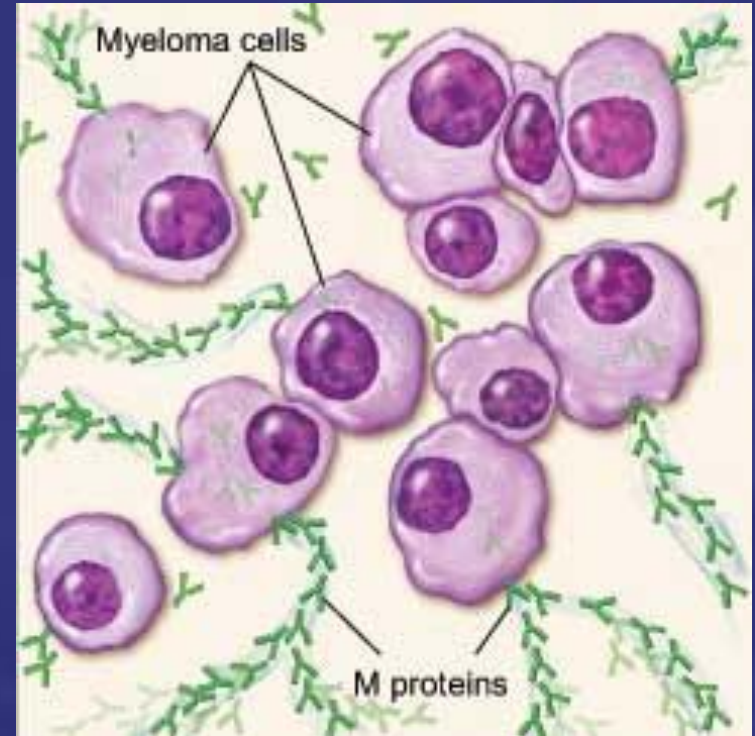


# Мултиплен Миелом

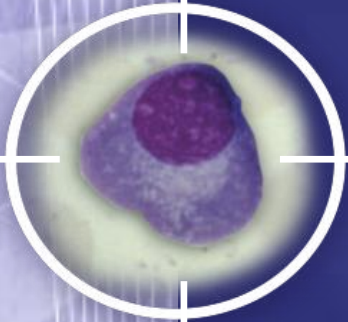


Презентер

НС д-р Светлана Станковиќ

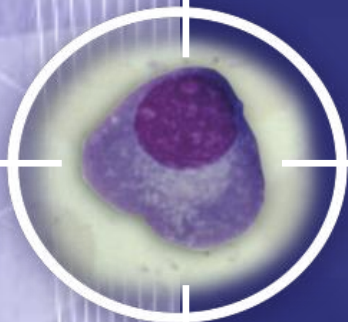
Универзитетска Клиника за Хематологија

# Резиме



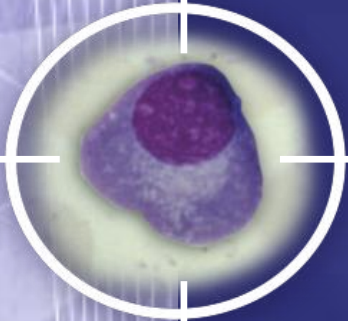
- Дефиниција на Мултипен Миелом
- Епидемиологија
- Етиологија на болеста
- Клиничка слика
- Лабораториски параметри
- Дијагноза
- Staging
- Терапија
- Состојби асоцирани со продукција на моноклонален протеин

# Дефиниција



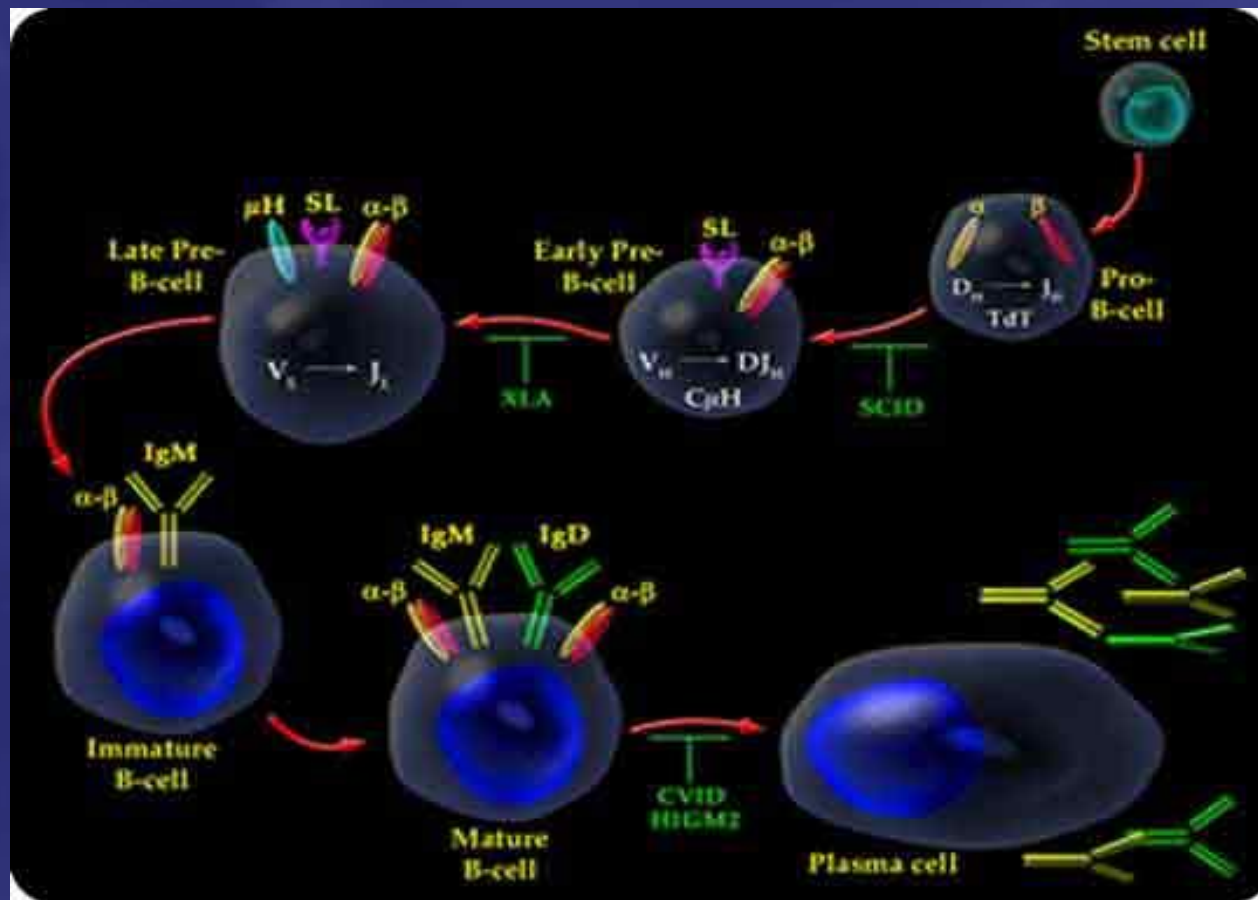
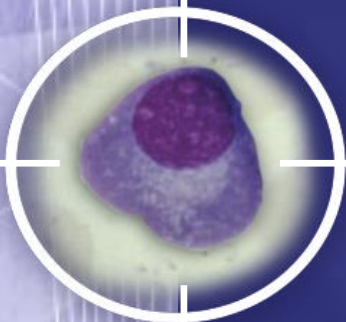
- Хематолошки канцер
- Се карактеризира со неопластична пролиферација на единечен (моноклонал) клон на плазма клетки

