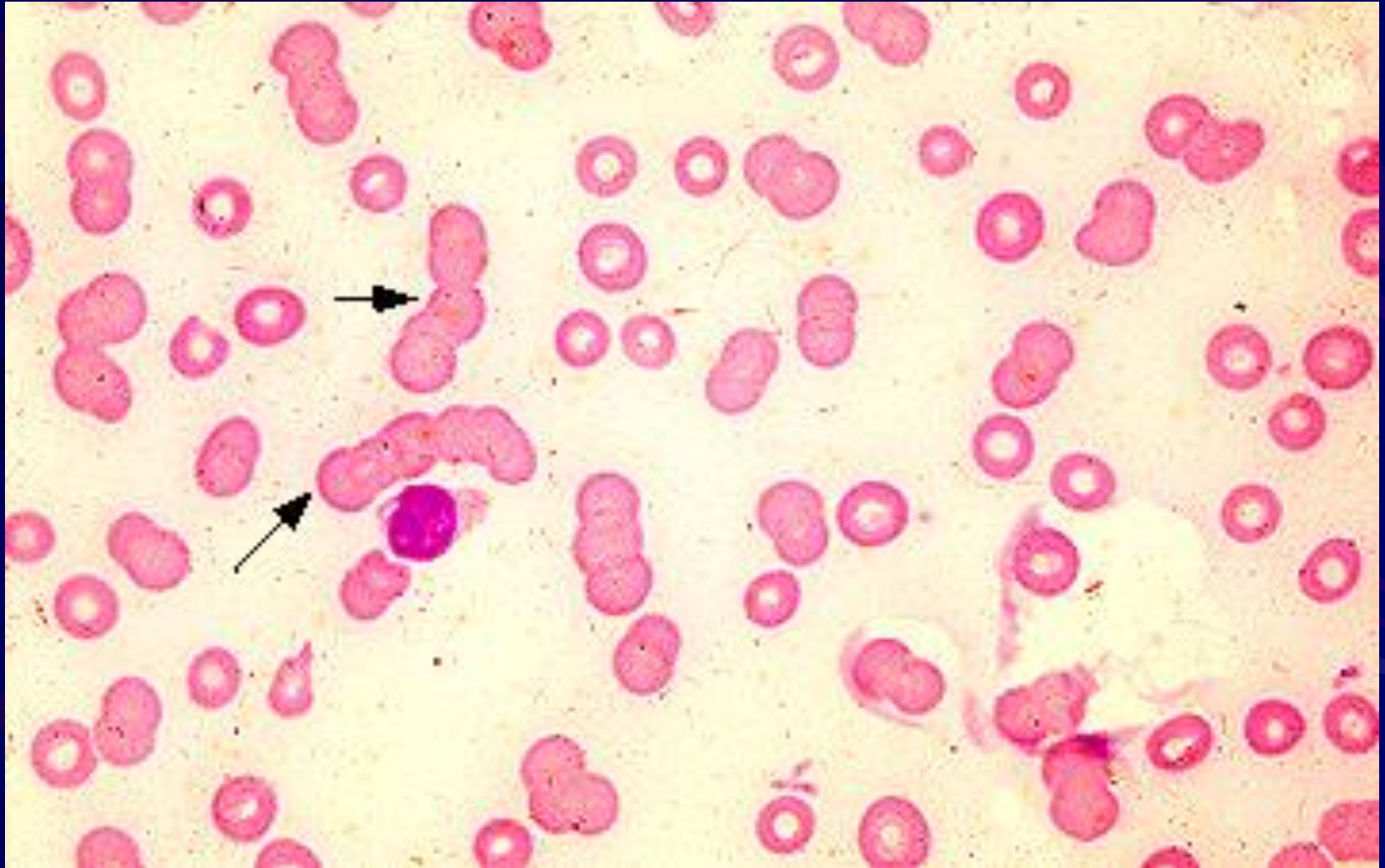
Ψηλαφητός σπλήνας 1%

Λεμφαδενοπάθεια 1%

Εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος
- Βιοχημικός έλεγχος
- Ηλεκτροφόρηση – Ανοσοκαθήλωση λευκωμάτων ορού και ούρων
- Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες ορού
- Οστεομυελική βιοψία
- Απεικονιστικός έλεγχος για ανάδειξη οστικής νόσου

