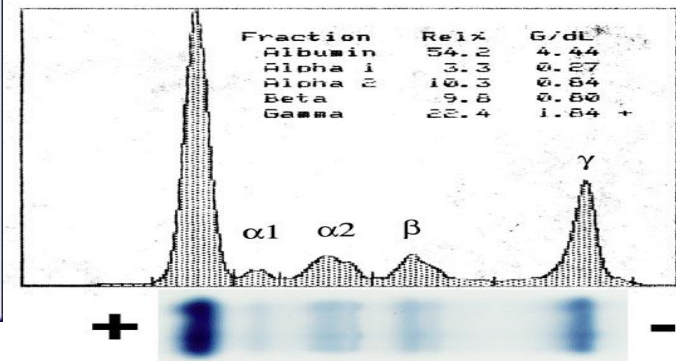
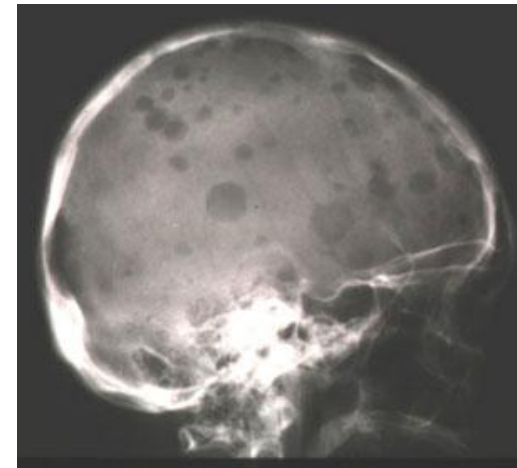
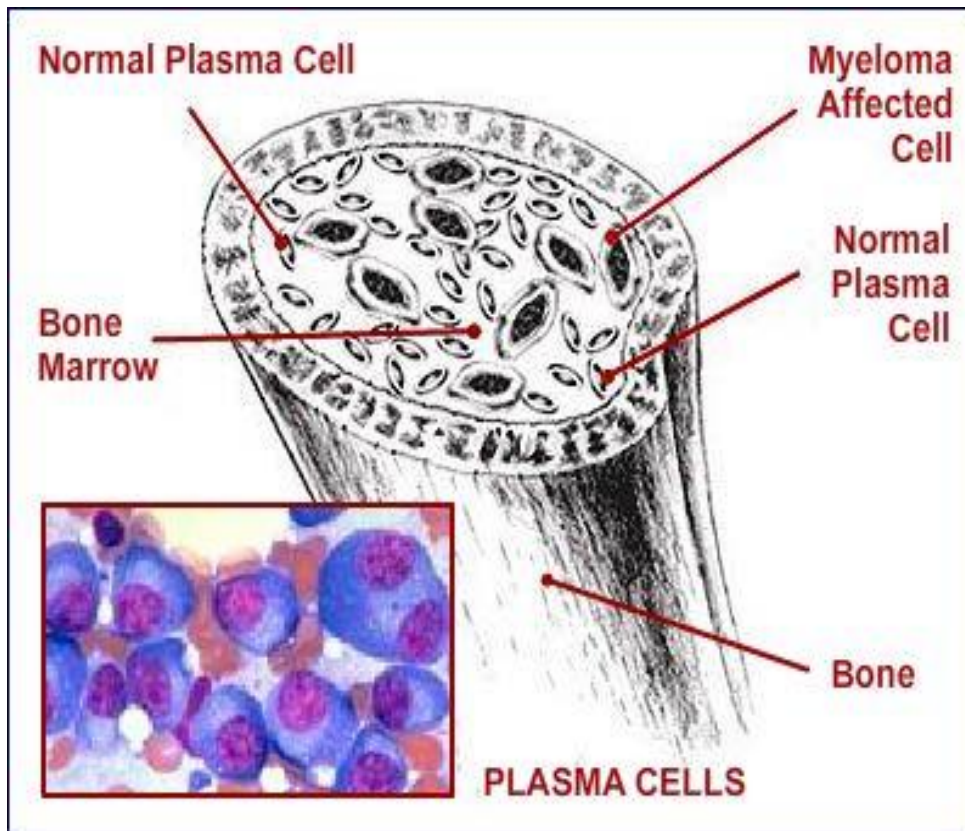


ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ



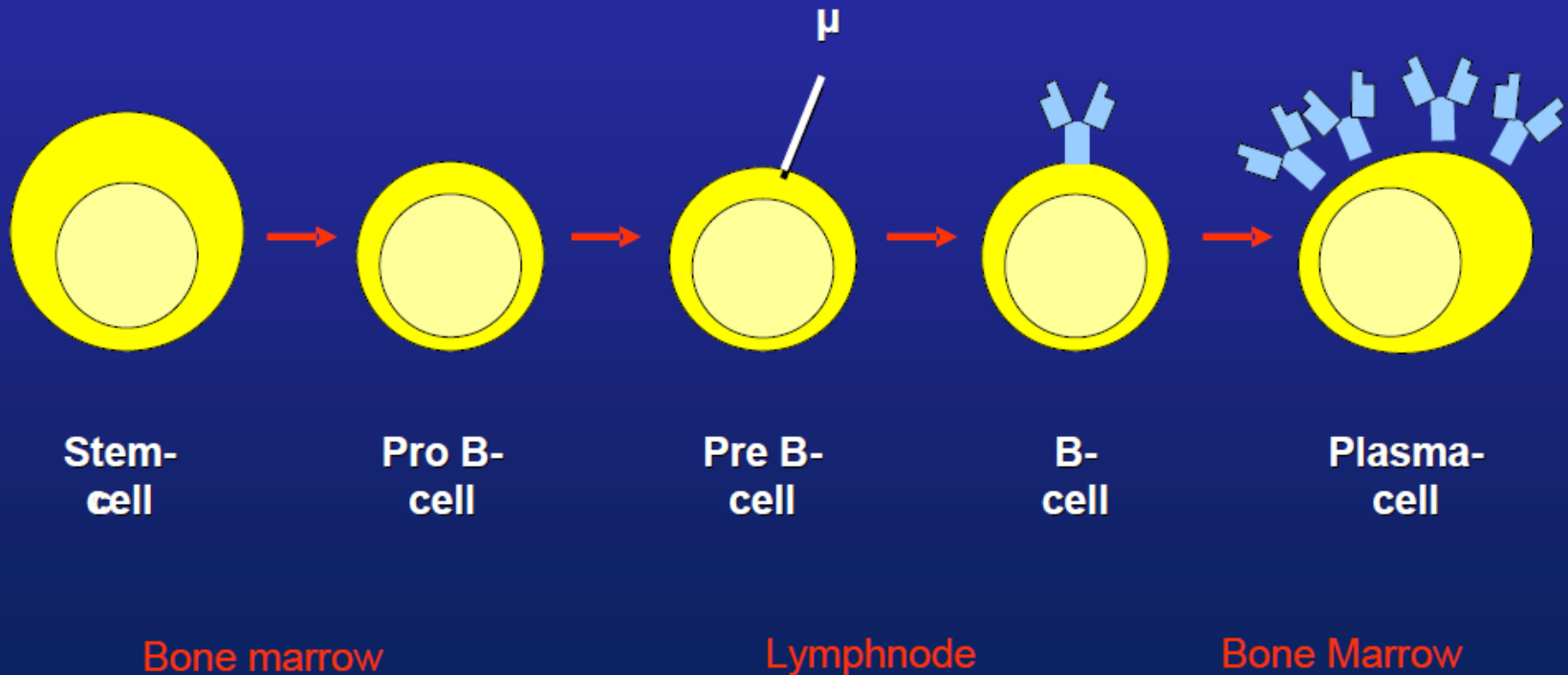
ΠΟΛ. ΜΥΕΛΩΜΑ: ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΠΟ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ/ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΙΝΗΣ



ΠΟΛ. ΜΥΕΛΩΜΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ

Πρόκειται για Αιματολογική κακοήθεια που οφείλεται σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη/πολ.σμό παθολογικών Πλασματοκυττάρων στον Μυελό των Οστών ή σε ιστούς (*Πλασμοκυττώματα*) και την παραγωγή παθολογικής πρωτεΐνης που σχετίζεται με πολλές από τις επιπλοκές της νόσου.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ



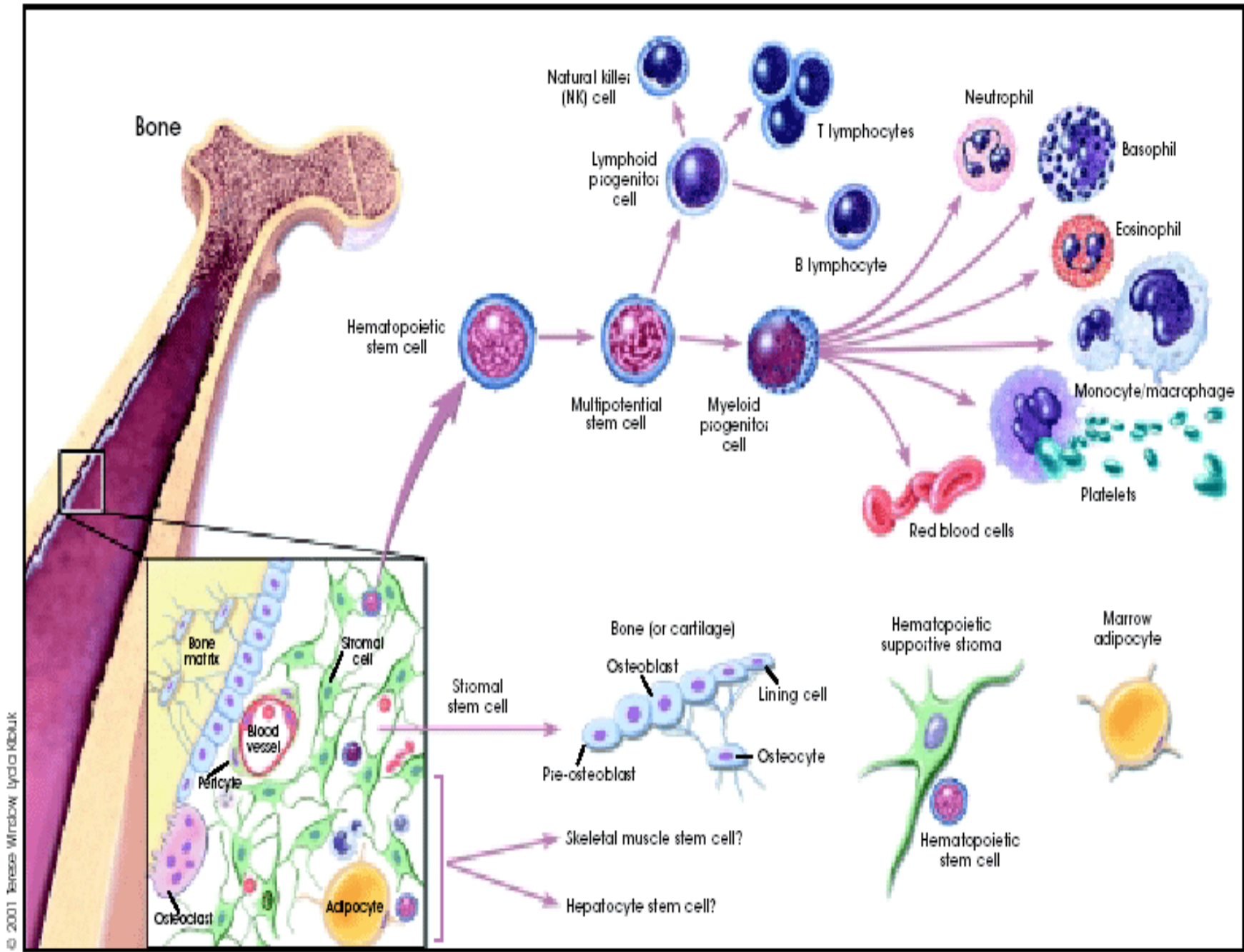


Figure 4.3. Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation.