# Како функционираат плазма клетките?



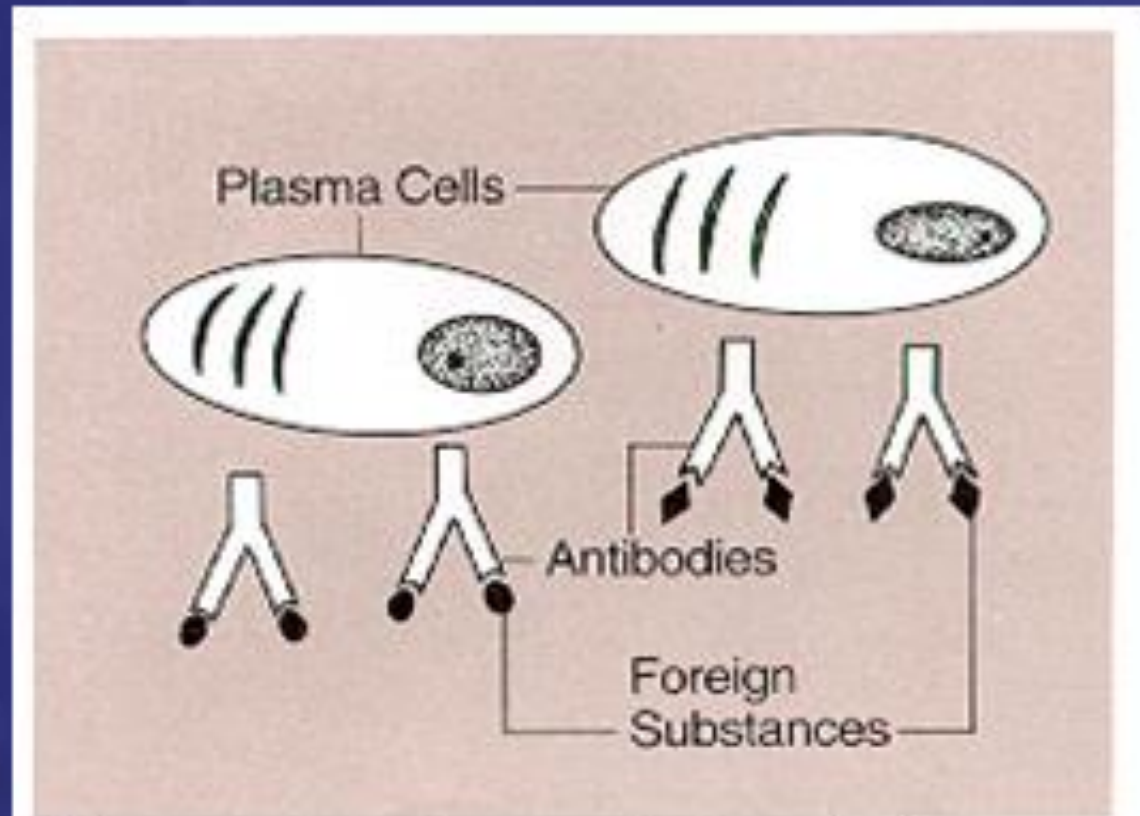
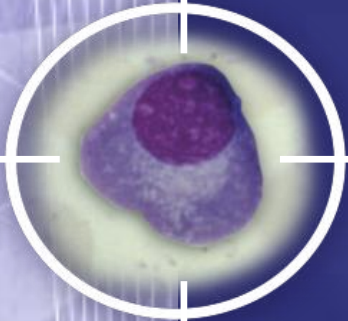
- ✓ Потекнуваат од стем клетките во коскениот мозок
- ✓ Во процесот на клеточната диференцијација од нив најпрвин се создаваат Б-клетките (Б-лимфоцитите)
- ✓ Стимулирани од навлезените антигени, Б-клетките се додиференцираат во плазма клетки
- ✓ Плазма клетките продуцираат антитела

# Б-клеточна матурација



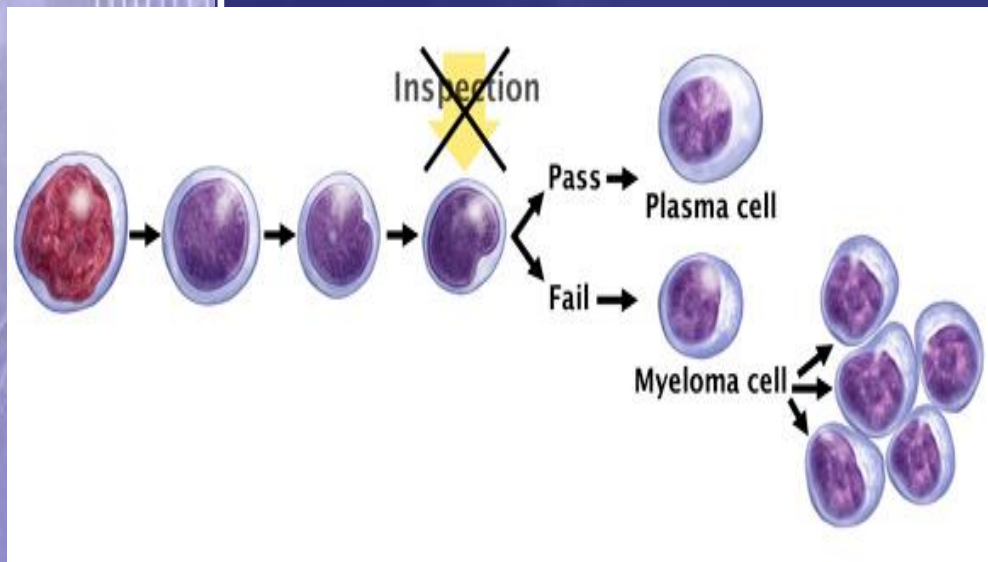
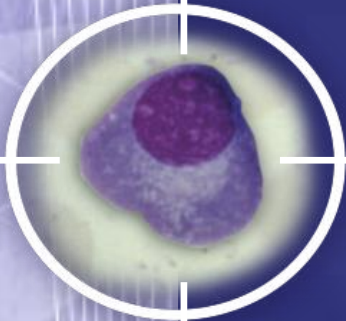


# Нормална плазма клетка (5%)



Plasma cells produce proteins called antibodies. Antibodies attach to foreign substances to fight infection and disease.