Rouleaux formation



Διαγνωστικά κριτήρια

MGUS

- <3 g M spike
- <10% PC

Smoldering MM

- ≥ 3 g M spike
- OR $\geq 10\%$ PC

Active MM

- $\geq 10\%$ PC
- M spike +

AND



No anemia, bone lesions
normal calcium and
kidney function

AND



Anemia, bone lesions,
high calcium or
abnormal kidney function

Καθορισμός της πρόγνωσης

MULTIPLE MYELOMA

Survival

Mayo Clin Proc 2003;78:21

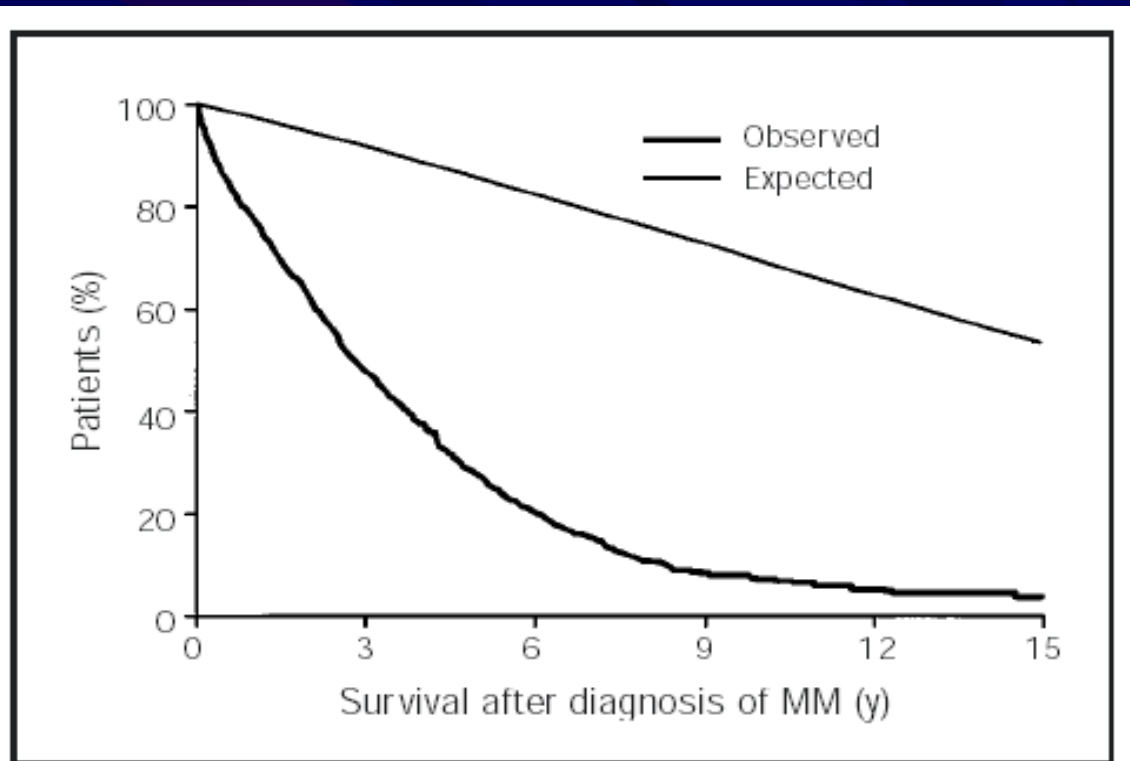


Figure 5. Duration of survival after diagnosis of multiple myeloma (MM) in 1027 patients and expected survival. Median of observed and expected survival, 2.8 years and 16.6 years, respectively.

Durie-Salmon Staging System for Myeloma

Stage	Criteria	Myeloma cell mass ($\times 10^{12}$ cells/m ²)
I	All of the following: Hemoglobin >10 g/dL Serum calcium level \leq 12 mg/dL (normal) Normal bone or solitary plasmacytoma on x-ray Low M component production rate: IgG <5 g/dL; IgA <3 g/dL Bence Jones protein <4 g/24 hr	<0.6 (low)
II	Not fitting stage I or III	0.6–12 (intermediate)
III	One or more of the following: Hemoglobin <8.5 g/dL Serum calcium level >12 mg/dL Multiple lytic bone lesions on x-ray High M-component production rate: IgG >7 g/dL; IgA >5 g/dL Bence Jones protein >12 g/24 hr	>1.2 (high)

Subclassification

A

B

Criteria

Normal renal function (serum creatinine level <2.0 mg/dL)

Abnormal renal function (serum creatinine level \geq 2.0 mg/dL)

International Staging System for Multiple Myeloma (IMWG)

