



Σκελετικές εκδηλώσεις πολλαπλού μυελώματος



ΝΙΚΟΛΑΟΣ Κ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΑΣ

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Με την ευγενική υποστήριξη της Genesis Pharma

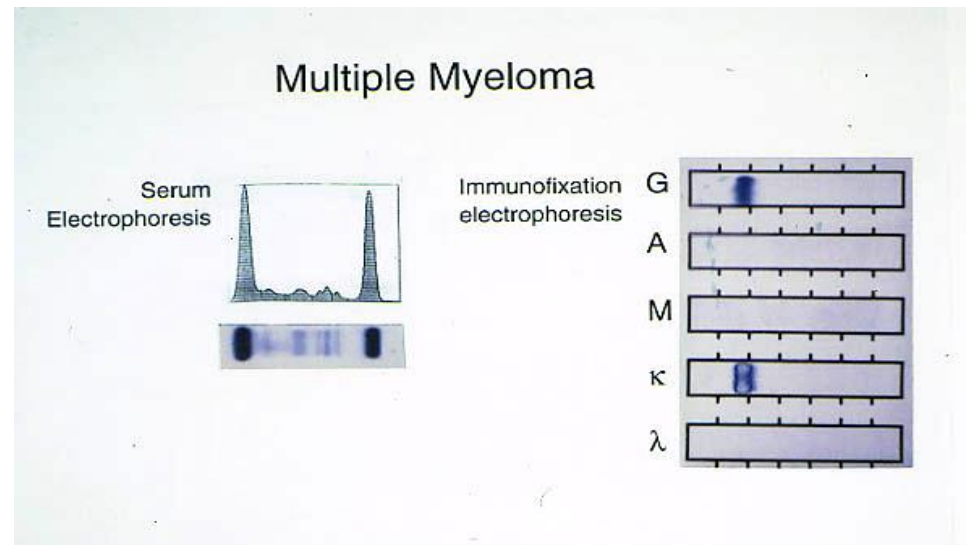
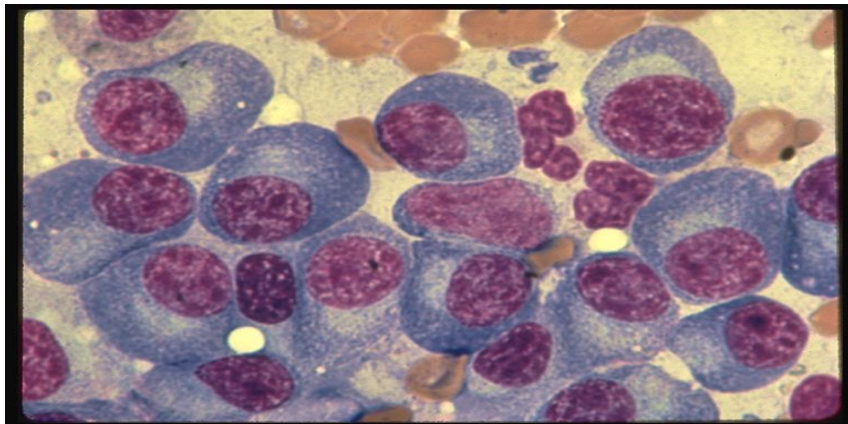
Disclosures

- HONORARIA, ADVISORY BOARD
 - AMGEN
 - CELGENE
 - GENESIS
 - NOVARTIS
 - ROCHE
 - TAKEDA
 - JANSSEN

No conflict of interest

Πολλαπλό μυέλωμα

- Πλασματοκυτταρική δυσκρασία
 - Κλωνικό πολλαπλασιασμό πλασματοκυττάρων
 - Παραγωγή παραπρωτεΐνης



Διαγνωστικά κριτήρια MGUS και Πολλαπλού Μυελώματος

Patient Criteria	MGUS ^{1,2}	Smoldering Myeloma ¹	Active Myeloma
M protein	<3 g/dL spike and	≥3 g/dL spike and/or	In serum and/or urine ²
Monoclonal plasma cells in bone marrow, %	<10	≥10	≥10 ²
End-organ damage	None	None	≥1 CRAB feature ³

C: Calcium elevation (>11.5 mg/L or ULN)

R: Renal dysfunction (serum creatinine >2 mg/dL)

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

B: Bone disease (lytic lesions or osteoporosis)

Recurrent bacterial infections(>2/y), amyloidosis, symptomatic hyperviscosity

1. International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-757.

2. Kyle RA, et al. N Engl J Med. 2002;346:564-569. 3. Durie BG, et al. Hematol J. 2003;4:379-398.

New Diagnostic criteria of Multiple Myeloma

International Myeloma Working Group (Lancet Oncol 2014; 15: e538–48)