# Миеломска клетка (10%)



Plasma Cell

Myeloma Cells

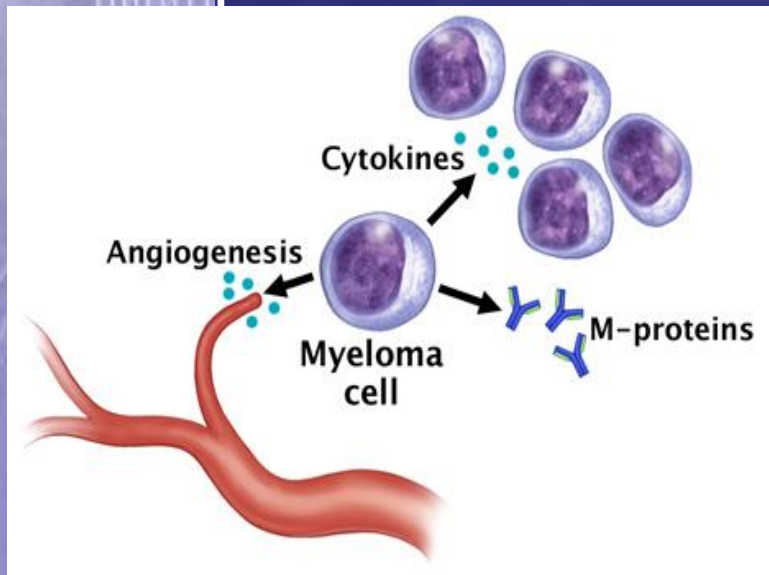
Antibodies

Excess Antibodies

In multiple myeloma, the body makes too many plasma cells (myeloma cells). These cells produce antibodies that the body does not need.

# Стимулатори на миеломскиот раст

- Адхезиони молекули
- Стромални клетки

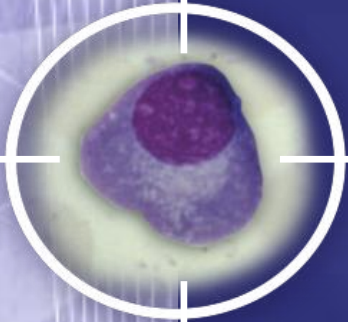


Интеракции:

- ❖ Цитокини (хемиски гласници)
- ❖ Фактори на раст кои стимулираат ангиогенеза
- ❖ Инактивиран имун систем



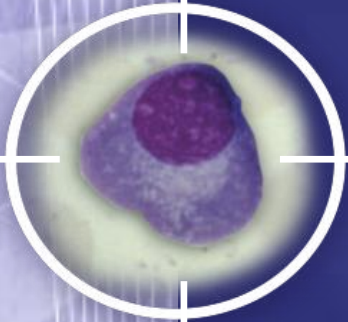
# Епидемиологија



- Втор по честота хематолошки канцер
- Просечна застапеност од 1% во однос на сите малигноми и 2% во однос на смртните случаи како резултат на малигна болест
- Возраст - **НАЈЗНАЧАЕН РИЗИК ФАКТОР !!!** (>50% од новодијагностицираните случаи се постари од 70 год.)

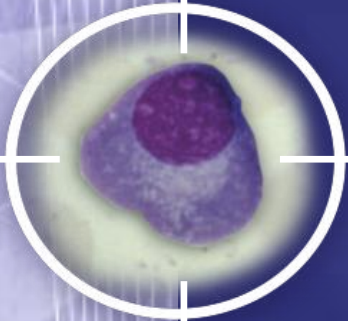


# Етиологија

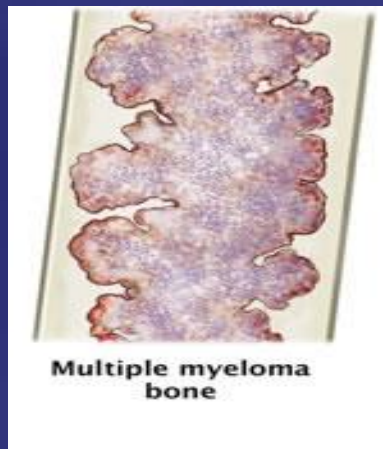


- ✓ Со сигурност останува НЕПОЗНАТА !!!
- ✓ Нарушување во имуниот систем
- ✓ Генетски абнормалности
- ✓ Одредени професии
- ✓ Експозиција на одредени хемикалии
- ✓ Експозиција на радијација
- ✓ Вируси

# Клиничка слика

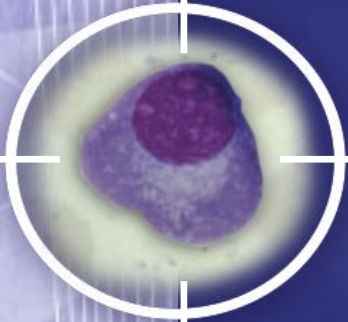


Normal bone



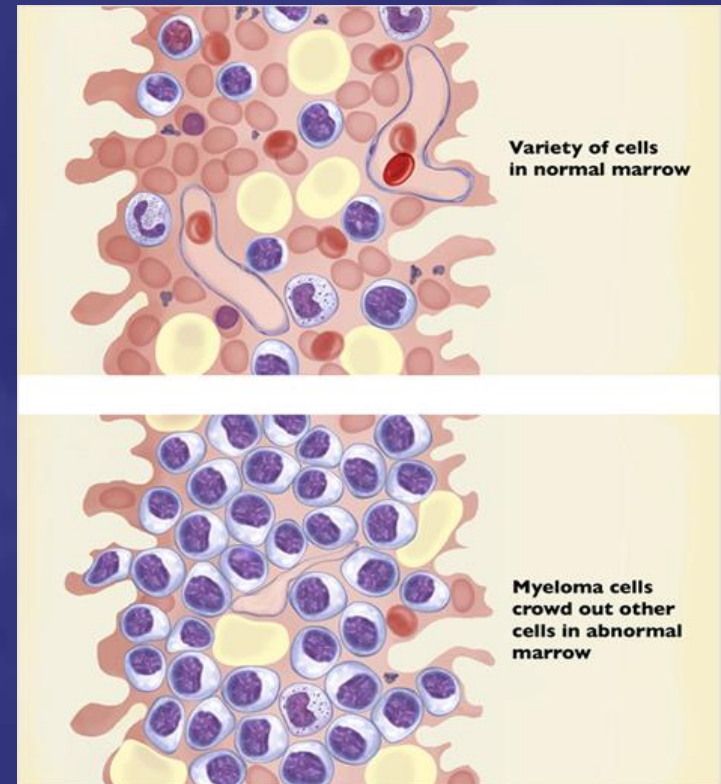
Multiple myeloma  
bone

- 1. Болки во коските**  
(најчесто во предел на грбот и градниот кош)
  - **Патолошки фрактури**  
(поради остеолитичните жаришта предизвикани од миеломските клетки)