■ *Στάδιο I*

$\beta_2M < 3.5$ mg/L

λευκωματίνη > 3.5 g/dL

■ *Στάδιο II*

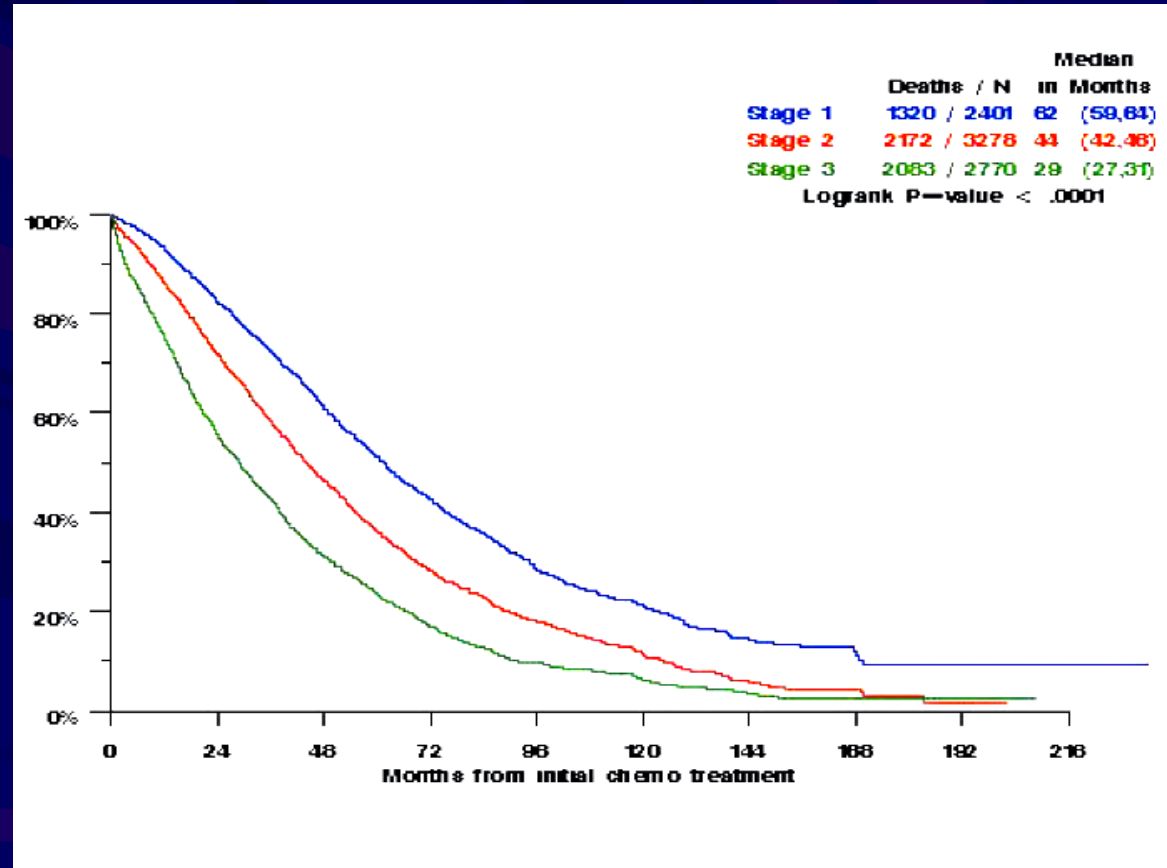
$\beta_2M < 3.5$ mg/L

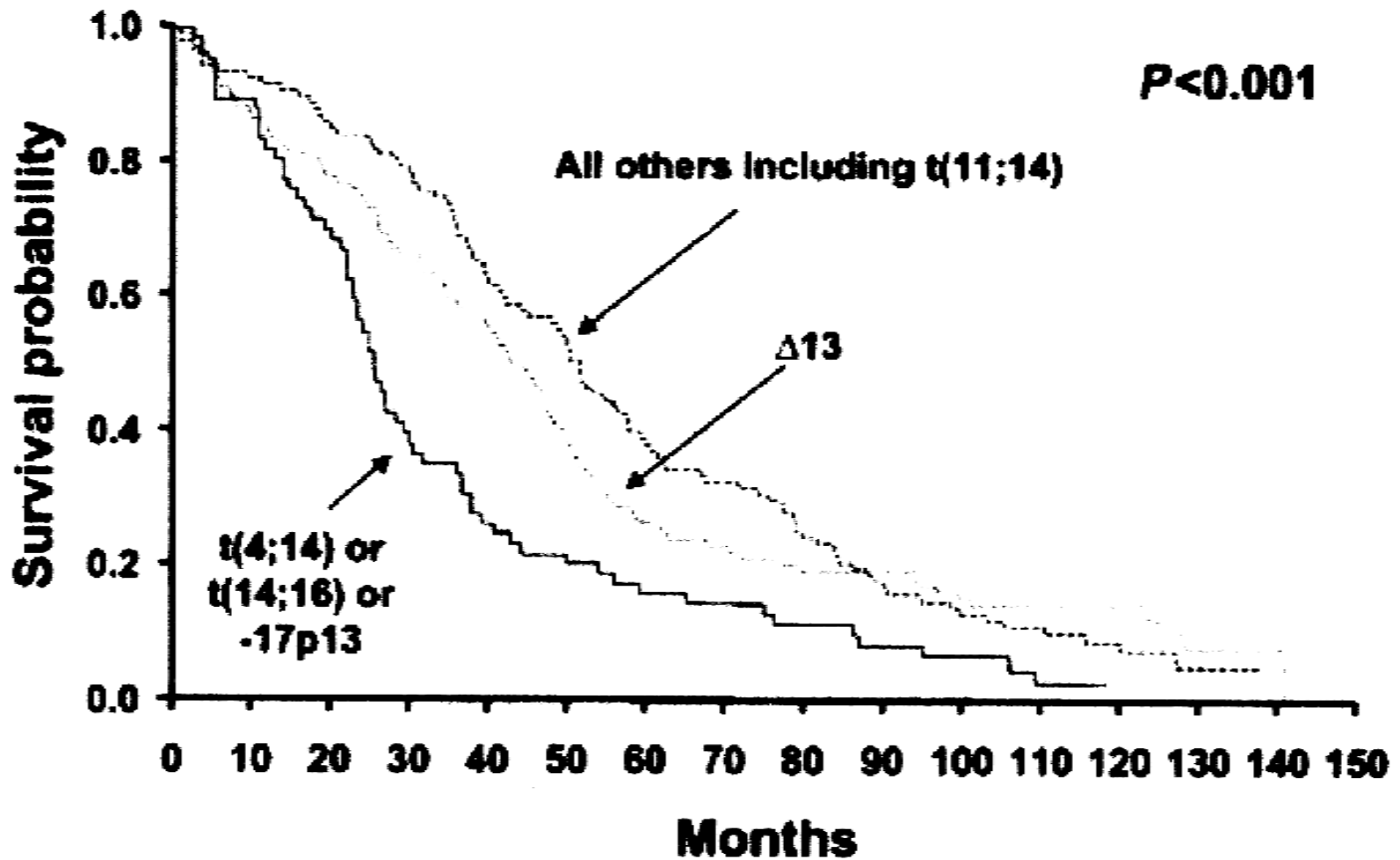
λευκωματίνη < 3.5 g/dL

ή β_2M 3.5- 5.5 mg/L

■ *Στάδιο III*

$\beta_2M > 5.5$ mg/L





OS of patients stratified by the hierarchic classification model

Αντιμετώπιση της νόσου

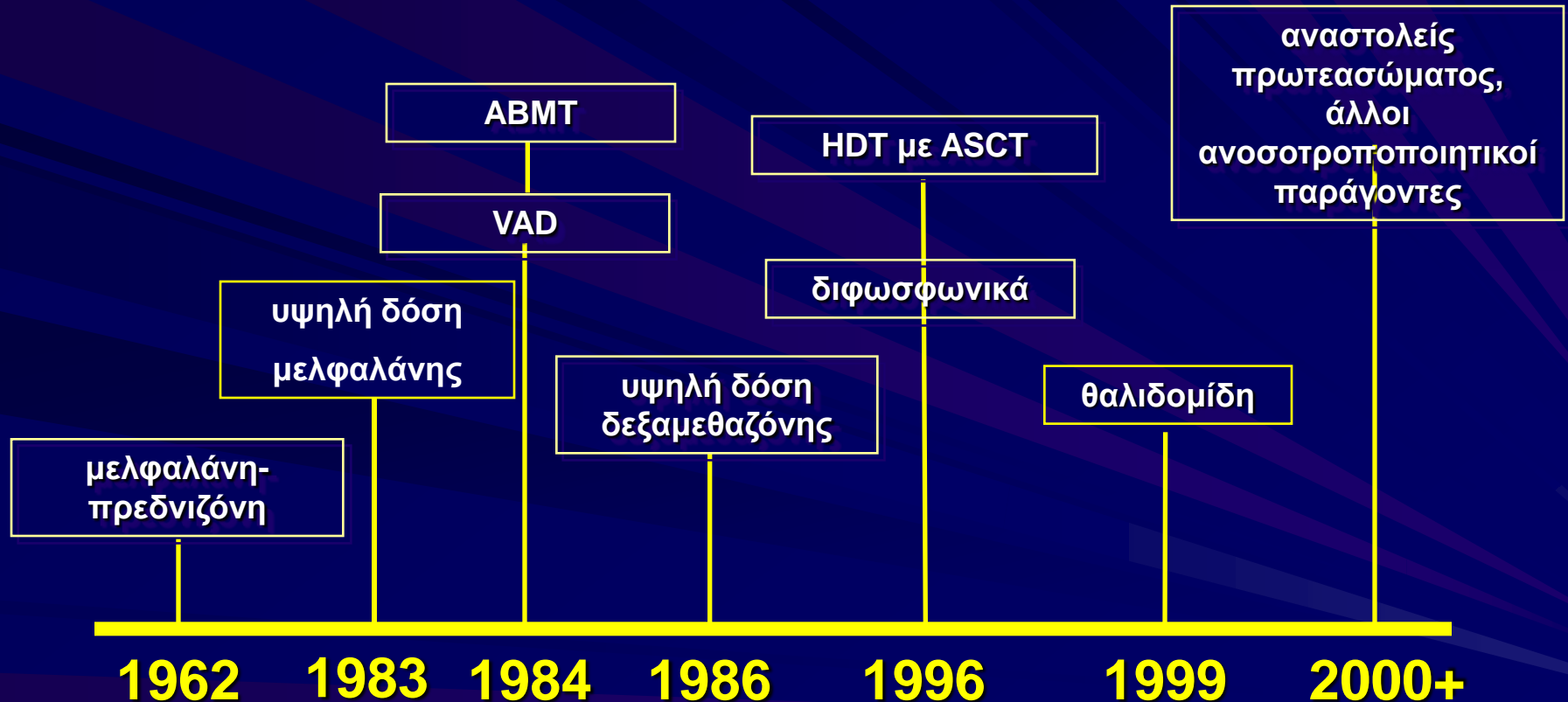
```
graph TD; A[Αντιμετώπιση της νόσου] --> B[Αντινεοπλασματική αγωγή]; A --> C[Υποστηρικτική αγωγή];
```

**Αντινεοπλασματική
αγωγή**

Υποστηρικτική αγωγή

Αντινεοπλασματική Θεραπεία

Εξέλιξη της θεραπείας του ΠΜ στον χρόνο



Melphalan/Prednisone Treatment

- Median duration of remission about 2 years
- Median survival-3 years
- <10% live longer than 10 years
- NO evidence of disease cured
- Drug resistance is an issue
- Not recommended for candidates for SCT
- Full benefit takes several months