ΠΟΛ. ΜΥΕΛΩΜΑ: Συχνότητα & Επίπτωση

Prevalence (1 year)

World: 32,947 (♂); 27,925 (♀) Europe: 13,089 (♂); 12,512 (♀)
USA: 7,671 (♂); 5,868 (♀)

Incidence (age-standardized rates)

World: 1.7/100,000 (♂); 1.2/100,000 (♀) USA: 4.8/100,000 (♂); 2.9/100,000 (♀)
Europe: north, south, west: 3.5–4/100,000 (♂); 2.5–2.9/100,000 (♀)
 central and east: 1.6/100,000 (♂); 1.3/100,000 (♀)

Mortality (age-standardized rates)

World: 1.2/100,000 (♂); 0.9/100,000 (♀) USA: 2.9/100,000 (♂); 2.1/100,000 (♀)
Europe north, south, west: 2.0–2.6/100,000 (♂); 1.6–1.9/100,000 (♀)
 central and east: 1.0/100,000 (♂); 0.8/100,000 (♀)

ΠΟΛ. ΜΥΕΛΩΜΑ: Επιδημιολογία

- **Διάμεση Ηλικία κατά την διάγνωση**

- 71 έτη (Ολικός πληθυσμός)
- 74 έτη (Κοινότητα)
- 62 έτη (Νοσοκομειακοί ασθενείς)

- **2-3% των νέων ασθενών είναι < 45 ετών**

- **Προδιαθεσικοί Παράγοντες**

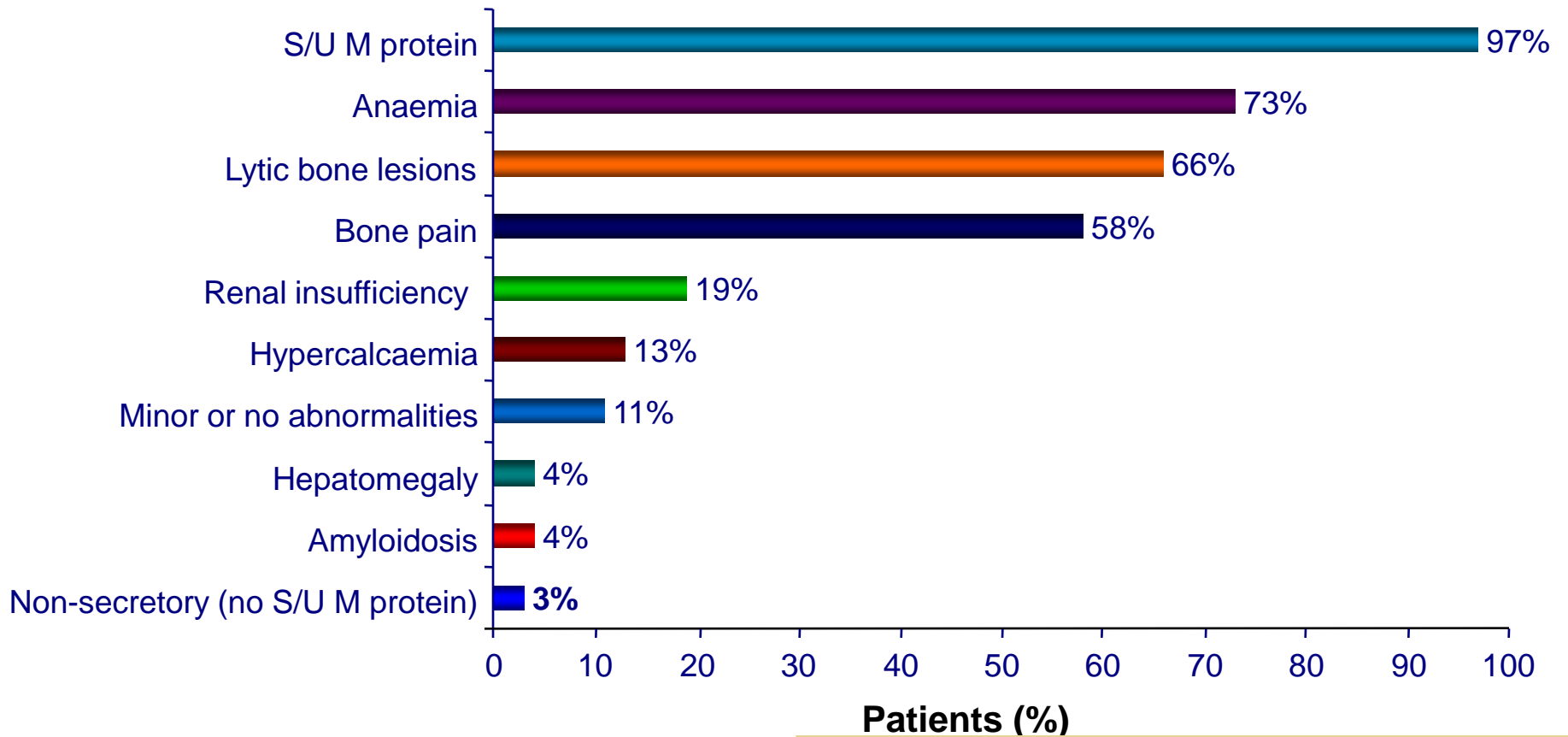
- Αυξημένη Ηλικία
 - Ανδρικό φύλο
 - Μαύρη Φυλή
 - Έκθεση σε Ακτινοβολία
 - μακροχρόνια Παχυσαρκία
 - Χρόνια (?επαγγελματική) έκθεση σε φυτοφάρμακα, βαρέα μέταλλα, άσβεστο, πετρελαιοειδή, εντομοκτόνα.
-

ΠΟΛ. ΜΥΕΛΩΜΑ: Κλινικές Εκδηλώσεις

- **Σχετιζόμενες με την κακοήθη ανάπτυξη των Πλασματοκυττάρων**
 - Οστεολύσεις και Οστικά άλγη
 - Υπερασβαιστιαμία
 - Αναιμία εκ διηθήσεως Μυελού των Οστών
 - Μυελική ανεπάρκεια
 - Πλασμοκυττώματα (Πλασματοκυτταρικοί όγκοι)

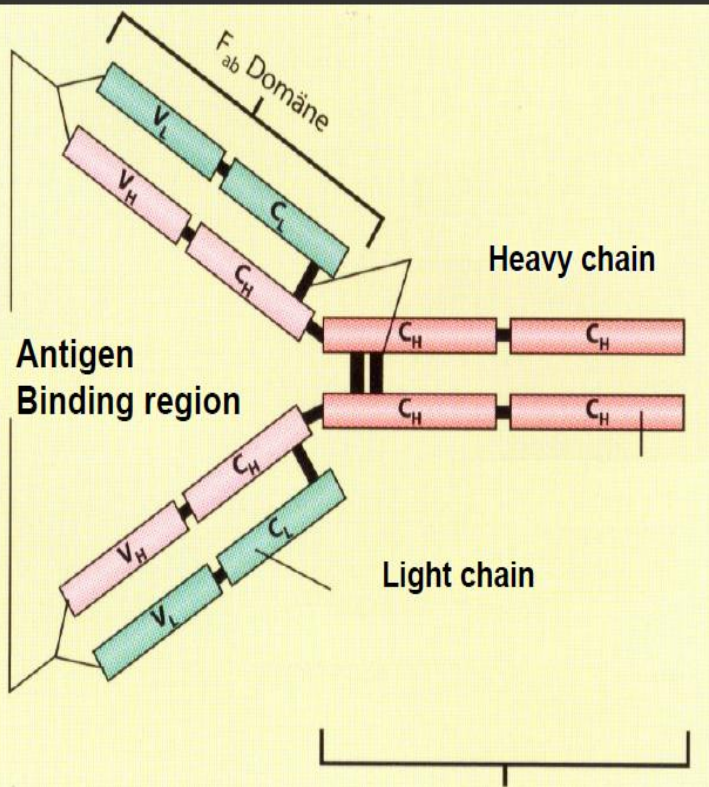
 - **Σχετιζόμενες με την Παραπρωτεΐνη και τις Επιπλοκές της**
 - Νεφρική Ανεπάρκεια
 - Αυξημένο ιξώδες αίματος
 - Ανοσοπάρεση
 - Ηλεκτρολητικές διαταραχές
 - Διαταραχές πήξης
-

ΚΛΙΝΙΚΕΣ & ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ



Data from Kyle RA, et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:21-33.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

