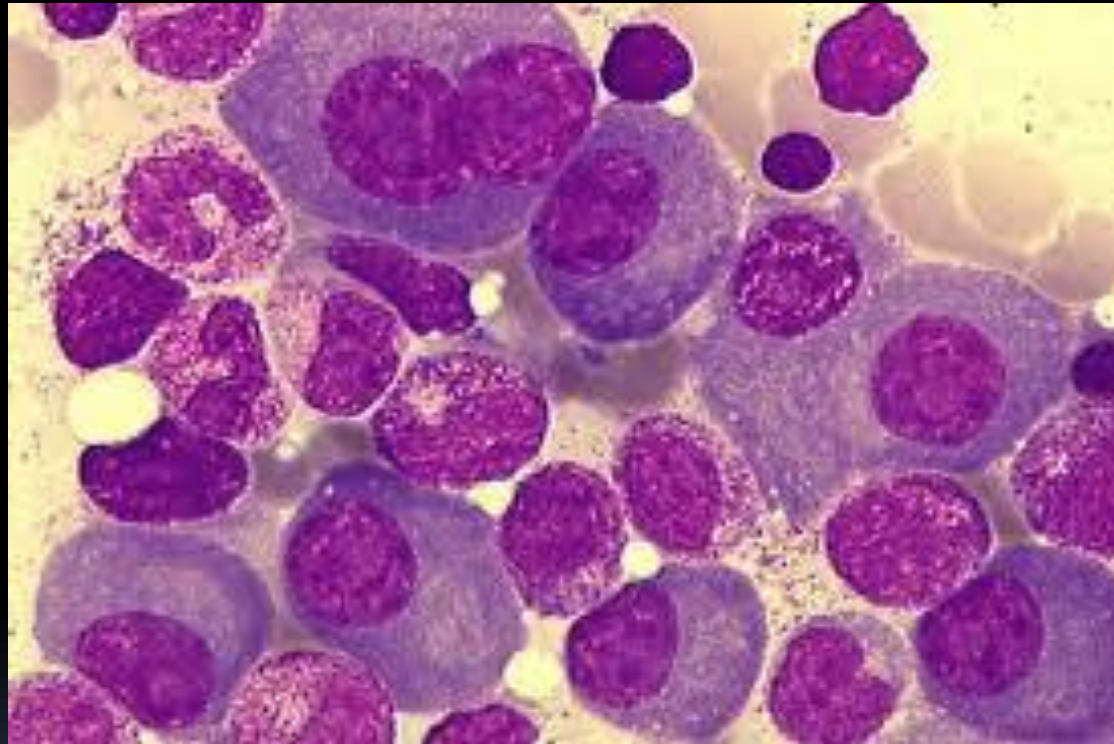


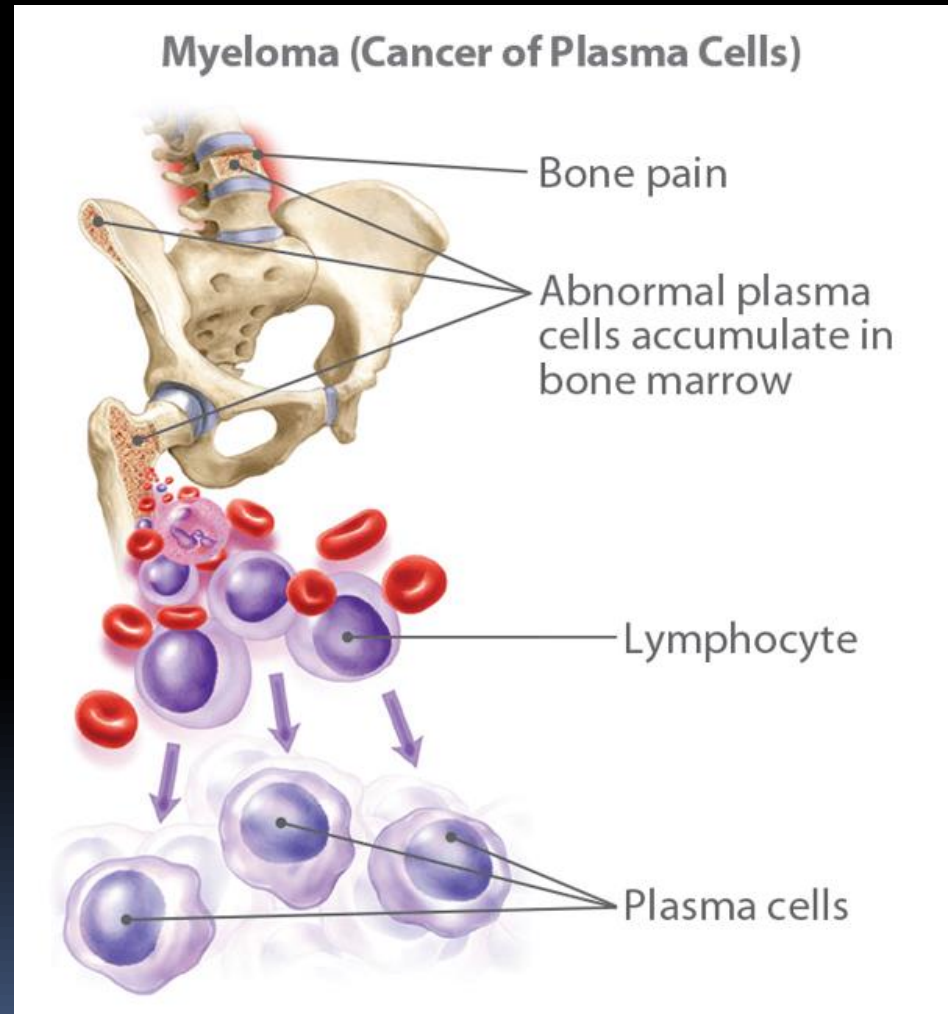
Πολλαπλούν μυέλωμα: Ένα νόσημα, πολλές ειδικότητες



Βασιλική Ζολώτα
Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Πατρών

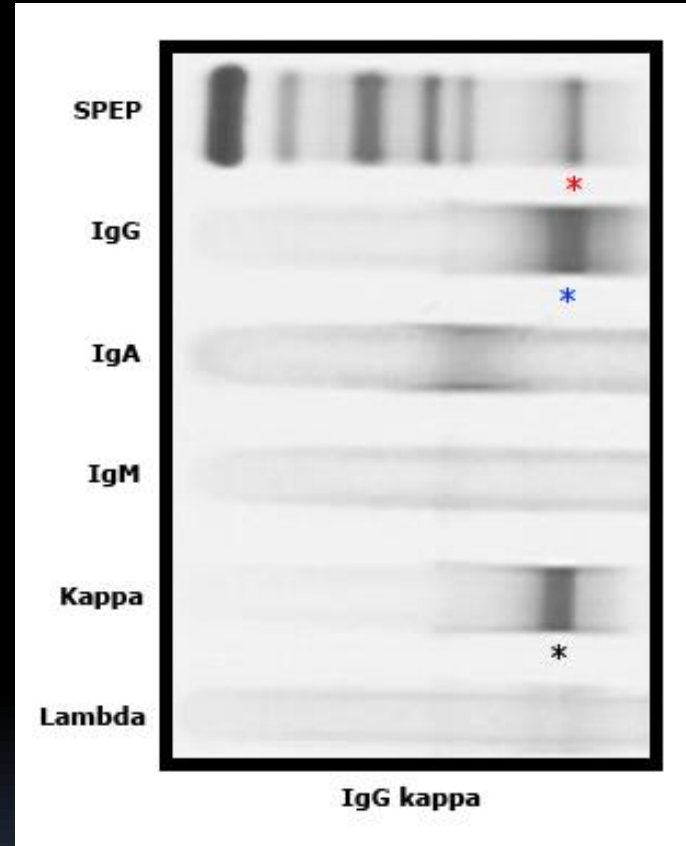
Πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα WHO 2022

- **Πλασματοκυτταρικό μύελωμα (ΤΜ)**
 - Κλασσικό
 - Ποικιλίες
 - Ασυμπτωματικό
 - Μη εκκριτικό
 - Πλασματοκυτταρική λευχαιμία
- **Πλασματοκύττωμα**
 - Μονήρες οστικό
 - Εξω-οστικό (εξωμυελικό)
- **Πλασματοκυτταρικά νεοπλάσματα σχετιζόμενα με παρανεοπλασματικό σύνδρομο**
 - ROEMS - TEMPI



Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Ορισμός WHO 2022**
- Μυελικό, πολυεστιακό, πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα, το οποίο σχετίζεται με την παρουσία **M πρωτεΐνης** στον ορό ή/και τα ούρα και παρουσία **βλάβης οργάνου** που σχετίζεται με τη νόσο είτε, ελλείψει οργανικής βλάβης, εργαστηριακών ή απεικονιστικών ευρημάτων που υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης βλάβης τελικών οργάνων εντός 2 ετών.



Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

- Γενικευμένη ή πολυεστιακή προσβολή του μυελού των οστών και εστιακές νεοπλασματικές μάζες ατύπων πλασματοκυττάρων (ΠΚ), συνηθέστερα σε περιοχές ενεργού αιμοποίησης
- Λυτικές οστικές αλλοιώσεις(80%).
- Οστεοπενία και/ή παθολογικά κατάγματα (60%)
- Η εξωμυελική συμμετοχή με τη μορφή μαζών μαλακών μορίων, διάχυτης διήθησης οργάνων ή κυκλοφορούντων ΠΚ είναι συνήθως εκδήλωση προχωρημένης νόσου με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ ασθενών με υποτροπιάζον πλασματοκυτταρικό μύελωμα



Οι οστικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με μύελωμα εμφανίζονται συνήθως σε επίπεδα οστά (κράνιο και λεκάνη) ως διάτρητες ωοειδείς λυτικές περιοχές χωρίς σκλήρυνση των γύρω οστών

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Η διάγνωση του ΠΜ** πιθανολογείται λόγω μιας (ή περισσότερων) από τις ακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις:
- Οστικός πόνος με **λυτικές** αλλοιώσεις που ανακαλύφθηκαν τυχαία με κάποια απεικονιστική μέθοδο
- Αυξημένη συγκέντρωση ολικής πρωτεΐνης ορού και/ή παρουσία **μονοκλωνικής** πρωτεΐνης στα ούρα ή στον ορό
- Συστηματικά σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν κακοήθεια, όπως ανεξήγητη **αναιμία**
- **Υπερασβεστιαμία**, η οποία είναι είτε συμπτωματική είτε ανακαλύπτεται τυχαία
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή σπάνια νεφρωσικό σύνδρομο λόγω ταυτόχρονης αμυλοείδωσης ελαφριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης (AL)

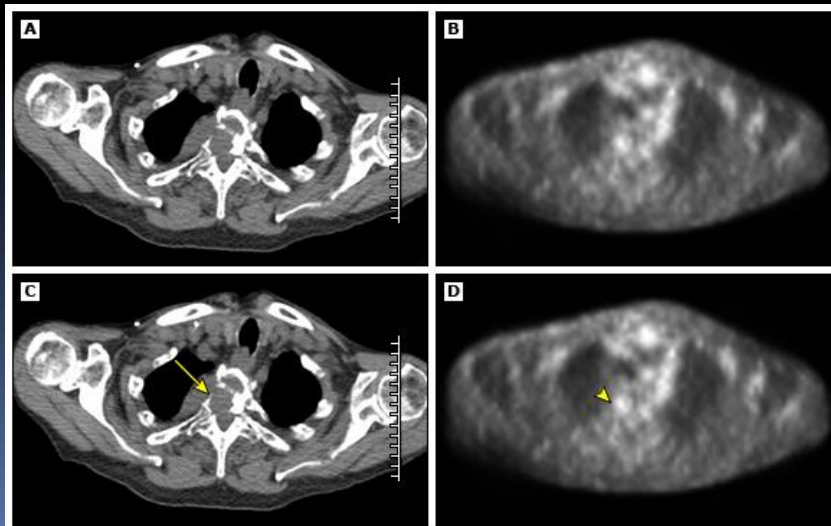
Όλοι οι ασθενείς με ΠΜ εξελίσσονται από ένα ασυμπτωματικό προ-κακόηθες στάδιο που ονομάζεται **μονοκλωνική γαμμοπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS)** και συχνά προηγείται **υφέρπον μυέλωμα**.

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Κλινική εμφάνιση**
- Οι περισσότεροι ασθενείς με ΤΜ παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με τη διήθηση των οστών ή άλλων οργάνων ή με τη νεφρική βλάβη από την περίσσεια ελαφρών αλυσίδων.
- Τα πιο συχνά είναι (uptodate)
- Αναιμία - 73 %
- **Πόνος στα οστά - 58 %**
 - Ιδιαίτερα στην ράχη ή στο στο θώρακα, και λιγότερο συχνά στα άκρα.
 - Ο πόνος συνήθως προκαλείται από την κίνηση και δεν εμφανίζεται τη νύχτα παρά μόνο με αλλαγή θέσης.
 - Το ύψος του ασθενούς μπορεί να μειωθεί κατά αρκετά χιλ λόγω της σπονδυλικής κατάρρευσης.
 - Τα πλασμακυττώματα των πλευρών μπορεί να εμφανιστούν ως διόγκωση των πλευρών ή μάζα μαλακών μορίων
- Αυξημένη κρεατινίνη - 48 %
- Κόπωση/γενικευμένη αδυναμία - 32 %
- Υπερασβεστιαμία - 28 %
- Απώλεια βάρους - 24 %

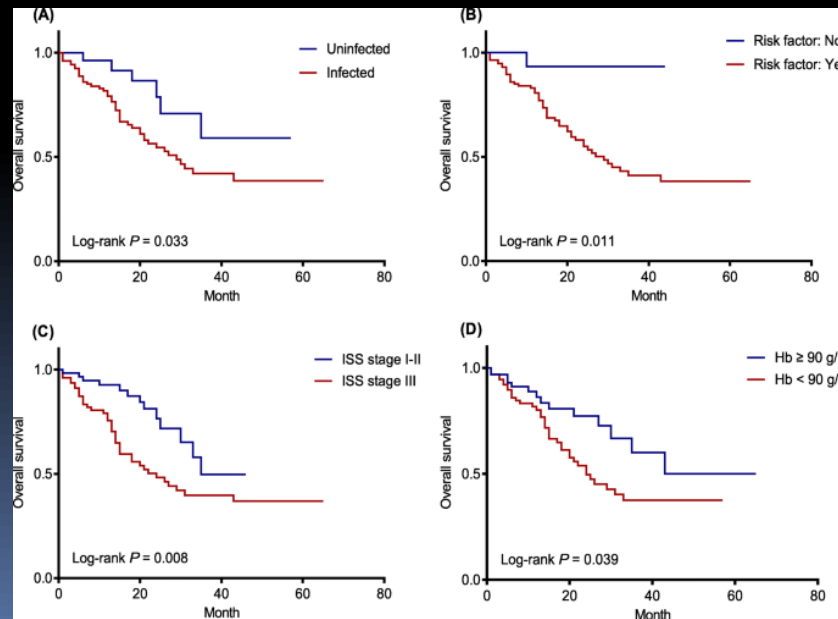
Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

- **Νευρολογική νόσος**
- **Ριζοπάθεια του νωτιαίου μυελού (5%)**, συνήθως στη θωρακική ή οσφυϊκή περιοχή, είναι η πιο συχνή νευρολογική επιπλοκή του ΤΜ. Προκύπτει από συμπίεση του νεύρου από παρασπονδυλικό πλασματοκύττωμα ή σπάνια από το ίδιο το οστό που έχει καταρρεύσει- εκδηλώνεται με έντονο πόνο στην πλάτη μαζί με αδυναμία ή παραισθησία των κάτω άκρων, ή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου ή ακράτεια.
- **Περιφερική νευροπάθεια** - Η περιφερική νευροπάθεια είναι ασυνήθης κατά τη διάγνωση και, όταν υπάρχει, συνήθως οφείλεται σε αμυλοείδωση. Εξαιρέση αποτελεί το σπάνιο υποσύνολο ασθενών με σύνδρομο ΡΟΕΜS (οστεοσκληρυντικό μύελωμα) όπου η νευροπάθεια εμφανίζεται σχεδόν στο 100 % των ασθενών.
- **Εμπλοκή του ΚΝΣ** - Τα ενδοκρανιακά πλασματοκυττώματα είναι σπάνια και σχεδόν πάντα αντιπροσωπεύουν επεκτάσεις μυελωματωδών βλαβών του κρανίου ή πλασματοκυττωμάτων της βάσης του κρανίου. Η λεπτομηνιγγική μυελωμάτωση με διήθηση του ΕΝΥ είναι ασυνήθης αλλά αναγνωρίζεται συχνότερα, ειδικά σε προχωρημένα στάδια της νόσου.



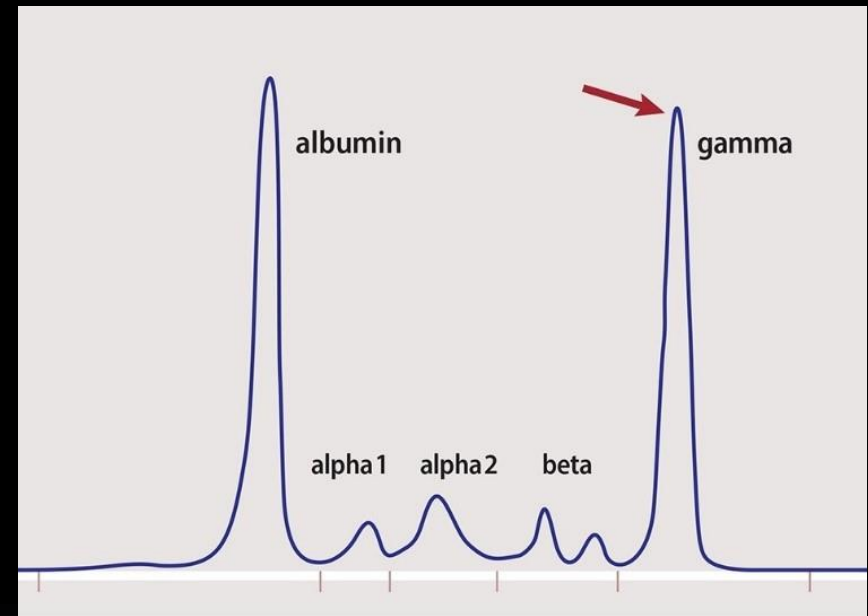
Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

- **Λοιμώξεις**
- Οι ασθενείς με ΠΜ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης λόγω του συνδυασμού ανοσολογικής δυσλειτουργίας και φυσικών παραγόντων.
- Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος προκύπτει από τη μειωμένη λειτουργία των λεμφοκυττάρων, την καταστολή της φυσιολογικής λειτουργίας των πλασματοκυττάρων και την **υπογαμμασφαιριναιμία**.
- Οι φυσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν υποαερισμό δευτερογενώς λόγω παθολογικών καταγμάτων και πόνου που αφορά τον θώρακα και τη σπονδυλική στήλη.
- Ο *Streptococcus pneumoniae* και οι αρνητικοί κατά Gram οργανισμοί είναι τα συχνότερα παθογόνα.



Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **97%: Μ πρωτεΐνη** στον ορό ή στα ούρα (IgG 50%, IgA 20%, light chain 20%, IgD, IgE, IgM <10%) -
- Στο 90% των ασθενών, παρατηρείται μείωση των πολυκλωνικών Ig σε <50% του φυσιολογικού (ανοσοπάρεση).
- Στο 10-15% των ασθενών δεν υπάρχει ολόκληρη μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη και τα κύτταρα του ΠΜ εκκρίνουν μόνο ελεύθερη ελαφριά αλυσίδα κάππα ή λάμδα, η οποία μπορεί να μετρηθεί με τη δοκιμασία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας (FLC)
- **3%** μη εκκριτικό



Η δοκιμασία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας (FLC) μετρά τις ελαφριές αλυσίδες ανοσοσφαιρίνης κάππα και λάμδα που δεν είναι συνδεδεμένες με τις βαριές αλυσίδες στον ορό. Ο φυσιολογικός λόγος κ/λ FLC είναι 0,26 έως 1,65. Μη φυσιολογικές αναλογίες FLC παρατηρούνται σε κλινικές διαταραχές των πλασματοκυττάρων όταν υπάρχει υπερβολική παραγωγή ενός τύπου ελαφριάς αλυσίδας (κ ή λ). Ανώμαλοι λόγοι FLC παρατηρούνται στο 90 % περίπου των ασθενών με ΠΜ .
FLC ≥ 100 θεωρείται πλέον διαγνωστική του ΠΜ

- **Τυπικό πρότυπο (82%)–**
- Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού (SPEP) δείχνει μια εντοπισμένη ζώνη ή κορυφή. Η προσθήκη της ανοσοκαθήλωσης πρωτεϊνών ορού αυξάνει την ευαισθησία σε 93 %. Εάν, επιπροσθέτως, γίνει είτε η εξέταση ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας (FLC) ορού είτε μελέτες μονοκλωνικών πρωτεϊνών ούρων (ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων και ανοσοδιήθηση ούρων), η ευαισθησία αυξάνεται σε 97 %.
- Το επίπεδο της μίας ή και των δύο κύριων μη εμπλεκόμενων ανοσοσφαιρινών (δηλαδή της IgM και της IgA στην περίπτωση του IgG μυελώματος) είναι μειωμένο στο 91% των ασθενών συνολικά, ενώ και οι δύο είναι μειωμένες στο 73%.
- **Μυέλωμα ελαφράς αλυσού (20%)**
- Χαρακτηρίζεται μόνο από ελαφριά αλυσίδα στον ορό ή στα ούρα, χωρίς έκφραση της βαριάς αλυσίδας. Αυτοί οι ασθενείς ανιχνεύονται εύκολα με ανοσοκαθήλωση FLC και UPEP στον ορό και στα ούρα. Η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας είναι πολύ υψηλότερη στο μυέλωμα ελαφριάς αλυσίδας, καθώς η κρεατινίνη ορού είναι ≥ 2 mg/dL (177 micromol/L) στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών

- **Μη εκκριντικό μυέλωμα (3%) –**
- Περίπου το 3% των ασθενών με MM δεν έχουν M-πρωτεΐνη στον ορό ή στα ούρα κατά την ανοσοκαθήλωση κατά τη στιγμή της διάγνωσης [9]. Σε περίπου 60 % των ασθενών με μυέλωμα που έχουν φυσιολογική ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων, μπορεί να ανιχνευθεί μονοκλωνική FLC στον ορό. Οι ασθενείς με μυέλωμα που δεν έχουν M-πρωτεΐνη στον ορό ή στα ούρα κατά την ανοσοδιήθηση αλλά έχουν παθολογικό λόγο FLC στον ορό θεωρούνται ότι έχουν "μη μετρήσιμο μυέλωμα μόνο με FLC" [57].
- **Οι ασθενείς με μυέλωμα που έχουν φυσιολογική ανοσοδιήθηση ορού και ούρων καθώς και φυσιολογικό λόγο FLC ορού θεωρούνται ότι έχουν πραγματικό μη εκκριντικό μυέλωμα [57].** Από αυτούς, η πλειονότητα (περίπου το 85 %) θα έχει M-πρωτεΐνη που μπορεί να ανιχνευθεί στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων με ανοσοχημεία, αλλά έχει μειωμένη έκκριση αυτής της πρωτεΐνης. Το υπόλοιπο 15 τοις εκατό δεν έχει ανοσοσφαιρίνη ανιχνεύσιμη στα πλασματοκύτταρα (δηλαδή, μη παραγωγικό μυέλωμα).
- **Ολιγοεκκριντικό μυέλωμα - 5 -10 %**
- ● Πρωτεΐνη M ορού <1 g/dl, και πρωτεΐνη M ούρων <200 mg/24 ώρες
- Η παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι δύσκολη με τη χρήση των τυποποιημένων ηλεκτροφορητικών δοκιμασιών ορού και ούρων, καθώς θα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν οι μικρές διακυμάνσεις είναι πραγματικές ή οφείλονται στην αναμενόμενη εργαστηριακή μεταβλητότητα. Στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς, η δοκιμασία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας (FLC) ορού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της νόσου, υπό την προϋπόθεση ότι ο λόγος FLC ορού είναι παθολογικός και τα επίπεδα παθολογικής FLC είναι ≥ 10 mg/dL [59]. Όπως και με το μη εκκριντικό μυέλωμα, οι ασθενείς με ολιγοεκκριντική νόσο μπορεί επίσης να χρειάζεται να παρακολουθούνται με απεικονιστικές εξετάσεις και μελέτες μυελού των οστών, ιδίως εάν τα βασικά επίπεδα FLC δεν είναι μετρήσιμα (<10 mg/dL) ή εάν υπάρχει ανησυχία σχετικά με την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων

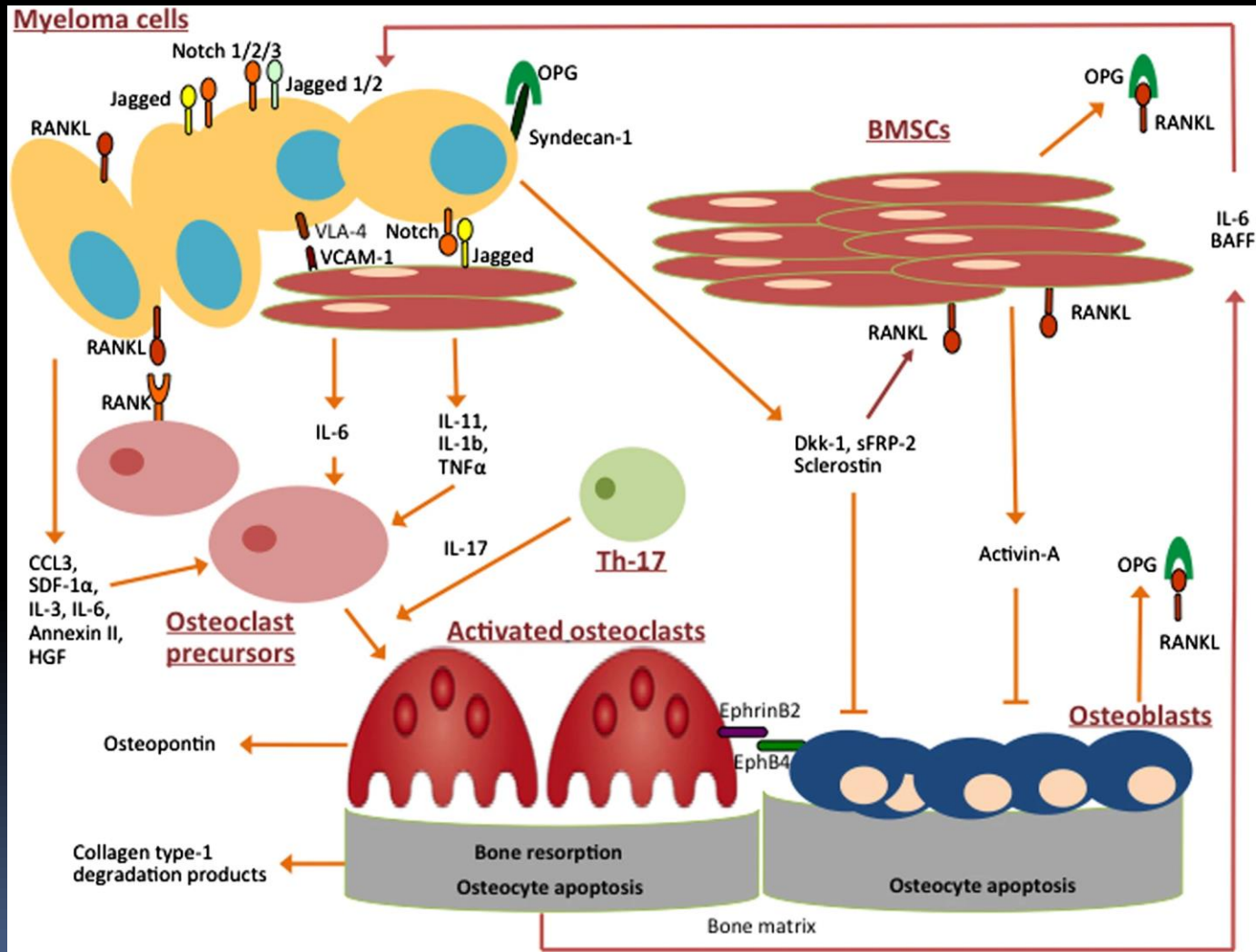
Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Επιδημιολογία**
- ΤΜ : 1 - 2 % όλων των καρκίνων και ~17 % των αιματολογικών κακοηθειών στις ΗΠΑ. Η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ είναι περίπου 4 έως 5 ανά 100.000 (Παρόμοια σε Ευρώπη και ΗΒ).
- Η επίπτωση φαίνεται να είναι σταθερή/ ηπίως αυξανόμενη
- ΤΜ : νόσος των ηλικιωμένων. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 66 έτη (μόνο το 10% και 2 % των ασθενών είναι νεότεροι από 50 και 40 ετών, αντίστοιχα)
- Ένα μικρό αλλά άγνωστο κλάσμα περιπτώσεων είναι οικογενείς. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΤΜ είναι περίπου 3,7 φορές υψηλότερος για άτομα με συγγενή πρώτου βαθμού με ΤΜ

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Αιτιολογία και παθογένεια**
- Τοξικές ουσίες, φυτοφάρμακα, ακτινοβολία, χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός
- Διαταραχή του άωρου αιμοποιητικού κυττάρου η οποία εκδηλώνεται στο ώριμο στάδιο της Β-κυτταρικής διαφοροποίησης
- IL-6, IL-1b , TNF επάγουν την επιβίωση και αναστολή της απόπτωσης των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων
- Λυτικές αλλοιώσεις λόγω ενεργοποίησης των οστεοκλαστών μέσω της οδού RANKL

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

- Two primary genetic events and present in nearly all tumour cells and are detected at the MGUS stage events
 - multiple trisomies of the odd-numbered chromosomes (i.e., hyperdiploid)
 - recurrent chromosomal translocations involving the *IGH* locus at 14q32.33 that result in overexpression of key oncogenes including *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *NSD2* (*MMSET/WHSC1*), *MAF*, *MAFA*, and *MAFB*

Primary Cytogenetic Abnormalities	Genes involved	Frequency
<u>Hyperdiploid (without translocations)</u>	Not Applicable	50%
<u>Recurrent chromosomal translocations involving the <i>IGH</i> locus at 14q32.33 that result in overexpression of key oncogenes</u>		
t(4;14)(p16;q32)	NSD2 +/- FGFR3/ <i>IGH</i>	15%
t(11;14)(q13;q32)	CCND1/ <i>IGH</i>	16%
t(6;14)(p25;q32)	CCND3/ <i>IGH</i>	3%
t(12;14)(p13;q32)	CCND2/ <i>IGH</i>	<1%
t(14;16)(q32;q23)	<i>IGH</i> / <i>MAF</i>	5%
t(14;20)(q32;q11)	<i>IGH</i> / <i>MAFB</i>	2%
t(8;14)(q24;q32)	MYC/ <i>IGH</i>	<1%
Unclassified (other)	Not Applicable	10%

- Η κλωνική ετερογένεια εμφανίζεται νωρίς και είναι παρούσα στο MGUS και το υφέρπον μυέλωμα (SM)
- Η εξέλιξη από πρόδρομες καταστάσεις σε ΤΜ περιλαμβάνει
- αλλοιώσεις της οδού (MAPK) (KRAS, NRAS, FGFR3 και BRAF SNVs)
- ποικιλία μεταλλάξεων (SNV, ομόζυγες διαγραφές, μετατοπίσεις) που ενεργοποιούν την οδό NF-κ (TRAF3, TRAF2, BIRC2, BIRC3, CYLD, MAP3K14), το μονοπάτι επιδιόρθωσης DNA (διαγραφή 17p, TP53 και ATM SNV) και MYC (μετατοπίσεις ή παραλλαγές αριθμού αντιγράφων), τα οποία είναι πιθανότατα δευτερεύοντα ή καθυστερημένα συμβάντα ως έχουν σπάνια παρατηρούνται σε MGUS και SM

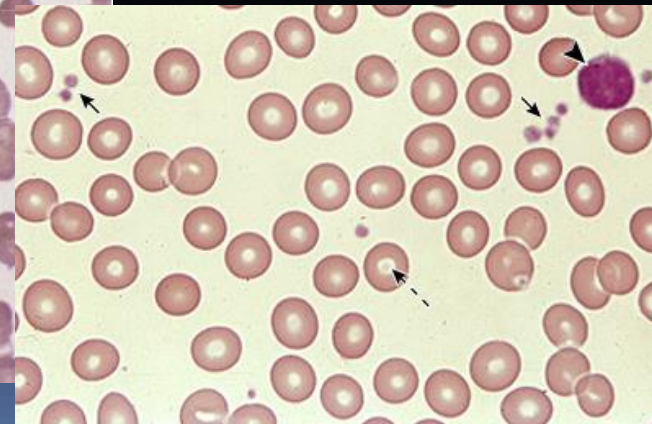
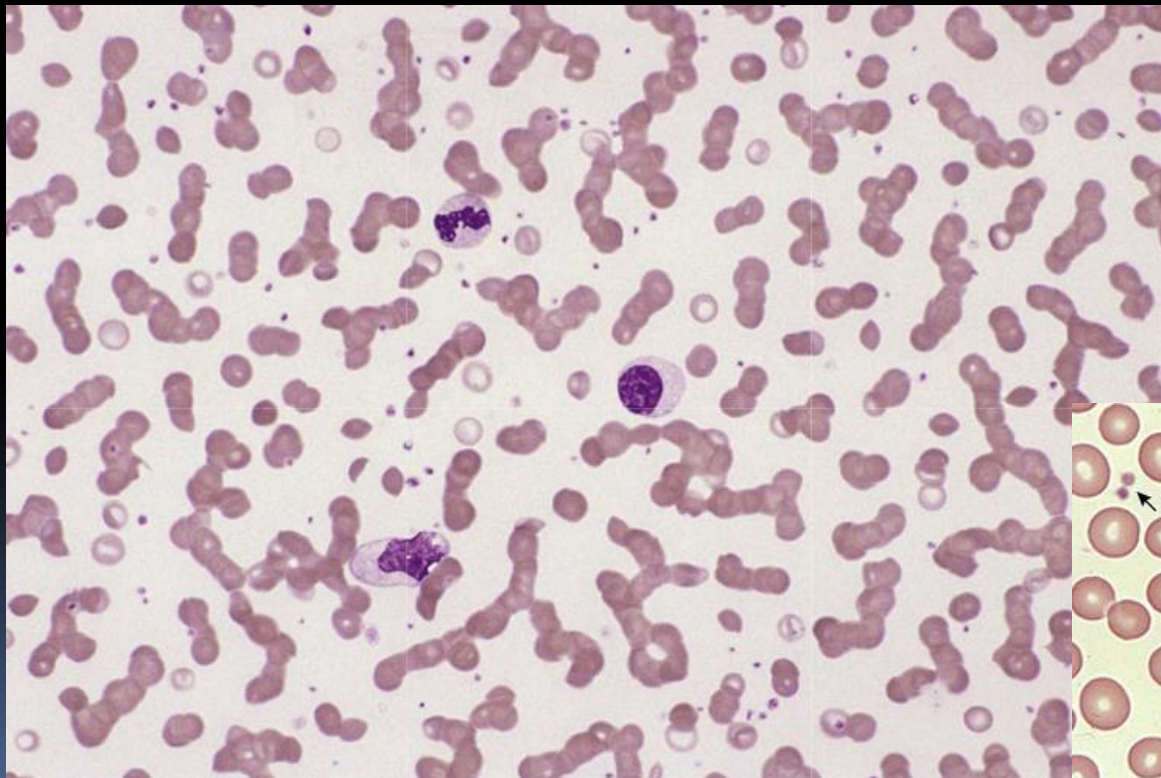
Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Αξιολόγηση**
- Πλήρης γενική αίματος με εξέταση του επιχρίσματος περιφερικού αίματος και ΤΚΕ.
- Μετρήσεις ασβεστίου ορού, κρεατινίνης, αλβουμίνης, LDH, β-2 μικροσφαιρίνης και CRP.
- Ανάλυση της ελεύθερης μονοκλωνικής ελαφριάς αλυσίδας (FLC) του ορού.
- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού (SPEP) με ανοσοκαθήλωση και ποσοτικοποίηση των ανοσοσφαιρινών.
- Γενική ούρων και συλλογή ούρων 24 ώρου για ηλεκτροφόρηση (UPEP) και ανοσοκαθήλωση.
- **Αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών** με ανοσοφαινότυπο, κυτταρογενετική και FISH
- Απεικονιστικές εξετάσεις