Primary Treatment Approaches for Myeloma

Combination therapy examples

MP

VBAP

VAD

VBMCP

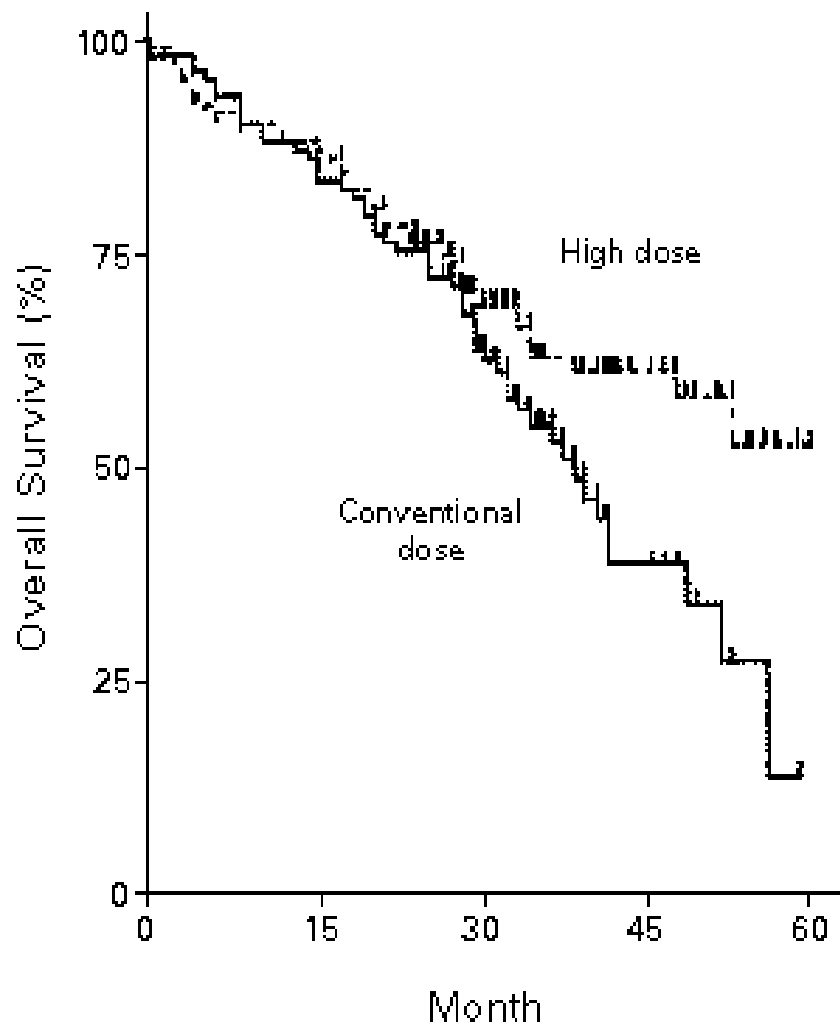
Thal/Dex

DT-PACE

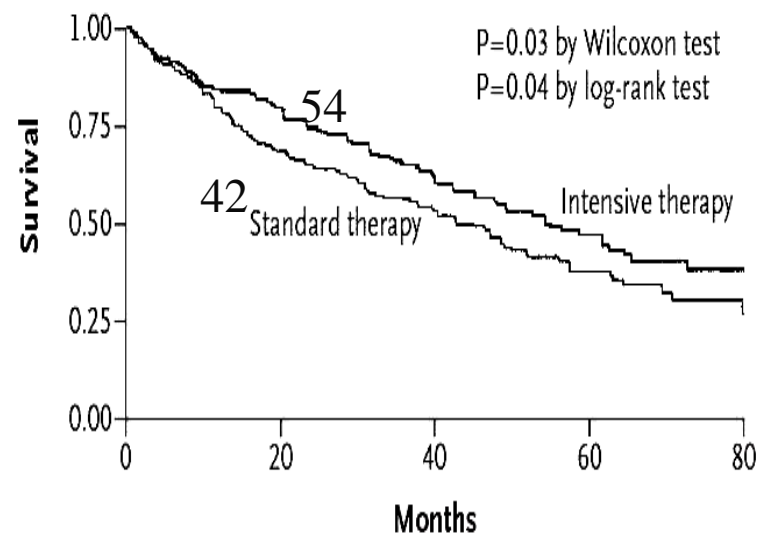
ABCM

Είναι η μεγαθεραπεία και η διάσωση από στελεχιαία κύτταρα πιο αποτελεσματική από τη συμβατική χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση του Πολλαπλού Μυελώματος;

Transplant versus Conventional Chemotherapy



Conventional dose	63 (53-73)	35 (22-50)	12 (1-40)
High dose	69 (58-78)	61 (50-71)	52 (36-67)



No. at Risk					
Intensive therapy	201	148	79	38	8
Standard therapy	200	129	70	30	8

Νεώτερα φάρμακα

Θαλιδομίδη

Θαλιδομίδη ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΑΜΕ ;

- Χρησιμοποιήθηκε για την ηρεμιστική και αντιεμετική δράση της

Bartlett JB, et al. Nat Rev Cancer 2004;4:314

- Αποσύρθηκε στα μέσα του 1960 λόγω της τοξικότητας στα έμβρυα και νευροτοξικότητας
- Αποτελεσματική στη θεραπεία οζώδους ερυθήματος λέπρας
- Αντιφλεγμονώδη, ανοσορυθμιστική δράση που οφείλεται μερικώς σε αναστολή παραγωγής TNF-α

Sampaio EP, et al. J Exp Med 1991;173:699

- Αντιαγγειογενετική δράση

D'amato RJ, et al. PNAS 1994;91:4082

- Διεγερτική δράση στα T λεμφοκύτταρα

Haslett PA, et al. J Exp Med 1998;187:1885

Νεότερα φάρμακα

- Θαλιδομίδη
- Βορτεζομίμπη
- Λεναλιδομίδη
- Πομαλιδομίδη
- Καρφιλζομίμπη
- Πανομπινοστάτη