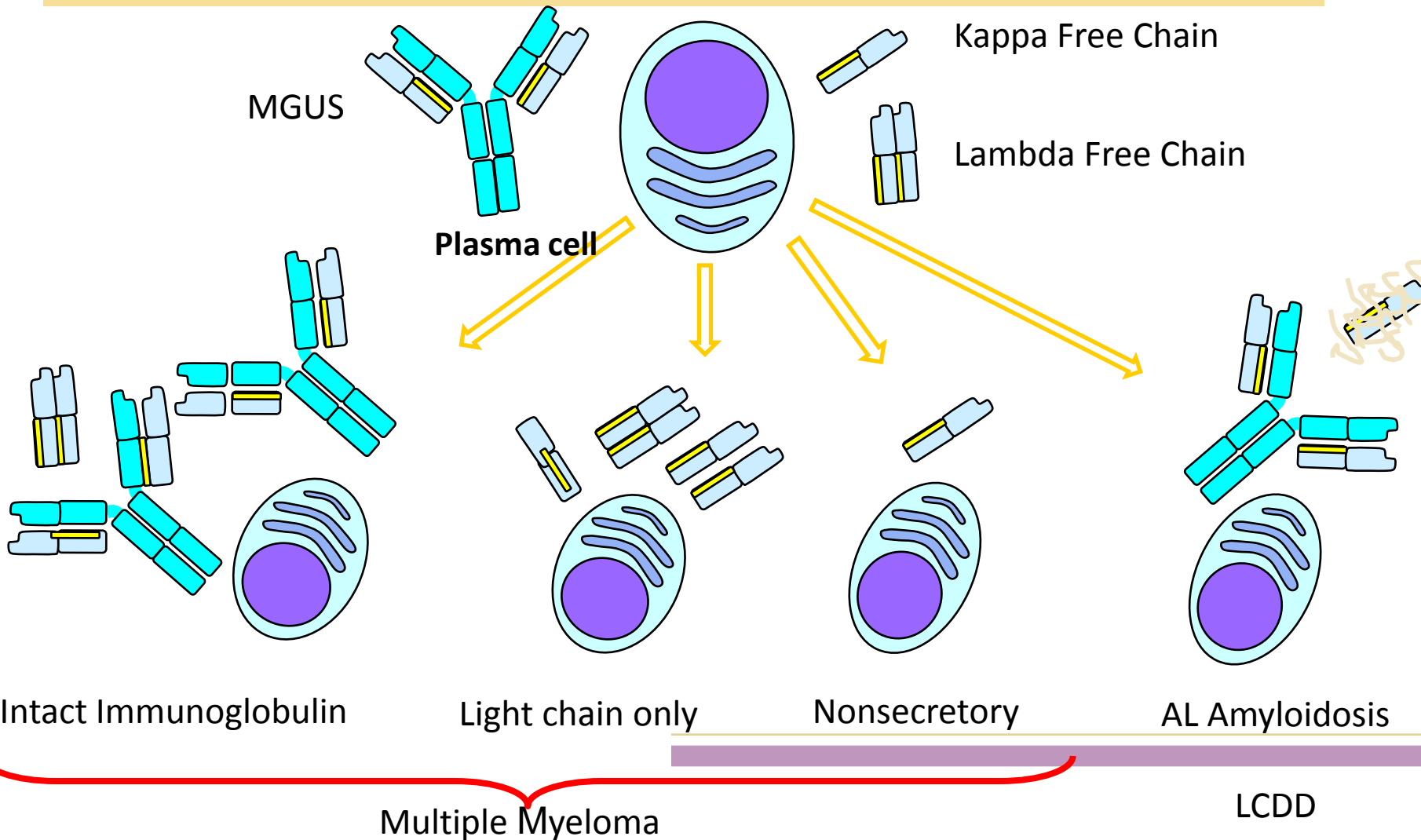


Heavy chain
Ig G
Ig A
Ig M
Ig E or D

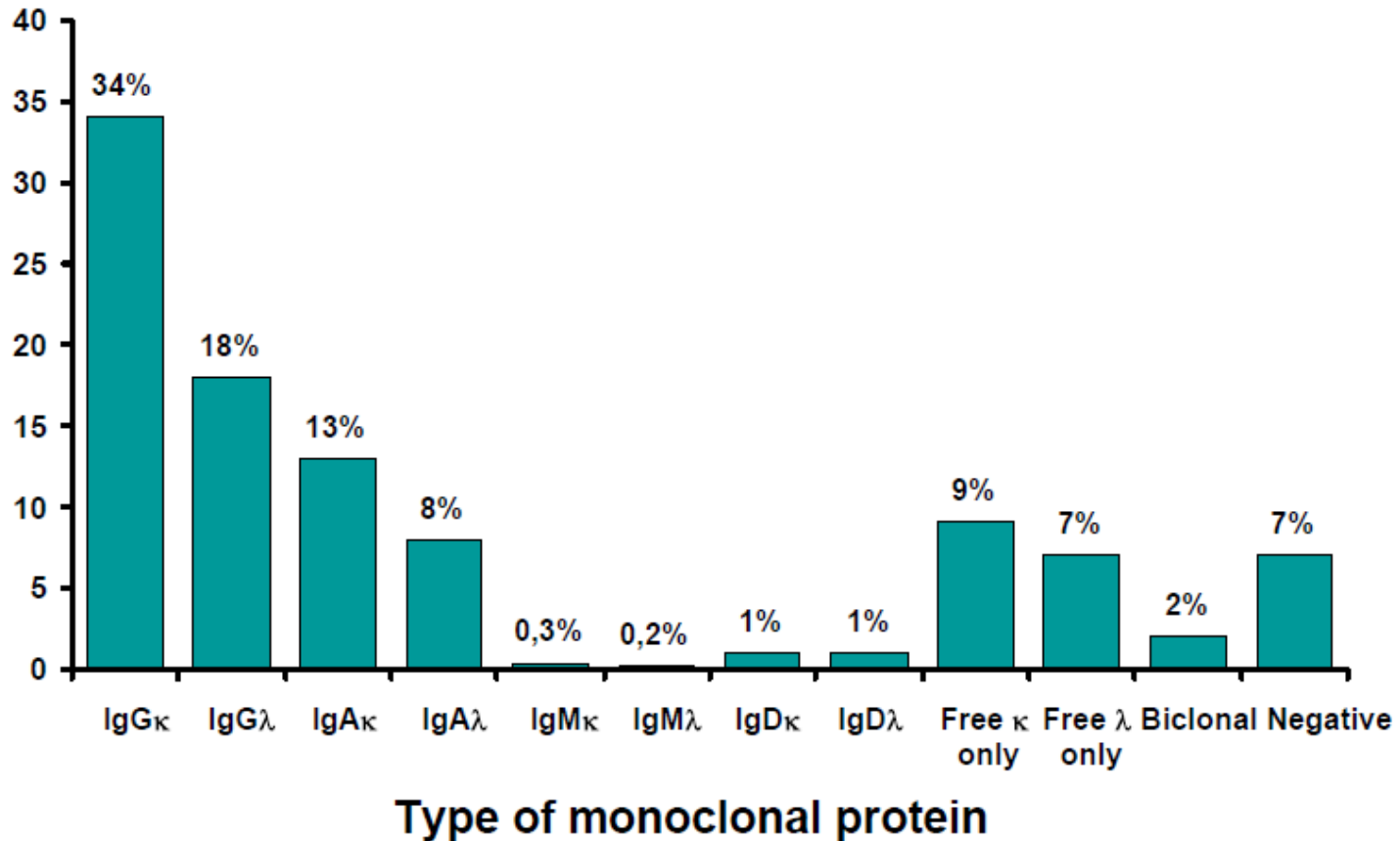
Light chain
kappa
lambda



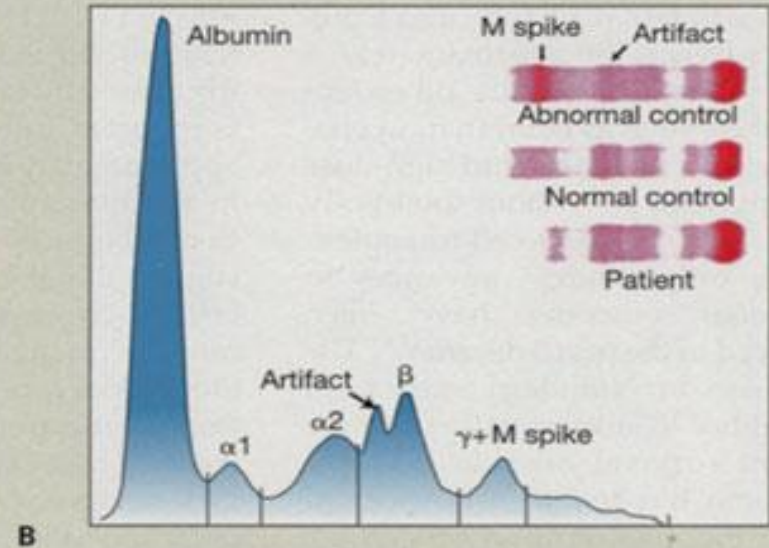
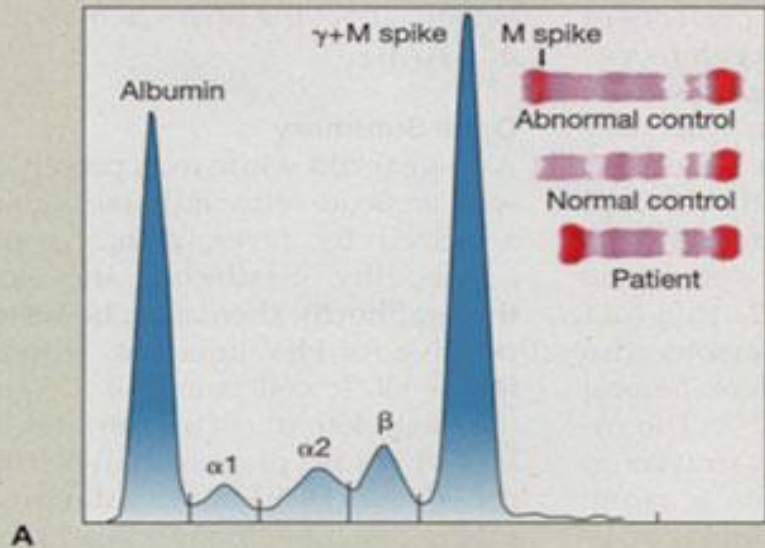
ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΕΣ (ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ) ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ



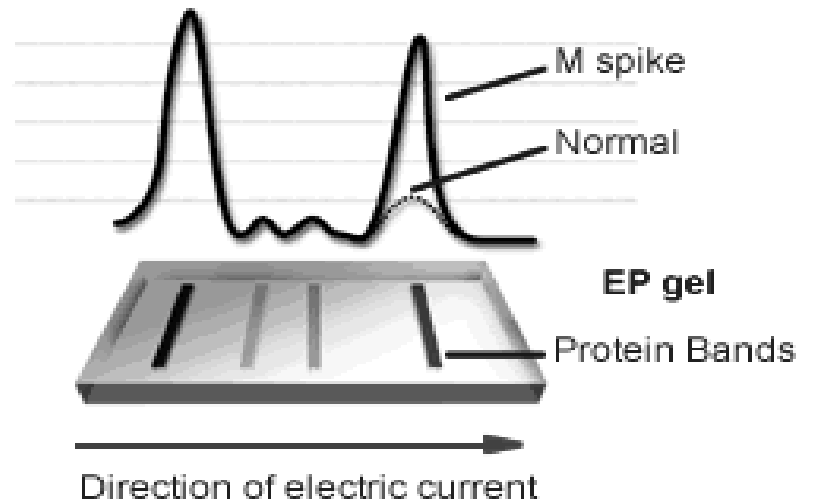
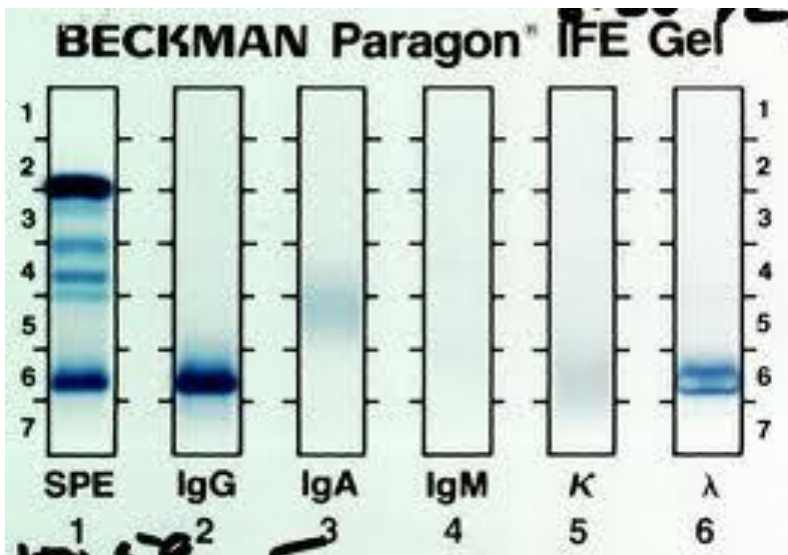
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ



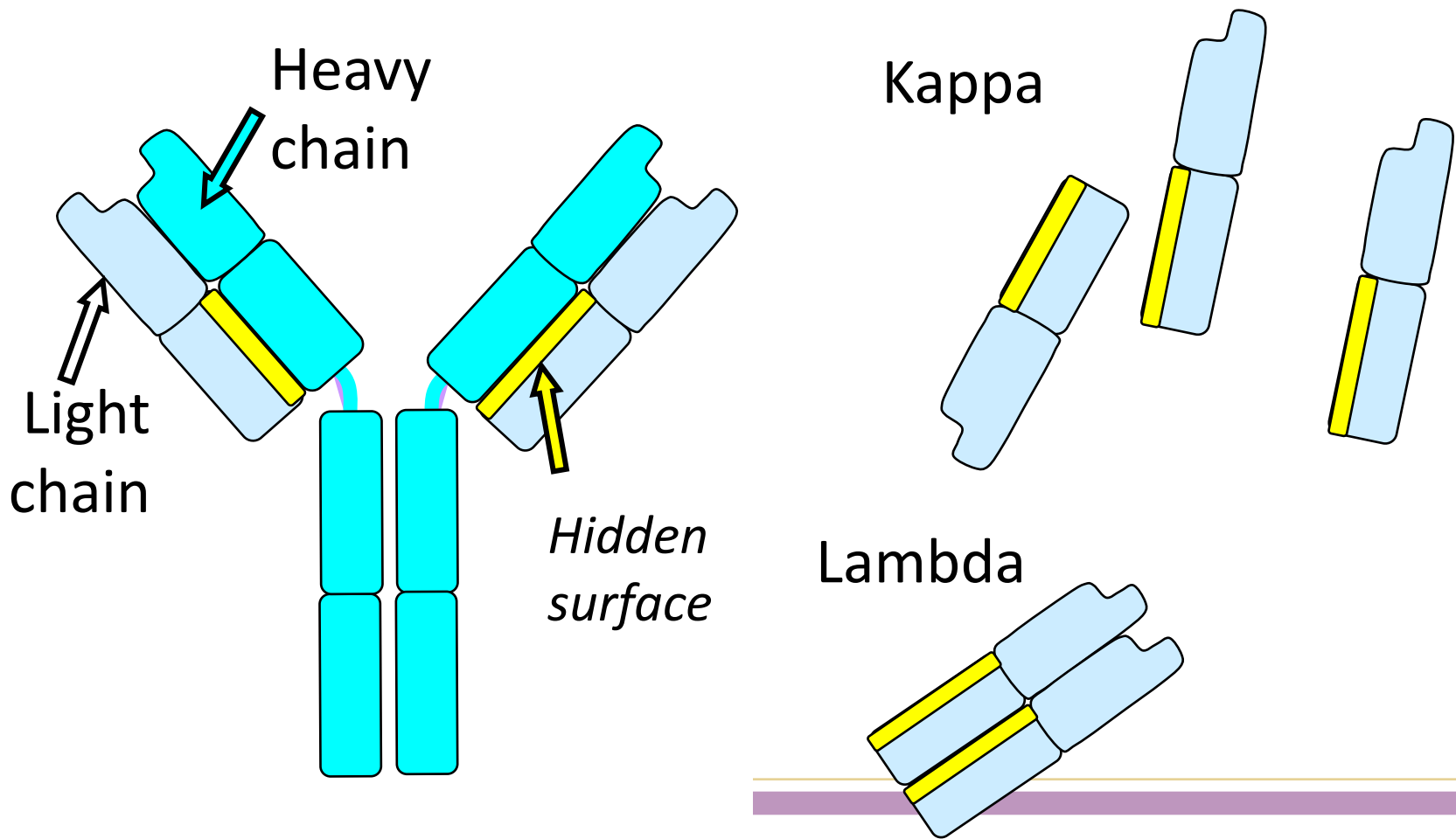
Data from Kyle RA, et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:21.



