

Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα

Πλασματοκυτταρικές εξεργασίες:

Πλασματοκυτταρικό Μυέλωμα – Πλασματοκύττωμα

Κλινική Εικόνα – Αντιμετώπιση

*Μ-Χ Κυρτσώνη,
Αιματολόγος
Καθηγήτρια Αιματολογίας*



Α'ΠΠΚ-ΕΚΠΑ

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Εισαγωγή-1

- Το **πολλαπλούν μυέλωμα** είναι νεοπλασία των πλασματοκυττάρων
- χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων που παράγουν μονοκλωνική Ig, στο μυελό των οστών → ευθύνονται για όλες τις εκδηλώσεις
- Συχνότητα: 3-4 / 100.000 / έτος
- Αναλογία Α/Γ 1.5/1
- Διάμεση ηλικία εμφάνισης 65 έτη

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Εισαγωγή-2

3 μορφές νόσου

MGUS

M Ig < 3g/dl
+
ΠΚ διήθηση < 10%

Ασυμπτωματικό ΠΜ

M Ig ≥ 3g/dl
ή/κ'
ΠΚ διήθηση ≥ 10-60%

Συμπτωματικό ΠΜ (CRAB)

Μονοκλωνική Ig
κ'
ΠΚ διήθηση ≥ 10%

κ'

?

κ'

CRAB

Οχι αναιμία, οστεολύσεις+άλγη,
υπερασβεστιαμία ή νεφρική
ανεπάρκεια

αναιμία,
οστεολύσεις,
υπερασβεστιαμία
νεφρική ανεπάρκεια

Συχνες λοιμώξεις

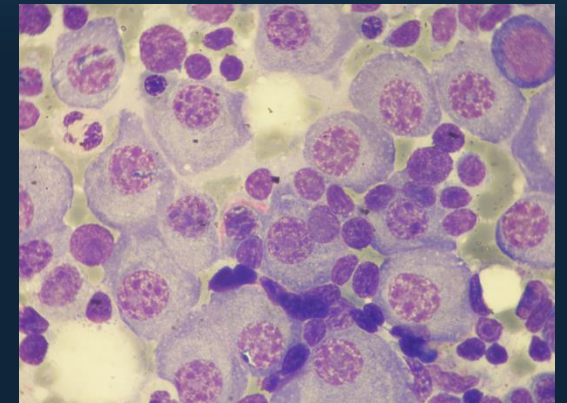
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Εισαγωγή-3

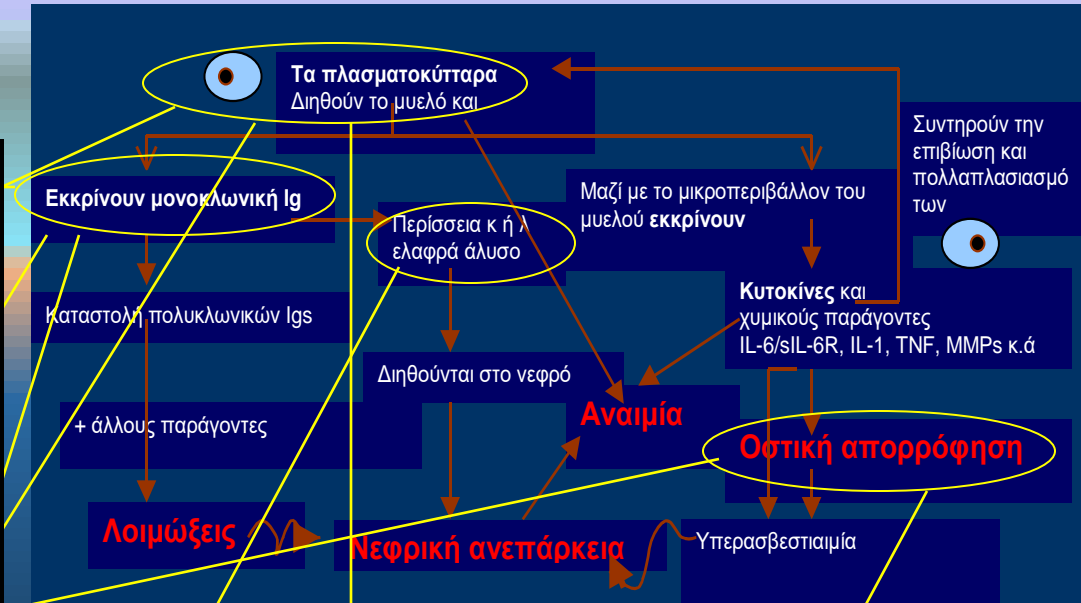
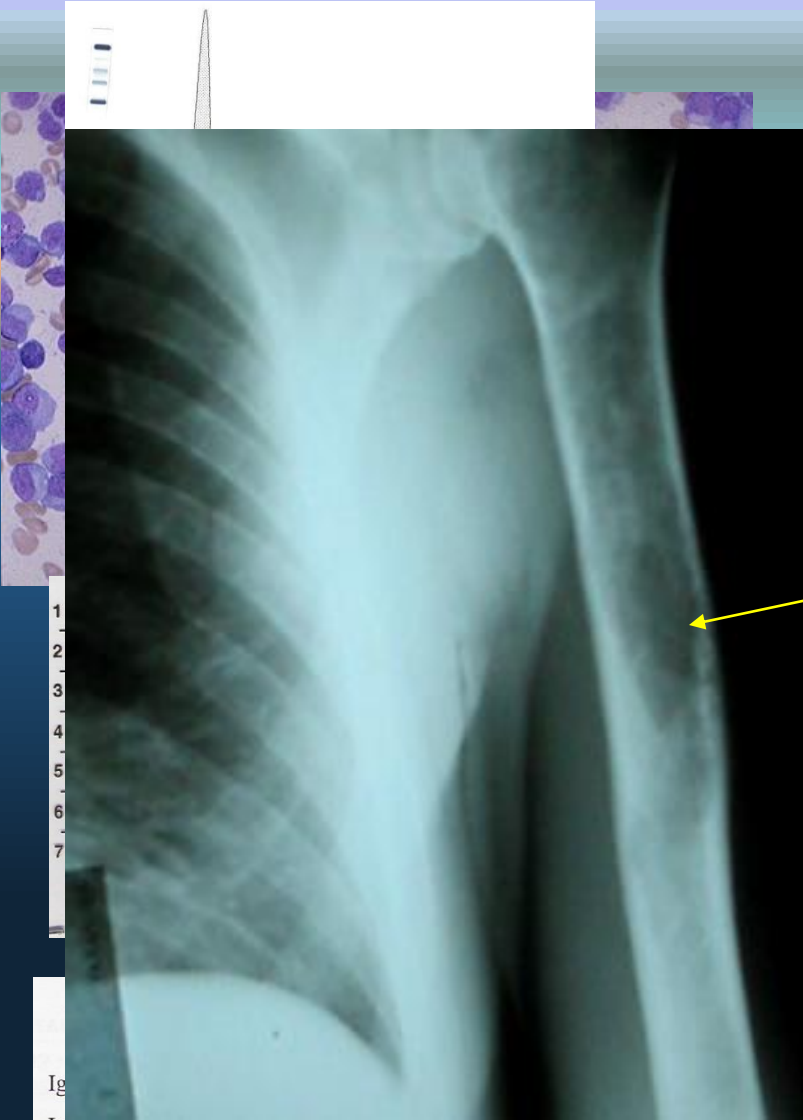
- Οι ασθενείς με συμπτωματικό ΠΜ είχαν διάμεση επιβίωση 30–36 μήνες με τη συμβατική χημειοθεραπεία (1965-2000)
- Με την καθιέρωση της μεγαθεραπείας με μελφαλάνη και μεταμόσχευση αυτόλογων στελεχιαίων κυττάρων
 - ✓ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών επιτυγχάνει μερική ή πλήρη ανταπόκριση
 - ❖ παρατείνεται η επιβίωση (± 2 έτη)
 - ❖ παρατείνεται η διάρκεια ύφεσης
- Παρά την επίτευξη ύφεσης, η νόσος υποτροπιάζει πάντα
- Με τα νέα φάρμακα → **παρατείνεται η επιβίωση.**
- Η διάμεση επιβίωση εκτιμάται στα 6 χρόνια. Δεν υπάρχουν ακόμα ορθολογικές κατευθυντήριες οδηγίες → ίαση???

Εισαγωγή-4

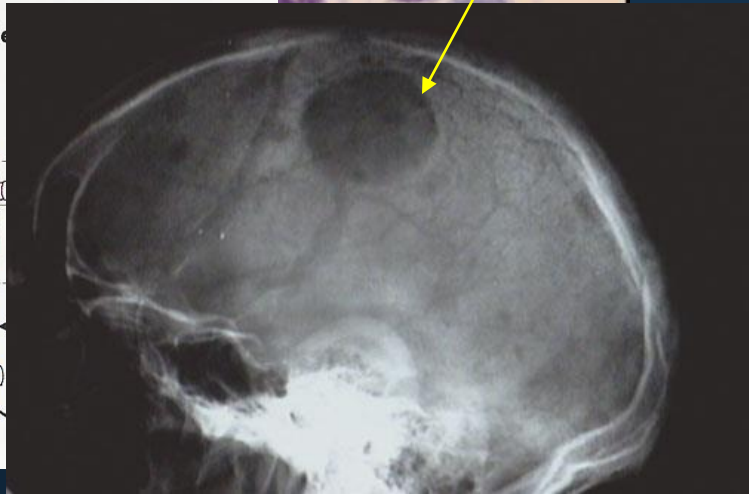
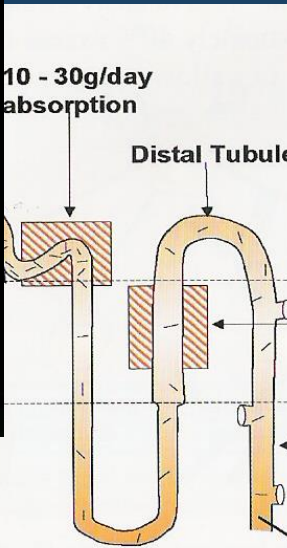
- Η νεοπλασματική εκτροπή λαμβάνει χώρα σε πρωϊμότερα στάδια
 - ✓ Γενετικοί παράγοντες
 - ✓ Περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες
 - ✓ Η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός των πλασματοκυττάρων εξαρτώνται από το **μικροπεριβάλλον** ΜΟ
 - ✓ Η ανοσολογική απορρύθμιση συμβάλλει στην εκτροπή
 - ✓ Κατά την πορεία της νόσου, νέοι κλώνοι πλασματοκυττάρων εμφανίζονται, ανεξαρτητοποιούνται από το μικροπεριβάλλον
→ πλασματοκυτταρική λευχαιμία, πλασματοκυττώματα, εξωμυελικές εστίες