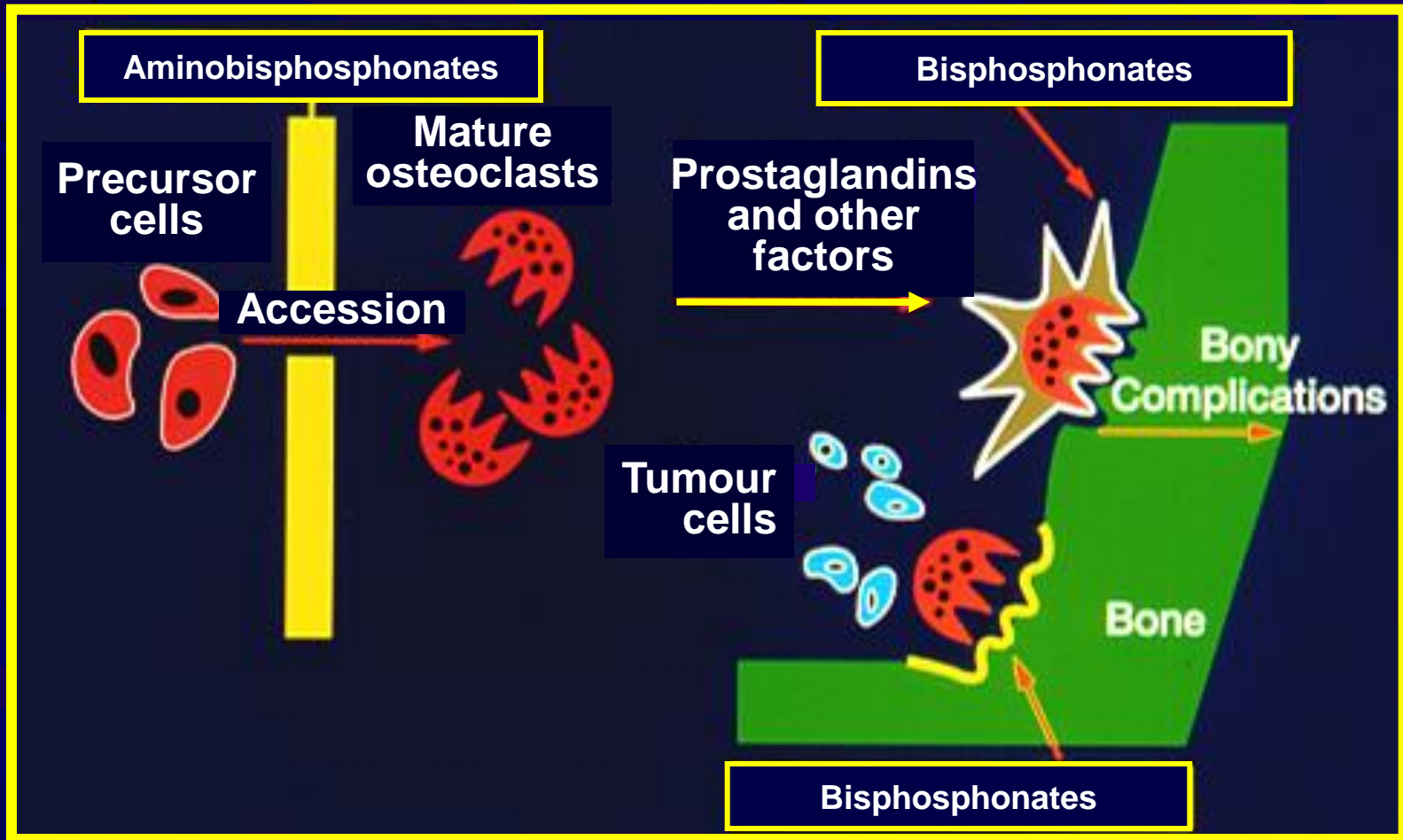
Υποστηρικτική αγωγή

Αντιμετώπιση

- Οστικής νόσου
- Αναιμίας
- Λοιμώξεων
- Νεφρικής ανεπάρκειας

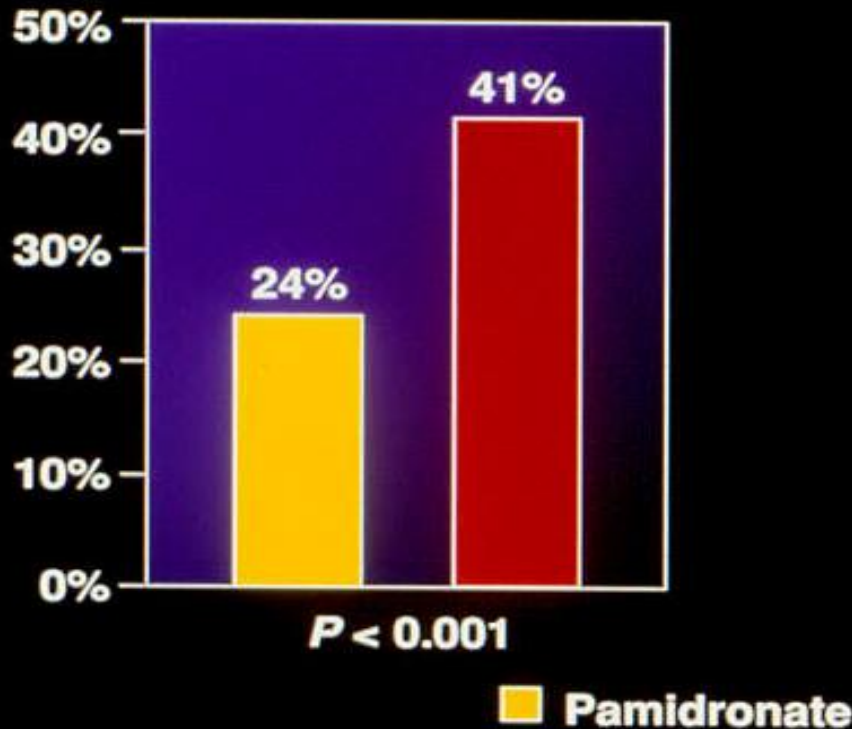
Bisphosphonate Pharmacology

Proposed mode of action

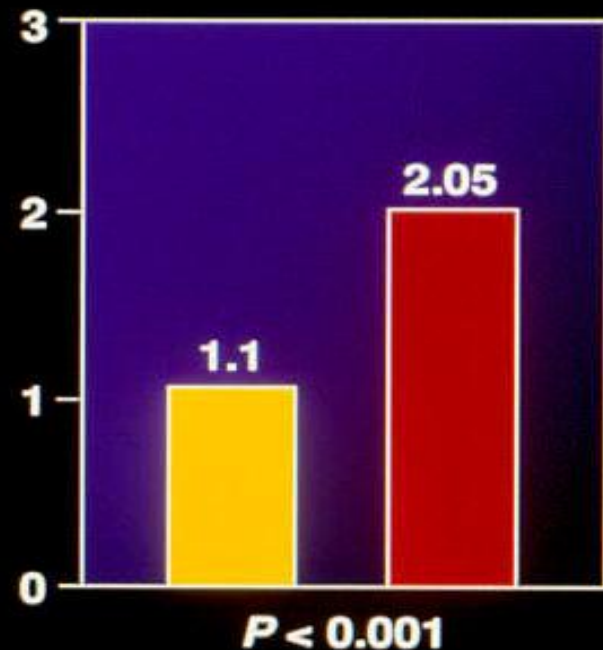


Effect of Monthly Intravenous Pamidronate (90 mg) in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma: A Phase III Trial