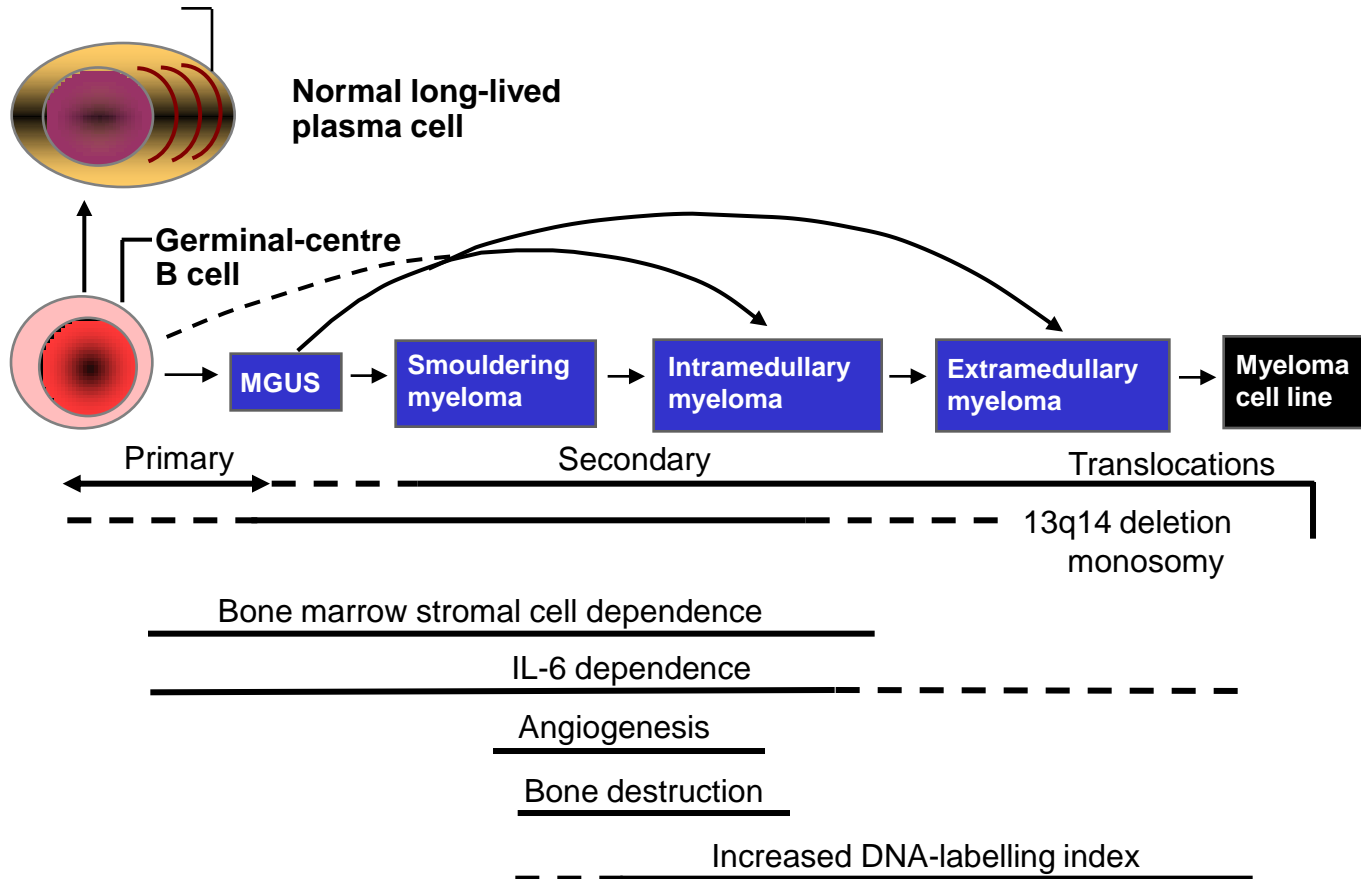
Source: AIDS Read © 2003 Cliggett Publishing, Division of SCP Communications



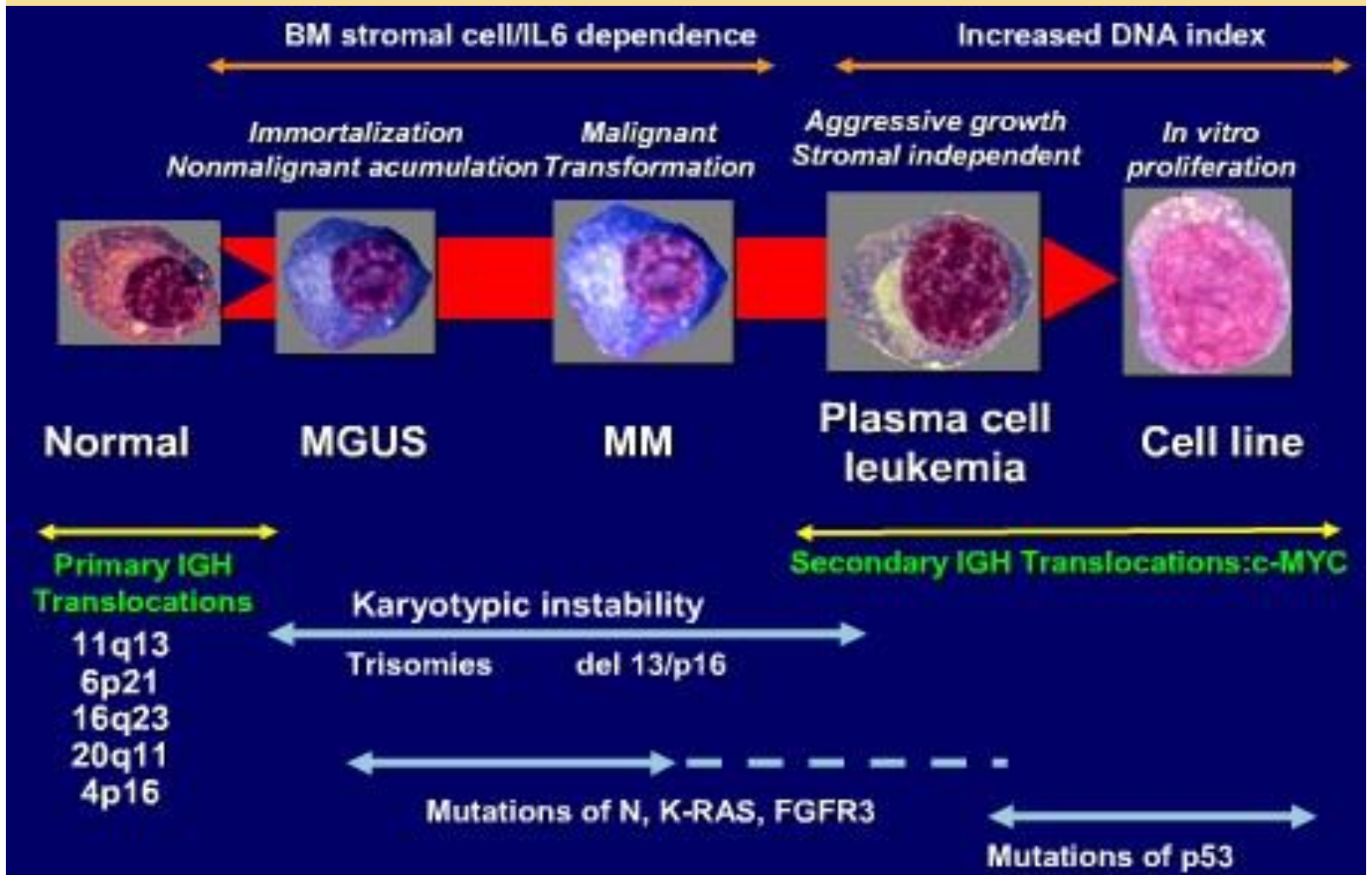
ΑΝΟΣΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΡΟΥ FREELITE



ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ



ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

- Παραπρωτεΐνη στον Ορό ή και στα Ούρα ≥ 30 g/l // 0,5g στο 24ωρο
- Πλασμοκύττωμα ή και Πλασματοκυτταρική διήθηση Μυελού $\geq 10\%$
- Υπαρξη βλάβης Οργάνου ή Ιστού (ROTI)

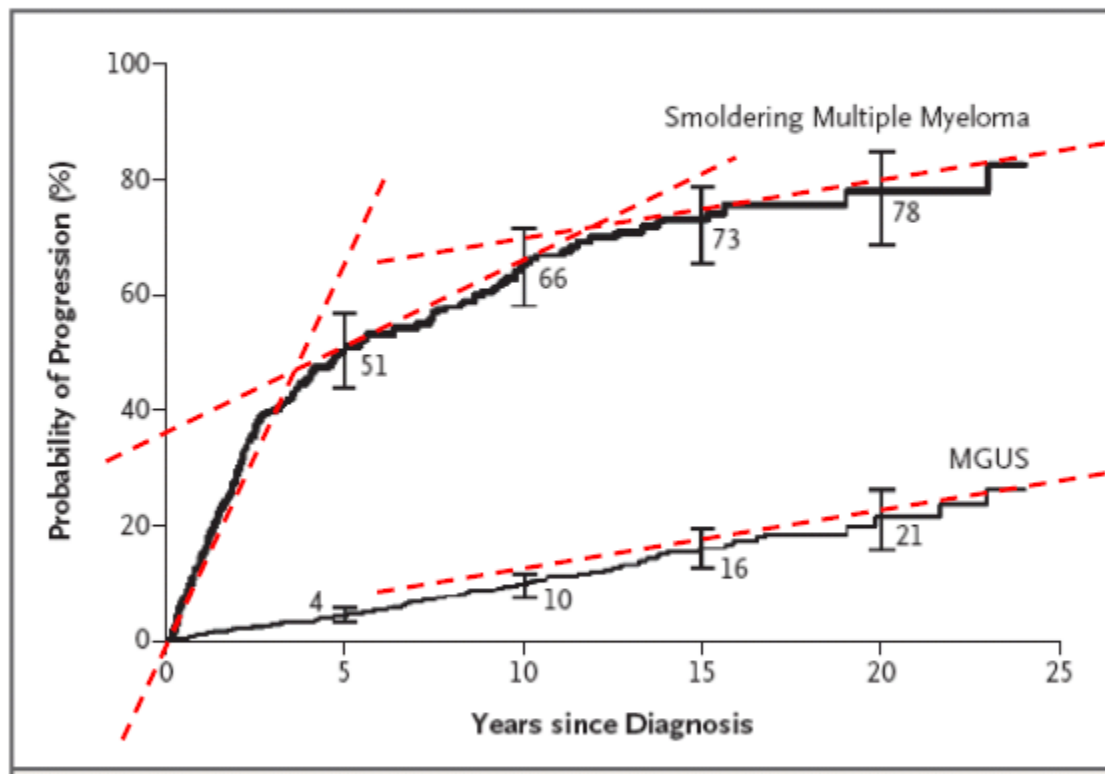
RELATED ORGAN OR TISSUE IMPAIRMENT (ROTI)

- Calcium levels ↑
 - serum calcium > 0.25 mmol/l above upper limit of normal
- Renal insufficiency
 - creatinine > 170 mmol/l
- Anaemia
 - haemoglobin 2.0 g/dl below lower limit of normal or < 10 g/dl
- Bone lesions
 - lytic lesions or osteoporosis with compression fractures (MRI or CT may clarify)
- Other
 - symptomatic hyperviscosity, amyloidosis, recurrent infections (> 2 episodes in 12 months)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ (ΟΧΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)

- Παραπρωτεΐνη στον Ορό ή και στα Ούρα ≥ 30 g/l
- Πλασμοκύττωμα ή και Πλασματοκυτταρική διήθηση Μυελού $\geq 10\%$
- ΟΧΙ Υπαρξη βλάβης Οργάνου ή Ιστού (ROTI)

Smoldering myeloma (SMM): the Mayo Clinic experience



- 276 SMM patients diagnosed 1970-1995
- 163 (59%) progressed
 - 158 multiple myeloma
 - 5 amyloidosis
- Overall risk of progression (per year)
 - 10% the first 5 years
 - 3% the next 5 years
 - 1% the last 10 years

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance. Criteria (Καλοήθης Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια)

- Serum M protein < 30 g/l
- Bone marrow plasma cells < 10% and low level of plasma cell infiltration in trephine biopsy (if done)
- No evidence of other B-cell proliferative disorders
- No ROTI **ROTI = related organ or tissue impairment.**
- 1% per year progress to MM