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

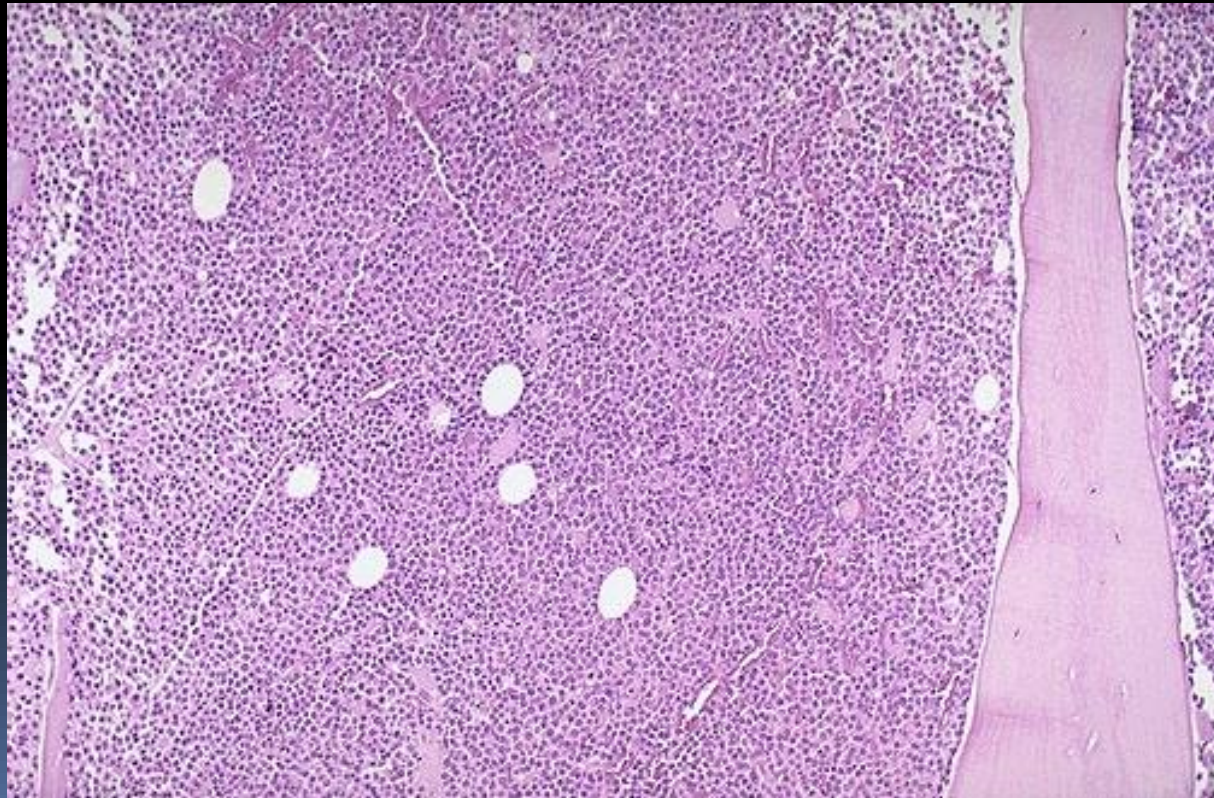
Επίχρισμα περιφερικού αίματος

- Σχηματισμός rouleaux ερυθρών (>50%), λευκοπενία (20%) και θρομβοπενία (5%)
- Πλασματοκύτταρα (10%, προχ. στάδιο, πλασματοκυτταρική λευχαιμία)
- Λευκοερυθροβλάστωση (Σπάνια)



Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

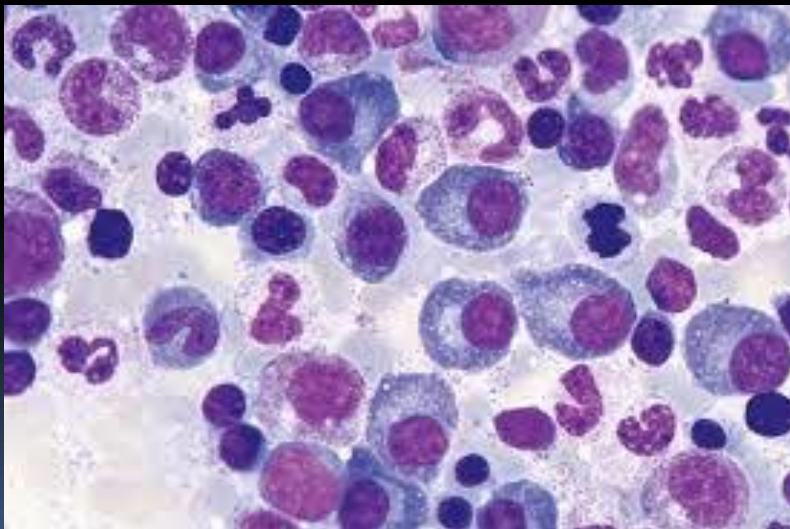
- **Οστεομυελική βιοψία/αναρρόφηση**
 - Διάγνωση (ποσοστό μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων)
 - Ύφεση/υπολειματική νόσος
 - Πρόγνωση



Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

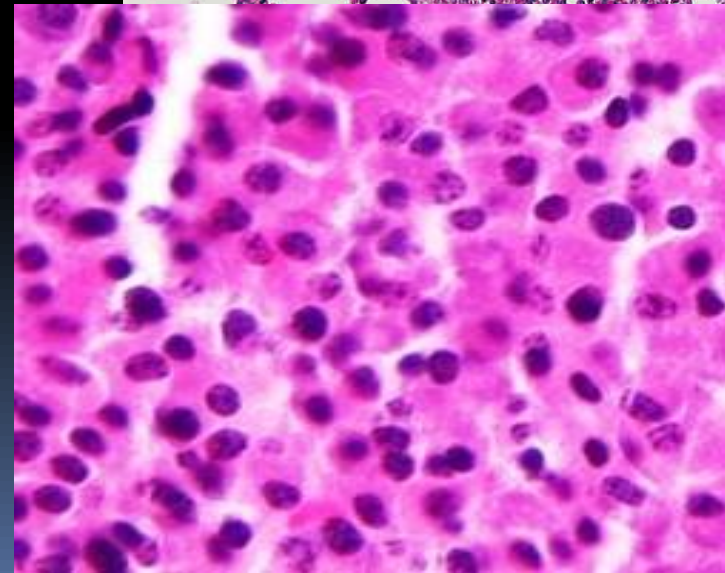
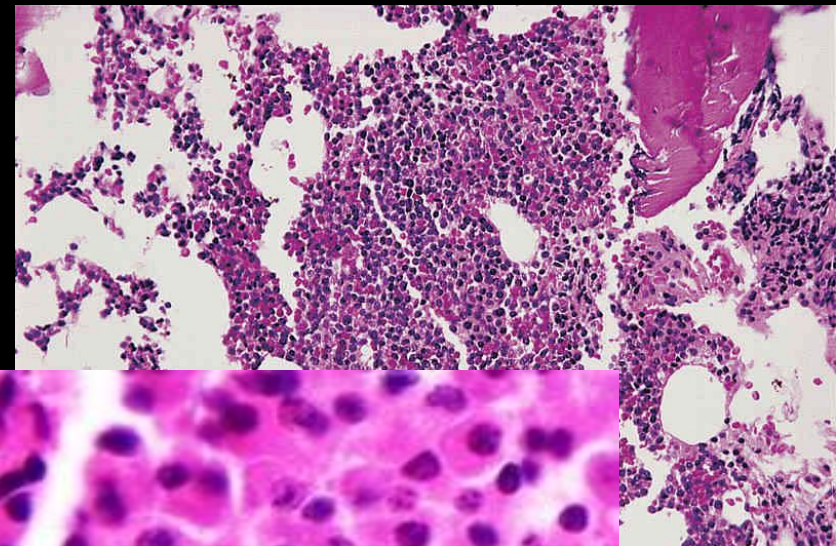
Αναρρόφηση

- **Κυτταρική μορφολογία**
- Όχι πληροφορίες για κατανομή ή ποσοστό (λόγω εστιακής διήθησης, αιμοδιάλυσης, ίνωσης / dry tap)



Βιοψία

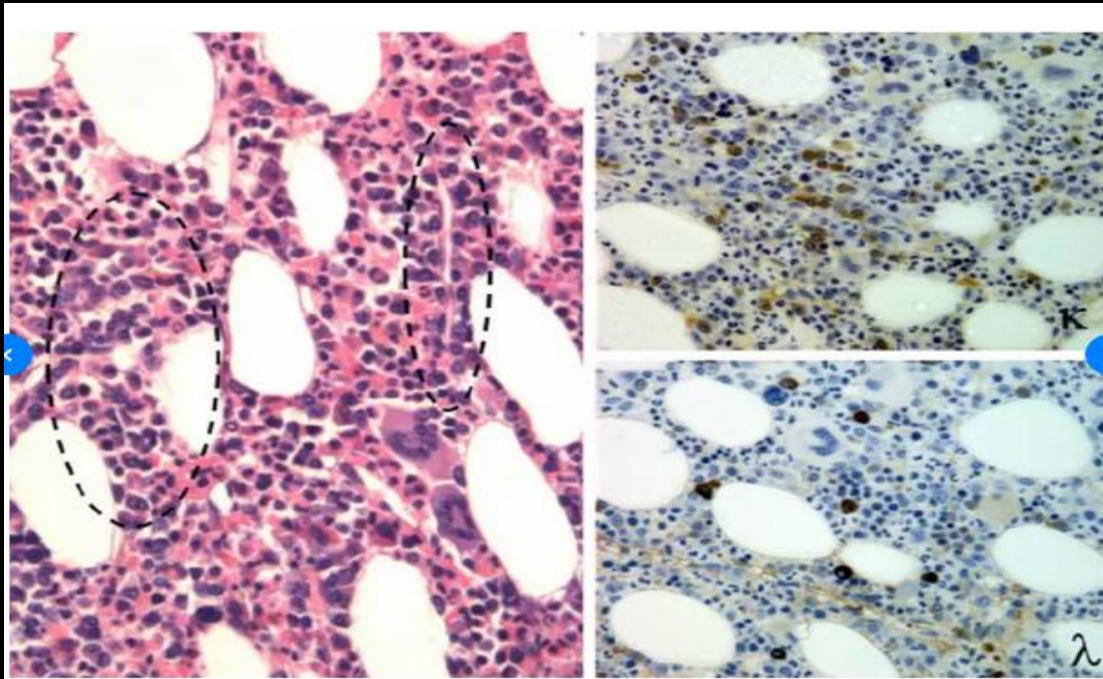
- **Ποσοστό και κατανομή πλασματοκυττάρων**



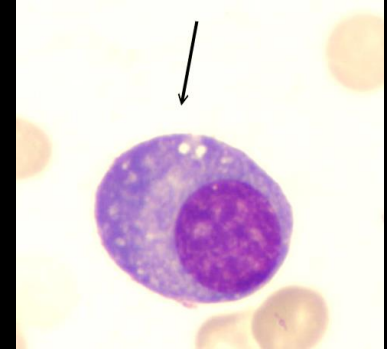
Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Οστεομυελική βιοψία**
- **Μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα**
 - Ο μυελός των οστών της συντριπτικής πλειονότητας των ασθενών περιέχει $\geq 10\%$ κλωνικά πλασματοκύτταρα. Ωστόσο, λόγω της κατά τόπους προσβολής του μυελού των οστών, η αναρρόφηση και η βιοψία μυελού των οστών μπορεί να δείξει $< 10\%$ πλασματοκύτταρα σε περίπου 4% των ασθενών.
 - Η διάγνωση του MM μπορεί να τεθεί σε ασθενείς με $< 10\%$ κλωνικά πλασματοκύτταρα, εάν πληρούνται άλλα διαγνωστικά κριτήρια και μετά από ιστοπαθολογική τεκμηρίωση πλασματοκυττώματος μαλακών μορίων ή οστού
 - Δεδομένου ότι η προσβολή του μυελού των οστών μπορεί να είναι περισσότερο εστιακή παρά διάχυτη, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών από διάφορα σημεία ή κατευθυνόμενη βιοψία μιας εστιακής βλάβης που διαγνώστηκε είτε με μαγνητική τομογραφία είτε PET/CT προκειμένου να τεθεί η διάγνωση.
 - Επιπλέον, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που έχουν $\geq 60\%$ κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών έχουν κίνδυνο εξέλιξης σε βλάβη τελικού οργάνου τα επόμενα δύο χρόνια μεγαλύτερο από 80% και διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη περίπου επτά μήνες. Σε αυτό το πλαίσιο, το ποσοστό των κλωνικών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών είναι διαγνωστικό του MM
- **Εστίες οστικής διάβρωσης ή απορρόφησης λόγω οστεοκλαστικής δραστηριότητας**

Οστεομυελική βιοψία: Πλασματοκύτταρα

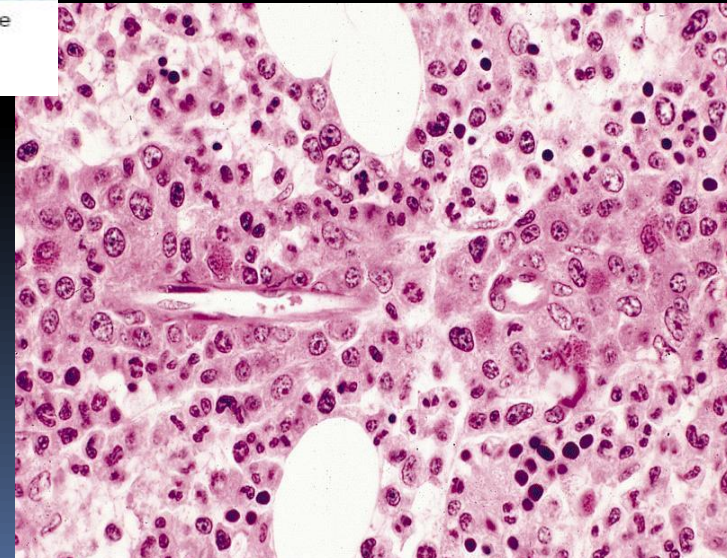


Bone marrow biopsy is approximately normocellular for the age. Collections of plasma cells are indicated with the ovals. Immunostaining shows the plasma cells to be polytypic and with a normal kappa/lambda ratio of 2:1 to 3:1



- 1-4% στο μυελό
- ώριμα ("Marschalko " type)

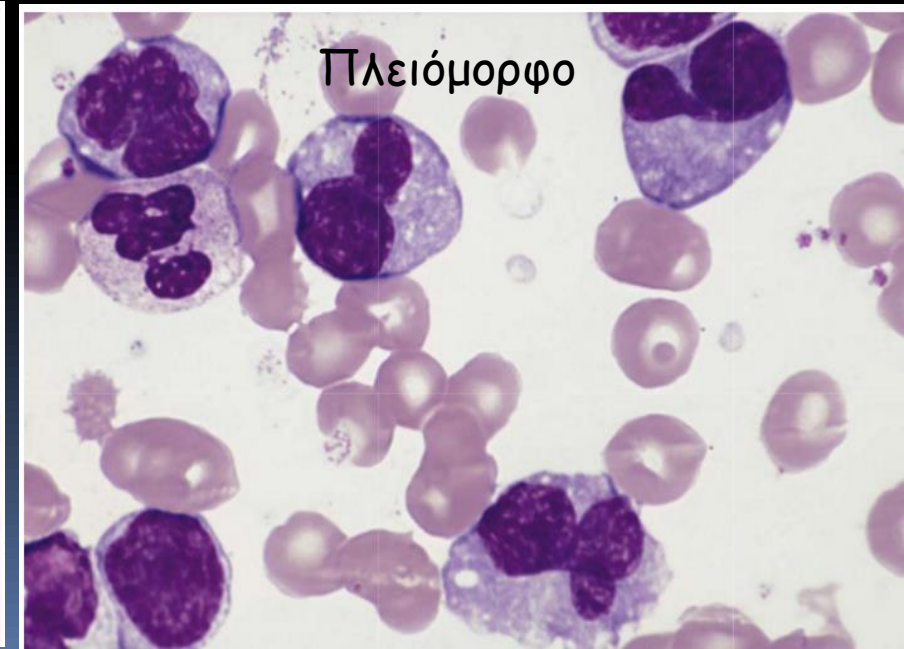
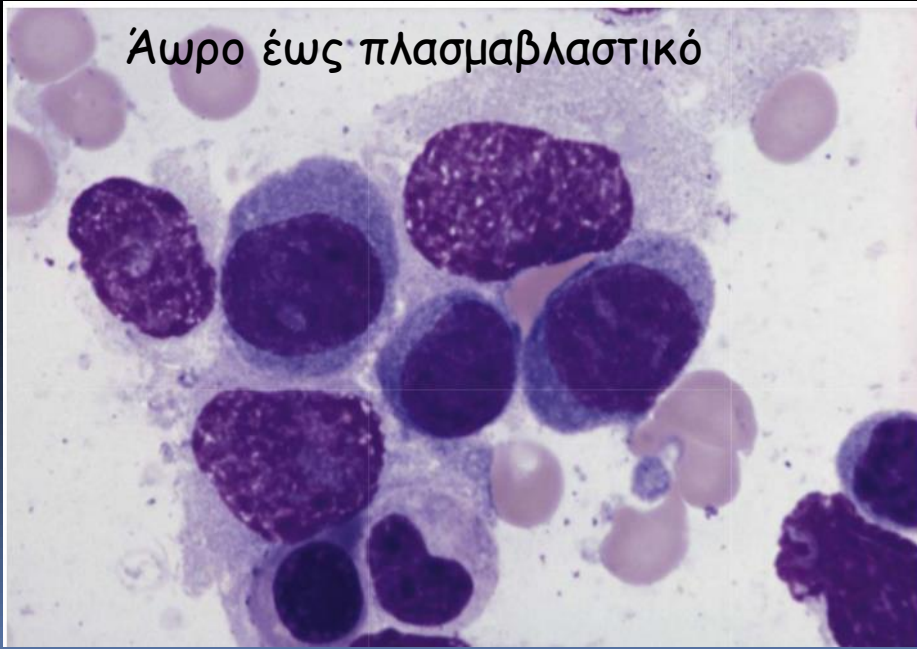
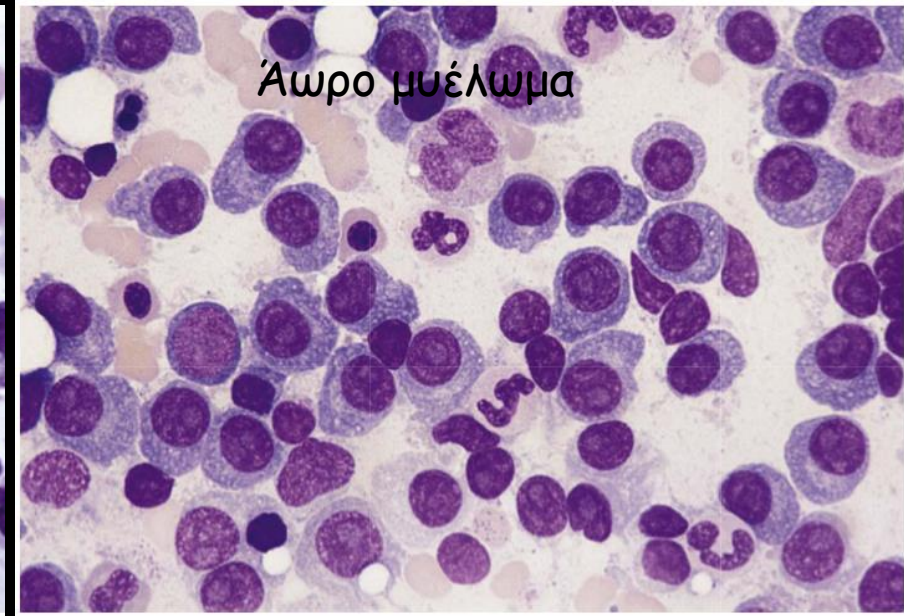
- **Αντιδραστική πλασματοκυττάρωση**
- Συνήθως <20% - περιαγγειακά
- Μικρές αθροίσεις (<10 κύτταρα)
- Φυσιολογική (ώριμη) μορφολογία
- Λοίμωξη, κακοήθεια, φλεγμονή, Castleman, αναιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κίρρωση, κ.α