Proportion of patients with skeletal events at 9 months



Skeletal morbidity rate (events/year) at 9 months



Adverse Events Profile of Pamidronate

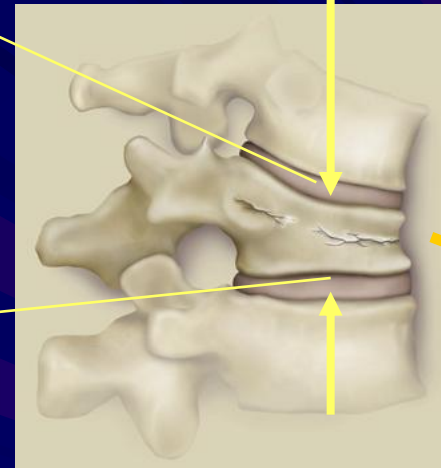
- Acute phase response
 - Fever, myalgia, arthralgia
- Anaemia
- Mineral disorders
- Renal effects
 - Dose and infusion time related

Vertebral Compression Fractures



Normal

Wedge-shaped



Depressed endplate(s)

Spine shorter, tilted forward

Fractured

Common occurrence in myeloma

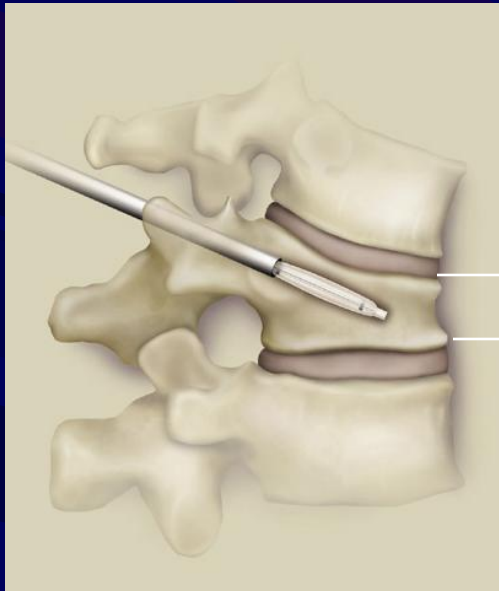
Pain may not resolve even after months

Vertebroplasty

Vertebroplasty is a high pressure injection of low viscosity material into the vertebral body

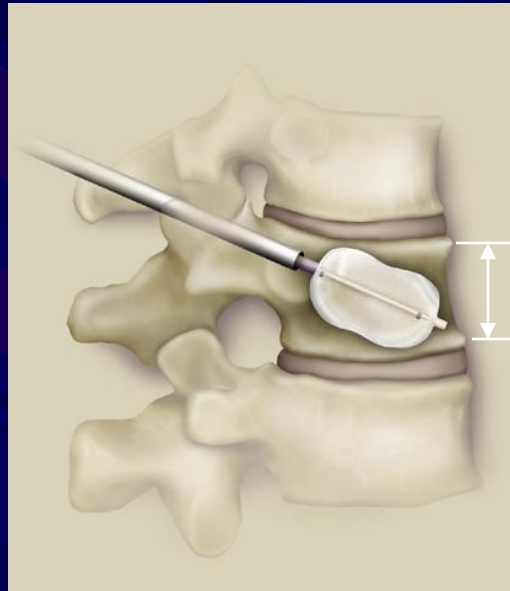
- Designed to stabilize painful VCFs
- Advantages
 - Outpatient procedure by interventional radiology
- Shortcomings
 - Risk of filler leaks
 - High pressure injection
 - Uncontrolled fill
 - Freezes spinal deformity
 - Does not reduce fracture
 - Does not restore vertebral height

Minimally Invasive Fracture Reduction: Kyphoplasty



KyphX Introducer Tool Kit:

- Allows precise, minimally invasive access to the vertebral body.
- Provides working channel.



KyphX IBT inflation:

- Reduces the fracture.
- Compacts the bone.
- May elevate endplates.



KyphX IBT Removal:

- Leaves a defined cavity and trabecular dam that can be filled with an approved bone void filler of the physician's choice.

Αναιμία στο Πολλαπλούν Μυέλωμα

Μέγεθος του προβλήματος

Hb < 12g/dl 62% των ασθενών.

Kyle RA et al (JCO 12: 1577, 94)

Hb < 10g/dl 49% των ασθενών.

Hb < 7,5g/dl 19% των ασθενών.

MRC trial (Br J Cancer 42: 831, 80)