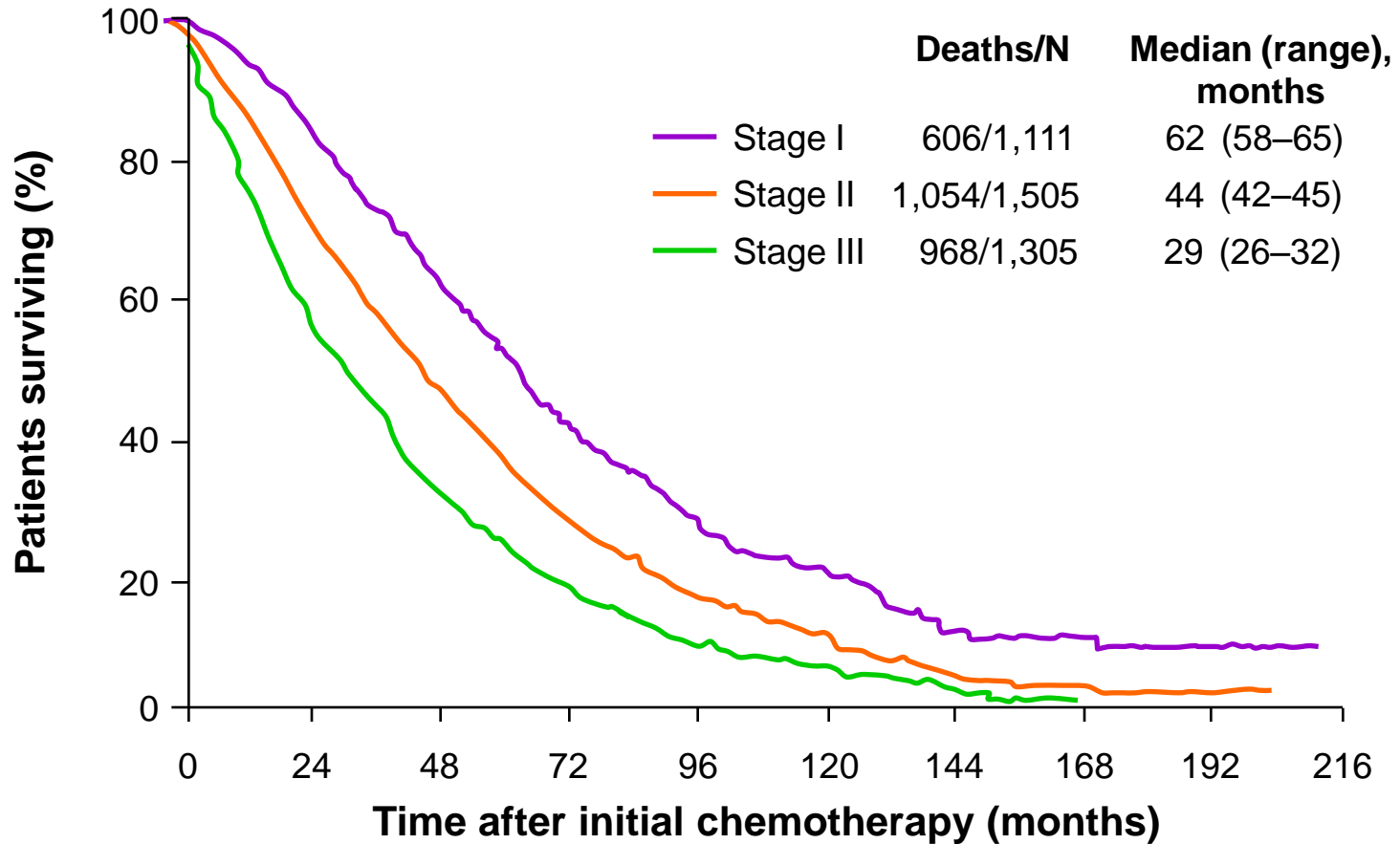
Diagnostic criteria

	Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	Smoldering myeloma (SMM)	Multiple myeloma (MM)
Monoclonal (M)-protein in serum	<3 g/dL	>3 g/dL	Any
Monoclonal plasma cells in bone marrow	AND <10%	OR >10%	Any
End-organ damage	No	No	Yes
Comment	Requires exclusion of all other B-cell lymphoproliferative disorders	Requires exclusion of all other B-cell lymphoproliferative disorders	<i>End-organ damage:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcemia • Renal failure • Anemia • Lytic bone lesions

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ (ISS Staging)

Stage	Criteria	Median survival, months
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/l Serum albumin \geq 35 g/l	62
II	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/l Serum albumin < 35 g/l OR Serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/l*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/l	29

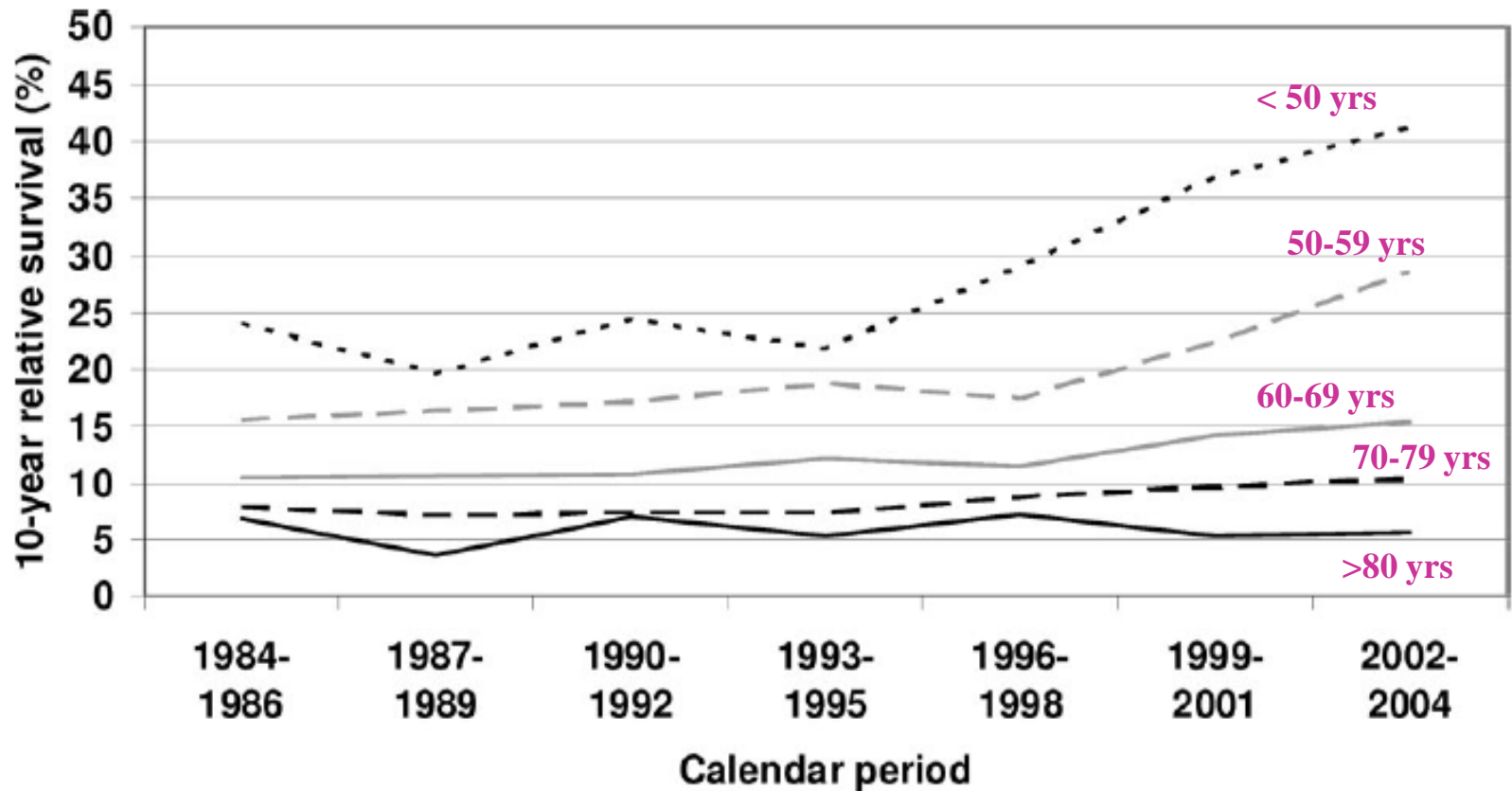
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ



ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

- Λέμφωμα Waldenstrom's
- Β-ΧΛΛ
- AL-Αμυλοείδωση
- MGUS
- Νόσος εναπόθεσης ελαφρών αλύσεων
- Παραπρωτεϊναιμία στα πλαίσια άλλων νοσημάτων (καρκίνος, αυτοάνοσα, λοιμώξεις)

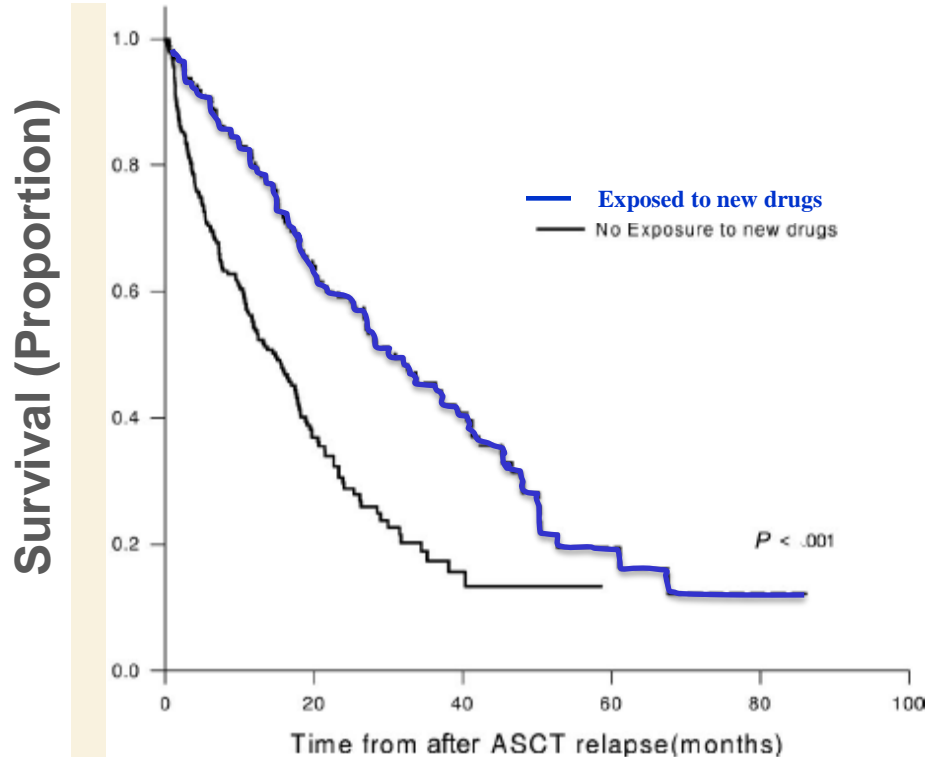
Βελτίωση στην Μακροχρόνια Επιβίωση των νεώτερων ασθενών με Μυέλωμα μετά το 1990



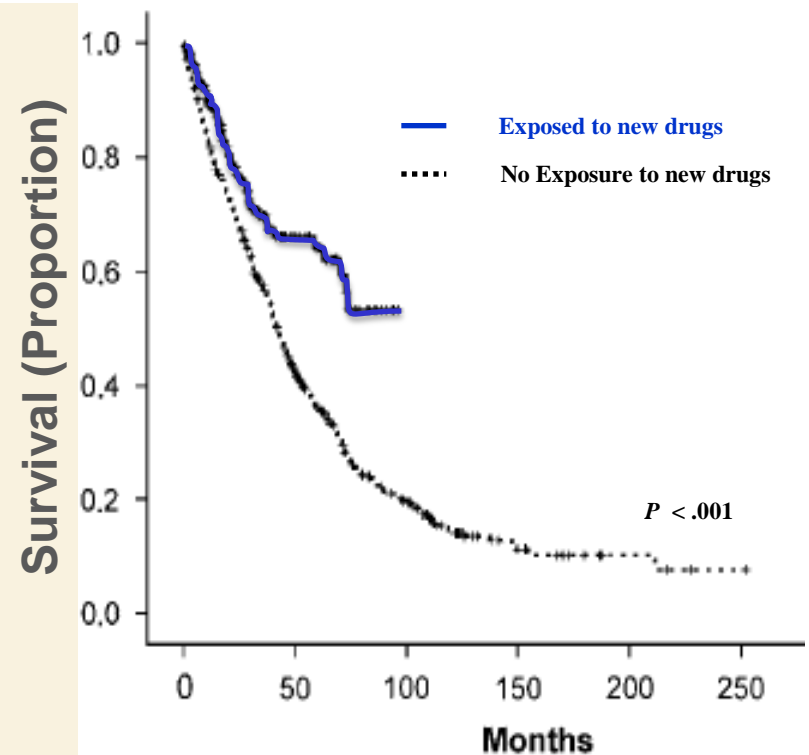
Νεώτερα Φάρμακα στο Πολλαπλούν Μυέλωμα μετά το 2000