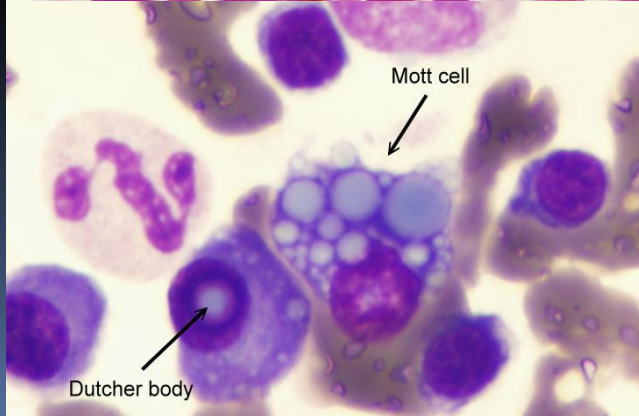
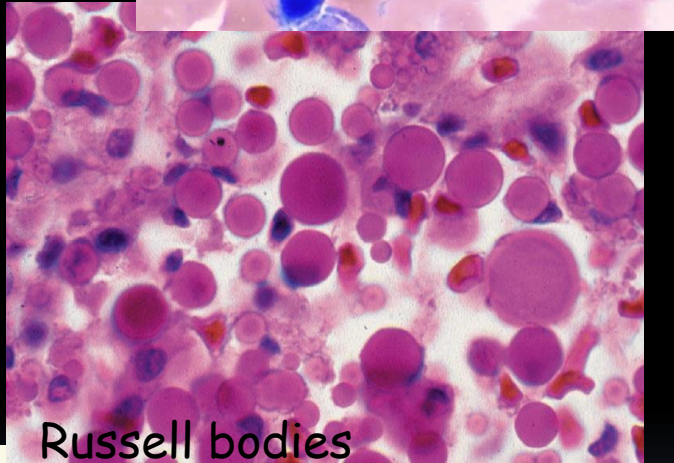
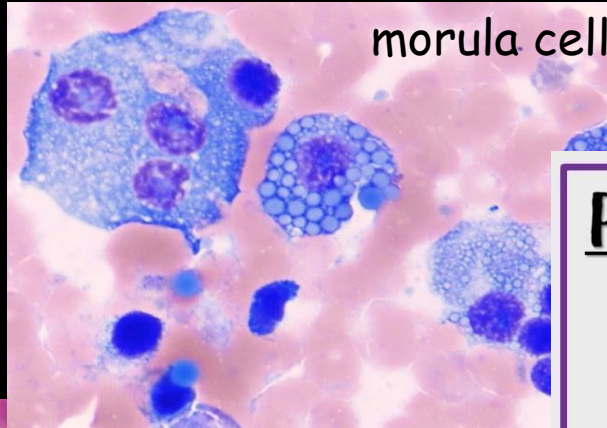
Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Μορφολογία νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων**
- Ώριμα, λεμφοπλασματοκυτταροειδή, βλαστόμορφα, πλειόμορφα (πολυπύρηννα)
- Όχι σχέση με αγγεία
- Ασάφεια των κυτταροπλασματικών ορίων, κενोटόπια, κοκκία, έγκλειστα
- Greipp και Bartl system:
- Ώριμα, ενδιάμεσα, άωρα, πλασμαβλαστικά (διάσπαρτη χρωματίνη, ↑N/C ratio, πυρήνιο=βλαστική εικόνα/πλασμαβλάστης)

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα



Πλασματοκυτταρικό μύελωμα (έγκλειστα)



PLASMA CELL MORPHOLOGY

Diagram illustrating the morphology of plasma cells. It shows an oval cell with basophilic cytoplasm, a perinuclear halo (Hof) due to prominent Golgi apparatus, and an eccentric nucleus with spoke wheel or cartwheel or clock-like chromatin. It also shows grape/morula/mott cells and Russell bodies.

Pathodoodles
by JUREKSHA SIKRI

OVAL CELL WITH BASOPHILIC CYTOPLASM

PERINUCLEAR HALO DUE TO PROMINENT GOLGI - CALLED HOF

ECCENTRIC NUCLEUS WITH SPOKE WHEEL OR CARTWHEEL OR CLOCK LIKE CHROMATIN

DUTCHER BODIES

GRAPE / MORULA / MOTT CELLS

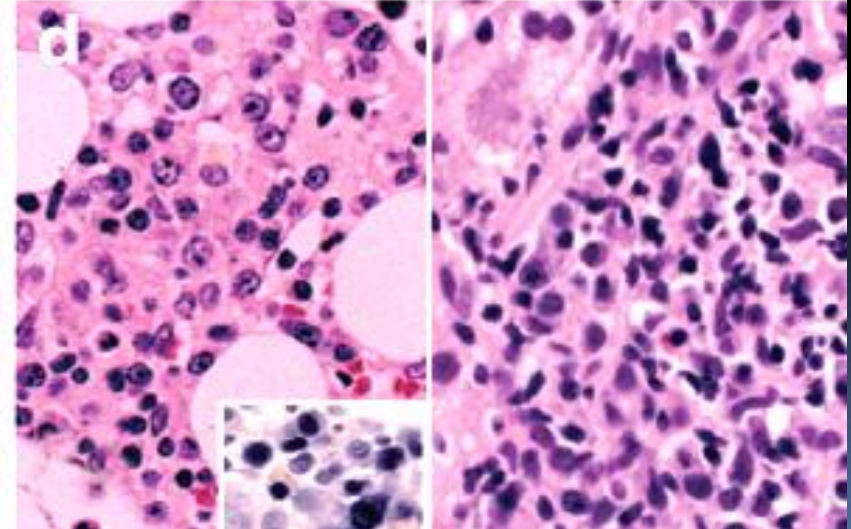
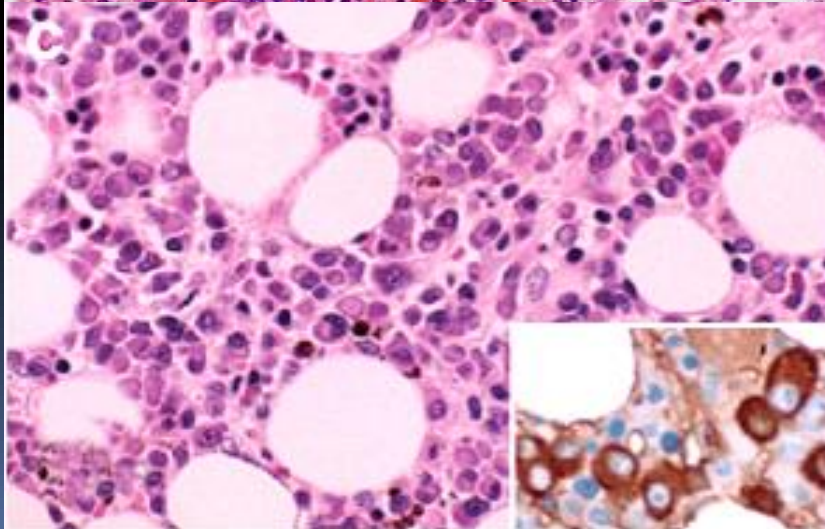
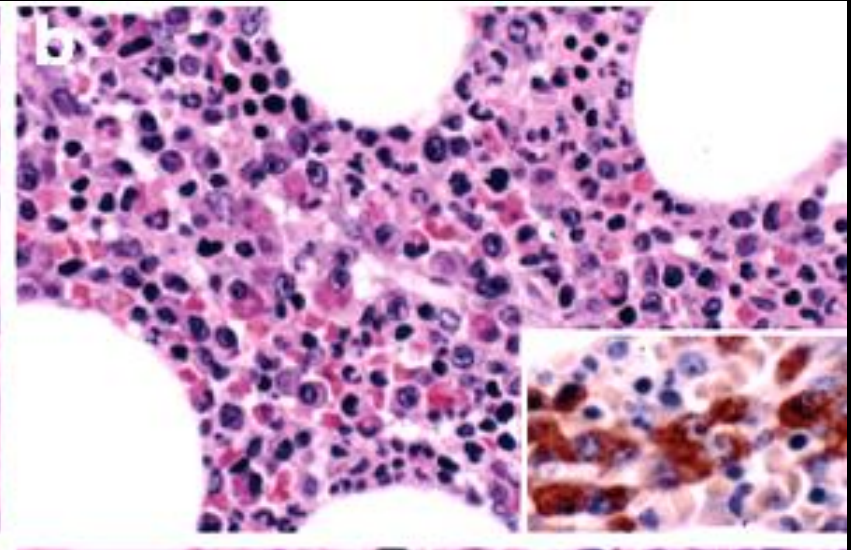
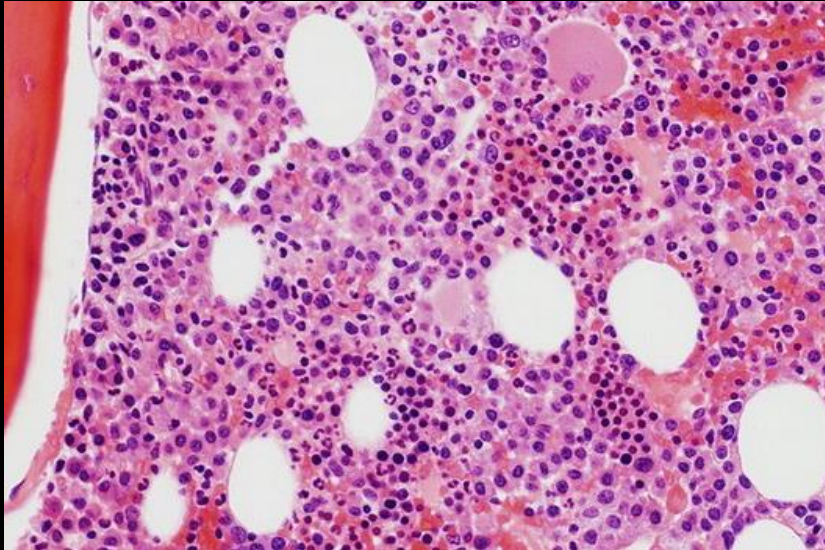
RUSSELL BODIES

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

- **Αρχιτεκτονική μυελού:** Διάμεση, εστιακή ή διάχυτη
- **Προσοχή!!!** Η διήθηση του μυελού στο ΠΜ συνήθως είναι εστιακή και οδηγεί σε εσφαλμένη εκτίμηση του ποσοστού
 - Ανοσοϊστοχημική εκτίμηση απαραίτητη

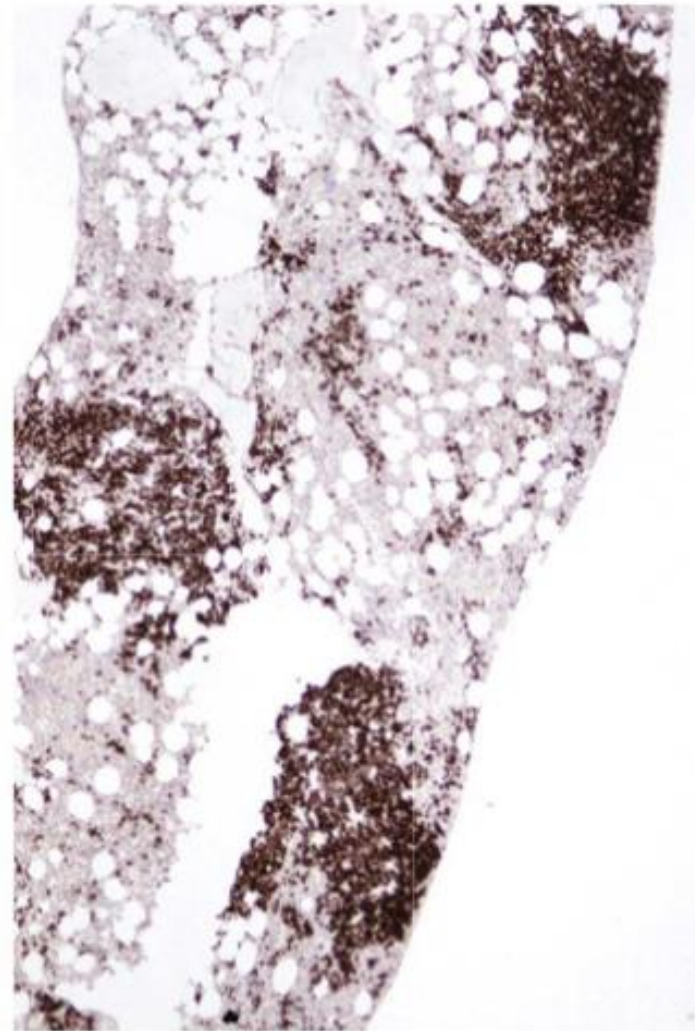
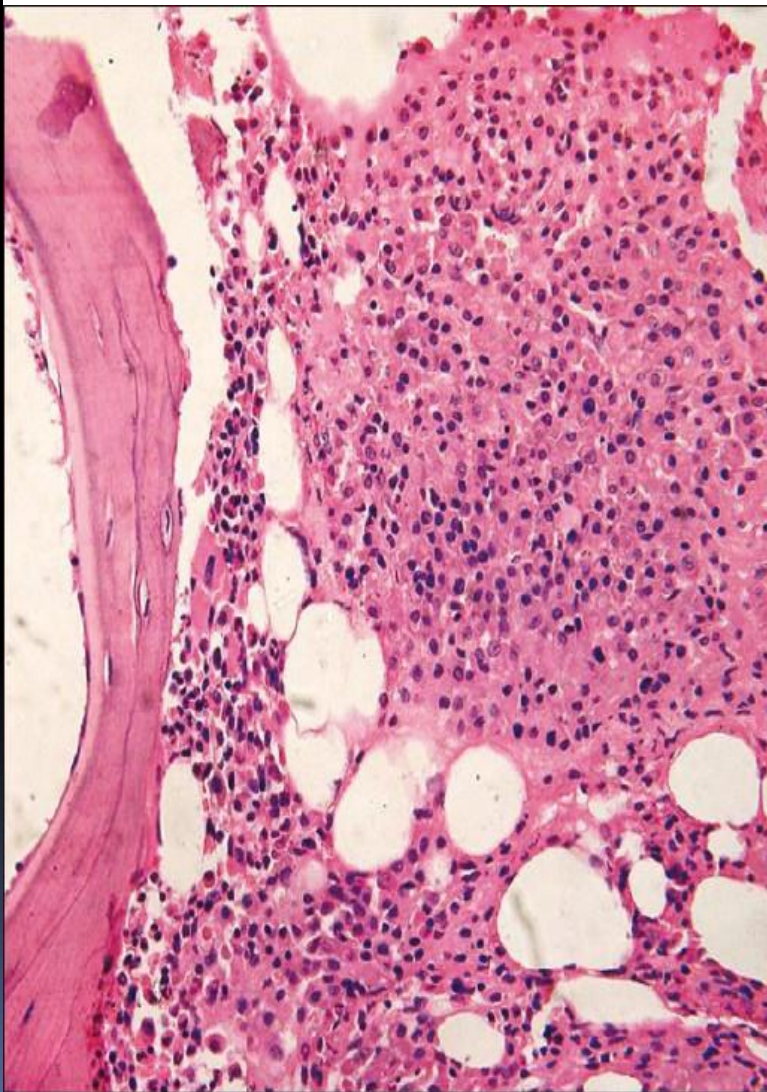
Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