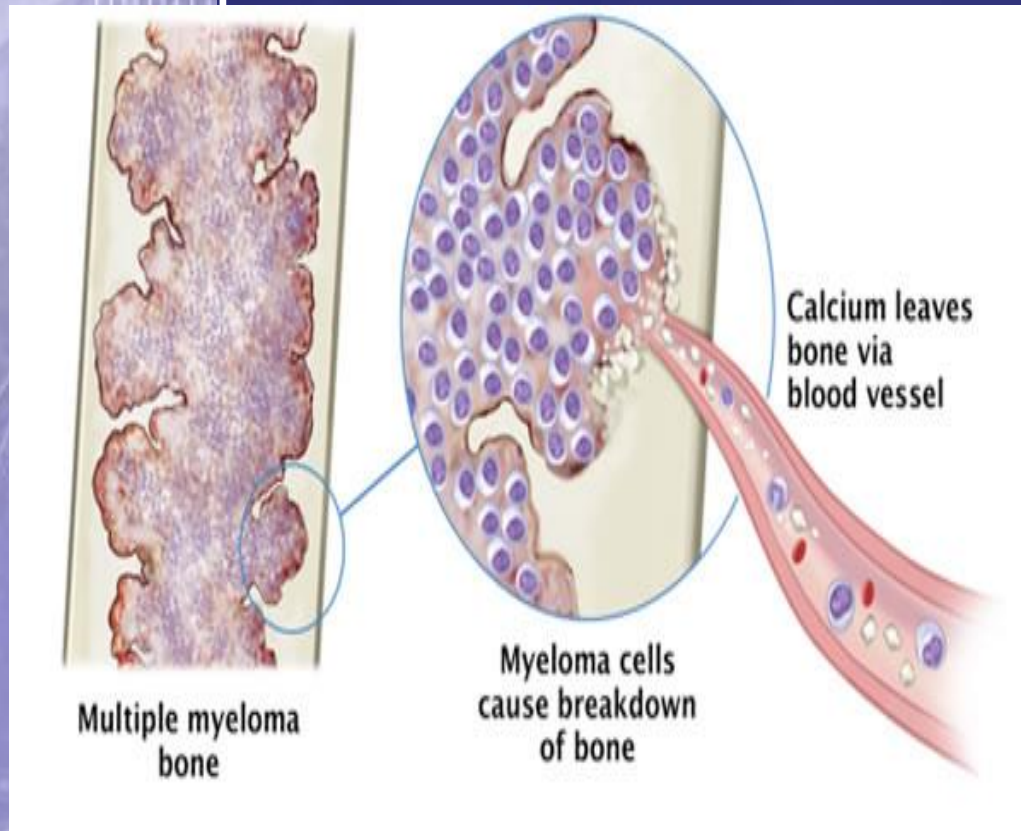
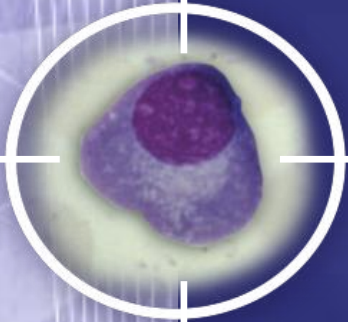
## 2. Симптоми како последица на нарушена хематопоеза

- Анемија
- Инфекции  
(репетирачки -  
најчесто  
пневмонии)
- Хеморагичен  
синдром





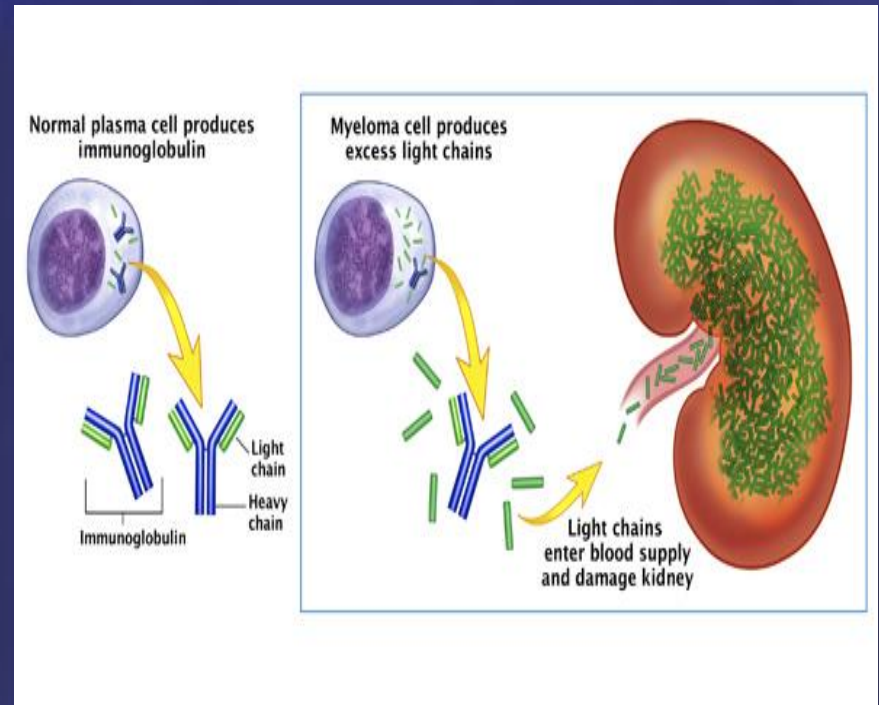
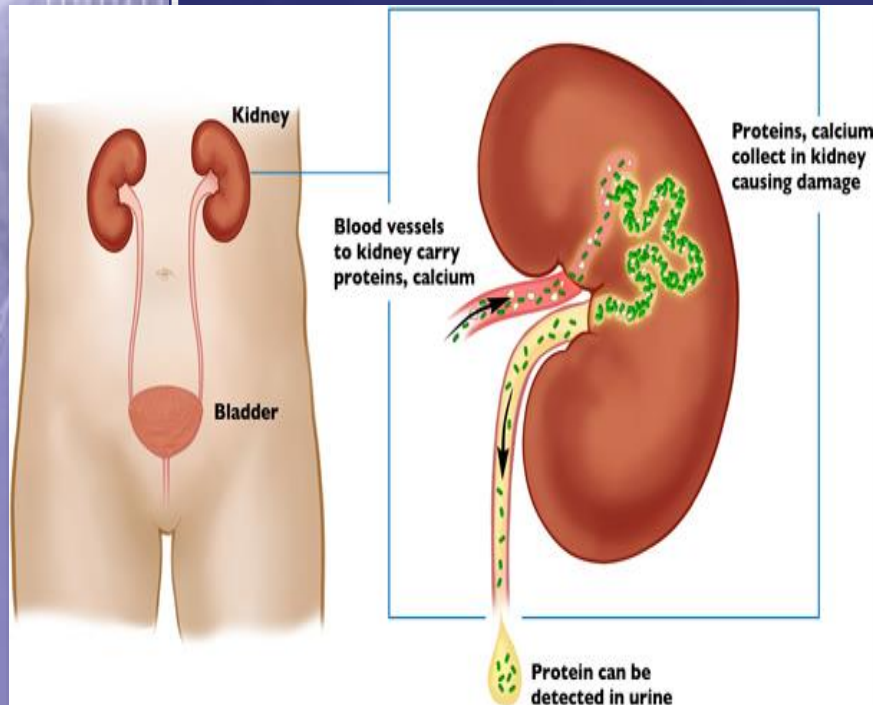
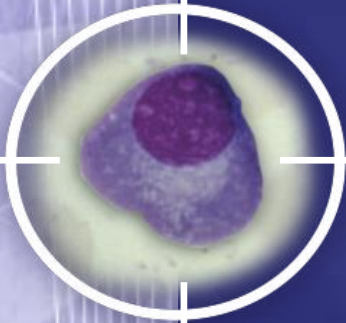
### 3. Симптоми како последица на хиперкалцемија