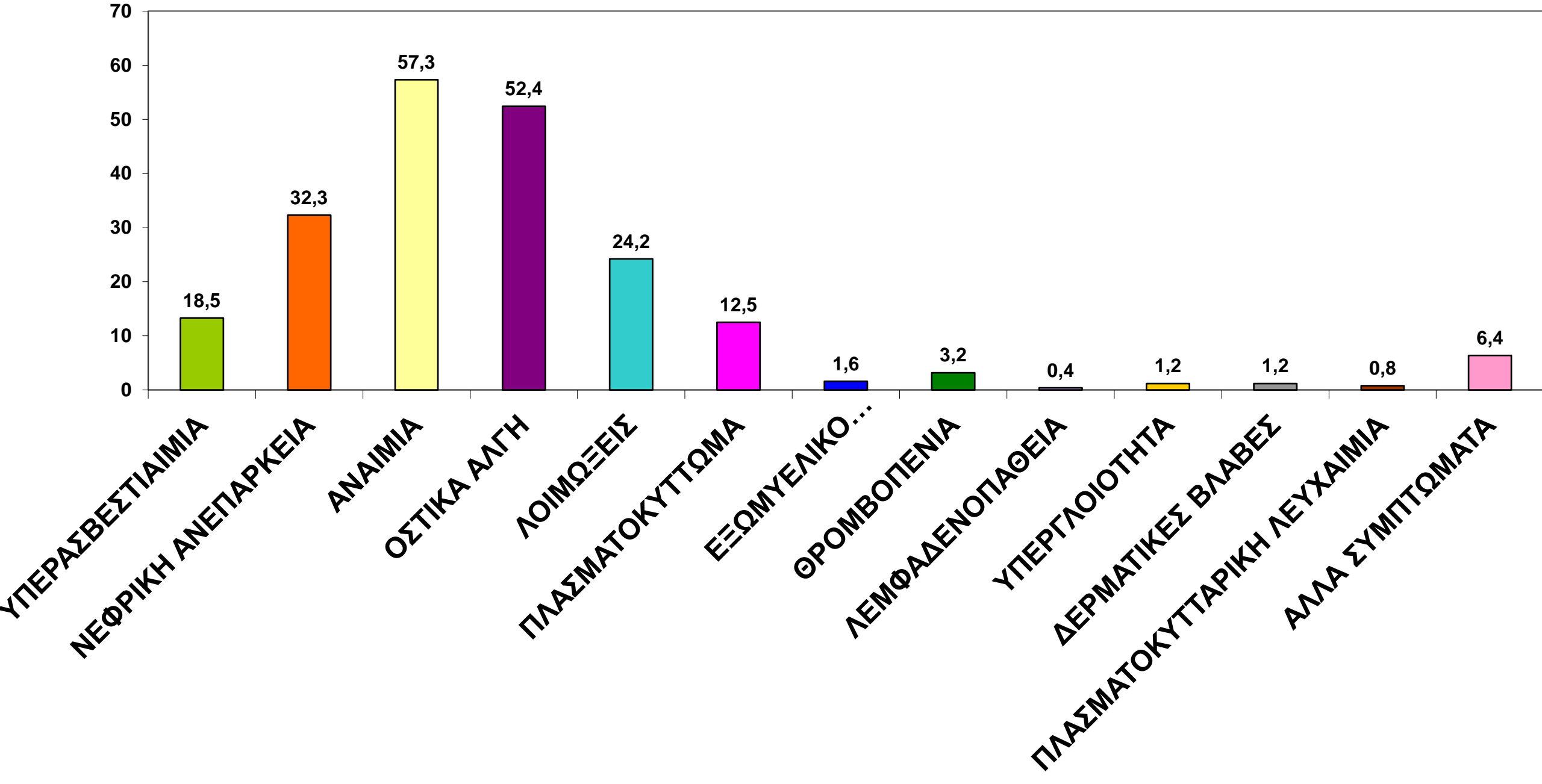
Εκδηλώσεις Συμπτωματικού ΠΜ



IgA	218,0	mg/	Inner medulla
IgM	31,2	mg/	
IgD		mg/	
IgE		IU/l	



Συχνότερες Εκδηλώσεις Ασθενών Με Συμπτωματικό ΠΜ, Κατά Τη Διάγνωση

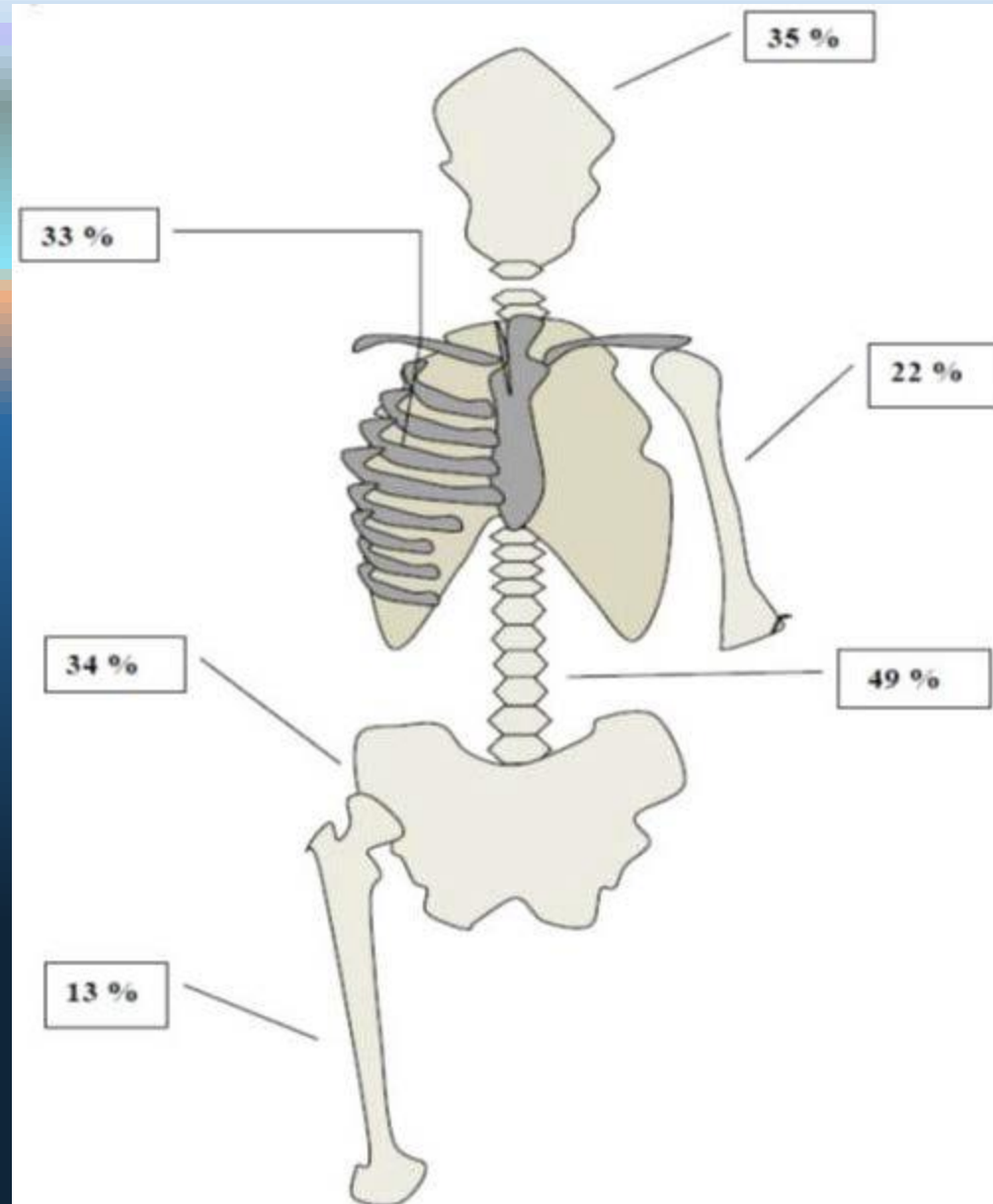


Οστική Νόσος Πολλαπλού Μυελώματος

- 80 % ασθενών → Οστεολυτικές Βλάβες
- 60 % ασθενών → Οστικά Άλγη κατά τη διάγνωση
- 90 % ασθενών → Οστεολυτικές Βλάβες κατά την διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής
- > 60% ασθενών → παθολογικά κατάγματα



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία



Διάγνωση ΠΜ

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Νέα Διαγνωστικά Κριτήρια ΠΜ

Διήθηση μυελού από μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα $\geq 10\%$ ή επιβεβαιωμένο πλασματοκύττωμα
ΚΑΙ

- Τουλάχιστο ένα από τα παρακάτω σχετιζόμενα ευρήματα με ΠΜ:
- Βλάβη οργάνου στόχου από τη πλασματοκυτταρική δυσκρασία. Ειδικότερα:
 - 1.-Υπερασβεταιμία, ασβέστιο ορού $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) υψηλότερο από την ανώτερη φυσιολογική τιμή ή $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL)
 - 2.Νεφρική ανεπάρκεια: κάθαρση κρεατινίνης <40 mL / min ή κρεατινίνη ορού >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
 - 3.Αναιμία: Hb κάτω από την κατώτερη φυσιολογική τιμή κατά >20 g/L ή <100 g/L
 - 4.Οστικές βλάβες: τουλάχιστο μία οστεολυτική βλάβη σε ακτινογραφίες σκελετού, CT, ή PET-CT
- Τουλάχιστο ένα από τους παρακάτω βιοδείκτες:
 - ✓ Διήθηση μυελού από μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα $\geq 60\%$
 - ✓ Λόγος ελεύθερων αλυσίδων ανοσοσφαιρινών ορού (FLCR) ≥ 100 , με την μονοκλωνική ελεύθερη αλυσίδα ≥ 100 mg/L.
 - ✓ Πάνω από μία οστεολυτική βλάβη σε MRI, μεγέθους τουλάχιστον 5 χιλιοστών.