Οστεομυελική βιοψία: Διάμεση νόσος



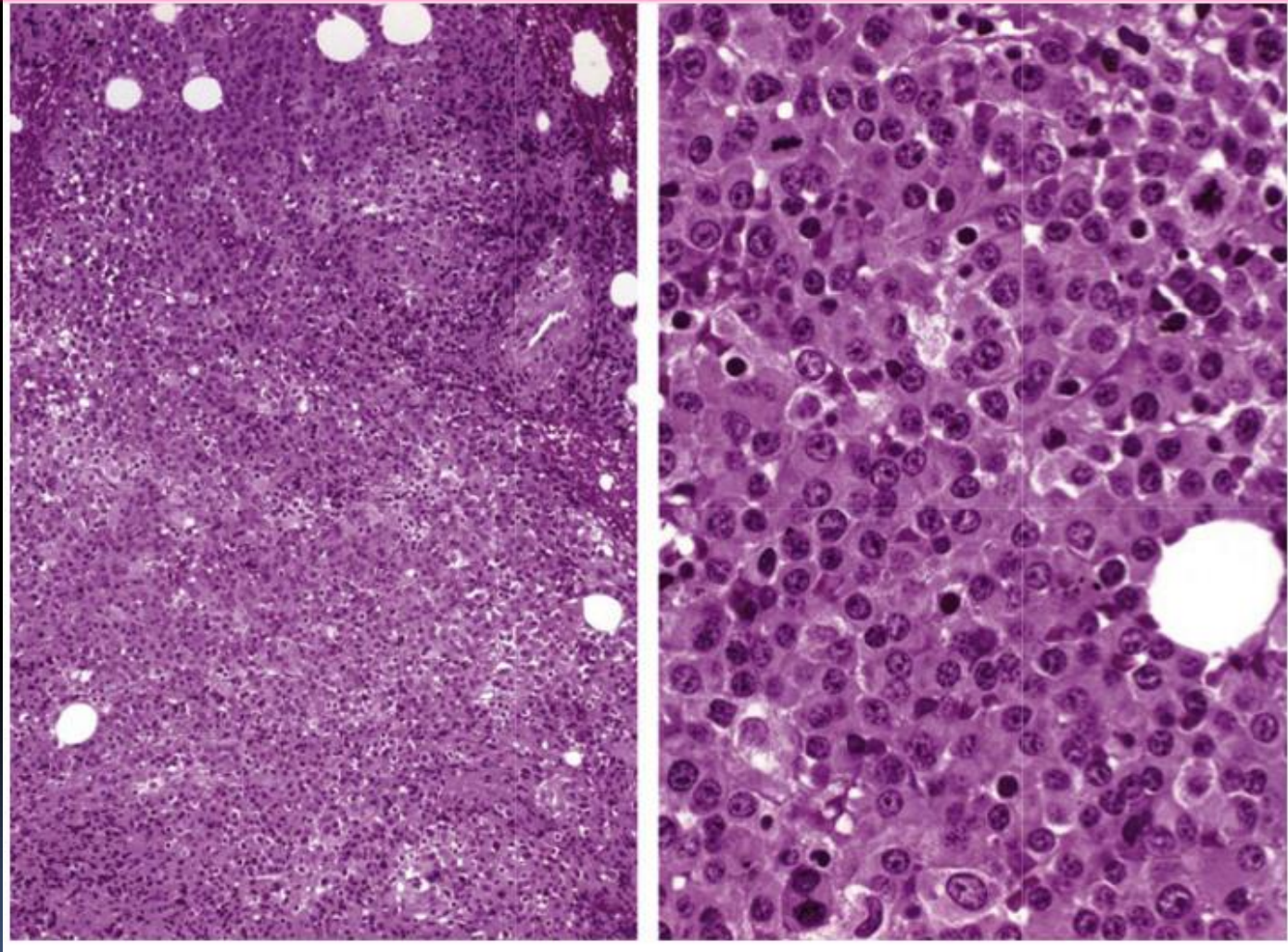
Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

Οστεομυελική βιοψία: Εστιακή νόσος



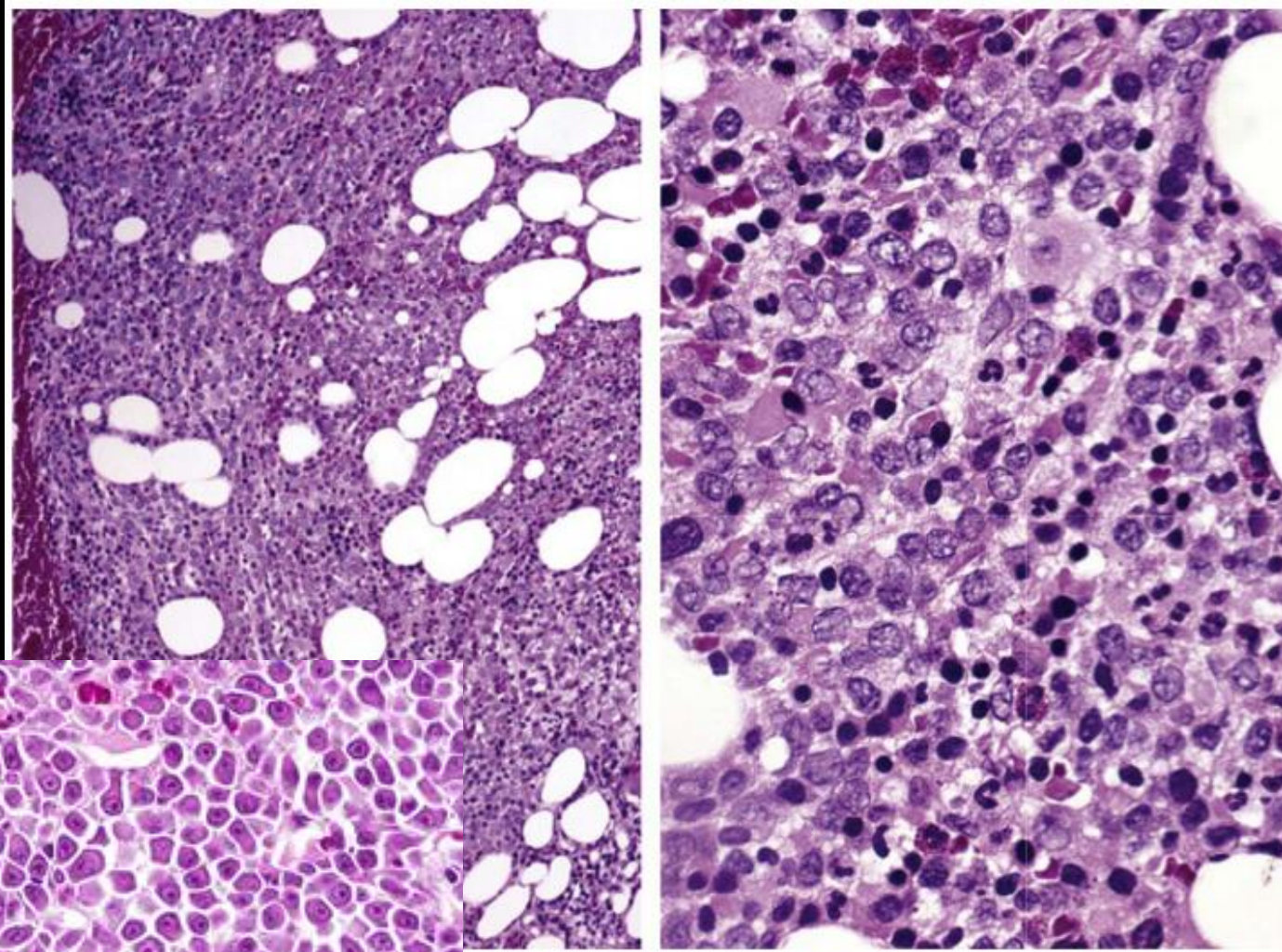
Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

Οστεομυελική βιοψία



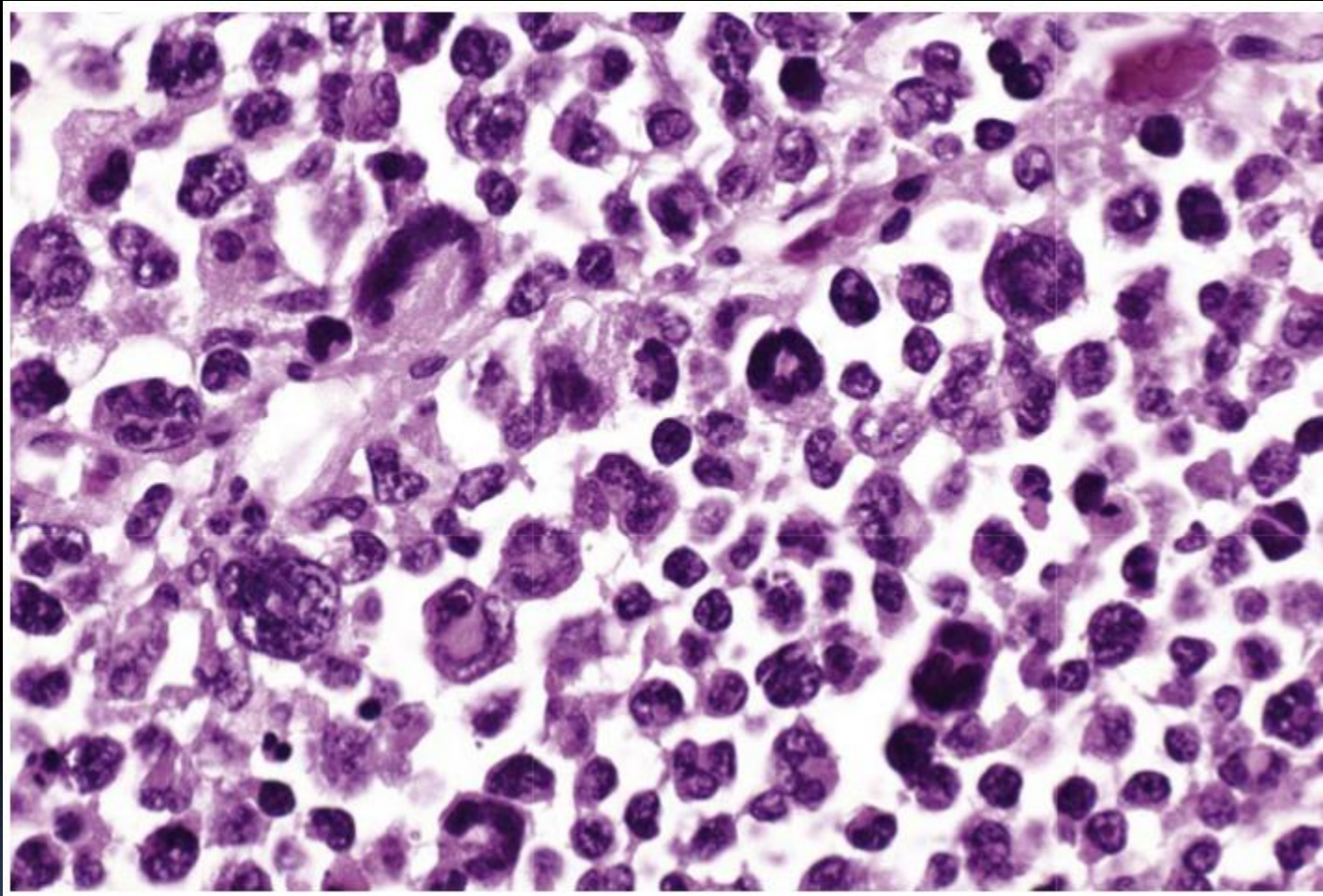
Προχωρημένη νόσος με άτυπα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα



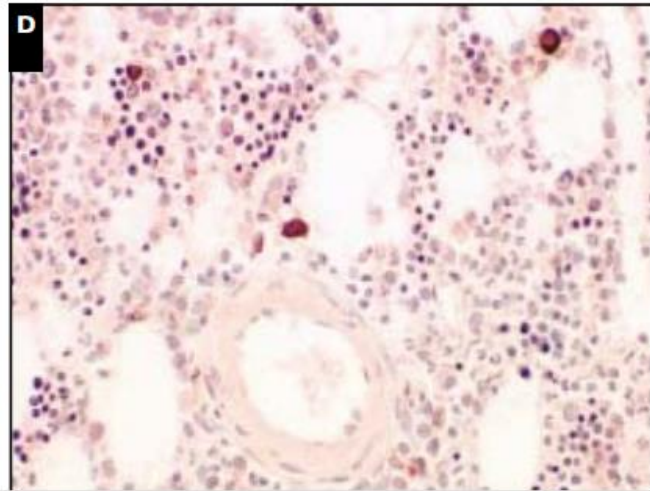
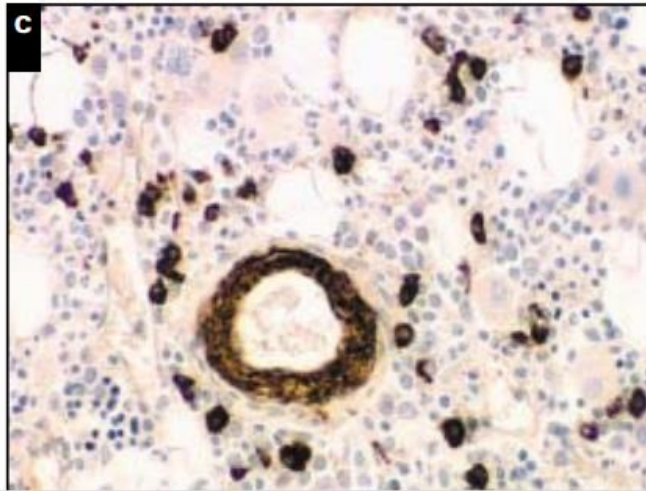
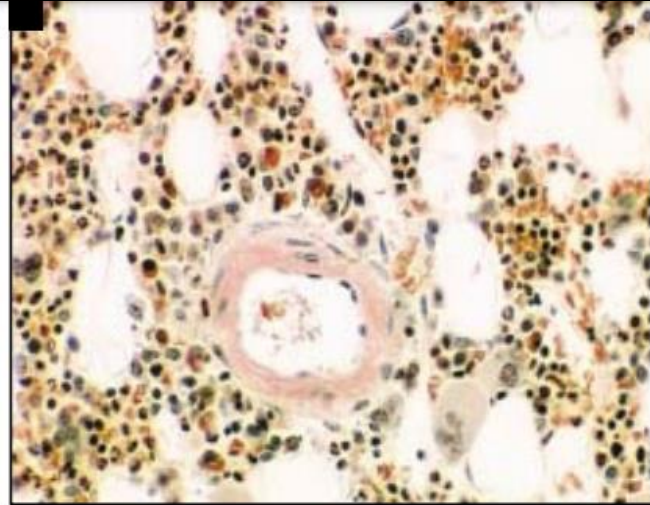
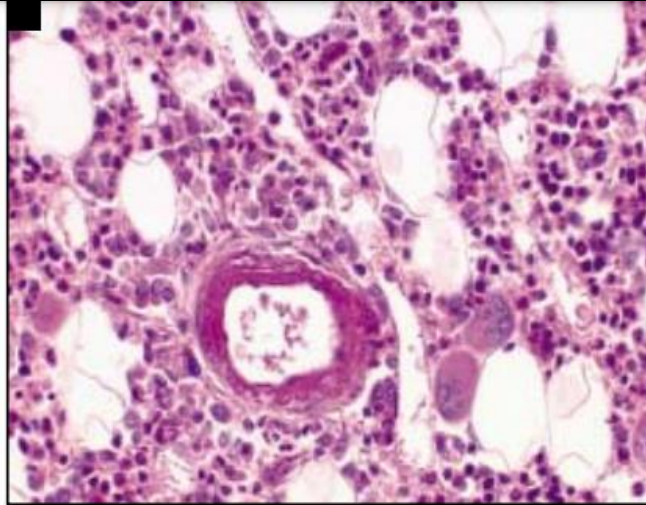
ΟΜΒ: Βλαστόμορφη εικόνα

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα



Αναπλαστικά χαρακτηριστικά: $\Delta\Delta$ με μεταστατικό καρκίνωμα, λέμφωμα ή μελάνωμα

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα Αμυλοείδωση



OMB: vascular (1+) amyloid deposits in a patient with λ AL amyloidosis.

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα Αμυλοείδωση

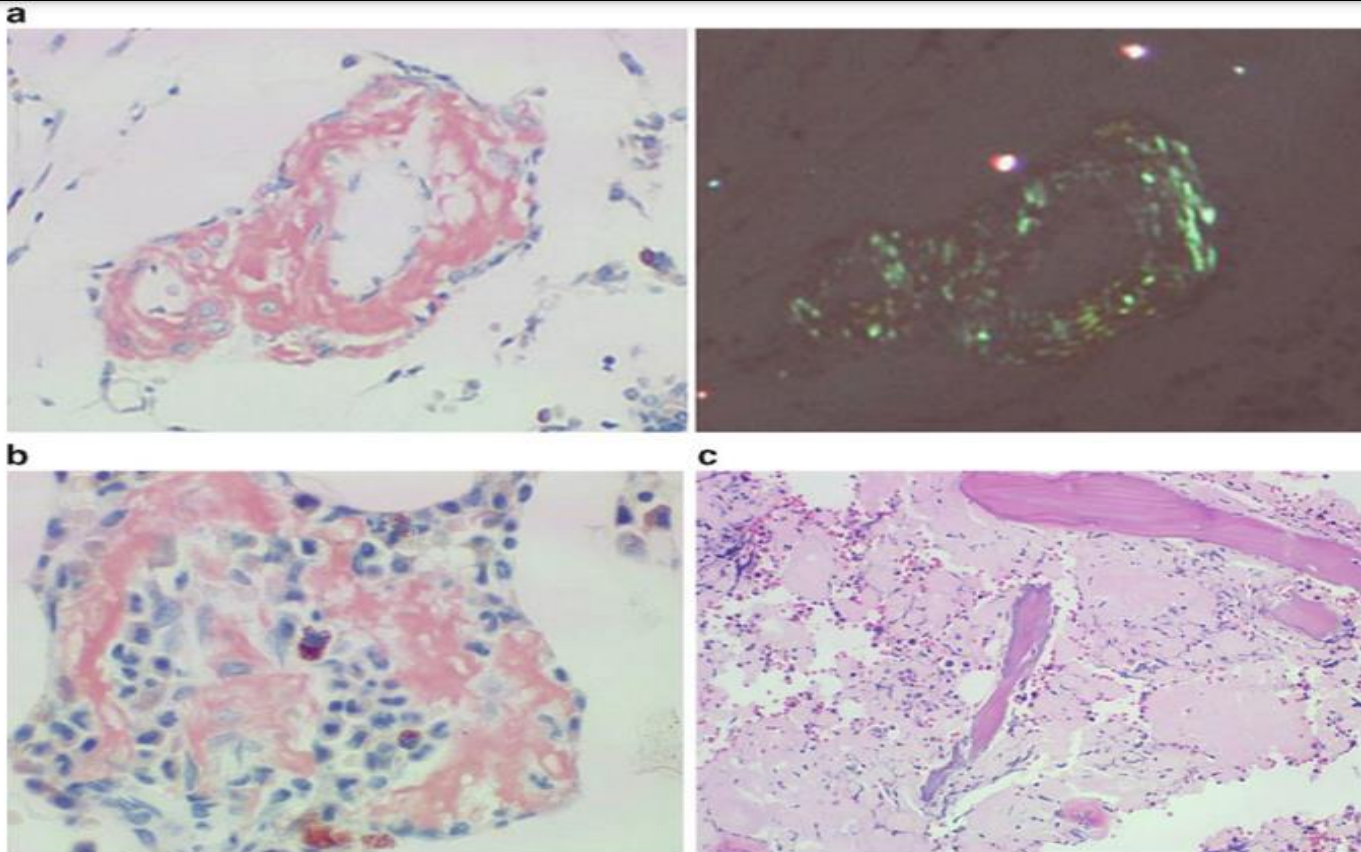


Fig. 23.2 (a) Positive Congo red staining of a blood vessel (1+) under standard (*left panel*) and polarized (*right panel*) light, (b) focal-positive Congo red staining of