- Полиурија
- Полидипсија
- Поспаност
- Опстипација
- Гадење
- Намален апетит
- Губиток на телесна тежина
- Ментална конфузија

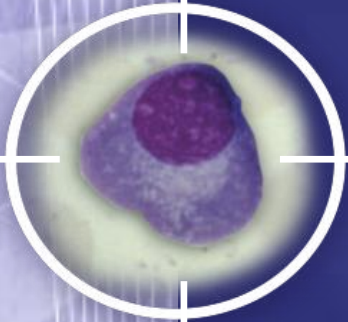


# 4. Бубрежно оштетување



Хиперкалцемија; Хиперпротеинемија; Протеинурија;

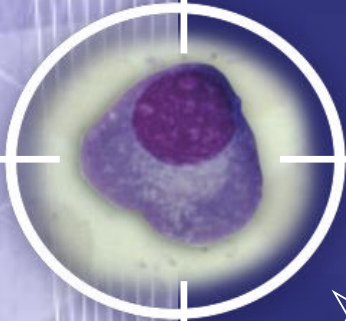
# Дијагноза



## 1) Физикален преглед

- ✓ Бледило на кожата
- ✓ Знаци за хеморагичен синдром
  
- ❖ Многу РЕТКО !!!
  - лимфаденопатија
  - хепатоспленомегалија

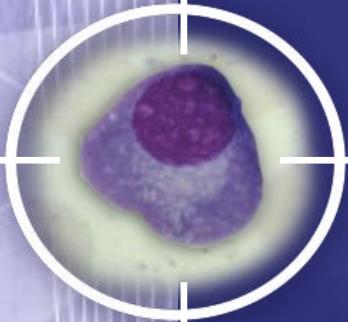
## 2) Лабораториски иследувања



- ESR > 100
- Крвна слика
  - ❖ Анемија
  - ❖ Тромбоцитопенија
- Периферна размаска
  - ❖ “rouleaux” формации



# “rouleaux” формации на Ер





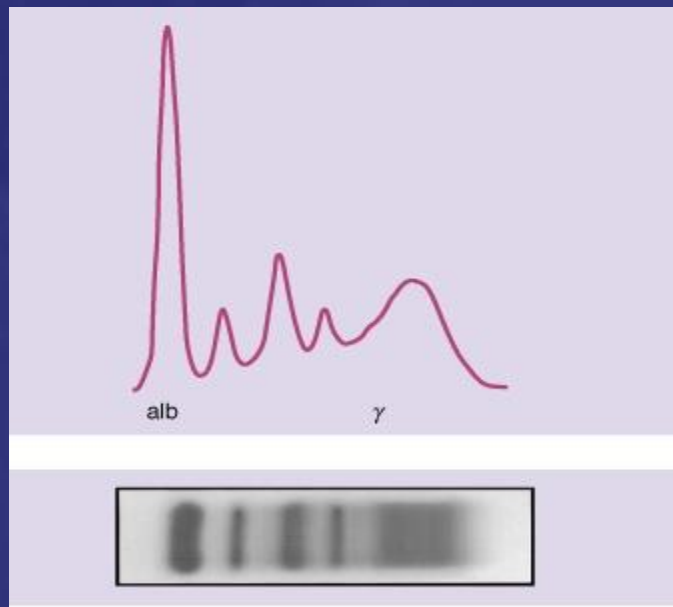
➤ Биохемиски иследувања на  
крвта

- ❖ Уреа, креатинин, уратна киселина
- ❖ Јонограм (калциум)
- ❖ Протеински статус
  - a) Тотални протеини
  - b) Електрофореза на протеини (парапротеин)
  - c) Имуноглобулини
  - d) Лесни ланци