- **Ανοσοτροποποιητικά Σκευάσματα**
(Θαλιδομίδη, Λεναλινομίδη, Πομαλιδομίδη)
- **Αναστολείς Πρωτεασώματος**
(Βορτεζομίμπη, Καρφιλζομίμπη)
- **Μονοκλωνικά Αντισώματα**
(αντι-IL-6 και αντι CS-1-elotuzumab)
- **Αναστολείς της Αποακετυλάσης των Ιστονών**
(Vorinostat, Panobinostat)

Βελτίωση στην Επιβίωση ασθενών με Μυέλωμα που εκτέθηκαν σε νεώτερα φάρμακα



Mayo Clinic 387 pts



Greek Myeloma Group 1376 pts

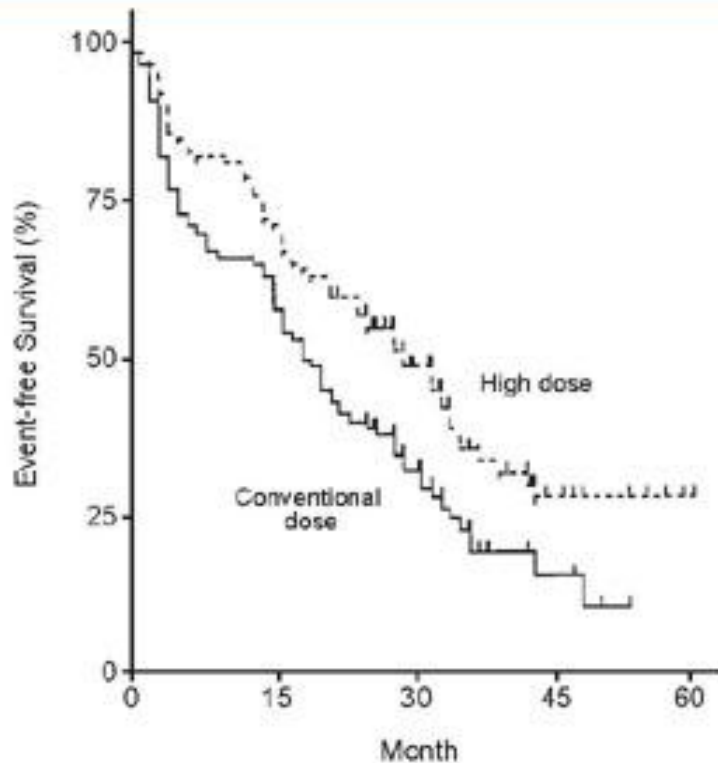
Βελτίωση στην Επιβίωση ασθενών με Μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε μονή ή διπλή Αυτόλογη Μεταμόσχευση

Medscape®

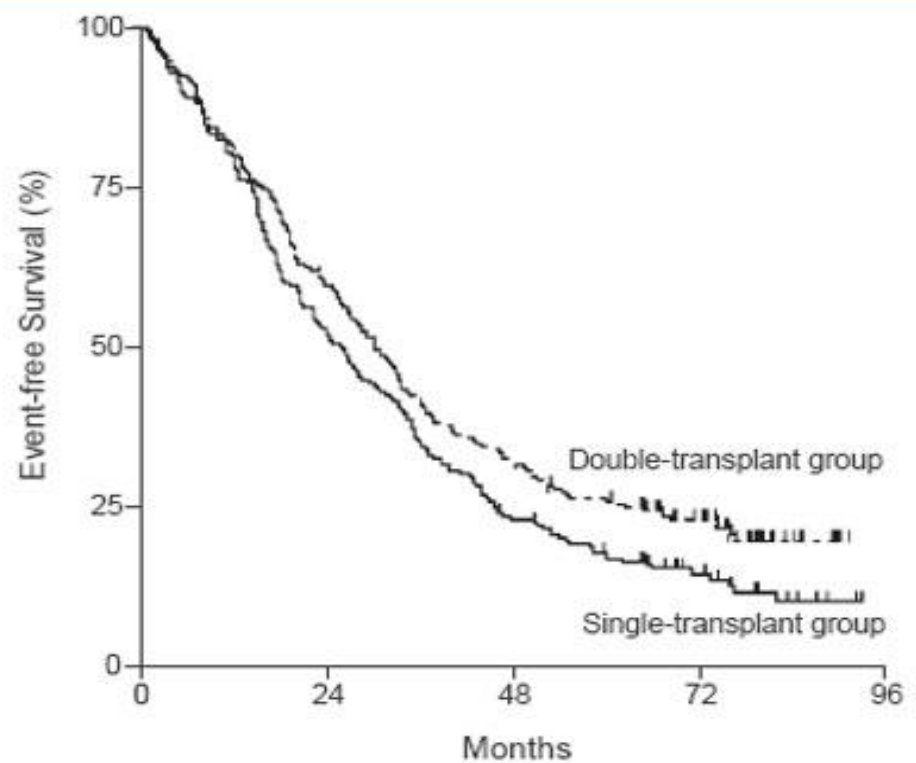
www.medscape.com

Medscape®

www.medscape.com



Conventional dose	58 (48-68)	32 (23-42)	15 (7-28)	10 (3-27)
High dose	71 (61-79)	50 (39-55)	28 (18-40)	28 (18-40)

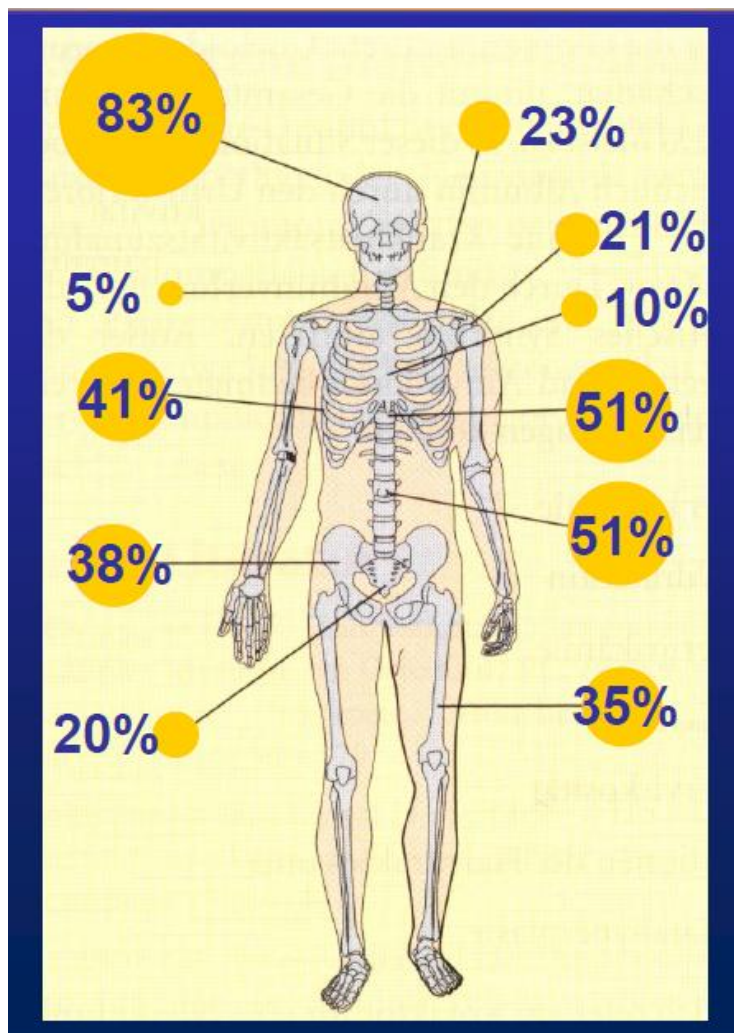


Probability of Event-free Survival (95% CI)

Single-transplant group	23 (17-29)	14 (10-20)	9 (5-15)
Double-transplant group	32 (26-38)	23 (17-28)	20 (14-26)

A

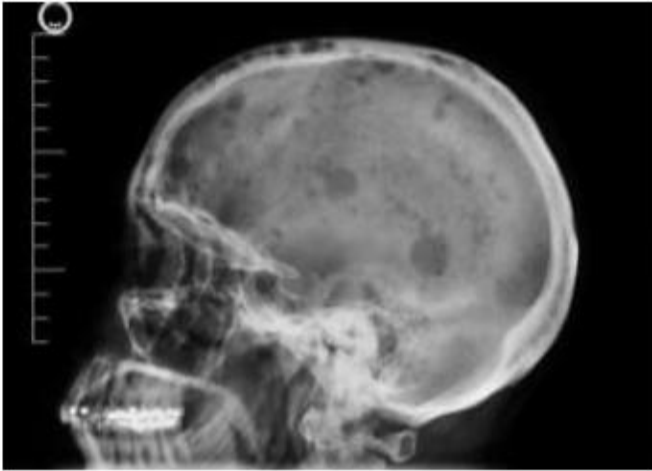
Η Οστική Νόσος του Πολλαπλού Μυελώματος



Η Οστική Νόσος του Πολλαπλού Μυελώματος

For MM work-up, bones should be evaluated with a complete “skeletal survey”, including:

- Skull
- Spine
- Pelvis
- Extremities (including forearms and legs)

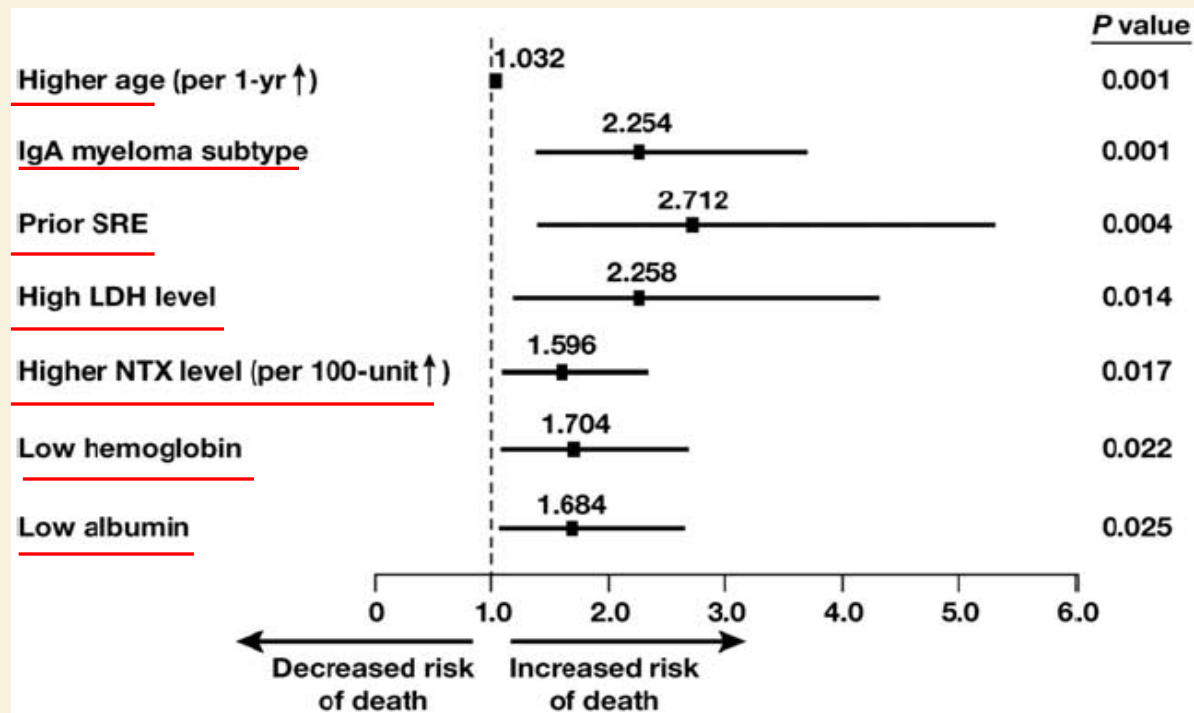


ORIGINAL ARTICLE

Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease

E Terpos¹, J Berenson², RJ Cook³, A Lipton⁴ and RE Coleman⁵

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου θανάτου σε ασθενείς με Π.Μ. + Οστεολύσεις