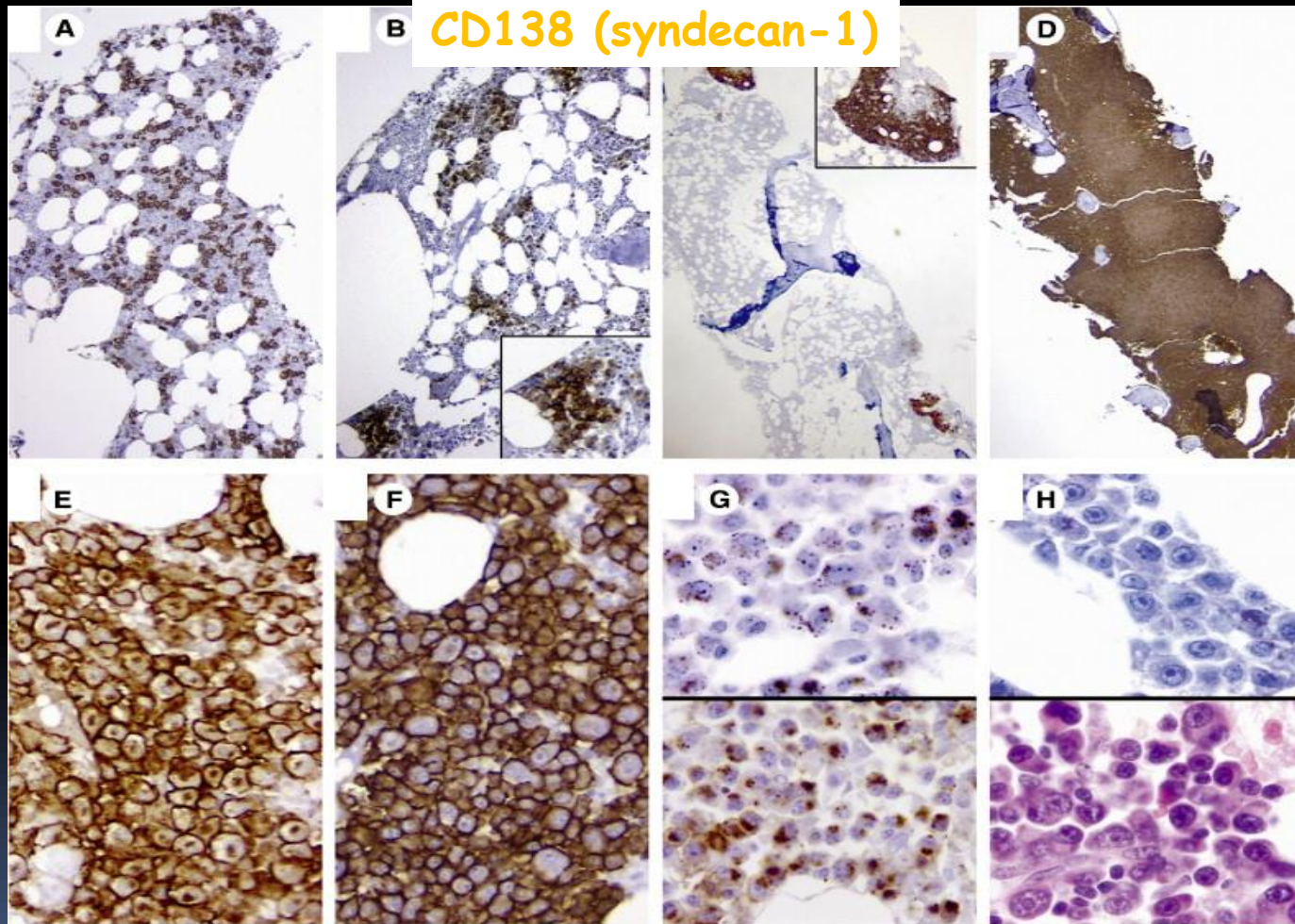
interstitium (2+), and (c) H&E staining of marked interstitial amyloid (3+)

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα Ανοσοφαινότυπος

- Έκφραση **μονοτυπικής** ανοσοσφαιρίνης (cIg+, sIg-) και πλασματοκυτταρικών αντιγόνων (CD138, CD38, Vs38c,)
- CD138+(έντονα), CD38+, CD79a+, MUM1, κυτταροπλασματική κ ή λ ελαφρά αλυσίδα
- LCA -, CD19-, CD20- (συνήθως),
- **Ανώμαλη έκφραση αντιγόνων** CD56(80%), c-Kit(1/3), CD20(10-20%), CD19, CD28 (~40%), CD200, c-myc, cyclin D1+(+11;14), CD10, myeloid/monocytic (CD33)
- Φυσιολογικά ΠΚ: CD138+, CD19+, CD56-, CD58-

*WHO Classification of Tumors of
Haematopoietic and Lymphoid tissues, 2017*

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα Ανοσοφαινότυπος

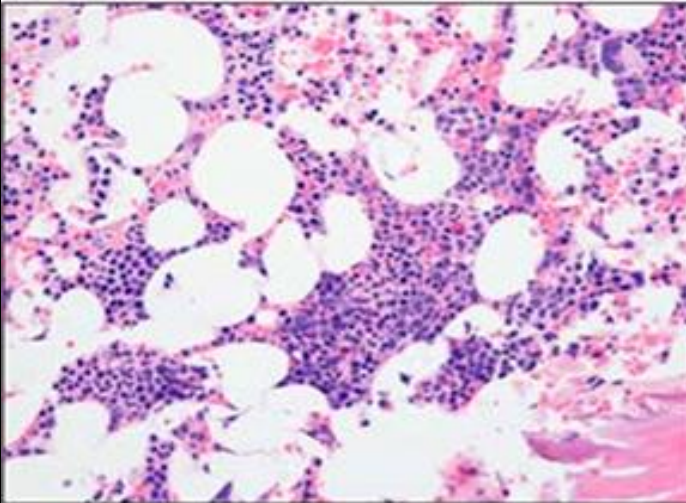


Δείκτης υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για νεοπλασματικά και μη πλασματοκύτταρα (>95% σε τομές παραφίνης)

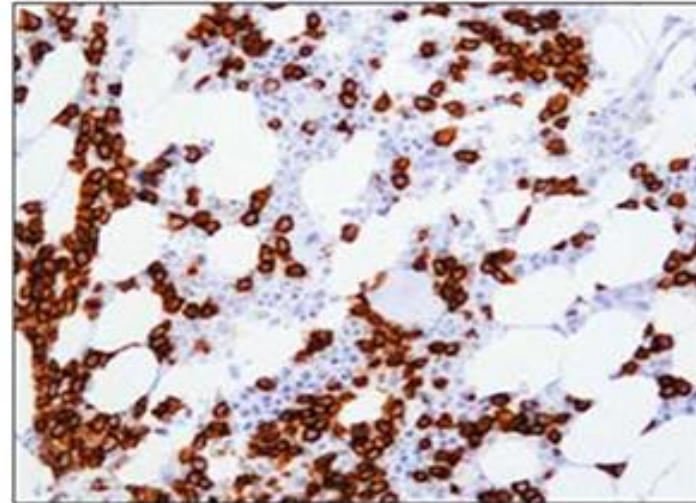
Al-Quran et al, Hum Path, 2007

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα Ανοσοφαινότυπος

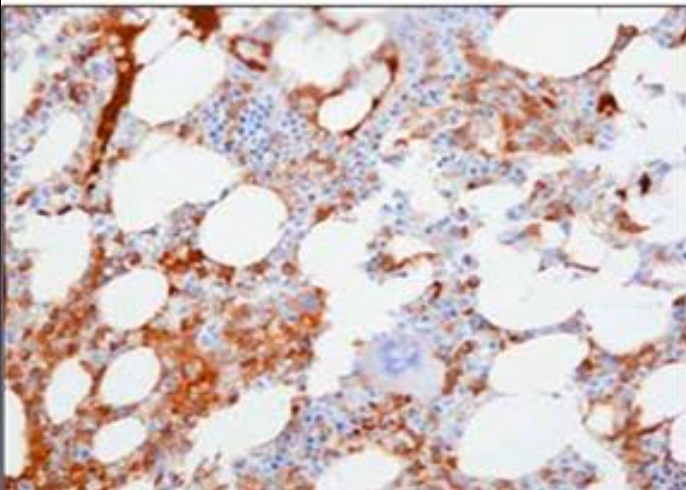
A Hematoxylin-eosin stain



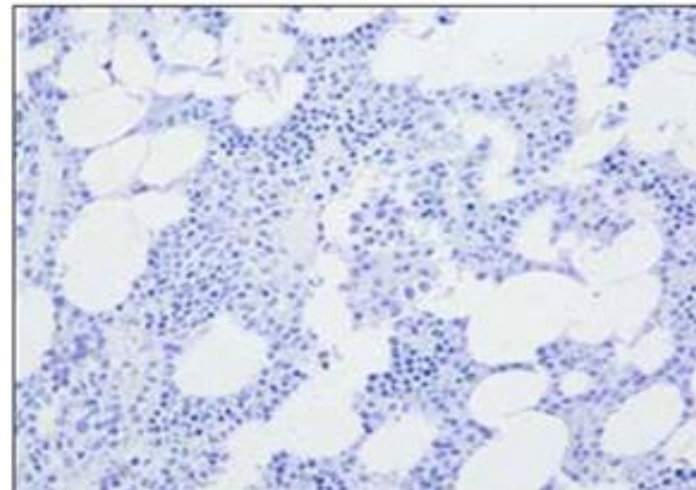
B Immunostain for CD138+ cells



C Immunostain for κ light chains



D Immunostain for λ light chains

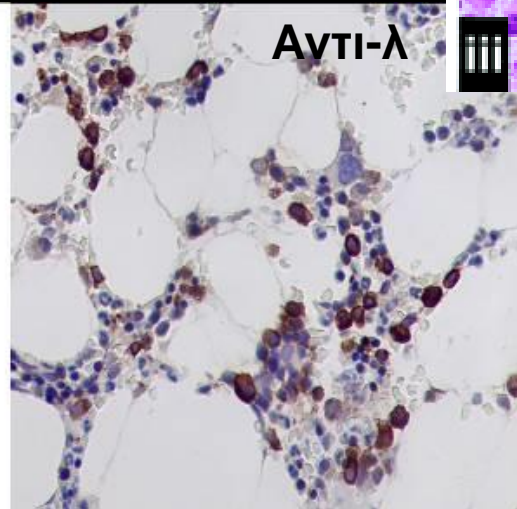
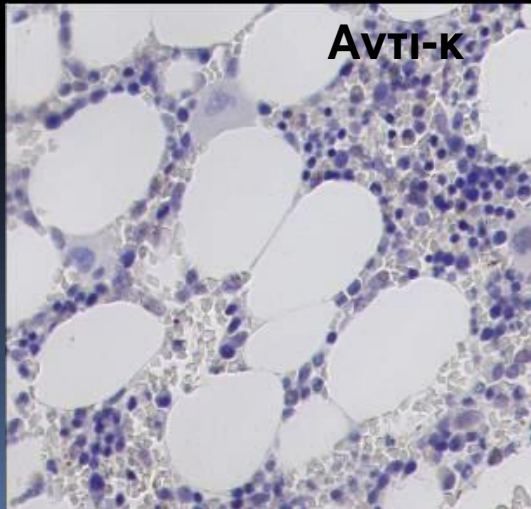
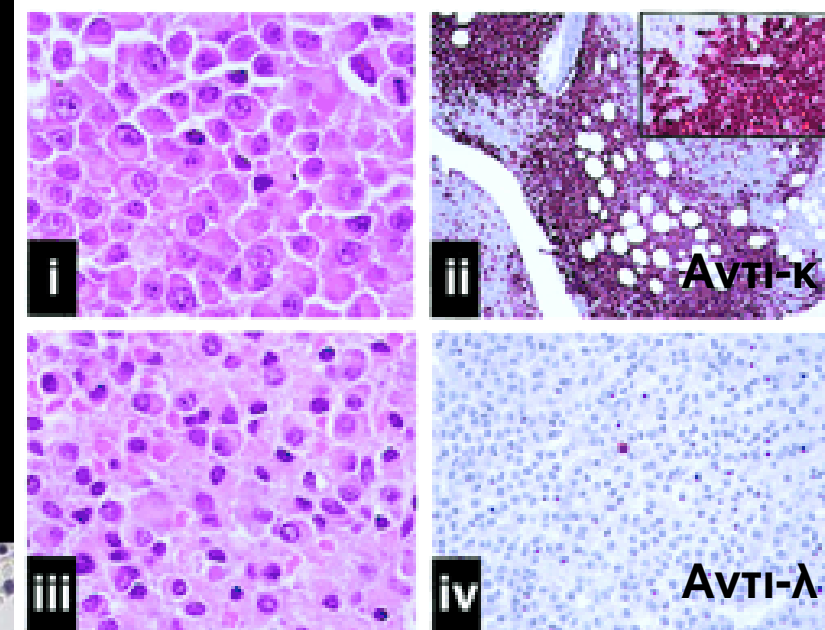


Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα Ανοσοφαινότυπος

Μονοτυπική κ ή λ ελαφρά
αλυσίδα

0.4-3.5 στην αντιδραστική
πλασματοκυττάρωση,
0.2-3.0 MGUS

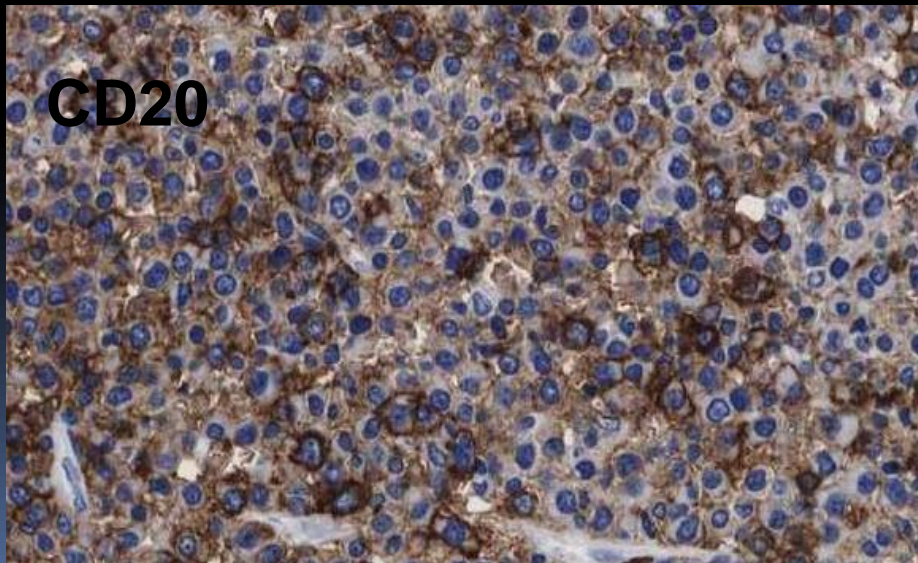
< 0.2 or > 11.1 στο ΠΜ..." *Wei et al, J
Clin Pathol, 2003*



Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

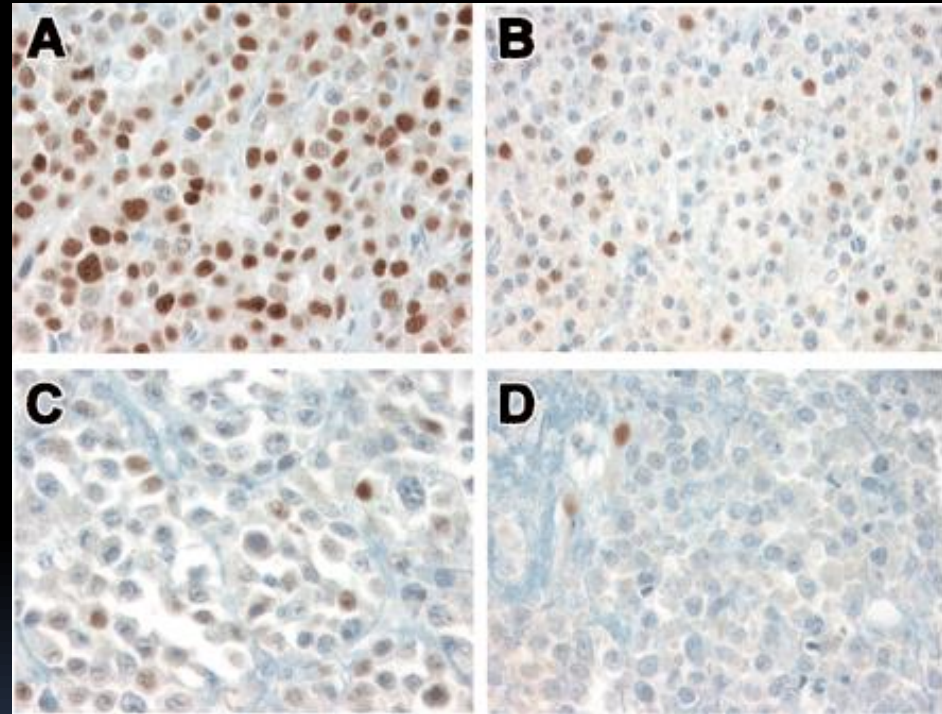
Ανοσοφαινότυπος

- **CD20**
 - 20% των ΠΜ (όχι κφ)
 - Ετερογενής ομάδα
 - Μικροκυτταρικό
 - Cyclin D1, cyclin D2
- **CD19**
 - < 5% των ΠΜ
 - Κακή πρόγνωση
- **CD200**
 - ~70% των ΠΜ (όχι κφ)
 - CD200/IGF1R (κακή πρόγνωση)



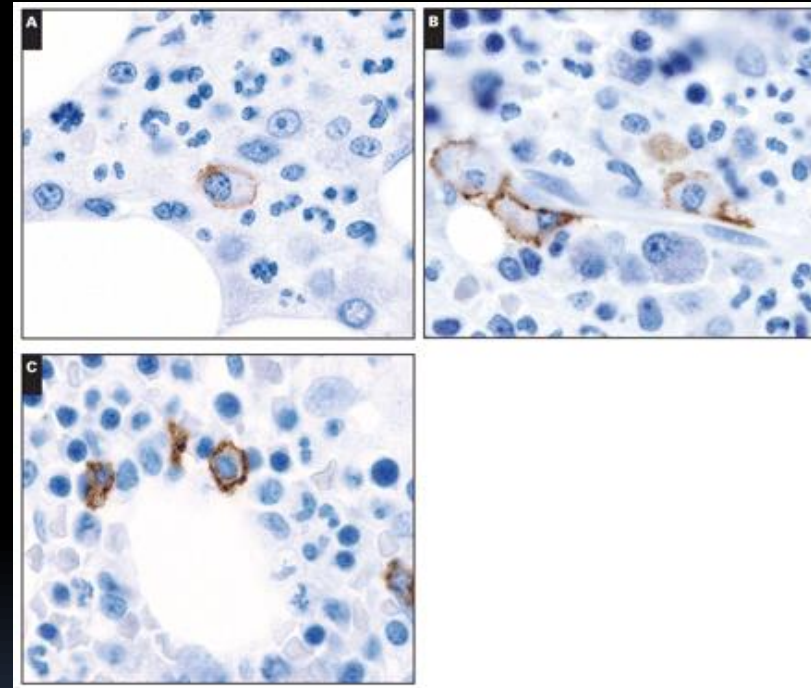
Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα Ανοσοφαινότυπος

- **t(11;14)(q13;q32)-Cyclin D1(15-20%)**
- Άλλοι μηχανισμοί (γονιδιακή ενίσχυση, τρισωμία 11)
- t(11;14) ουδέτερης προγνωστικής αξίας
- Έκφραση cyclin D1 17-50% στο ΠΜ με αμφίβολη προγνωστική σημασία (τελευταίες μελέτες: ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας)
- 40-50% λεμφοπλασματοκυτταρική ποικιλία
- **Διαγνωστικά προβλήματα**
- **IgM+ ΠΜ: 80% (11;14)+, CD56-, c-Kit-**



Πλασματοκυτταρικό μύελωμα Ανοσοφαινότυπος

- **CD56**
- Μόριο προσκόλλησης νευρικών κυττάρων - NK κύτταρα
- Διευκολύνει τη μετανάστευση στο μυελό και την έναρξη της οστεόλυσης
- Σε μειωμένα ποσά διευκολύνει την εξέλιξη σε λευχαιμική φάση (ΤΚ λευχαιμία: CD56-)
- 70-80% σε ΤΜ
- Προγνωστική αξία αμφιλεγόμενη
- ...residual PCM, potential response criterion... (*Harrington et al. Am J Clin Pathol, 2009*)



Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

Ανοσοφαινότυπος

- **c-kit receptor (CD117)**
- Απουσιάζει στα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα αλλά ανευρίσκεται στο 1/3 των ασθενών με ΠΜ.
- Σχετίζεται με παρατεταμένη επιβίωση, (...together with CD28 it probably represents the prognostically most important combination of phenotypic markers in MM...*Mateo et al, J Clin Oncol, 2008*, PETHEMA/GEM Cooperative Study Groups)
- CD117 (-) προχωρημένο στάδιο, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία
- CD117 (-) nonhyperdiploidy, del(13q), υψηλή συχνότητα t(4;14).