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

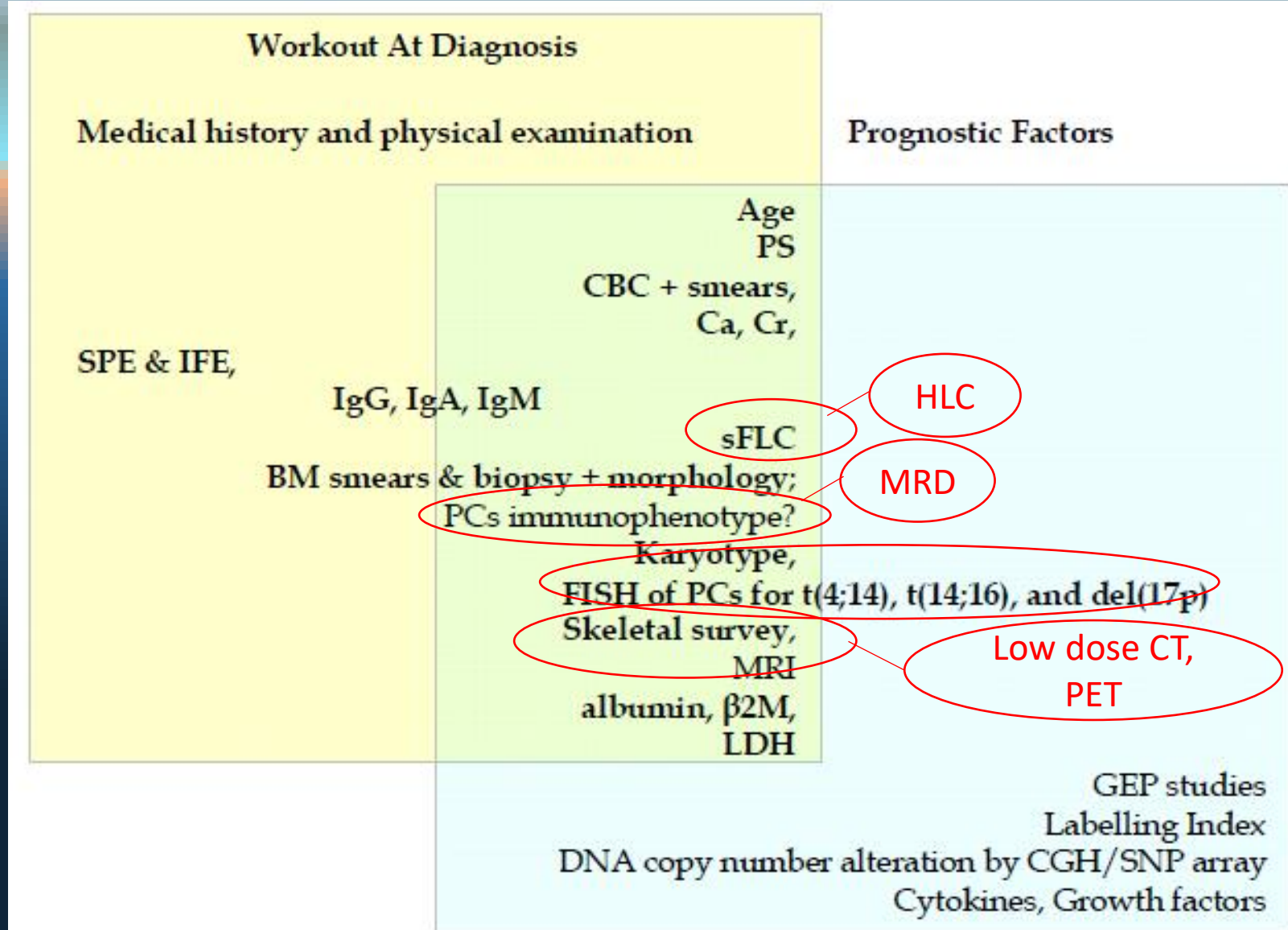
Νέα Διαγνωστικά Κριτήρια

Διαφοροδιάγνωση μεταξύ MGUS, SMM και συμπτωματικού ΠΜ

Χαρακτηριστικό	MGUS	SMM	Συμπτωματικό ΠΜ
Διήθηση ΜΟ από πλασματοκύτταρα (%)	<10	10-60 και/ή	≥10
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 CT [37].

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία



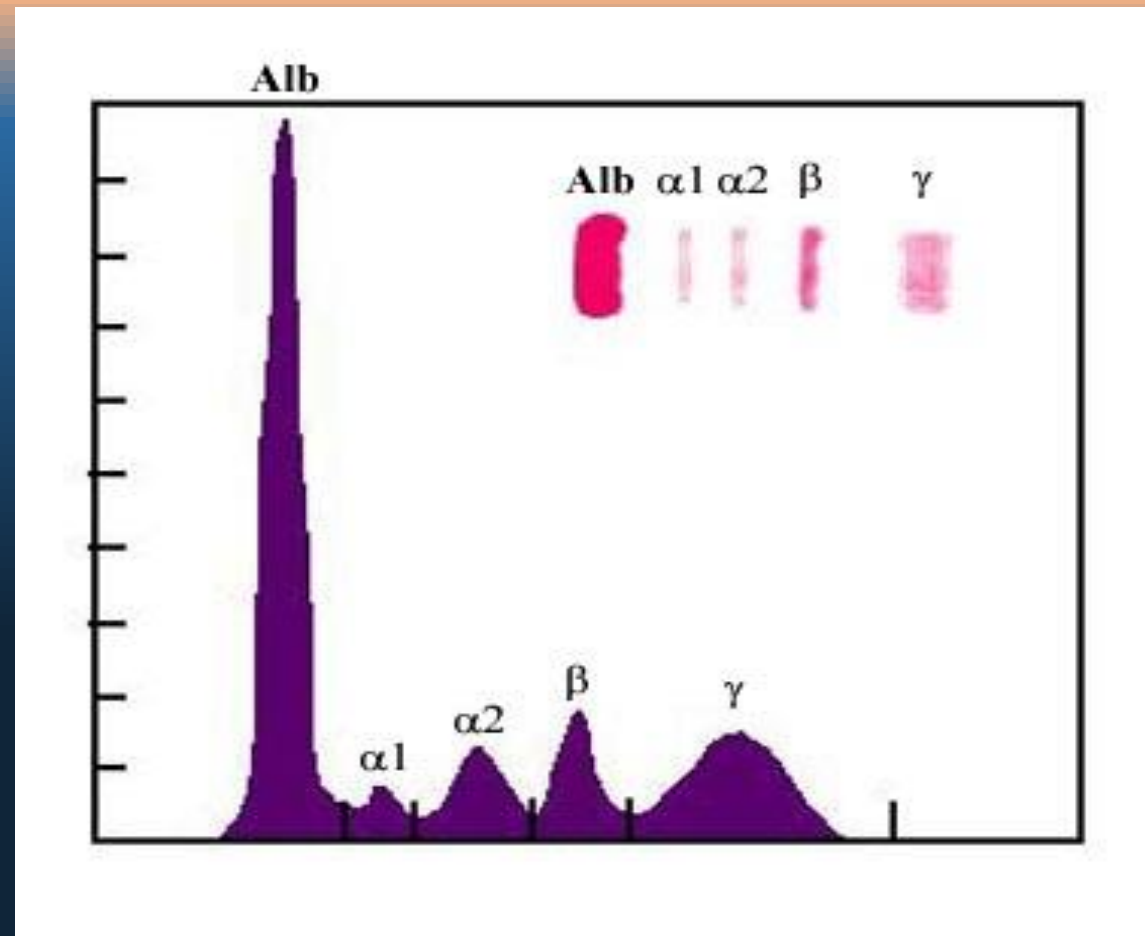
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (1)

- Κλινική εξέταση
 - Άλγος στη πλήξη οστών, οίδημα, ψηλαφητές «μάζες», ..., χωρίς ευρήματα
- Η/ση λευκωμάτων ορού
 - Υπαρξη μονοκλωνικής ταινίας στην περιοχή των β ή των γ-σφαιρινών
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού
 - Ταυτοποίηση του τύπου της βαρειάς αλύσου (IgG, IgA, IgM)
 - Ταυτοποίηση του τύπου της ελαφράς αλύσου (κ ή λ)
 - Προσδιορισμός ελεύθερων αλύσεων ανοσοσφαιρινών (FLC)
- Ανοσοκαθίλωση ορού/ούρων