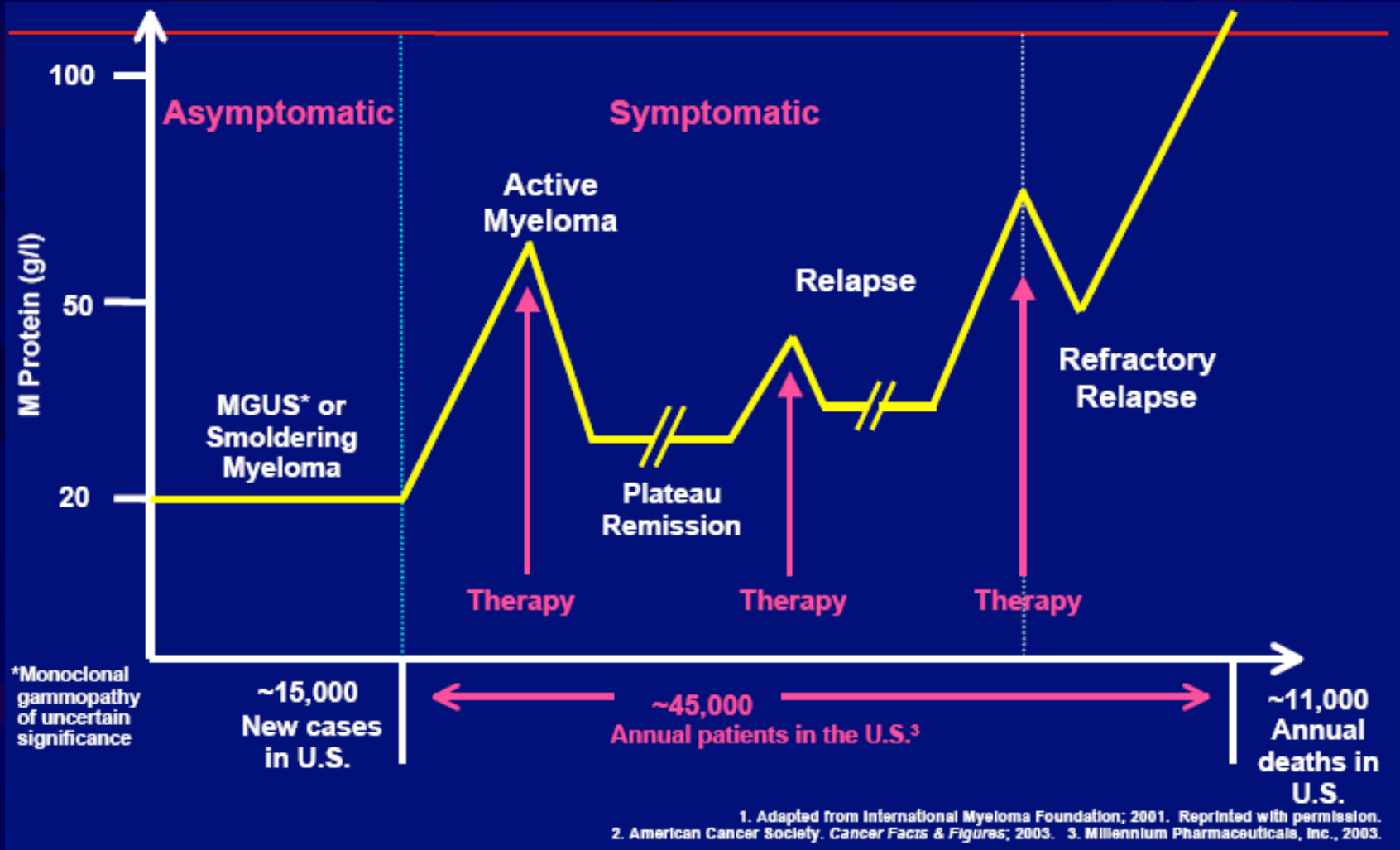
Hb < 12g/dl 39% των ασθενών.

Riccardi A, et al. (Eur J Cancer 27: 1401, 91)

Hb < 12g/dl 85% των ασθενών.

Κ. Ζέρβας και συν. (Ιατρική 75: 422,99)

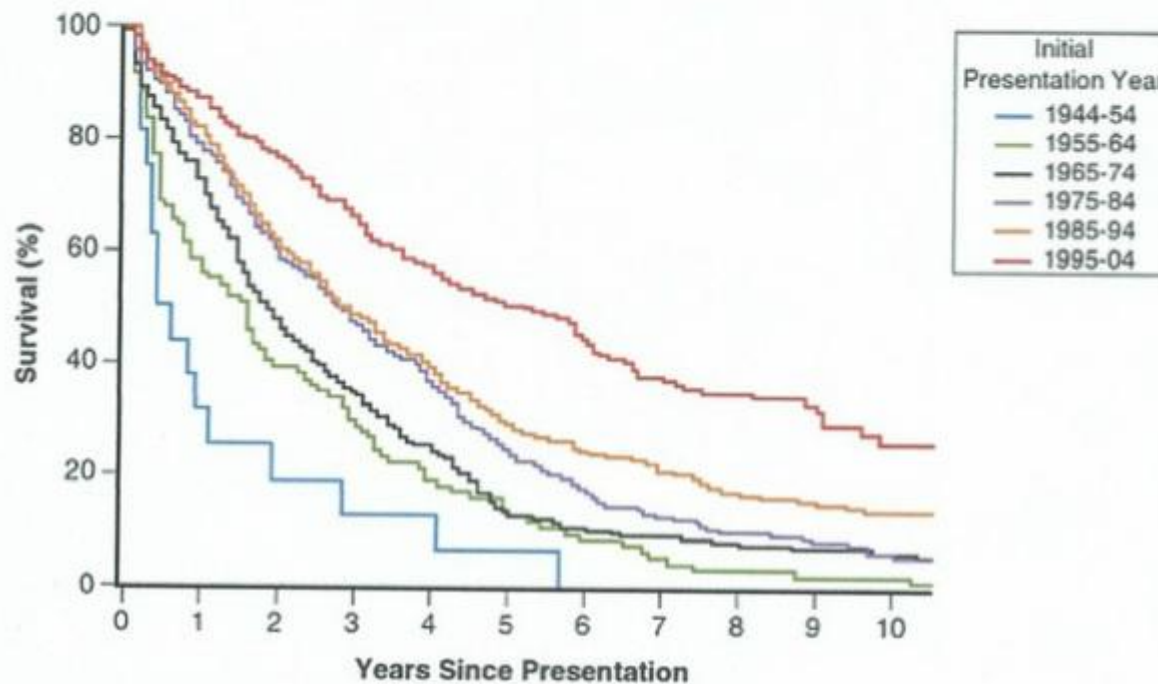
Πορεία της νόσου



Βελτίωση στην επιβίωση

Table 24.1 Previously untreated patients with multiple myeloma treated at MD Anderson, 1944–2004

Years	No. of patients	Percent	Cumulative percent
1944–1954	16	1.3	1.3
1955–1964	95	7.9	9.2
1965–1974	245	20.4	29.6
1975–1984	236	19.6	49.3
1985–1994	284	23.6	72.9
1995–2004	326	27.1	100.0
<i>Total</i>	<i>1,202</i>	<i>100.0</i>	



Βελτίωση στην επιβίωση