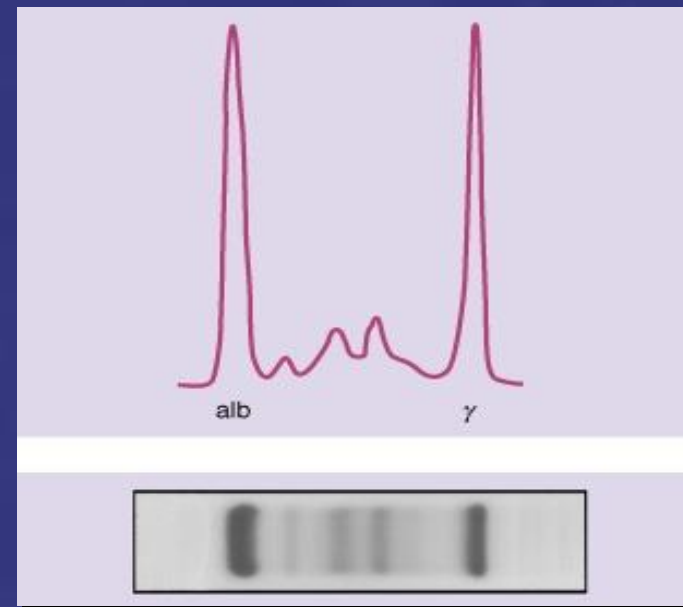


# Електрофореза на серумски протеини

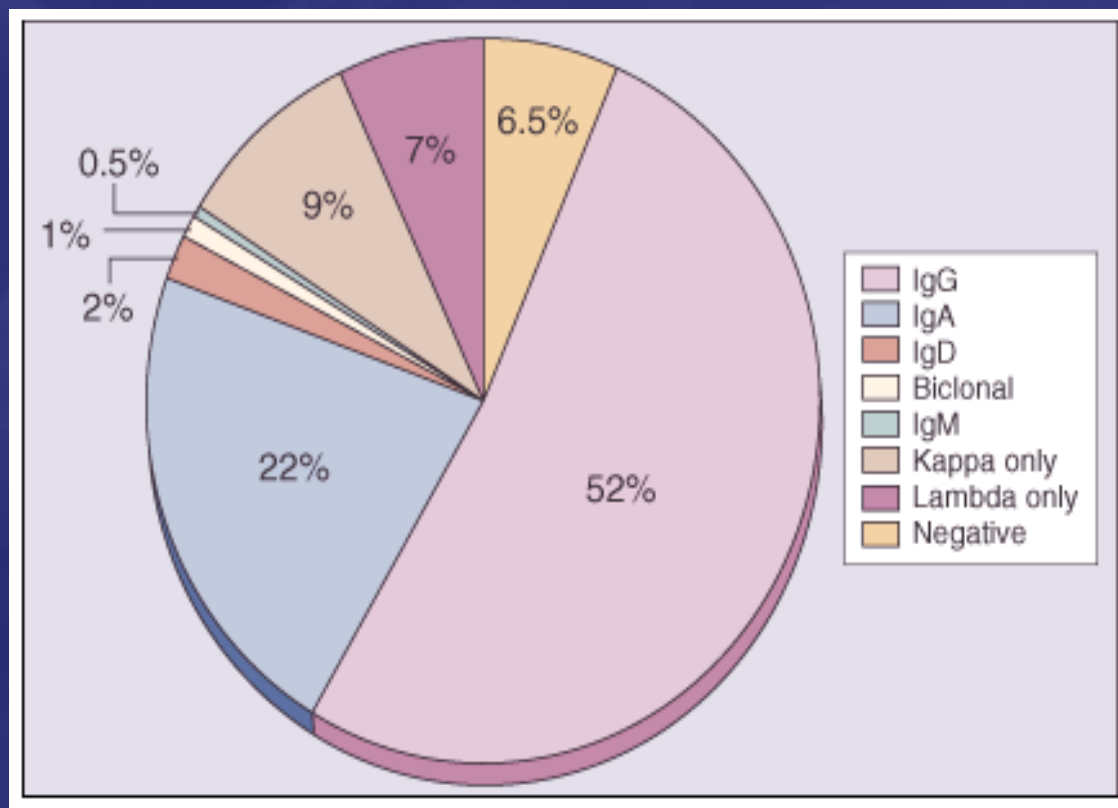
Нормално



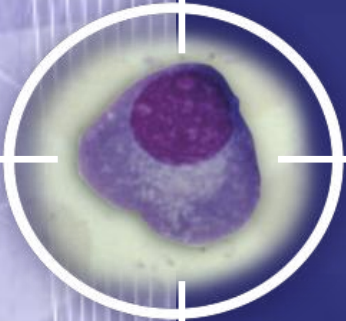
Моноклонален протеин кај миелом



# Дистрибуција на МОНОКЛОНАЛНИОТ ПРОТЕИН



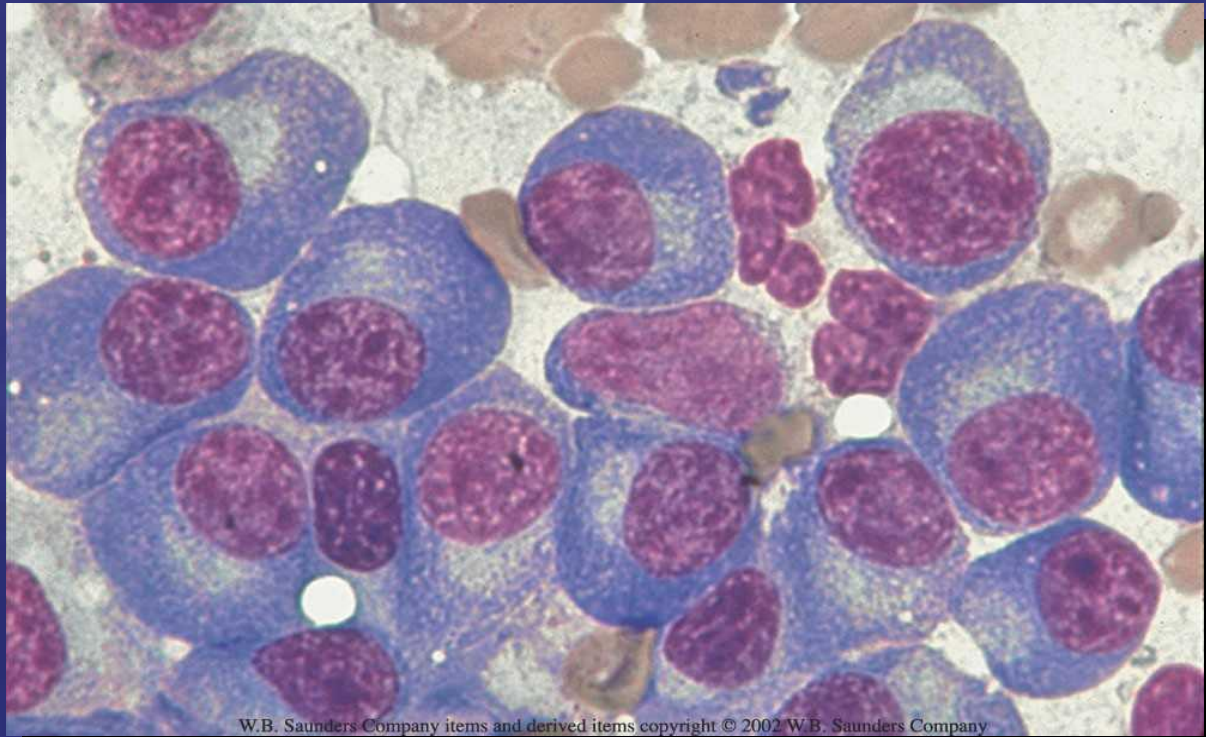
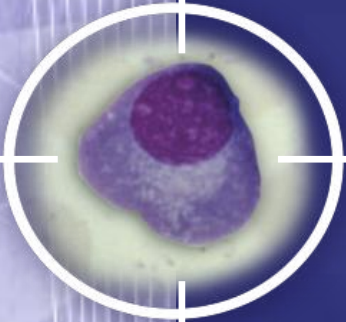
# ➤ Испитувања на урината



❖ Протеинурија

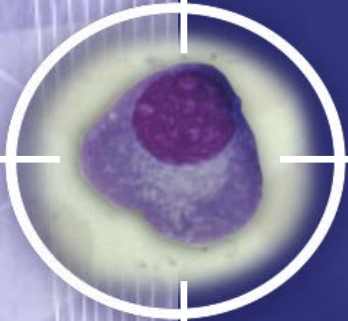
❖ Венте-Јонес протеини

### 3) Испитување на коскена срцевина



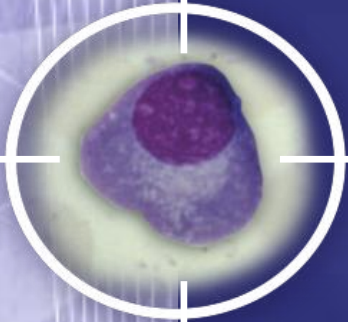
W.B. Saunders Company items and derived items copyright © 2002 W.B. Saunders Company

# 4) Рендгенграфија на КОСКИ

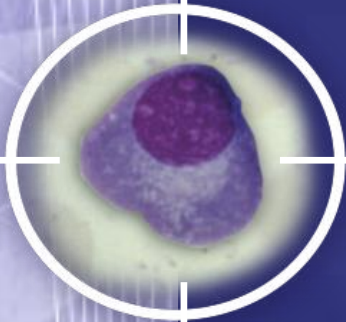


©1999 Elsevier Science/Garland Publishing





# Дијагностички критериуми



## Мајорни критериуми

I. Плазмоцитом на ткивна биопсија

II. Инфилтрација со плазма клетки во коскен мозок (> 30%)

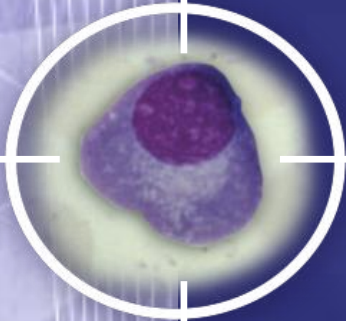
III. Моноклонален M шилец на електрофореза