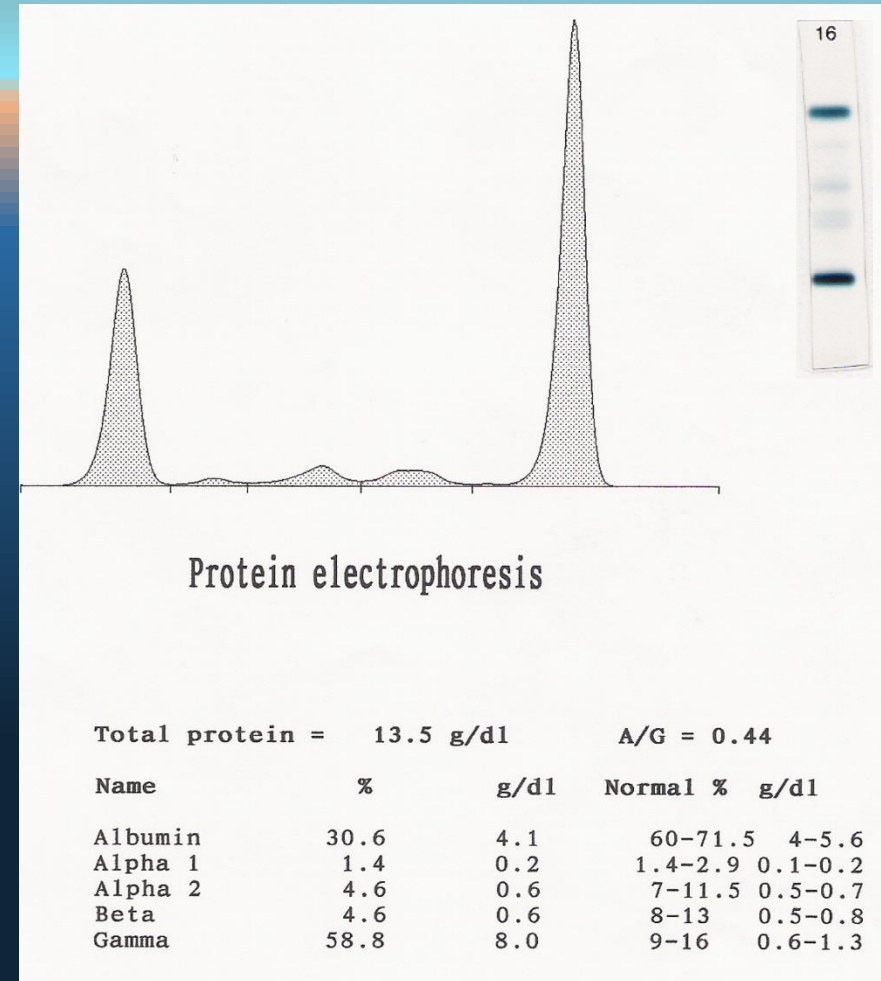
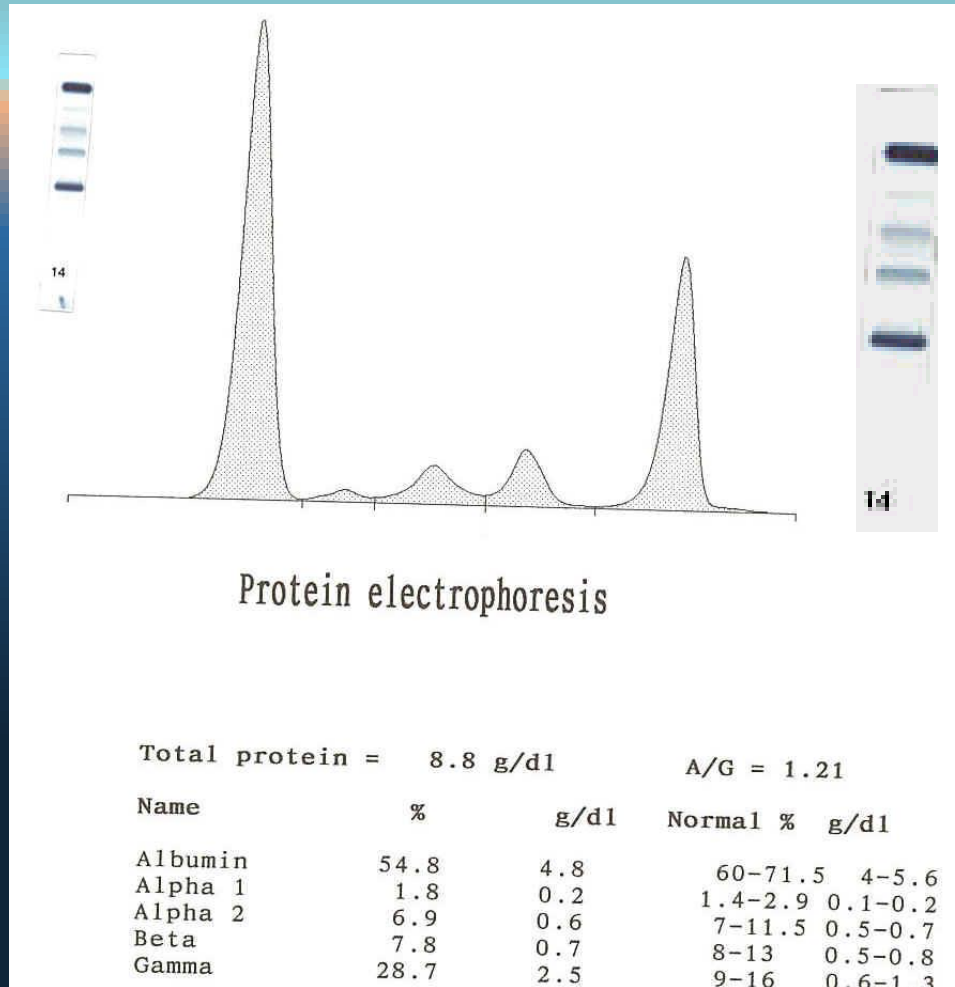
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων (1)



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων (2)



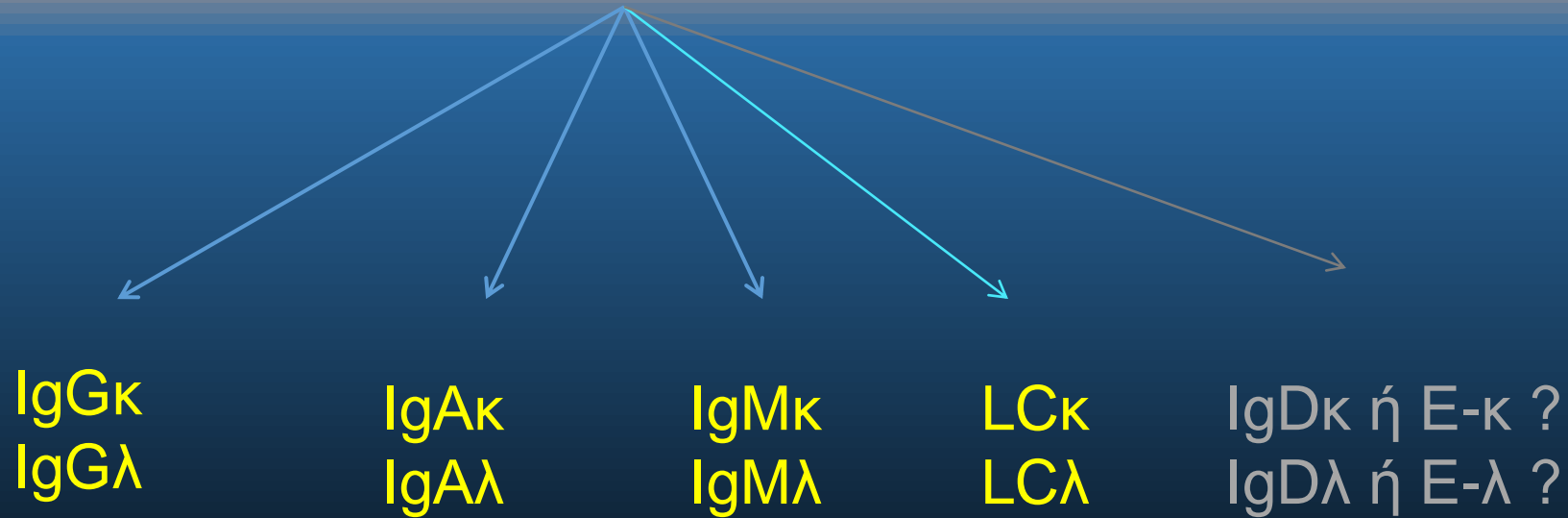
✓ Μονοκλωνική σφαιρίνη

✓ % Λευκωματίνης

✓ Επάρκεια πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών

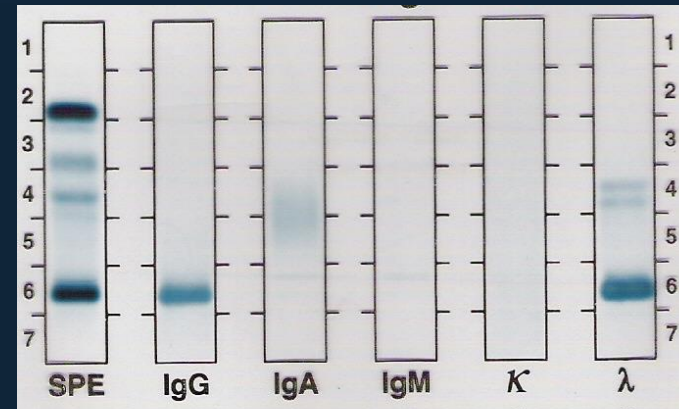
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

- Ταυτοποίηση παραπρωτεΐνης (τύπος – ποσότητα)



Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρίνων

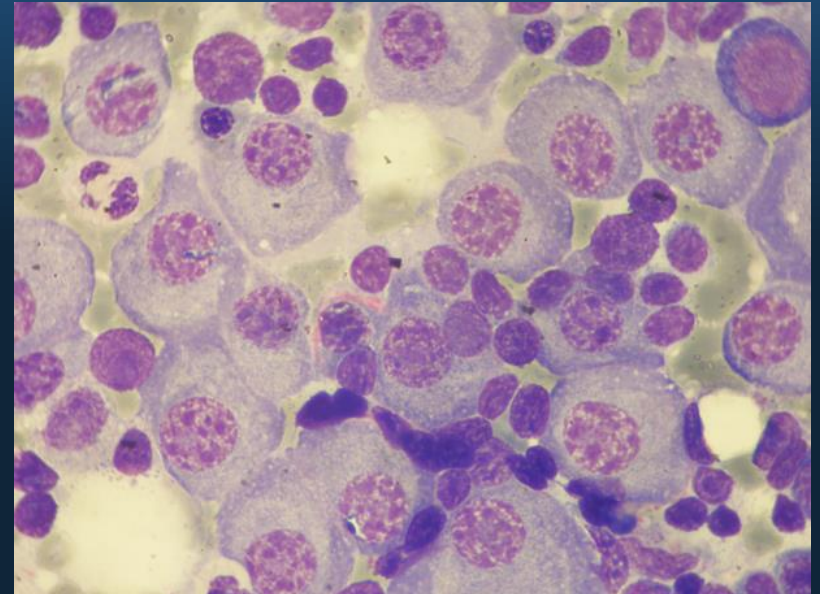
			Φ.Τ.
IgG	2710,0	mg/dl	690 - 1400
IgA	218,0	mg/dl	88 - 410
IgM	31,2	mg/dl	34 - 210
IgD		mg/dl	
IgE		IU/ml	



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (2)

- Προσδιορισμός Bence–Jones (BJ) πρωτεϊνουρίας
- Μέτρηση ελεύθερων ελαφρων αλύσεων ορού
- Μυελόγραμμα και OMB = εκτίμηση πλασματοκυτταρική διήθησης μυελού των οστών
 - Καρυότυπος, FISH
- Γενική αίματος, ΤΚΕ
- Βιοχημικός έλεγχος (Cr, Ca, LDH)
- Β2-μικροσφαιρίνη, CRP



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (3)