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

IMWG Criteria for Diagnosis of MM

MGUS	Smoldering Myeloma	Active or Symptomatic Multiple Myeloma
<ul style="list-style-type: none">▪ M protein < 3 g/dL▪ Clonal plasma cells in BM < 10%▪ No myeloma-defining events	<ul style="list-style-type: none">▪ M protein \geq 3 g/dL (serum) or \geq 500 mg/24 hrs (urine)▪ Clonal plasma cells in BM \geq 10% to 60%▪ No myeloma-defining events	<ul style="list-style-type: none">▪ Underlying plasma cell proliferative disorder▪ AND \geq 1 SLiM-CRAB* features

***S**: \geq 60% (Sixty) clonal bone marrow plasma cells

Li: Serum free Light chain ratio \geq 100 (involved kappa) or \leq 0.01 (involved lambda)

M: MRI studies with > 1 focal lesion (> 5 mm in size)

C: Calcium elevation (> 11 mg/dL or > 1 mg/dL higher than ULN)

R: Renal insufficiency (CrCl < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL)

A: Anemia (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)

B: Bone disease (\geq 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET/CT)

Watch ASCO 2019; IMWG Update Early indications for SMM progression and SMM ECOG Trial (Len vs Obs)

Πλασματοκυτταρικό μύελωμα

Κλινικές ποικιλίες

Ασυμπτωματικό (υφέρπον) μύελωμα :

M >3 gr/dl, μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα $>10\%$ (10-60%), **όχι** έκπτωση λειτουργίας οργάνου ή ιστού

Εξέλιξη σε συμπτωματικό μύελωμα ή αμυλοείδωση $\sim 75\%$ σε 15 χρόνια

Μη εκκριτικό μύελωμα 3% (ελάχιστα εκκριτικό ή ολιγοεκκριτικό)

85%: μονοκλωνικές ελαφρές αλυσσοι με την ανοσο

Ίδιο κλινικά, $<$ νεφρική ανεπάρκεια και υπερασβεστιαμία

Πλασματοκυτταρική λευχαιμία

Νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα στο αίμα $>20\%$ των συνολικών λευκών ή $>2.0 \times 10^9/L$

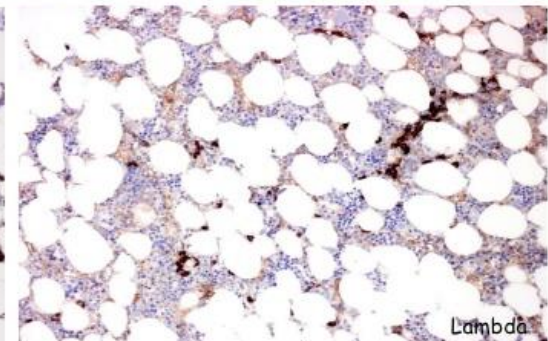
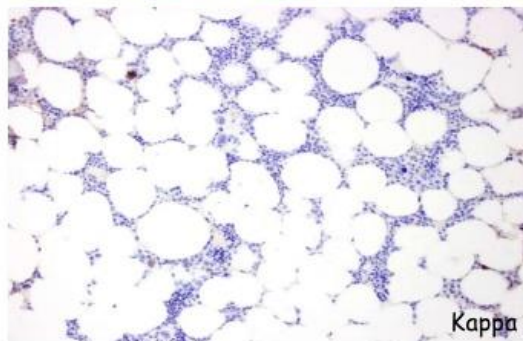
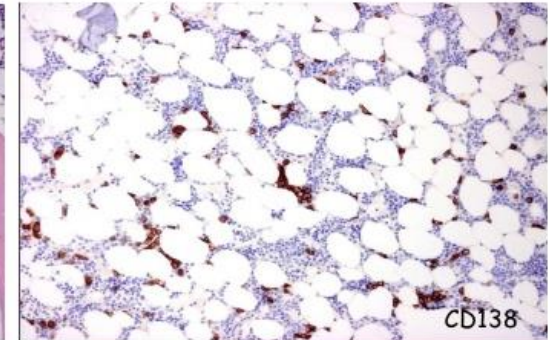
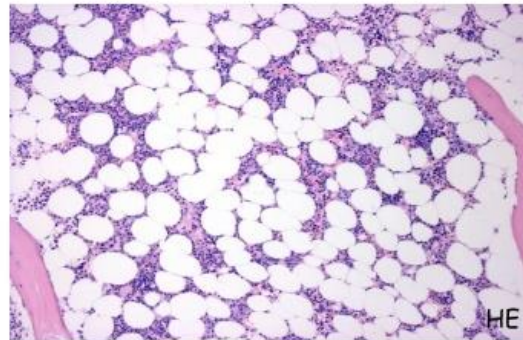
60% πρωτοπαθή

Νεώτερη ηλικία, λεμφαδενοπάθεια, αναιμία, θρομβοπενία, CD56-, λεμφοπλασματοκυτταροειδείς μορφές, υψηλότερα ποσοστά light-chain-only, IgE, και IgD μυελωμάτων

Μονοκλωνική γαμμοπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS)

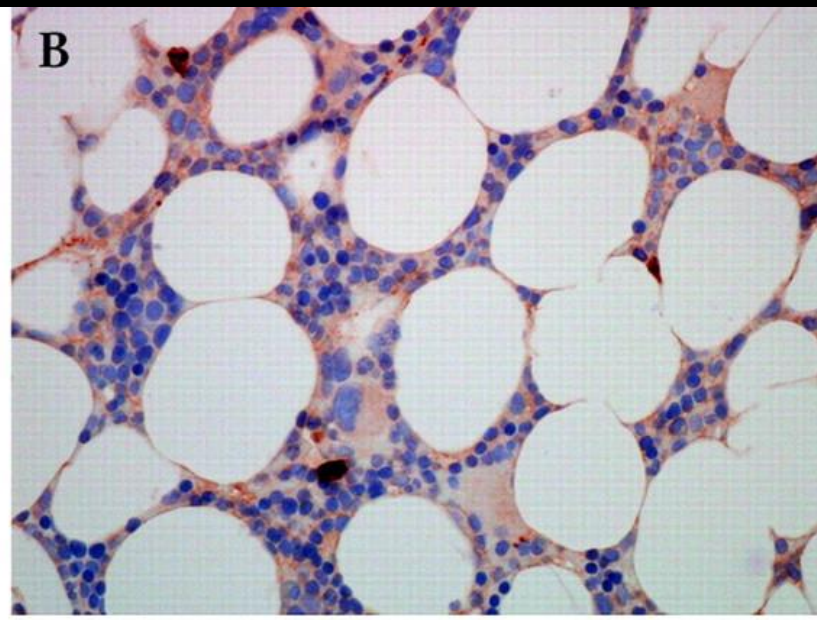
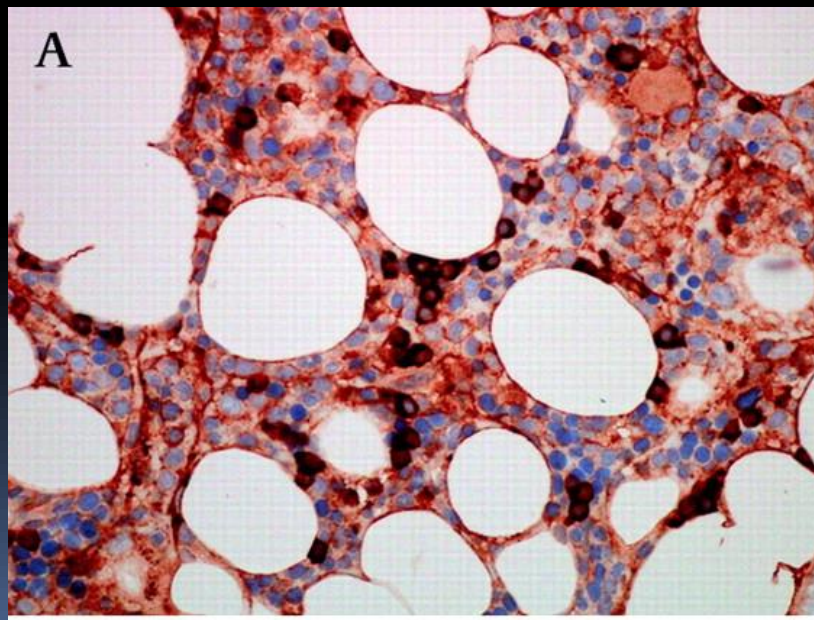
- Μ πρωτεΐνη <3gr/dl ή/και
- Κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό <10%
- Όχι λυτικές βλάβες - CRAB
- 3% >50 ετών

Monoclonal gammopathy with uncertain significance (MGUS)



Μονοκλωνική γαμμοπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS)

- **Non-IgM MGUS (85%):** IgG (70%), IgA (12%), δικλωνικό (3%)
 - Εξέλιξη κυρίως σε ΠΜ ή αμυλοείδωση (1% ανά έτος)
- **IgM MGUS (15%):** λεμφοειδές/λεμφοπλασματοκυτταρικό
 - Εξέλιξη σε Waldenstrom ή άλλο λέμφωμα (1,5% ανά έτος)
- **Ελαφράς αλύσου MGUS:** Εξέλιξη σε light-chain ΠΜ (0,3% ανά έτος)

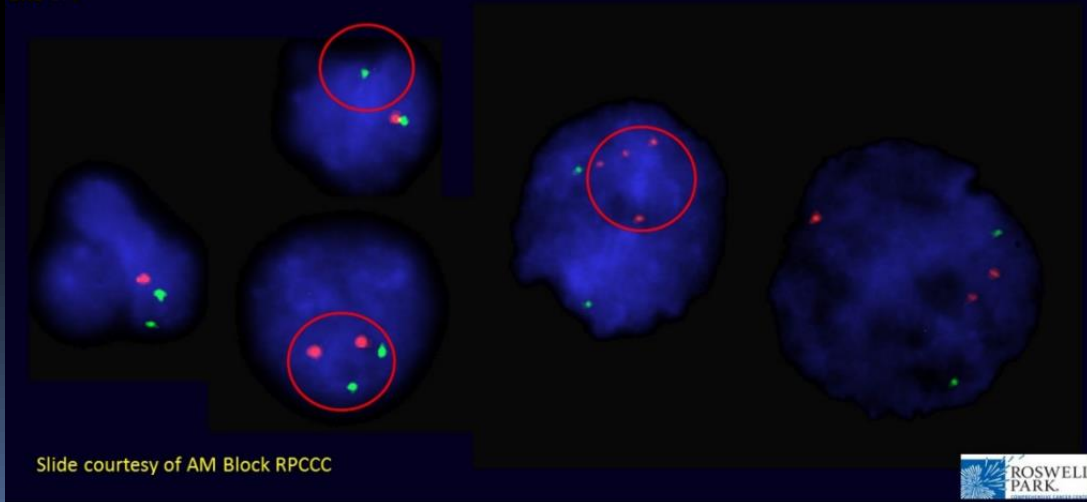


Risk stratification in PCM

	Low	Standard	High
ISS	I: serum $\beta 2m < 3.5$ mg/L, serum albumin ≥ 3.5 g/dL	II: Not stage I or III	III: serum $\beta 2m \geq 5.5$ mg/L
IMWG	ISS I/II, age < 55 , and absence of all of t(4;14), del(17p13), and 1q21+	Not Low or High risk	ISS II/III and t(4;14) or del(17p13)
R-ISS	I: ISS I and absence of all of del(17p13), t(4;14), and t(14;16)	II: Not R-ISS I or III	III: ISS III with either high serum LDH or presence of any of del(17p13), t(4;14), t(14;16)

Green probe: chromosome #17 centromere, red probe: *p53*. Normal chromosome: one green/one red signal pattern. Deletion: loss of a red signal from one 17.

Green probe: CDKN2C; short arm at *1p32.3* & red probe: CKS1B; long arm at *1q21.3*. Gains of the long arm, show 3-4 red signals



Πολλαπλούν μυέλωμα: Προγνωστικοί δείκτες

■ Δυσμενής πρόγνωση

- ↑ ποσοστό διήθησης
- Διάχυτη διήθηση
- ↑ μιτωτικός δείκτης
 - Ύψωση, αγγειοβρίθεια
 - Πλασμαβλαστική μορφολογία
 - CD19+, CD20+, CD10+
 - CD28+, CD33+
 - CD56-, c-Kit-
- t(4;14)(p16;q32)
- t(14;16)(q32;q23)
- del(17p13),
- gain/amplification of 1q21

■ Ευνοϊκή πρόγνωση

- ↓ ποσοστό διήθησης
- Ενδιάμεση διήθηση
- Πλασματοκυτταρική μορφολογία
- ↓ μιτωτικός δείκτης
 - CD19-, CD20-, CD10-
 - CD28-, CD33-
 - CD56+, c-Kit+

Gene expression profiles are prognostic in newly diagnosed PCM, but they are not routinely assessed

Similarly, the presence of extramedullary disease identified with PET/CT and circulating PCs is prognostic, but not incorporated in current risk models.

Πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

Διαφορική διάγνωση

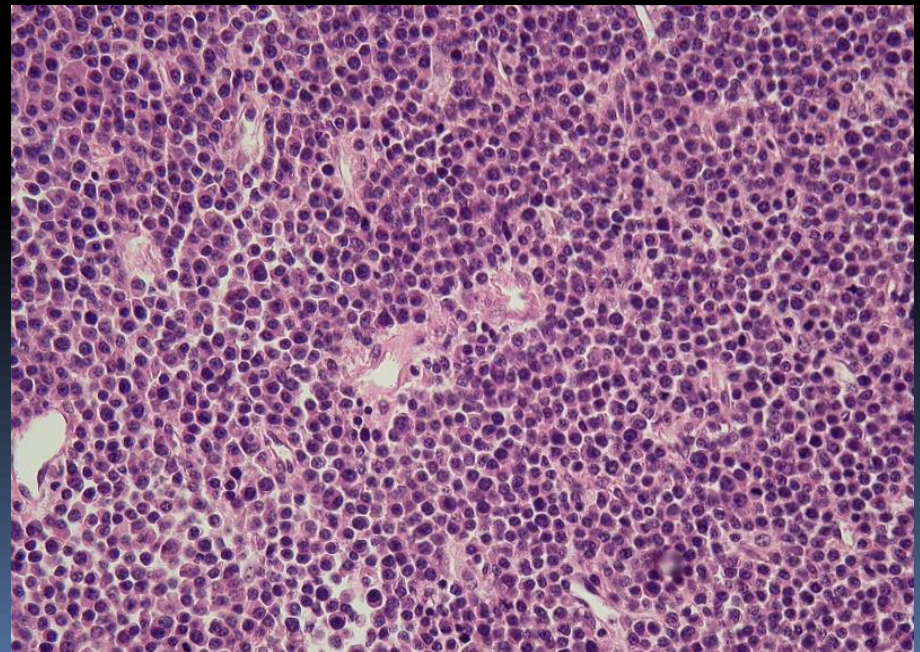
- Αντιδραστική πλασματοκυττάρωση
- MGUS
- Πλασματοκύττωμα
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα
- Πλασμαβλαστικό λέμφωμα

Πλασματοκύττωμα

- Μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα
- Εξωμυελικό πλασματοκύττωμα
- 2-5% όλων των πλασματοκυτταρικών νεοπλασμάτων