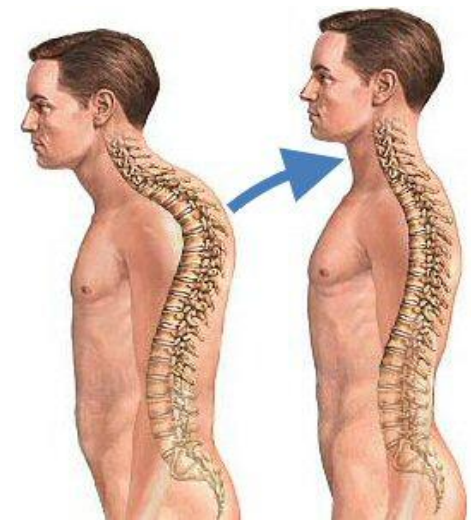
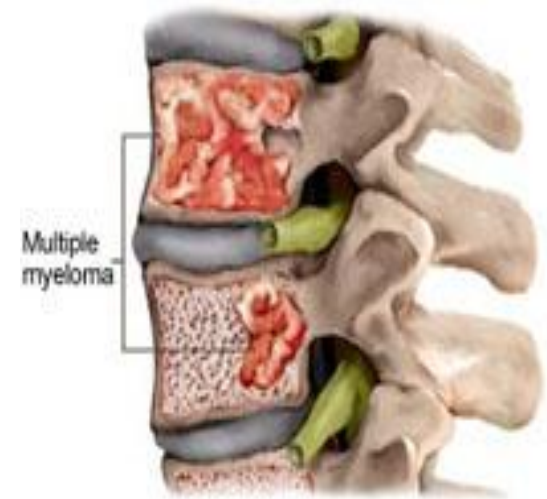




EUROPEAN MYELOMA NETWORK: Οδηγίες ορθής χρήσης Διφωσφονικών

- Χορήγηση απο διαγνώσεως επι Οστεοπόρωσης / σοβαρής Οστεοπενίας ή Οστεολύσεων - Συνδιασμός με αναλγητικά όπου κρίνεται σκόπιμο. Διάρκεια τουλάχιστον 2 έτη (πιθανά 1 για ΠΥ;)
- Χωρίς ένδειξη σε MGUS – Ασυμπτωματικό Π.Μ.
- Εγκεκριμένα (οχι σε όλες τις χώρες) τα Zolendronate IV (Zometa®), Pamidronate IV (Aredia®) και oral Clodronate (Ostac®) .
- Έλεγχος Νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη χορήγησης – Προσοχή τα Zometa® και Aredia® δεν πρέπει να χορηγούνται επί CrCl rate <30 ml/min.
- Κυριότερες ΑΕ : υπασβεστιαμία, πυρετός / γριππώδης συνδρομή, Νεφρική βλάβη, Οστεονέκρωση Γνάθου, ΓΕΣ συμπτώματα

Η Οστική Νόσος του Π. Μυελώματος στην Σπονδυλική Στήλη



Τεχνικές Αποκατάστασης & Σταθεροποίησης Συμπιεστικών καταγμάτων Σπονδυλικής στήλης

Διαδερμικές minimally-invasive τεχνικές Οστεοπλαστικής σπονδύλων



- **Vertebroplasty (1984)**

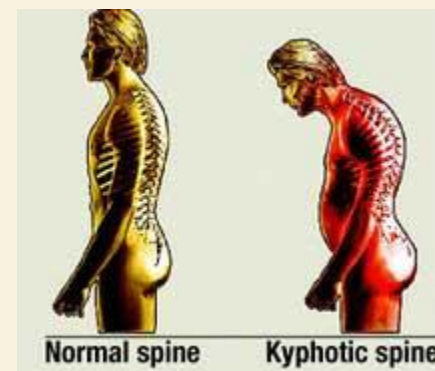
Σταθεροποίηση του σπονδυλικού σώματος, χωρίς αποκατάσταση του σχήματος / ύψους

- **Kyphoplasty (1998)**

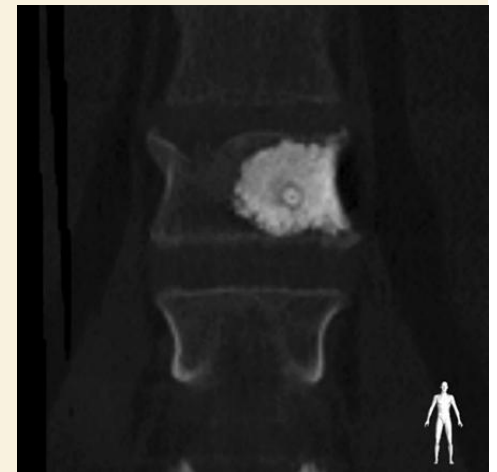
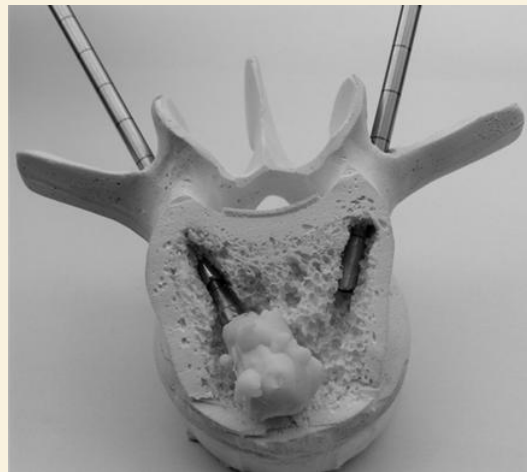
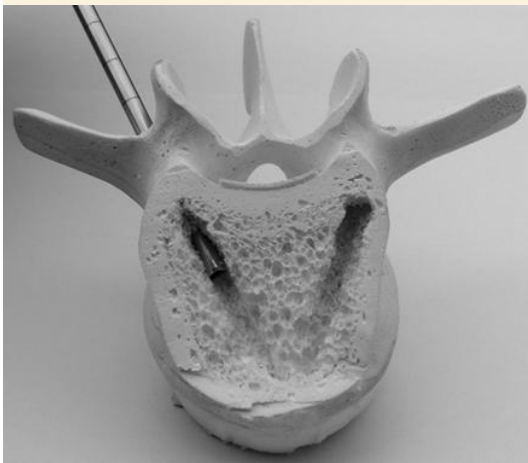
Σταθεροποίηση και ανύψωση του σπονδυλικού σώματος με μερική ή πλήρη αποκατάσταση του σχήματος / ύψους

- **Vesselplasty (2004)**

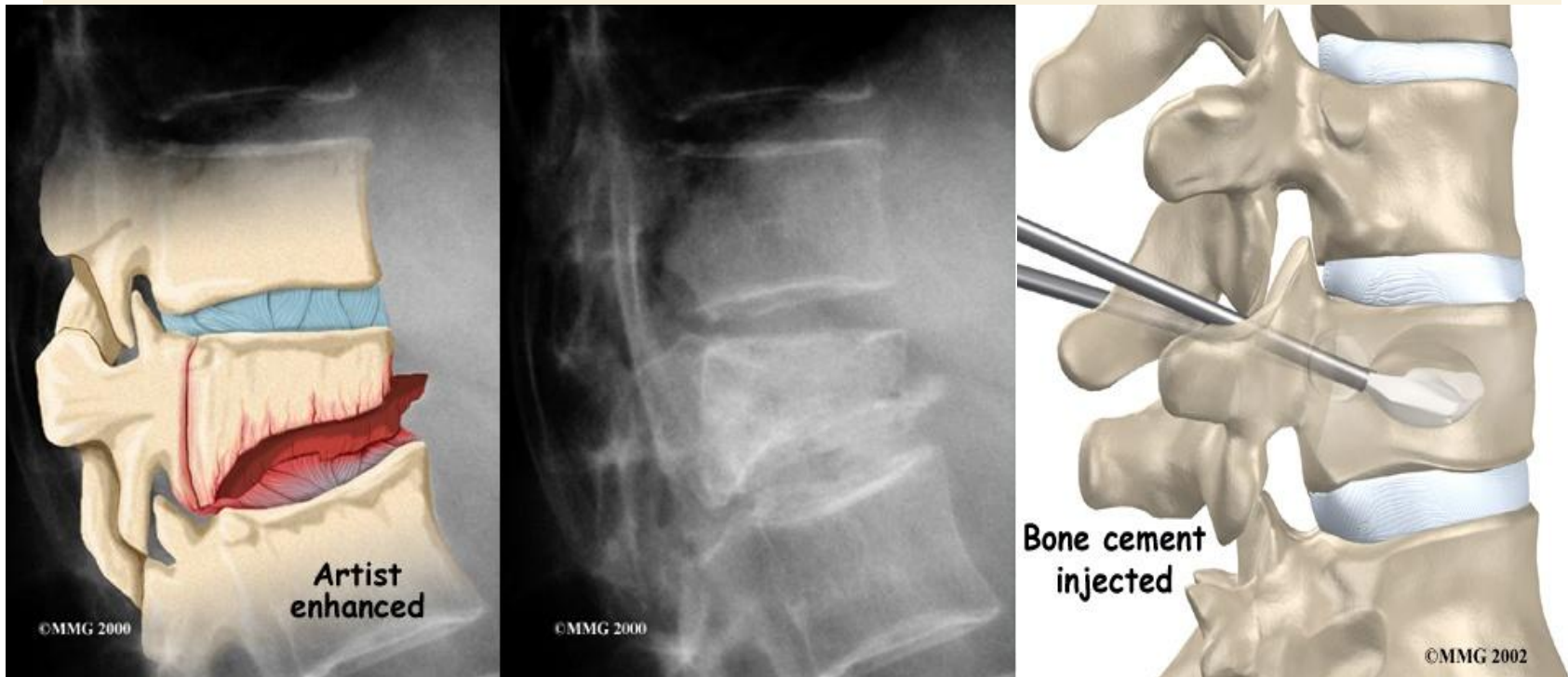
Σταθεροποίηση και ανύψωση του σπονδυλικού σώματος με τοποθέτηση τεχνητού αγγείου



Τεχνικές Αποκατάστασης & Σταθεροποίησης Συμπιεστικών καταγμάτων Σπονδυλικής στήλης



Τεχνικές Αποκατάστασης & Σταθεροποίησης Συμπιεστικών καταγμάτων Σπονδυλικής στήλης



IMWG Consensus 2009: Ο ρόλος των Απεικονιστικών Τεχνικών στο Μυέλωμα



Minimum ~30% Απώλειας Οστικής μάζας

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΑΠΛΩΝ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ

- Κακή απεικόνιση ορισμένων περιοχών
- ↓ Ευαισθησία: 10-20% βλαβών δεν αναγνωρίζονται
- ↓ Ειδικότητα σε Οστεοπενία/Οστεοπόρωση
- ↓ Αναπαραγωγικότητα αποτελεσμάτων
(Εξοπλισμός-Διαγνωστής)
- Χρονοβόρες για πλήρη έλεγχο – δυσκολίες ασθενών
- Βραδεία & σπάνια ανταπόκριση σε θεραπεία

Expert Review:
Αναγνώριση 23%
επιπλέον Βλαβών

** STATSCAN:
Ολοσωματικό σύστημα
σε <5 λεπτά
Ισοδύναμο CT/MRI ?

IMWG Consensus 2009: Ο ρόλος των Απεικονιστικών Τεχνικών στο Μυέλωμα



ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ◆ ↑ Ταχύτητα (X 3)
- ◆ ↑ Ευαισθησία, ιδίως σε μικρές βλάβες
- ◆ Αναγνώριση Εξω-Οστικών εντοπίσεων
- ◆ ↑ Αναγνώριση άλλων Παθολ. καταστάσεων
- ◆ ↑ Συσχέτιση με πιθανότητα Κατάγματος
- ◆ Επιτρέπει σχεδιασμό Ακτινοθεραπείας ή/και Χειρουργ. Παρεμβάσεων

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ↑ Κόστος
- ↑ Ακτινοβολία (X1,5-3,0)
- ↓ Ειδικότητα αιτίου Οστεοπόρωσης

* Multidetector Row CT:
Ευαισθησία σε <5mm
Ισοδύναμο MRI/PET?

- Ενδειξη σε διαγνωσμένους ασθενείς με άλγος Σ.Σ.
- Ενδειξη σε διαγνωσμένους ασθενείς με εντοπισμένο άλγος & A/A Κ.Φ.