	Monoclonal Gammopathy of uncertain significance (MGUS)	Smouldering Multiple Myeloma (SMM)	Multiple Myeloma
Monoclonal component	< 30 g/L serum	≥30 g/L serum	Present (serum/urine)
	AND	AND/OR	AND
Bone Marrow Plasma Cells (%)	< 10%	10%-60% ^{b,c,d}	> 10% ^{c,d}
	AND	AND	AND
End Organ Damage ^a	Absent	Absent	Present ^b

a) Myeloma Related Organ or Tissue Impairment (end organ damage) related to Plasma cell proliferative process: anemia with 2 g/dL below the normal level or <10 g/dL, or serum calcium level >10 mg/dL (0.25 mmol/L) above normal or >110 mg/dL (2.75 mmol/L), or lytic bone lesions or osteoporosis with compressive fractures, or renal insufficiency (creatinine >2 mg/dL or 173 mmol/L), [CRAB: Calcium increase, Renal impairment, Anemia and Bone lesion] or symptomatic hyperviscosity, amyloidosis or recurrent bacterial infections (>2 episodes in 12 m).

b) treatment requirement: >60% of BMPC or a FLC involved to uninvolved ratio of at least 100 (the involved free light chain must be ≥100 mg/L); >1 focal lesions on MRI studies

c) BMPC estimation for diagnosis is based on either conventional bone marrow aspirate or biopsy examination, not FCM; If a discrepancy exists between BMPC estimation in the biopsy sample and aspirate, the higher of the two values should be used.

d) Clonality should be established by showing κ/λ-light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence

Νέα Κριτήρια Συμπτωματικού ΠΜ

Definition of Multiple Myeloma

- Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy proven bony or extramedullary plasmacytoma* and

ANY ONE OR MORE OF THE FOLLOWING MYELOMA DEFINING EVENTS

Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically

- Hypercalcemia: Serum calcium > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) above upper limit of normal or > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL)
 - Renal insufficiency: Creatinine Clearance < 40 ml/minute** or Serum creatinine > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL)
 - Anemia: Normochromic, normocytic with a hemoglobin value of > 2 g/dL below the lower limit of normal or a hemoglobin value < 10 g/dL
 - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT, or
 - Any one or more of the following biomarkers of malignancy
- Clonal bone marrow plasma cell percentage* $\geq 60\%$
 - Involved/uninvolved serum free light chain ratio ‡ ≥ 100
 - > 1 focal lesions on magnetic resonance imaging studies †

Πολλαπλό μυέλωμα- επιδημιολογικά δεδομένα

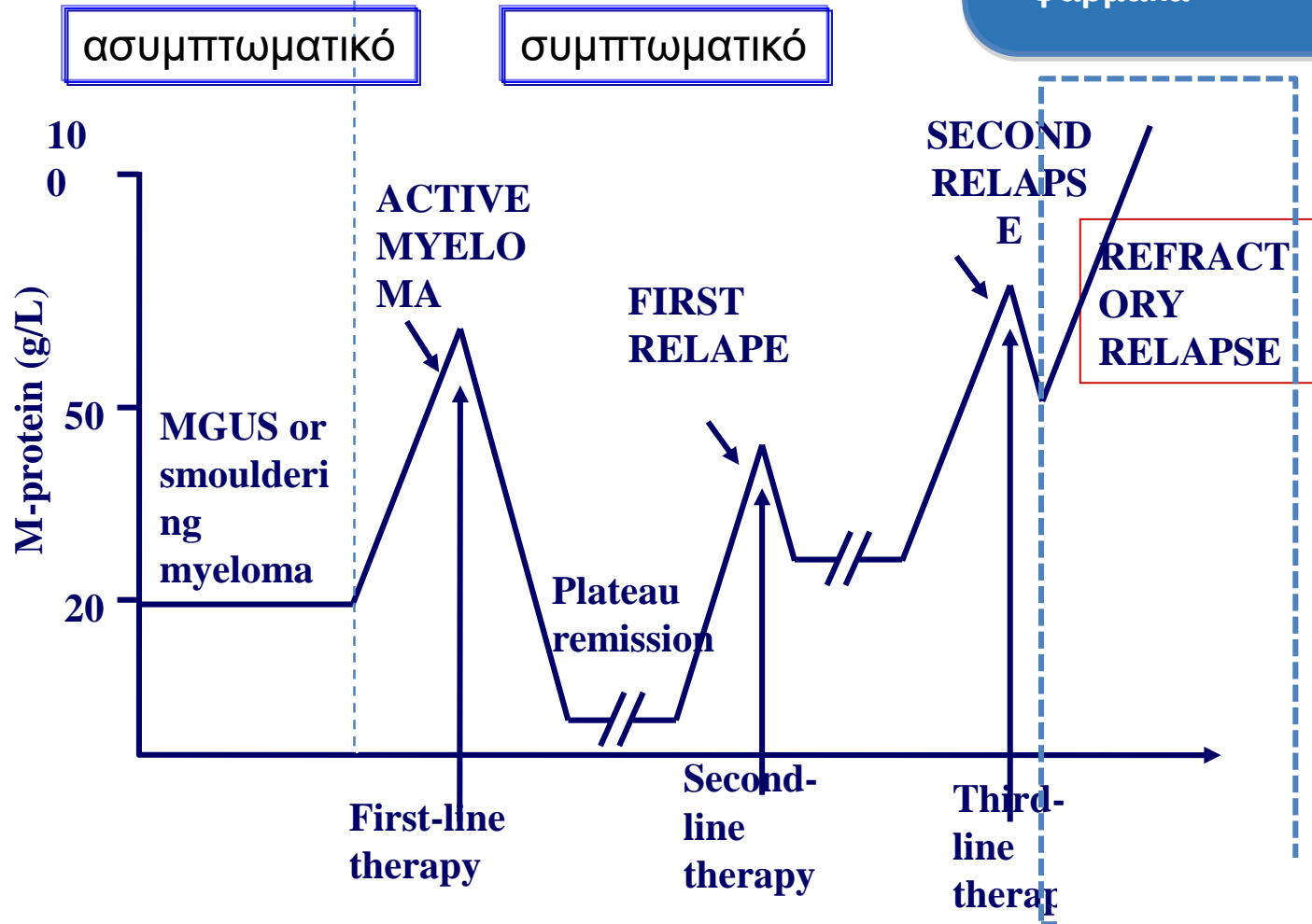
- 0.8% όλων των κακοηθειών
 - (0.9% των θανάτων από κακοήθεια)
- 2^η σε συχνότητα (10-15%) αιματολογική κακοήθεια
 - 4-6 νέες περιπτώσεις/100000/y
- Διάμεση ηλικία 67-70 έτη
 - 2/3 των ασθενών >65 έτη
 - 10% κάτω των 50 ετών
 - 2% κάτω των 40 ετών