- Απεικονιστικός έλεγχος

α/α κρανίου F+P, ΑΜΣΣ, ΘΜΣΣ, ΟΜΣΣ F+P, λεκάνης – ισχίων, βραχιόνων κ' μηρων άμφο



Low dose CT, MRI, PET

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Νέες Διαγνωστικές Εξετάσεις

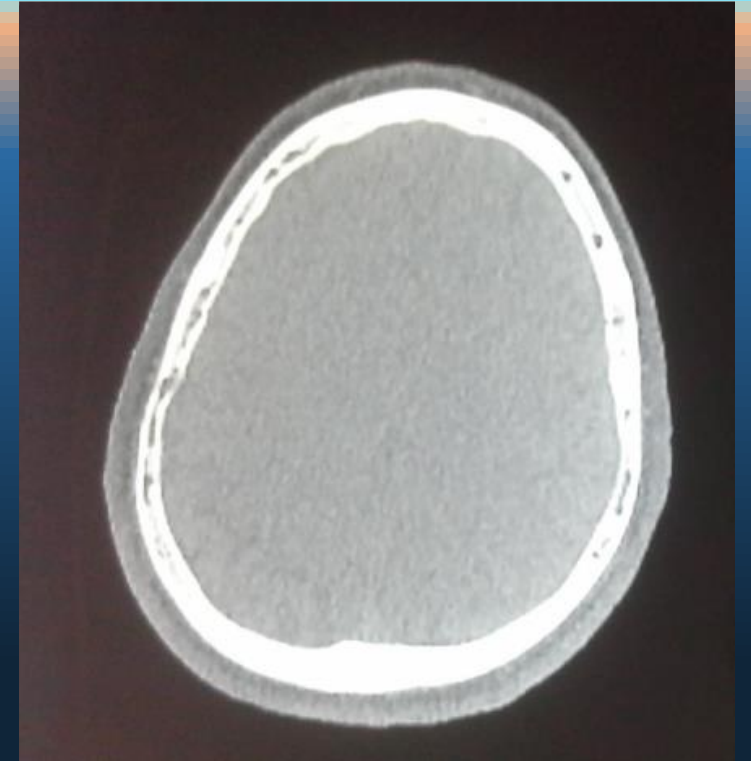
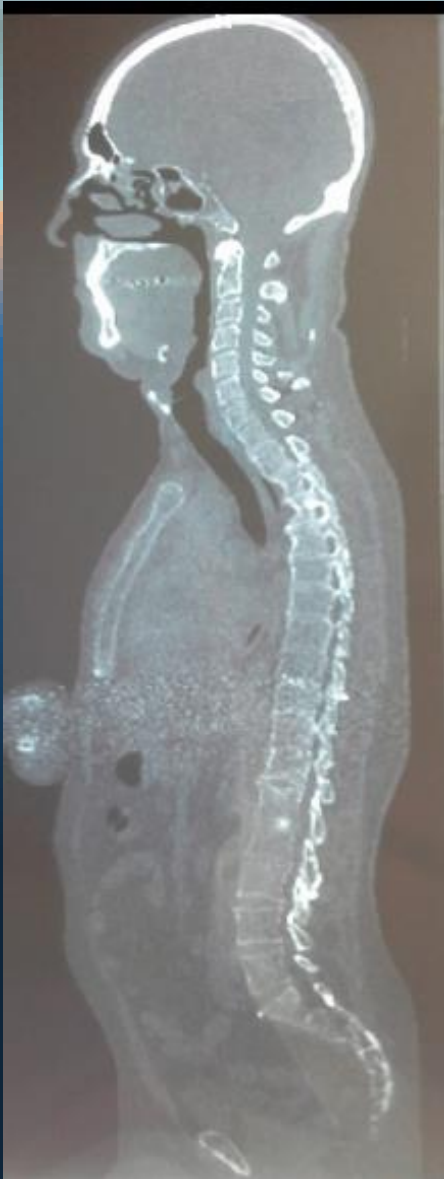
Εκτίμηση Οστικής Νόσου

➤ α/α σκελετού

➤ Low dose CT

➤ MRI

➤ PET-CT scan



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

- Η διάγνωση τίθεται συνήθως εύκολα
 - ✓ Υπάρχουν κάποιες πιο δύσκολες διαγνωστικά περιπτώσεις
 - ✓ Μη εκκριτικό/ ΠΜ ελαφρών αλύσεων
 - ✓ Μακροεστιακό ΠΜ. Macrofocal MM
 - ❖ Νεότεροι ασθενείς με πολλαπλές οστεολύσεις 'η/και πλασματοκυττώματα και < 10% πλασματοκυτταρική διήθηση, με καλλίτερη πρόγνωση
 - ✓ Μορφολογικές ατυπίες πλασματοκυττάρων
- Οι μεγαλύτερες δυσκολίες προκύπτουν από τη ΔΔ SMM/MM με τα νέα κριτήρια

ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Πολυσταδιακή Διαδικασία
Νεοπλασματικής Εκτροπής

Καρυοτυπικές/Γενετικές Ανωμαλίες

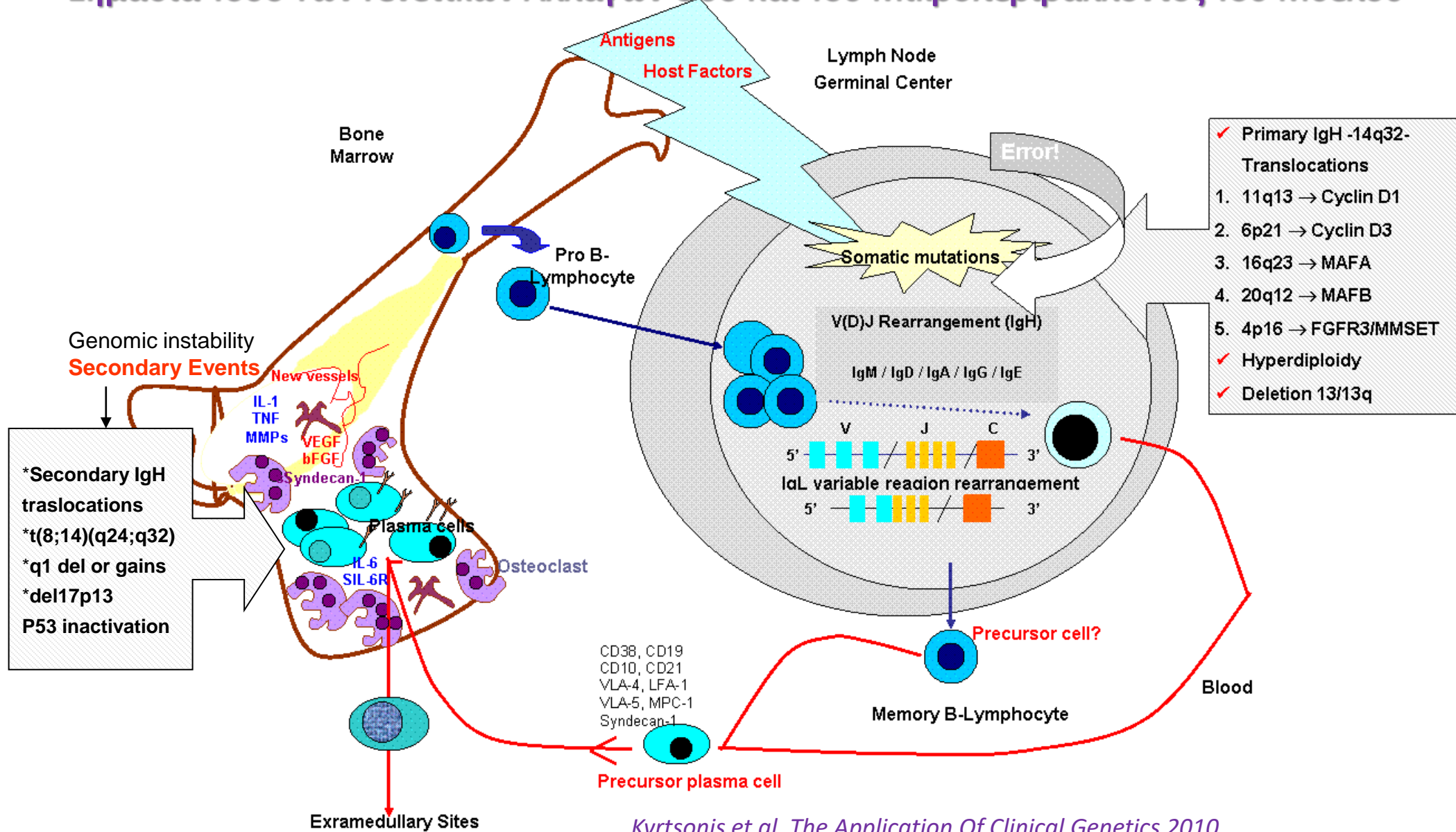
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Πολυσταδιακή Διαδικασία Εκτροπής (1)

- Οι γενετικές ανωμαλίες τυπικές του ΠΜ ανευρίσκονται στην MGUS
- Οι πρωτογενείς βλάβες αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια 2 διαφορετικών μεταλλαξιογόνων διαδικασιών
 1. Μη υπερδιπλοϊδικά ΠΜ (40%)
 - ❖ Μεταθέσεις του γονιδίου IgH (χρωμόσωμα 14, θέση 32) με
 - ✓ 11q13 (CCND1)
 - ✓ 4p16 (FGFR3 κ' MMSET)
 - ✓ 6p21 (CCND3)
 - ✓ 16p23 (MAF)
 - ✓ 20p11 (MAFB)
 - ❖ Δ13, delq13
 2. Υπερδιπλοϊδικά ΠΜ (60%)
 - ❖ Πολλαπλές τρισωμίες (Χρωμοσώματα 3, 5, 9, 11, 15, 19 κ' 21)
 - ❖ Σπάνια Δ13, delq13, t(14;x)
- Με τις 2 διαδικασίες παρατηρείται απορρύθμιση γονιδίων κυκλίνης D