\* IgG > 3,5 g/dl

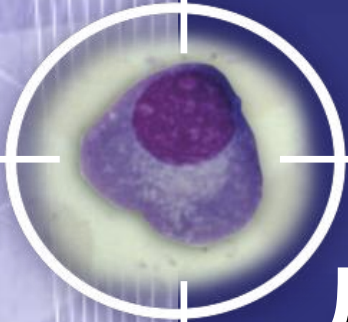
\* IgA > 2g/dl

\* lesni lanci > 1g/dl во 24h урина

## Минорни критериуми



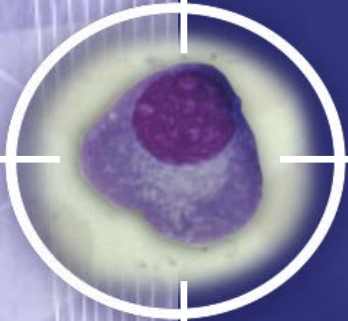
- a. Инфилтрација со плазма клетки во коскен мозок 10-30%
- b. Моноклонален М шилец на електрофореза, но понизок од гореспоменатите
- c. Литички коскени лезии
- d. Намалени вредности на нормалните имуноглобулини
  - \* IgM < 50 mg
  - \* IgA < 100 mg
  - \* IgG < 600 mg/dl



## Дијагноза

- I + b, I + c, I + d
- II + b, II + c, II + d
- III + a, III + c, I II + d
- a + b + c, a + b + d

# Staging



- Во корелација со тежината на болеста и нејзината прогноза
  - I. Мала туморска маса
  - II. Средна туморска маса
  - III. Голема туморска маса

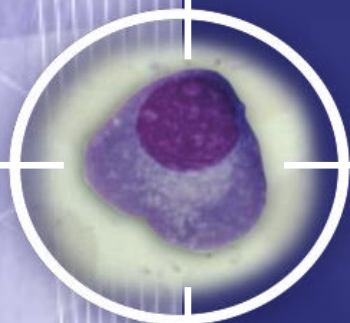
## Клинички staging

- Врз основа на нивото на Хб, серумскиот калциум, имуноглобулините и присуството (или отсуството) на остеолитични коскени лезии
- Субкласификација
  - A - креатинин  $< 177\mu\text{mol/l}$
  - B - креатинин  $> 177\mu\text{mol/l}$

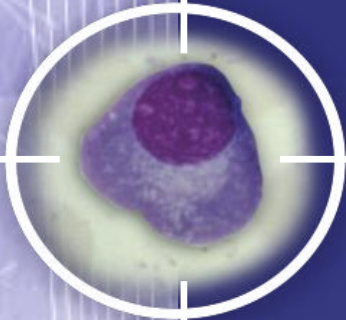


## Durie-Salmon Staging System for Multiple Myeloma

Stage	Description
<b>I</b>	Low cell mass – $<0.6 \times 10^{12}$ cells/m <sup>2</sup> All of the following present: Hgb $>10$ g/dL Serum IgG $<5$ g/dL Serum IgA $<3$ g/dL Normal serum calcium Urine monoclonal protein excretion $<4$ g/day No generalized lytic bone lesions
<b>II</b>	Intermediate cell mass – neither stage I nor stage III
<b>III</b>	High cell mass – $>1.2 \times 10^{12}$ cells/m <sup>2</sup> One or more of the following: Hgb $<8.5$ g/dL Serum IgG $>7$ g/dL Serum IgA $>5$ g/dL Serum calcium $>12$ mg/dL (3 mmol/L) Urine monoclonal protein excretion $>12$ g/day Advanced lytic bone lesions
<b>A</b>	Serum creatinine $<2$ mg/dL (177 $\mu$ mol/L)
<b>B</b>	Serum creatinine $\geq 2$ mg/dL



# ISS Staging систем



I.  $\beta 2$  микроглобулин  $< 3.5$  mg/L  
albumin  $\geq 3.5$  g/dL

II. Не се вклопува ни во I ни во III  
стадиум\*

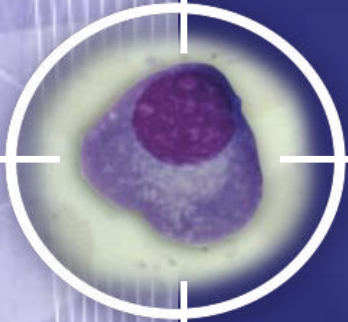
III.  $\beta 2$  микроглобулин  $> 5.5$  mg/L

\*Постојат 2 можности за II стадиум:

- $\beta 2$  микроглобулин  $< 3.5$  mg/L,  
албумин  $< 3.5$  g/dL

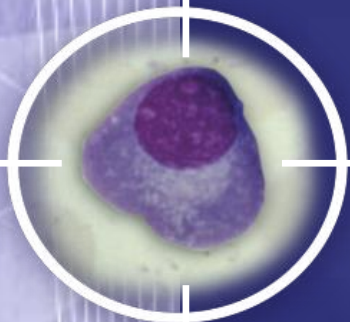
ИЛИ

- $\beta 2$  микроглобулин  $3.5 - 5.5$  mg/L  
независно од серумскиот албумин



# ТЕРАПИЈА

# Иницијален пристап кон лекувањето



Пациент непогоден за лекување со трансплантација



Можност за лекување со Мелфалан протоколите

Пациент кандидат за третман со трансплантација

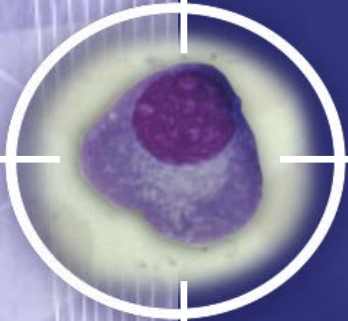


Индукциона терапија со неалкилирачки агенс



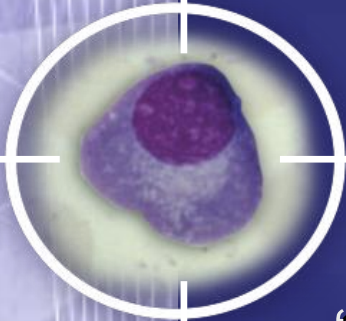
Харвестрација на матични клетки

# Кандидат непогоден за трансплантација



- **Melphalan + Prednisone (MP)**
- **Melphalan + Prednisone + Thalidomide (MPT)**
- **Dexamethasone (Dex)**
- **Thalidomide + Dexamethasone (Thal/Dex)**
- **Lenalidomide + Dexamethasone (Rev/Dex)**
- **Bortezomib +/- Dexamethasone (Vel/Dex)**