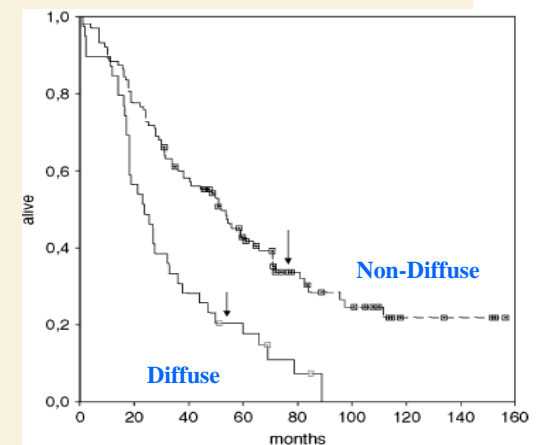
IMWG Consensus 2009: Ο ρόλος των Απεικονιστικών Τεχνικών στο Μυέλωμα

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ◆ ↑ Ευαισθησία στον κεντρικό σκελετό
- ◆ Δ/Δ Οστεοπορωτικών & Κακοήθων Καταγμάτων
- ◆ Απεικόνιση Μυελού των Οστών
- ◆ ↑ Ευαισθησία στην Συμπύεση Ριζών/Νεύρων Σ.Σ.
- ◆ ↑ Ευαισθησία στην Ασηπτη Νέκρωση Μηρ.
- ◆ Επιτρέπει την ανίχνευση Αμυλοειδούς
- ◆ Προγνωστική Σημασία (τύπος & εκταση νόσου)
- ◆ Επιτρέπει εκτίμηση Θερ. Ανταπόκρισης
- ◆ Χωρίς Ακτινοβολία

MRI pattern

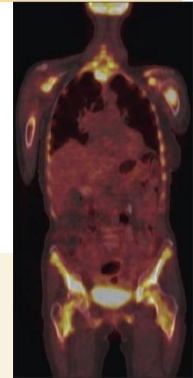


- Ενδειξη επι διαγνωστ. προβλήματος με CT
- Ενδειξη σε ασθενείς με Συμπύεση Ν. Μυελού



IMWG Consensus 2009: Ο ρόλος των Απεικονιστικών Τεχνικών στο Μυέλωμα

ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET)



ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

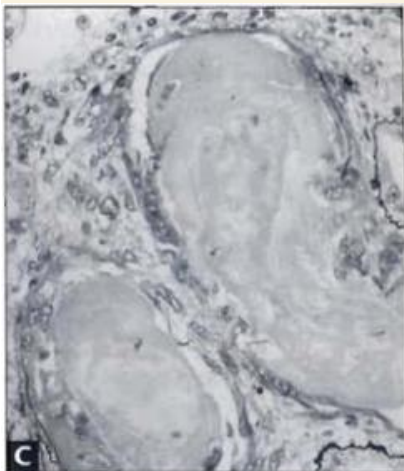
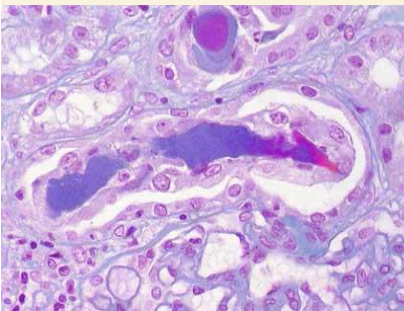
- ◆ Λειτουργική Μελέτη
- ◆ Αναγνώριση Μυελικής Διήθησης
- ◆ Ενεργός Νόσος Vs Ουλώδους ιστού /Νέκρωσης
- ◆ ↑ Ευαισθησία, σε Εξω-Οστικές βλάβες
- ◆ Αναγνώριση σύγχρονων εστιών λοίμωξης
- ◆ ↑ Αναγνώριση άλλων Παθολ. Καταστάσεων
- ◆ Παρακολούθηση μη-εκκριντικών Π.Μ.
- ◆ Επιτρέπει εκτίμηση Θερ. Ανταπόκρισης

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ◆ ↓ Διακριτικότητα εικόνων
- ◆ ↓ Ευαισθησία βλάβων 5-10mm
- ◆ Άλλες Παθολ. καταστάσεις (Ψευδώς +)

* Nat. Oncologic PET Registry:
Επι 1300 ασθ. → 49% αλλαγή
Θεραπ. Χειρισμών.

Αίτια Νεφρικής Ανεπάρκειας στο Μυέλωμα



- Εκκριση Ελαφρών αλύσεων στα Ούρα
 - *Cast Nephropathy (Myeloma Kidney)*
- Εναπόθεση Ανοσοσφαιρινών
 - *Ig Deposition Disease*
 - *Αμυλοειδές*
- Σωληναριακή Δυσλειτουργία
 - *Σύνδρομο Fanconi*
- Τοξικότητα
 - *Υπερασβαιστιαμία* - *Αφυδάτωση*
 - *ΜΣΑΦ, Σκιαγραφικά* - *Λοιμώξεις*

**ΝΕΦΡ. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: 20-25% στην Διάγνωση,
~ 40% σε όλη την διάρκεια του ΠΜ**

Νεφρικός Μεταβολισμός Πρωτεϊνών

Σπείραμα

Pore filtration size limit 40-60 kDa

κFLC - 25 kDa

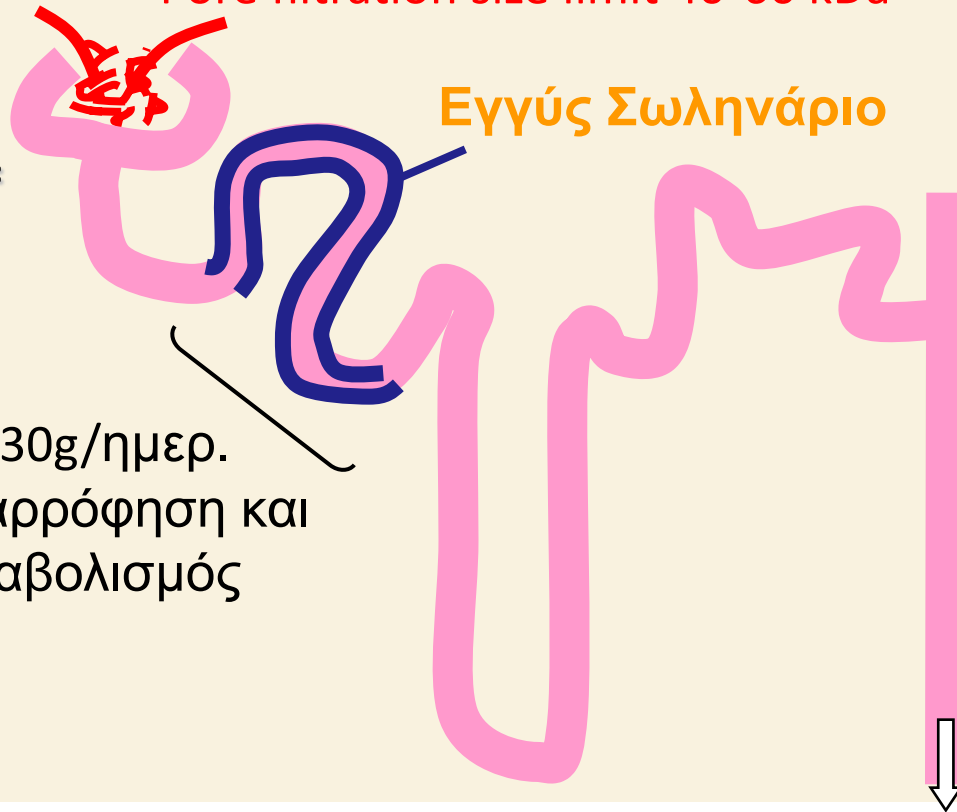
λFLC - 50 kDa

Ρυθμός Παραγωγής =
0.5g/ημερ.

Εγγύς Σωληνάριο

10-30g/ημερ.
Επαναρρόφηση και
μεταβολισμός

ΟΥΡΑ

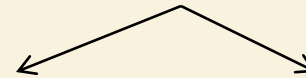


Ο ρόλος της Πλασμαφαίρεσης στην Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια του Π. Μυελώματος (Τυχαιοποιημένη Μελέτη)

Canadian Apheresis Group

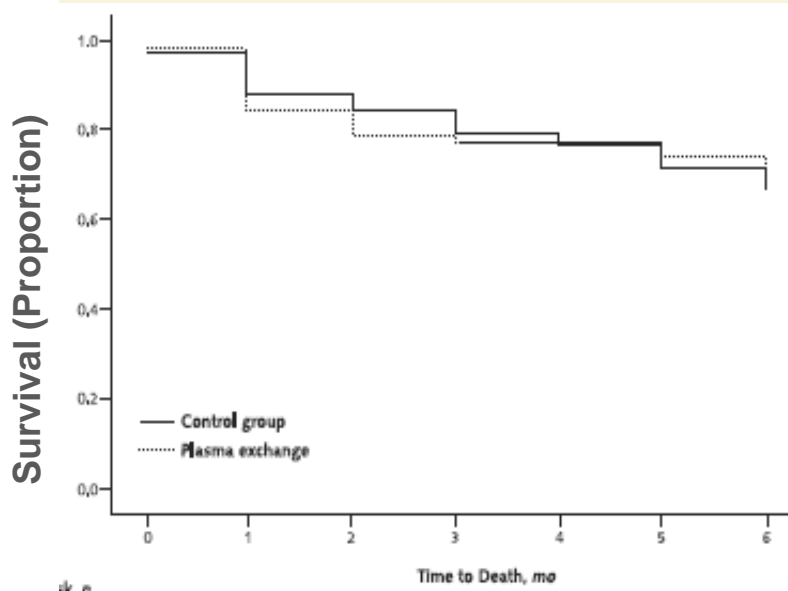
14 Κέντρα Πλασμαφαίρεσης στον Καναδά

104 ασθενείς με ΠΜ + Νεφρ. Ανεπάρκεια



Πλασμαφαίρεση +
(5-7 συνεδρ. σε 10 ημ.)
Συμβατική θεραπεία

Συμβατική θεραπεία

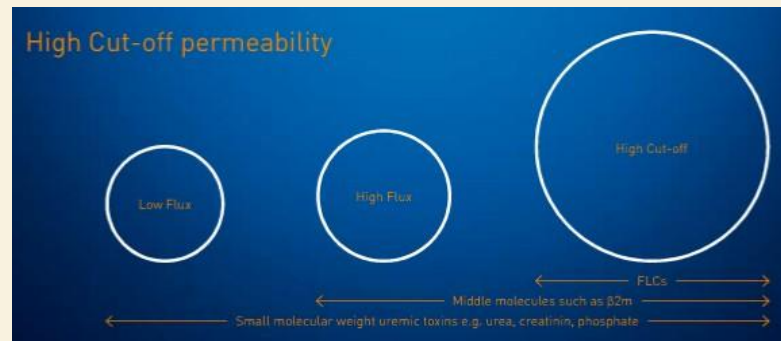
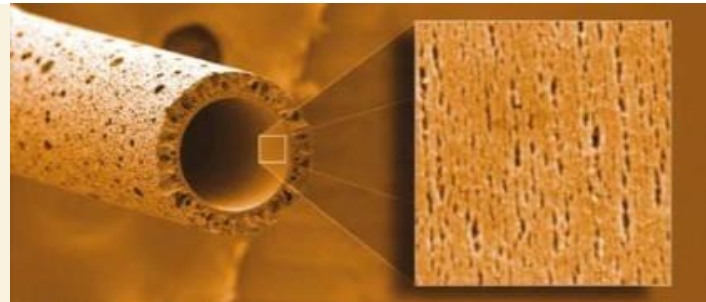


Ο ρόλος της Πλασμαφαίρεσης στην Νεφρική Ανεπάρκεια του Πολλαπλού Μυελώματος

- Μεμονωμένες Βιβλιογραφικές περιπτώσεις όπου η Πλασμαφαίρεση σε συνδιασμό με ΧΜΘ + επιθετική διούρηση οδήγησαν σε γρήγορη υποχώρηση της Νεφρ. Ανεπάρκειας
- Μικρές Μελέτες ασθενών με ΠΜ + Νεφρ.Ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε επιθετική Πλασμαφαίρεση + έγκαιρη θεραπεία έδειξαν βελτίωση
- Ελπίδα οτι η χρήση φίλτρων κάθαρσης υψηλής διαπερατότητας (high-flux) θα μπορούσε να προσφέρει στην καλύτερη αφαίρεση Ελαφρών Αλύσεων



Super High-flux Φίλτρα Αιμοκάθαρσης: Νέα ελπίδα για τους ασθενείς με Μυέλωμα;



Efficient removal of FL- chains by hemodialysis for Myeloma κ -96%, λ 94%