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

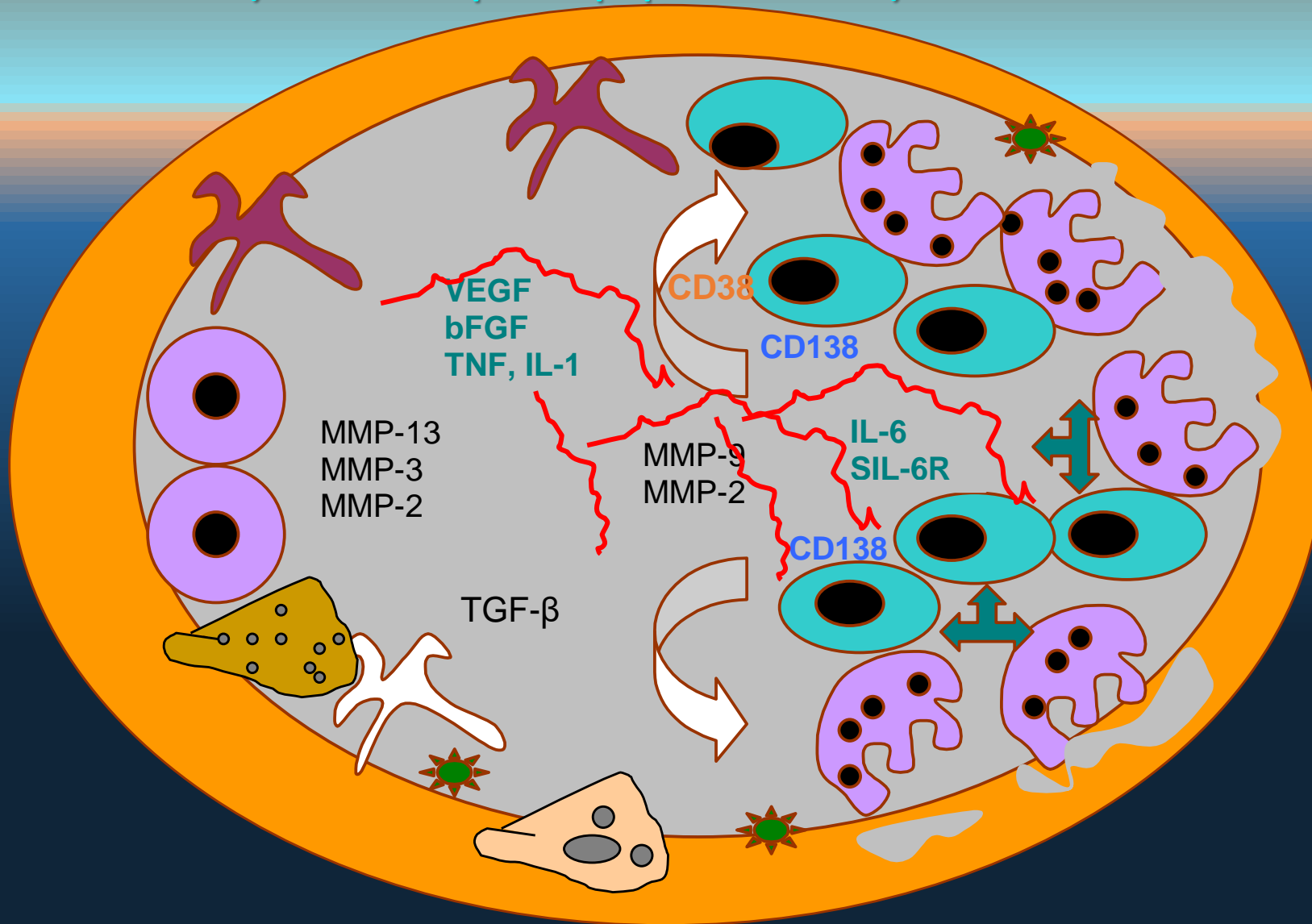
Σημασία Τόσο Των Γενετικών Αλλαγών Όσο Και Του Μικροπεριβάλλοντος Του Μυελού



Μικροπεριβάλλον του Μυελού

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Ρόλος του Μικροπεριβάλλοντος του Μυελού



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Νεοαγγειογένεση

Σχηματισμός Νέων Αγγείων από Προϋπάρχοντα Αγγεία

- Απαραίτητη για την ανάπτυξη, επέκταση και αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων
- Αυξημένη νεοαγγειογένεση θεωρείται δυσμενής προγνωστικός παράγοντας
- Ο αγγειογενετικός μηχανισμός είναι πολύπλοκος και απαιτεί συγχρονισμένη αλληλεπίδραση μεταξύ
 - ✓ Κυττάρων
 - ✓ Κυτοκινών, μορίων προσκόλλησης και άλλων παραγόντων
 - ✓ Ενεργοποίηση-απενεργοποίηση οδών μεταβίβασης μηνυμάτων

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

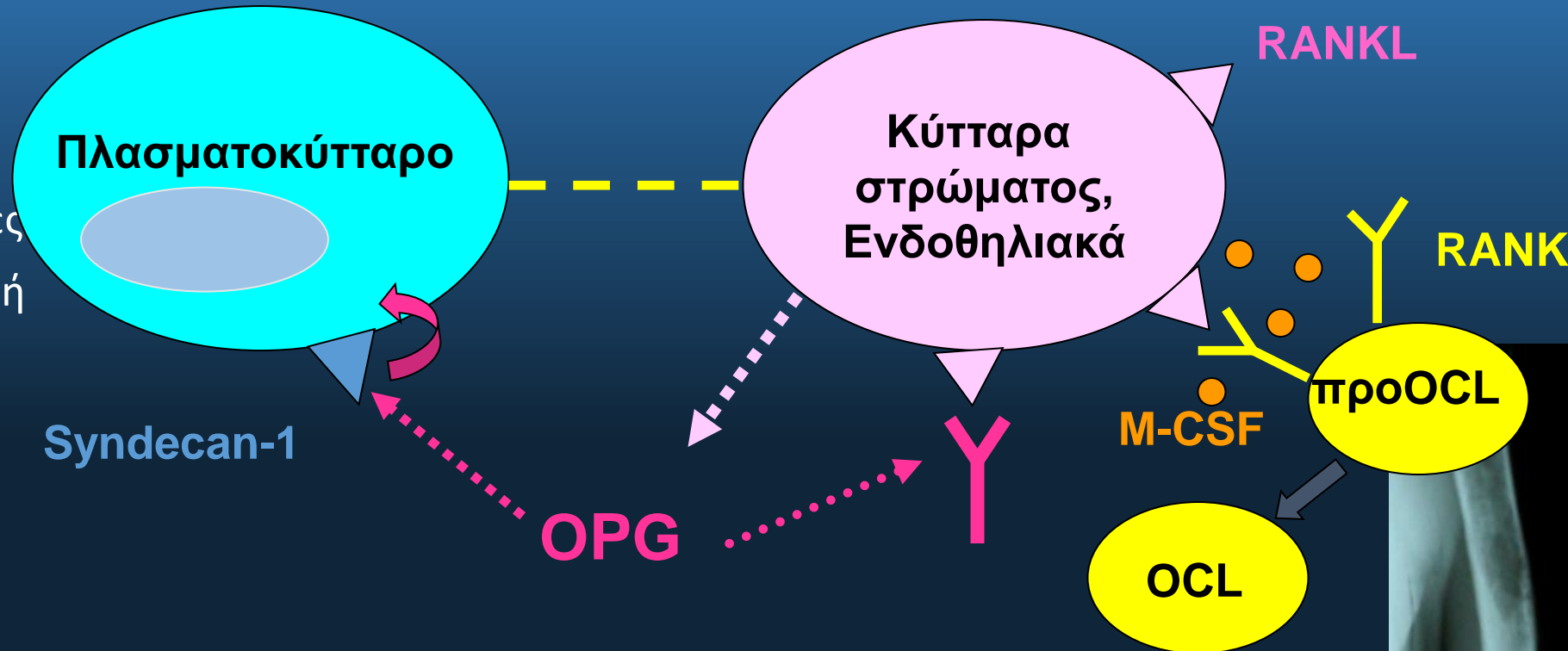
Αλληλεπιδράσεις Μεταξύ Πλασματοκυττάρων και Οστεοκλαστών

➤ Το ΠΜ χαρακτηρίζεται από οστεολύσεις, οστεοπόρωση και αυτόματα κατάγματα

➤ Η οστική απορρόφηση επιτελείται από οστεοκλάστες που αναπτύσσονται σε επαφή με τα πλασματοκύτταρα

➤ Η συνάφεια ευνοεί τους 2 κυτταρικούς τύπους

➤ Η **TRANCE/RANKL** (TNF-related activation-induced cytokine) συνδεδεμένη με το RANK (receptor activator of NF-κB) αποτελεί τον κύριο διεγέρτη της ανάπτυξης των οστεοκλαστών



➤ Η **OPG** δρα ως διαλυτός υποδοχέας που παρεμποδίζει τη σύνδεση των RANKL, RANK

Κλινικοί Προγνωστικοί Παράγοντες

Με στόχο
Την πρόβλεψη έκβασης
Την καλλίτερη θεραπευτική στρατηγική

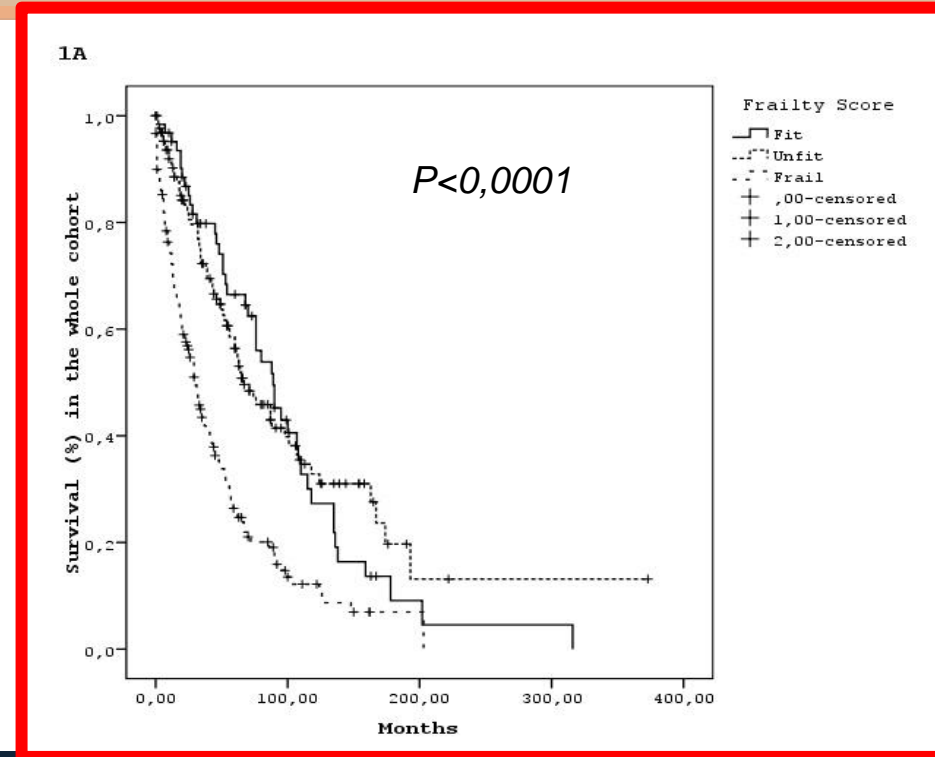
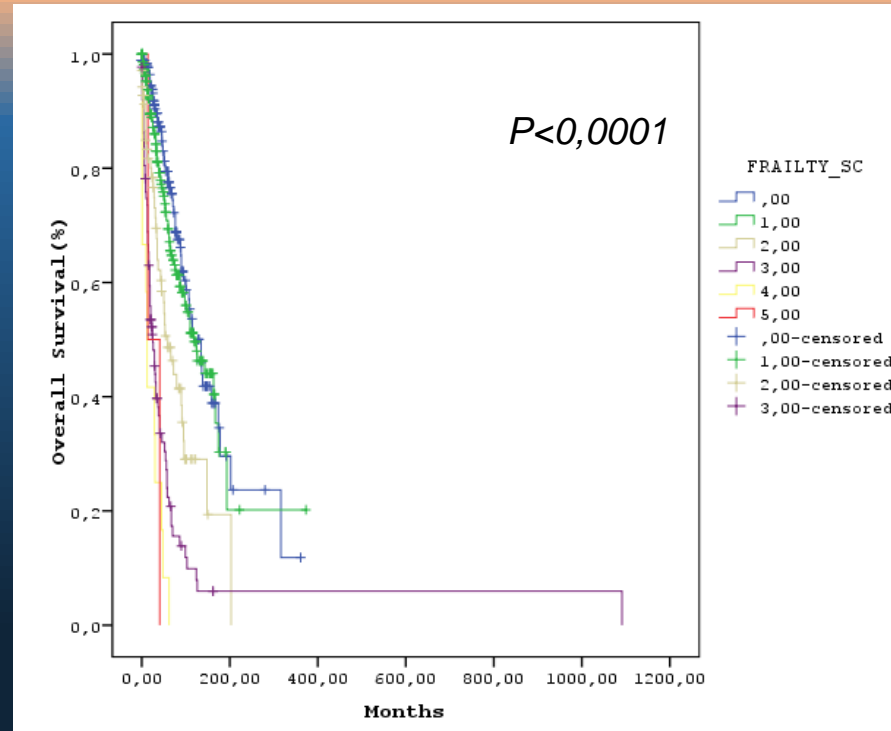
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Εκτίμηση Φυσικής Κατάστασης