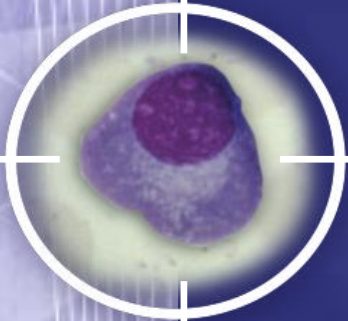




# Melphalan + Prednisone

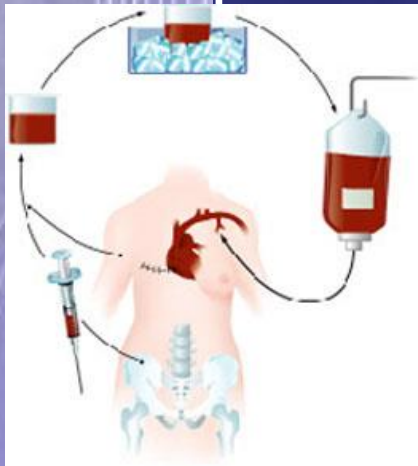
- “Златен стандард” пред ерата на новите антинеопластични лекови
- Погоден за постари (анфит) пациенти
- Стапка на одговор: ~ 40%
- Времетраење на одговор: 18 месеци
- Вкупно просечно преживување: 24-36 месеци

# Кандидат погоден за трансплантација

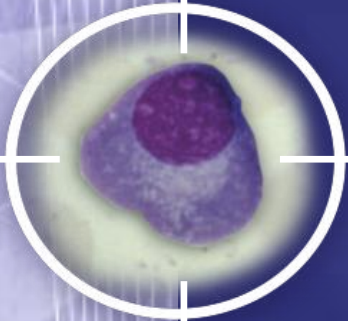


- Пациенти < 65 - 70 години

- високо-дозна терапија со автологна трансплантација на стем клетки
- алогена трансплантација со стем клетки (конвенционална и “мини”)

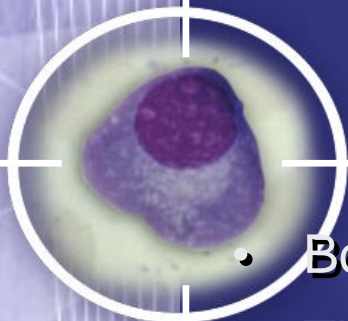


# Високо-дозна терапија со автологна трансплантација на стем клетки



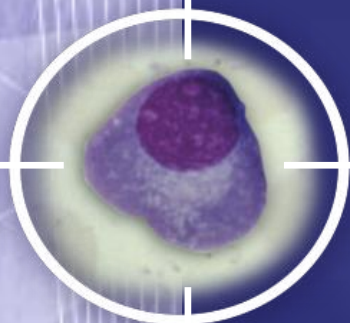
- **Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>** е стандарден протокол за кондиционирање за авто-СКТ кај мултипли миелом
- Терапија на одржување → **Lenalidomide (Revlimide)** во наредните 2 години

# “Salvage” протоколи кај рефрактерни и релапсни миеломи



- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD)
- Thalidomide-Dexamethasone
- Lenalidomide-Dexamethasone
- Bortezomib +/- Dexamethasone
- Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)
- Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE)+/- bortezomib (VTD-PACE)
- Моноклонални антитела (anti-CD38)

# Супортивна терапија

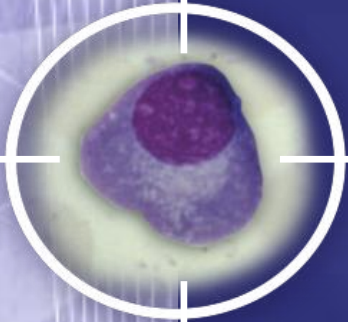


## Бисфосфонати

- Ги намалуваат оштетувањата на коските за 50%, сепак постои прогресија на болеста
- Ренална токсичност
- Остеонекроза на вилицата
- Нејасна анти-туморска активност

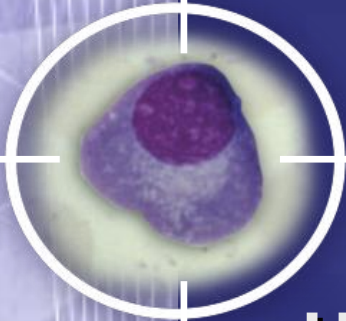


# Супортивна терапија



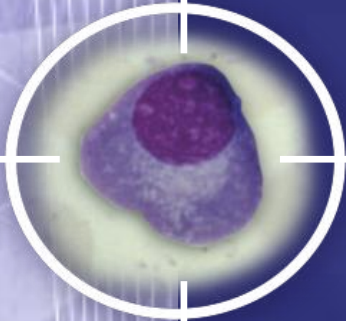
- Рекомбинантен еритропоетин
- Плазмафереза
- Зрачна терапија

# **Заболувања асоцирани со продукција на моноклонален протеин**



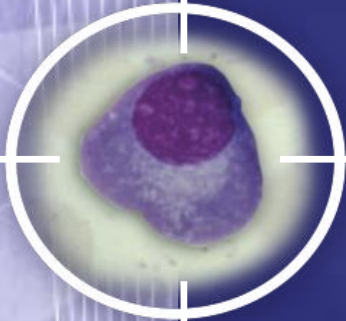
- **Неопластична клеточна пролиферација**
  - **Мултипен миелом**
  - **Солитарен плазмоцитом**
  - **Waldenstrom макроглобулинемија**
  - **Болест на тешки ланци**
  - **Примарна амилоидоза**
- **Недетерминирана важност**
  - **Бенигна моноклонална гамапатија**

## **Други состојби асоцирани со продукција на М протеин**



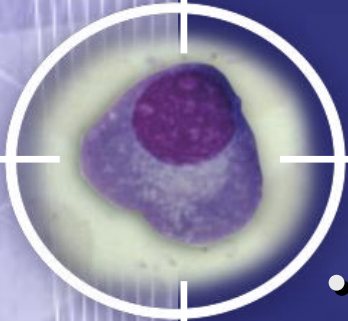
- **Привремено присуство на М протеин**
  - Вирусна инфекција
  - Состојба по замена на валвула
- **Малигна болест**
  - Цревен канцер, рак на дојка
- **Имунолошко засегање**
  - СИДА, постара возраст
- **Хронично воспаление**

# Бенигна моноклонална гамапатија



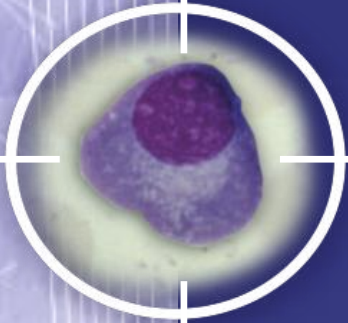
- Присуство на М протеин, стабилен
- Нивоа на М протеин:
  - ✓ IgG < 3,5g
  - ✓ IgA < 2g
  - ✓ LC < 1g/day
- Нормални Ig - во граници на нормала
- Плазмоцитоза на коскен мозок < 5%
- Крвна слика - нормална
- ❖ БЕЗ остеолитични коскени лезии !!!
- ❖ БЕЗ знаци за присуство на болест !!!

# Карактеристики на бенигната моноклонална гамапатија



- **M протеин**
  - 3% од пациентите > 70 години
  - 15% од пациентите > 90 години
  - 10% од пациентите со бенигна гамопатија развиваат мултиплен миелом за период од 1-10 години





Благодарам за вниманието

**ПРАШАЊА**

?????