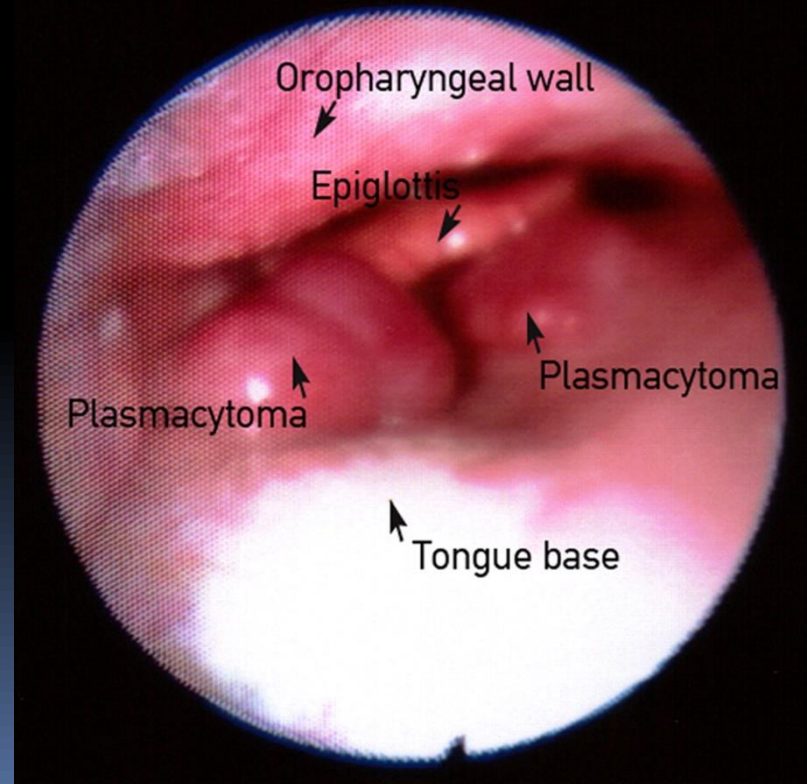
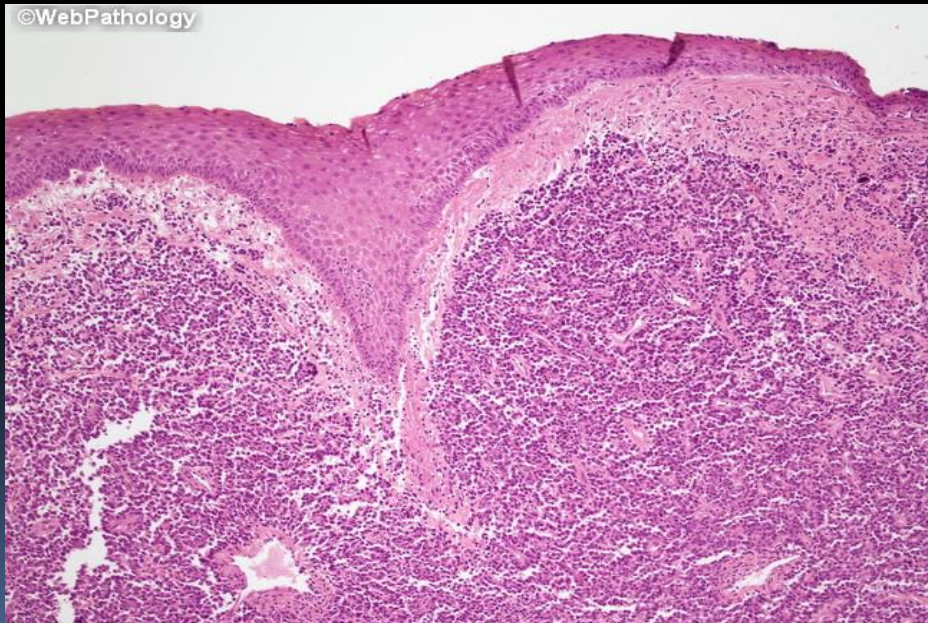
Μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα

- Μονήρης οστικός όγκος (σπονδυλική στήλη 40-50%)-3% των ΠΝ
- Τοπικό άλγος, οίδημα, κάταγμα ή/και συμπίεση του νωτιαίου μυελού
- Απουσία νεφρικής ανεπάρκειας, υπερασβεστιαϊμίας και αναιμίας
- 24-60%: Χαμηλά επίπεδα Μ (η IgG είναι η πιο συχνή, ακολουθούμενη από την IgA και σπάνια μόνο η ελαφριά αλυσίδα)
- 70% αναπτύσσουν συστηματική νόσο τα επόμενα 10χρόνια
- **Προσοχή!!** Αποκλεισμός ΠΜ
 - Ιστολογική εκτίμηση του μυελού, Πλήρης κλινικοεργαστηριακό έλεγχος (σε συνδυασμό με την MRI), πριν τεθεί η διάγνωση του μονήρους οστικού πλασματοκυττώματος



Εξωμυελικό πλάσματοκύττωμα

- 25-30% των πλάσματοκυττωμάτων
- 85% σε κεφαλή, τράχηλο (άνωτερο αναπνευστικό σύστημα (ρινική κοιλότητα, παραρρινικοί κόλποι, ρινοφάρυγγας, λάρυγγας)
- >75% δεν παράγουν ανιχνεύσιμη Μ πρωτεΐνη
- ΔΔ με λέμφωμα οριακής ζώνης (B-λεμφοκύτταρα, IgM) και πλάσμαβλαστικό (EBV+, ανοσοκαταστατική, πλάσμαβλαστική μορφολογία, Υψηλός ρ
- Αποκλεισμός ΠΜ
- 10% υποτροπή - 15% ΠΜ
- 10 ετής επιβίωση 75%

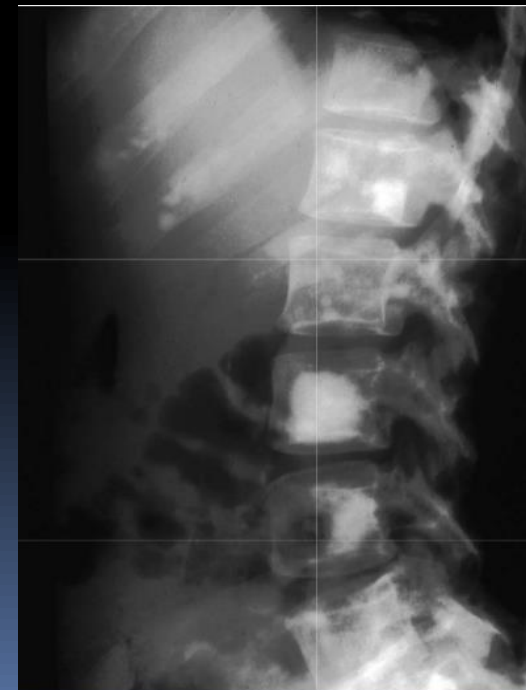


Πλασματοκυτταρικές νεοπλασίες και παρανεοπλασματικά σύνδρομα

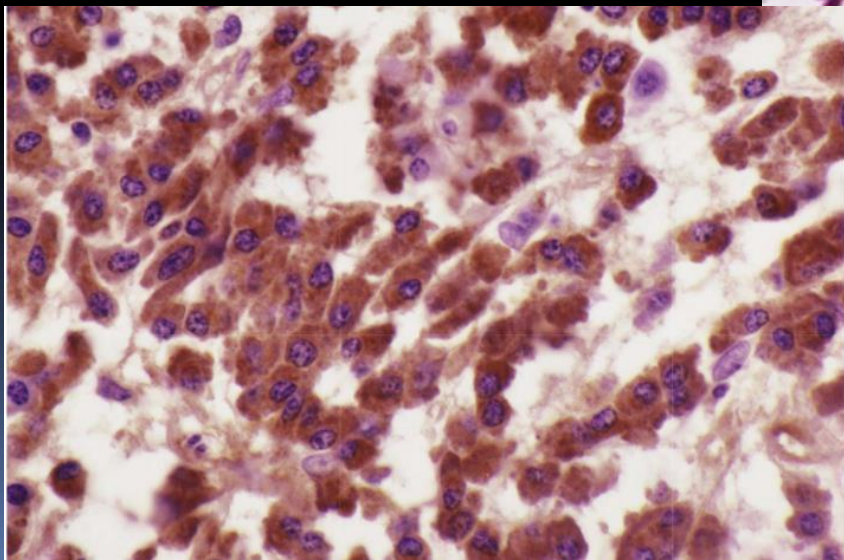
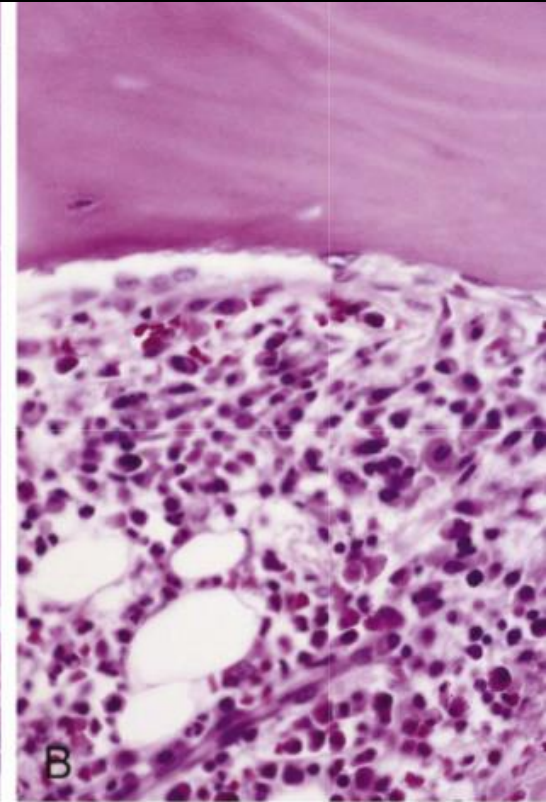
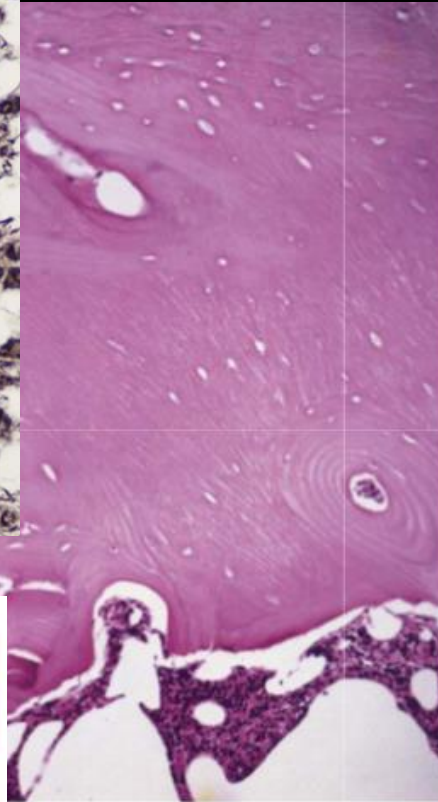
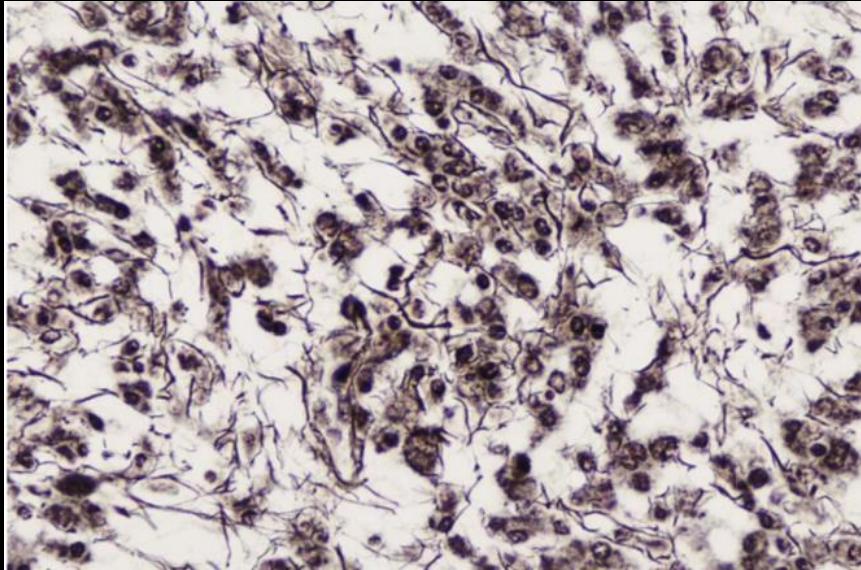
- Σπάνιοι ασθενείς με πλασματοκύττωμα εμφανίζουν παρανεοπλασματικό σύνδρομο, όπως το POEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθεια, μονοκλωνική πρωτεΐνη και δερματικές αλλαγές), TEMPI (τελαγγειεκτασία, αυξημένη ερυθροποιητίνη και ερυθροκυττάρωση, μονοκλωνική γαμμαπάθεια, συλλογή περινεφρικού υγρού και ενδοπνευμονική παροχέτευση) ή AESOP (αδενοπάθεια και εκτεταμένη δερματική κηλίδα που καλύπτει το πλασματοκύττωμα)

Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα (POEMS)

- *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy* (IgA or IgG with lambda light chain restriction), *skin lesions*
- Οστεοσκληρυντικές αλοιώσεις (>95%) που αφορούν τη λεκάνη, τους θωρακικούς και σφυϊκούς σπονδύλους και τις πλευρές και σπανιότερα την ωμοπλάτη, την κλείδα, το στέρνο, το κρανίο και τα μακρά οστά.
- Λεμφαδένες: πλασματοκυτταρική ποικιλία νόσων Castleman



Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα (POEMS)



Μονήρεις ή πολλαπλές
Πάχυνση οστικών δοκίδων
Παραδοκιδώδης ίνωση
Μυελός: <5% - >50% πλασματοκύτταρα

Σύνδρομο TEMPI:

telangiectasias, erythrocytosis, monoclonal gammopathy (IgG kappa), perinephric fluid, intrapulmonary shunting

Hemepath
Topics 3

TEMPI Syndrome

- New provisional entity
- Paraneoplastic syndrome associated with a plasma cell neoplasm

2017 WHO Updates
@SocforHemepath

T - telangiectasia



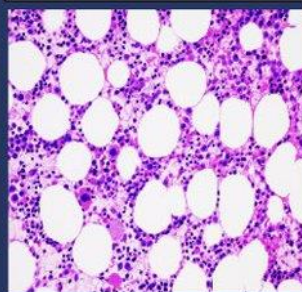
Prominent over head and upper trunk

Contributors:

Flavia Rosado MD
Wilfried Schroyens MD PhD
Danijela Lekovic MD
David Sykes MD PhD

@FlaviaRosadoMD
@SykesLabMGH

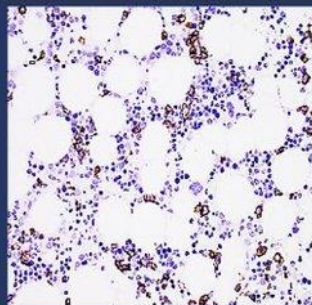
E - Erythrocytosis with
↑ EPO



Dramatically elevated serum EPO (often > than 5000 mIU/mL)

No specific marrow or blood morphologic findings

M - Monoclonal Gammopathy



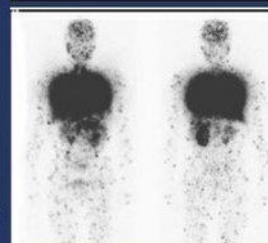
Low level monoclonal plasma cells (5-20%), with no myeloma defining signs

P - Perinephric collections



Perinephric serous fluid collections, often bilateral

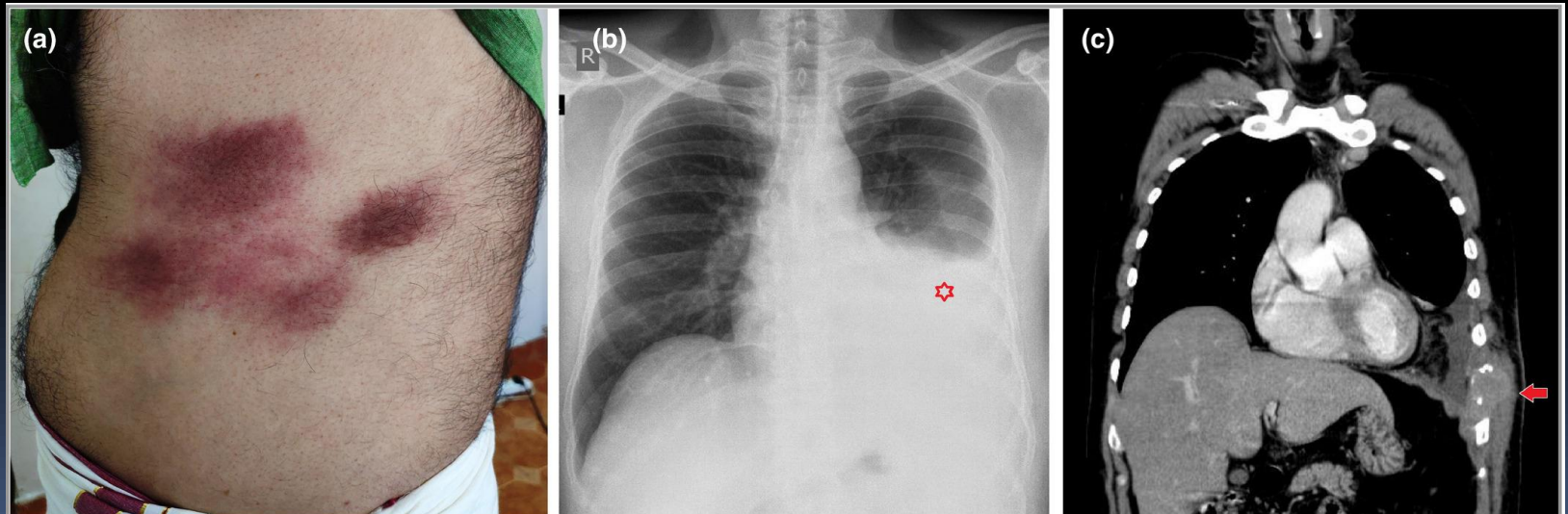
I - Intrapulmonary shunting



Microscopic shunting demonstrated by lung perfusion scanning

Σύνδρομο AESOP

- **A**denopathy and **E**xtensive **S**kin patch **O**verlying **P**lasmacytoma
- Οι ασθενείς αναπτύσσουν αργά ερυθρές, καστανές ή ιώδεις δερματικές κηλίδες με ορατά αιμοφόρα αγγεία στο θώρακα.
- Η πολυνευροπάθεια, η λεμφαδενοπάθεια οι οποίες είναι μονόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες γίνονται συνήθως εμφανείς μετά την ανάπτυξη των δερματικών αλλοιώσεων.
- Μπορεί να υπάρχει επικάλυψη με το σύνδρομο POEMS, καθώς ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν οργανομεγαλία και ενδοκρινοπάθεια



Πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα Συμπεράσματα/Μηνύματα

- **Βιοψία οστού (ή εξωοστική)**
- **Διάγνωση**
 - μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα (>10%) με χαρακτηριστικό «νεοπλασματικό» φαινότυπο - αμυλοείδωση
- **Ύφεση/υπολειμματική νόσος**
- **Πρόγνωση**
 - Ποσοστό, τύπος διήθησης, ατυπία, μιτωτικός δείκτης, ίνωση, ανοσοφαινότυπος
 - Μοριακός φαινότυπος
 - Επιλογή ασθενών με κακούς προγνωστικούς δείκτες ως υποψήφιους για επιθετική χημειοθεραπεία ή εναλλακτικές θεραπείες
 - Ανίχνευση νέων μορίων για στόχευση

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