Δείκτης Ευθραυστότητας

Frailty score

➤ Ο δείκτης ευθραυστότητας (frailty score) υπολογίζεται με βάση τον τύπο γηριατρικής εκτίμησης που περιλαμβάνει τη νεφρική κλίμακα (renal score), την βαθμολόγηση κύριων δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής των Katz & Akrom (BADL), την βαθμολόγηση βασικών δραστηριοτήτων των Lawton and Brody (IADL), και το δείκτη συννοσηρότητας του Charlson (CCI).



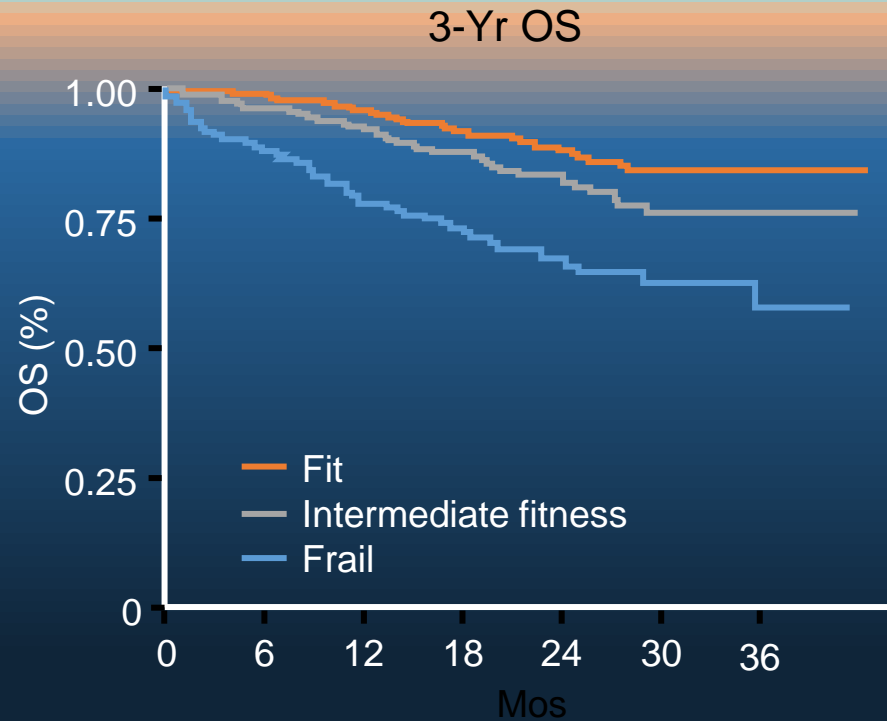
➤ Επηρεάζει τις θεραπευτικές αποφάσεις + Πρόγνωση
Palumbo, Blood 126, 2179-85, 2015

Εφαρμογή σε σειρά 457 ασθενών μας

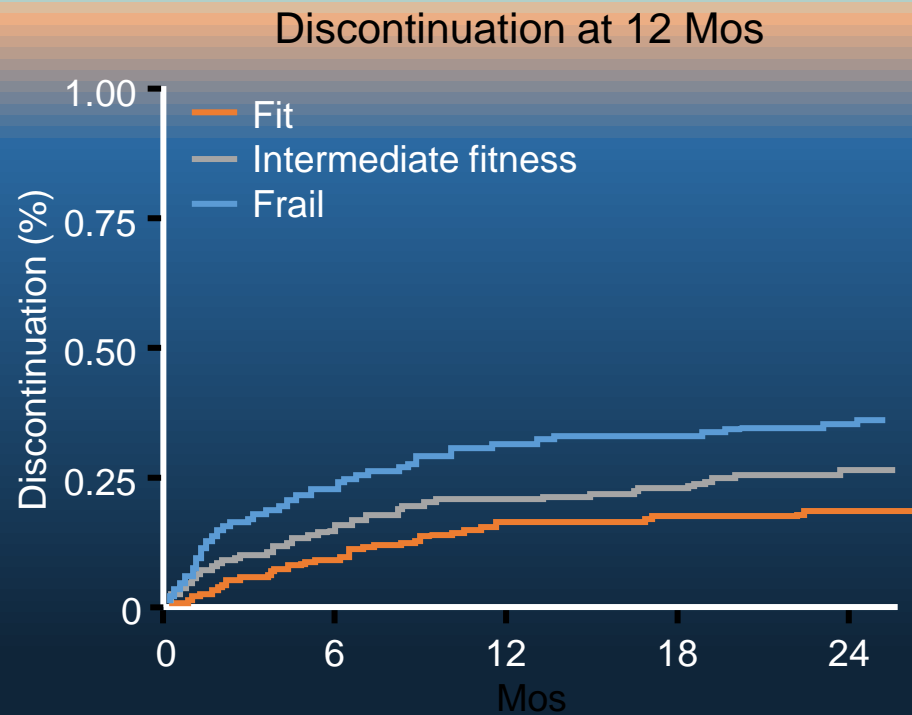
ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Δείκτης Ευθραυστότητας

- Pooled analysis of data on 869 newly diagnosed elderly pts from 3 trials



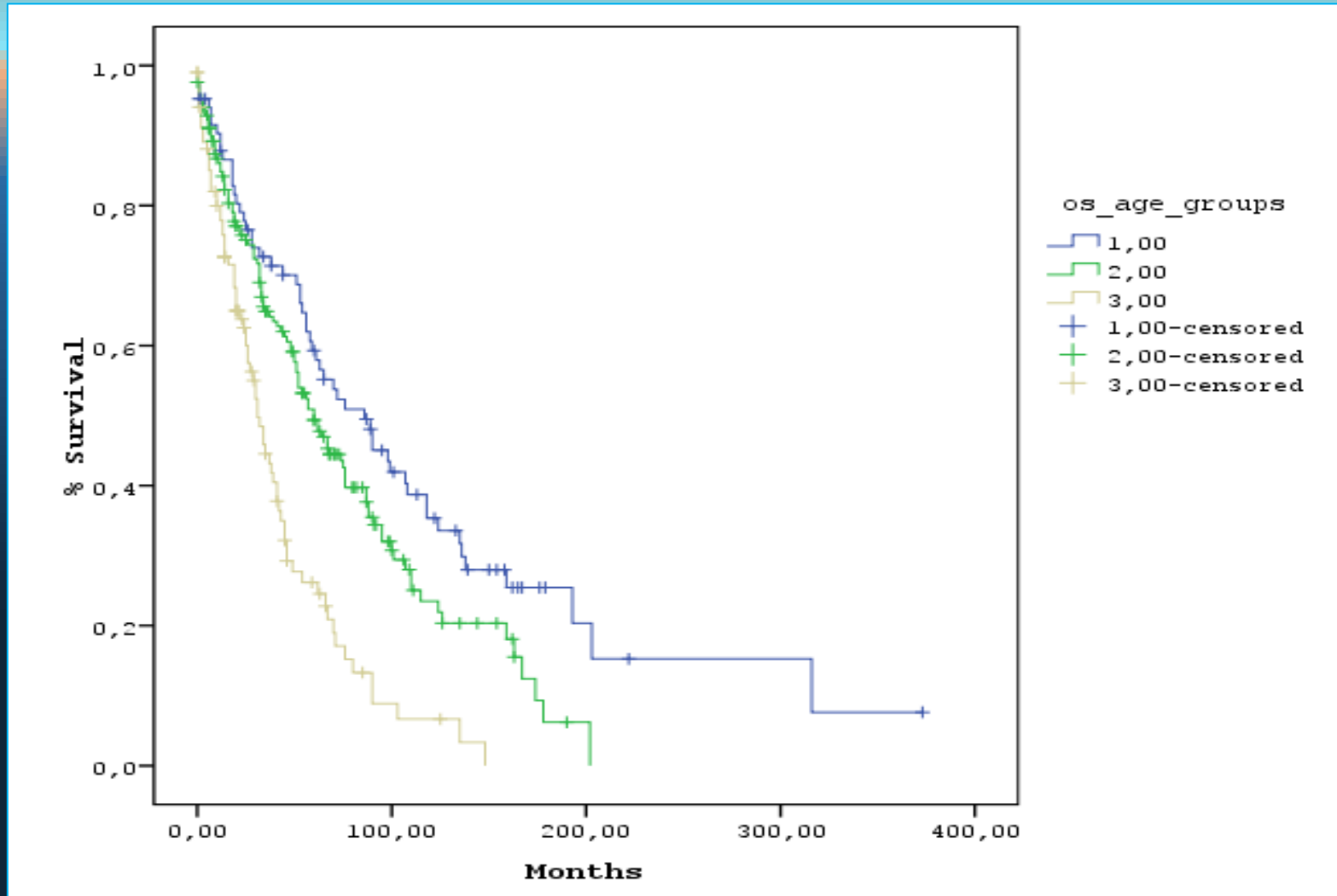
OS: fit (0) 84%, intermediate (1) 76%
(HR: 1.61; $P = .42$), frail (≥ 2) 57%
(HR: 3.57; $P < .001$)



Fit 17%, intermediate 21% (HR: 1.41;
 $P = .052$), frail (≥ 2) 31% (HR: 2.21;
 $P < .001$)

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Ηλικία



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

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 < 5g/dl, IgA < 3 g/dl, Ελαφρές άλυστοι ούρων < 4g/24ωρο

▪ Στάδιο II

Ενδιάμεσο μεταξύ I και III

- ✓ Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
- ✓ Αιμοσφαιρίνη < 8,5 g/dl
- ✓ Ca ορού > 12 mg/dl

▪ Στάδιο III

- ✓ Προχωρημένες οστικές βλάβες (στ. 3*)
- ✓ Μεγάλη ποσότητας πρωτεΐνης M: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl, Ελαφρές άλυστοι ούρων > 12g/24ωρο

0 = φυσιολογικές α/α

1 = οστεοπόρωση ή μονήρη οστεόλυση: κρεατινίνη ορού \leq 2 mg/dl

2 = πολλαπλές οστεολύσεις

3 = μείζονες κ' πολλαπλές οστικές καταστροφές ή κρεατινίνη ορού > 2 mg/dl

(Durie & Salmon , 1975)

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

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: $\beta_2\text{-M} > 5.5 \text{ mg/l}$.

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Νέο Σύστημα Σταδιοποίησης

Stage	International Staging System (ISS)	Revised-ISS (R-ISS)
I	Serum beta-2 microglobulin <3.5 mg/L, Serum albumin ≥3.5 g/dL	ISS stage I and standard-risk chromosomal abnormalities by iFISH ² and Serum LDH < the upper limit of normal
II	Not ISS stage I or III	Not R-ISS stage I or III
III	Serum beta-2 microglobulin ≥5.5 mg/L	ISS stage III and either high-risk chromosomal abnormalities by iFISH ² or Serum LDH > the upper limit of normal

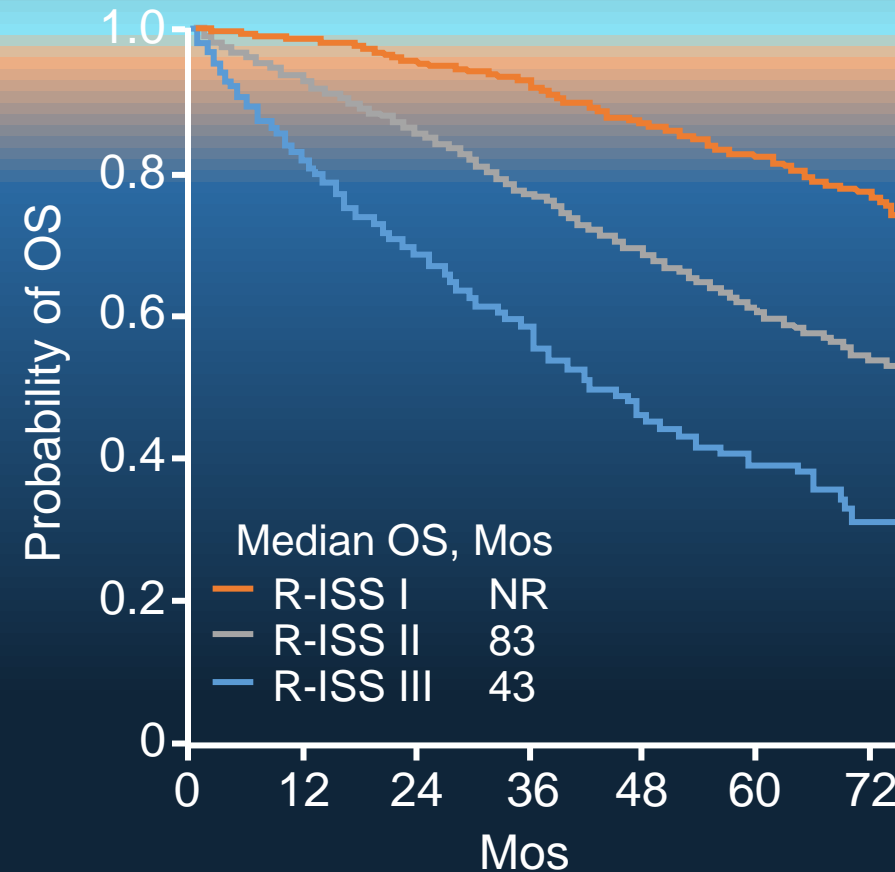
NCCN Guidelines 2016

², del 17p, t(4;14), t(14;16)

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

R-ISS

Stage	Definition
1	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum albumin ≥ 3.5 g/dL AND β_2-M ≤ 3.5 mg/L▪ Normal LDH▪ No t(4;14), t(14;16), or del(17p)
2	<ul style="list-style-type: none">▪ Not stage I or III
3	<ul style="list-style-type: none">▪ β_2-M ≥ 5.5 mg/dL PLUS▪ High LDH, OR▪ t(4;14), t(14;16), or del(17p)



Θεραπεία

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Θεραπευτική Αντιμετώπιση Ασθενών με ΠΜ

Τέλος δεκαετίας 1950

ρ.ος Mel

1962

ρ.ος Mel + κορτικοστεροειδή [MP]

1983

Hi-Mel / V

1984

VAD

1985

Αλλο-MMO

1986

Hi-Dex

1986

Hi-Mel + Αυτο-MMO

1992

Hi-Mel + MAK

1999

θαλιδομίδη

2000-2006

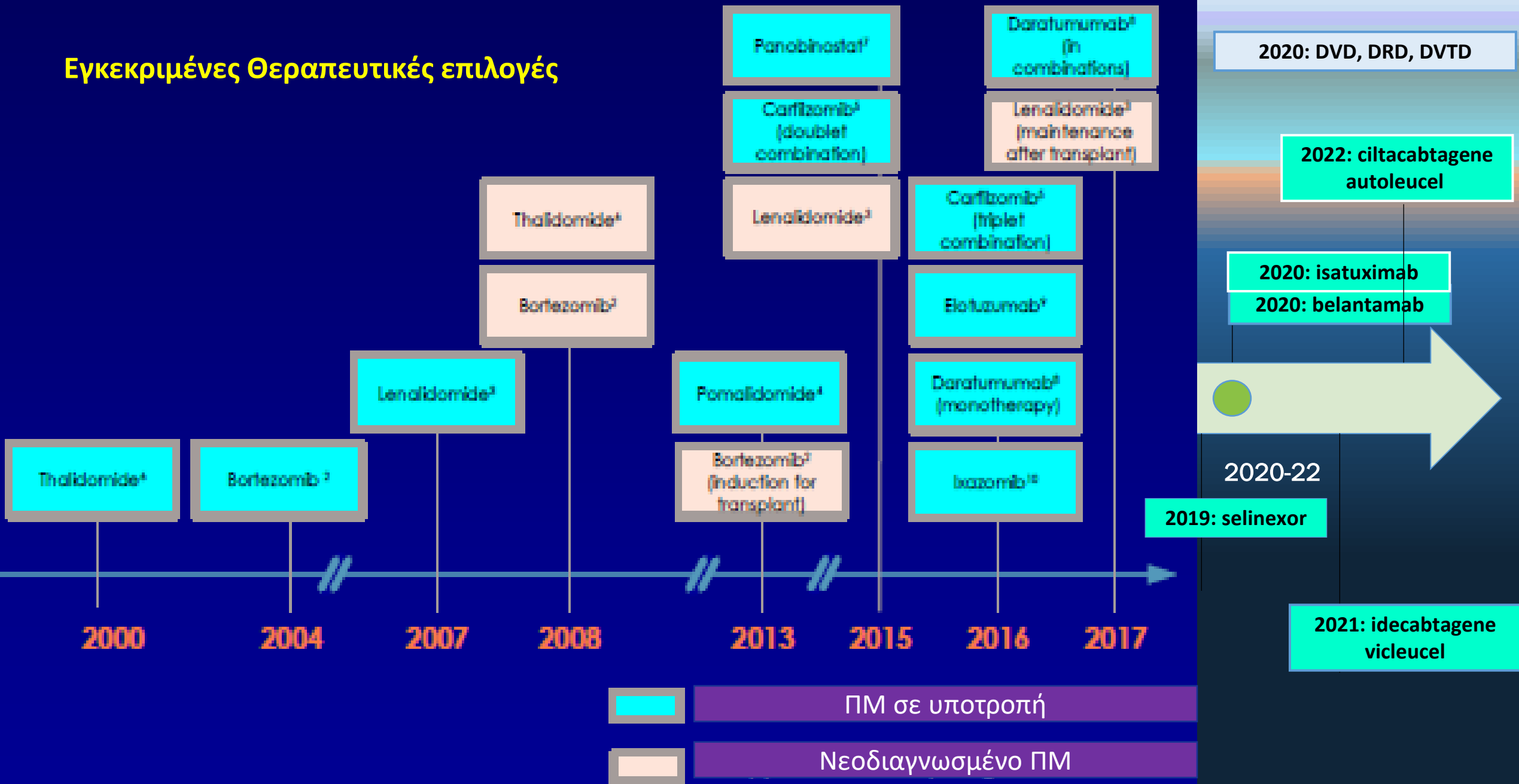
Μειωμένης εντ σχήματα + Αλλο-MMO

IMiDs

Bortezomib (PS-341)

Άλλοι νέοι παράγοντες

Εγκεκριμένες Θεραπευτικές επιλογές



ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

Επιλογή Αρχικού Θεραπευτικού Συνδυασμού

Αλκυλιωτικοί
Παράγοντες

Ανθρακυκλίνη

Anti-CD38
Ab
Κλινικές Μελέτες

Αναστολείς
Πρωτεασώματος
(**Bortezomib**
Karfilzomib
Ixazomib)

ή/και

IMiDs
Thal
Len
Poma

+
ASCT αν
<65-70
ετ

DEX

Κορτικοστεροειδή

Υποστηρικτική
Αγωγή

- Αναιμίας
- Οστικής νόσου

ΠΜ - Οστική Νόσο – Διάγνωση – Θεραπεία

- Οι νέοι συμπτωματικοί ασθενείς λαβάνουν βραχεία (~4 μηνών) + ASCT, και οι ηλικιωμένοι 9-12μηνη (τουλάχιστο) θεραπεία 1^{ης} γραμμής
- Μετά από ένα διάστημα (μηνών- ετών) είναι πιθανό να υποτροπιάζουν και λαμβάνουν εκ νέου θεραπεία
- Στη συνέχεια το πιθανότερο είναι να υποτροπιάσουν πολλές φορές
- Με κάθε υποτροπή τα οστικά συμβάντα μπορεί να λάβουν χώρα

- Θα παρουσιαστούν ακολούθως
- Η βιολογία της οστικής νόσου
- Οι μέθοδοι διάγνωσης της οστικής νόσου
- Η ειδική αντιμετώπιση της
- Η δράση της χημειοθεραπείας στην οστική νόσο