Πολλαπλό μυέλωμα- επιδημιολογικά δεδομένα

- Σχεδόν πάντα προηγείται φάση καλοήθους γαμμοπάθειας (MGUS)
- Αιτιολογία άγνωστη
- Άνδρες : γυναίκες = 1.5
- Συχνότερο στους Αφρο-αμερικανούς
- Στην Ελλάδα
 - 5ετής επιπολασμός (prevalence) 1240 ασθενείς,
 - Επίπτωση (incidence) 500 νέοι ασθενείς ετησίως
 - (Globocan Database Country Fast Stats 2008)

ΠΜ: η πορεία της νόσου

- Γενετική αστάθεια
- Επιπρόσθετοι μηχανισμοί αντίστασης
- Μειωμένη ανοχή στα φάρμακα



Increasing genetic and epigenetic abnormalities

Normal pre-germinal B cells



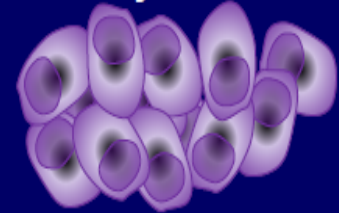
Precursor disease



Multiple myeloma



Extramedullary myeloma



Sensitive disease

- 5-year PFS: 67%
- 5-year OS: 73%



Resistant disease

- Median PFS: 5 months
- Median OS: 9 months



1st Tx 100; - 2nd Tx 60; - 3rd Tx 35; - 4th Tx 20; - 5th Tx 10

Προβλήματα

- Οστικά προβλήματα
 - άλγη
 - Παθολογικά κατάγματα
 - Σύνδρομο συμπίεσης ΝΜ
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Αναιμία
- Υπερασβεσταιμία
- Σύνδρομο υπεργλοιότητας
- Λοιμώξεις
- Αιμορραγική διάθεση
- Κακή ποιότητα ζωής
- Μείωση επιβίωσης

Εργαστηριακά ευρήματα

26/04/2014

- Μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό η/και στα ούρα (IgG 60%, IgA 30%, ελαφρές αλυσίδες 15%, IgD, μη εκκριτικό σπάνια)
- Μείωση των φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών (ανοσοπάρεση)
- Bence-Jones ούρων (2/3 περιπτώσεων)
- Αυξηση πλασματοκυττάρων μυελού (>20%, συχνά παθολογικής μορφολογίας)
- Οστικές βλάβες (οστεολυτικές βλάβες, οστεοπόρωση, παθολογικά κατάγματα)
- Αύξηση ΤΚΕ
- Αναιμία (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική)-rouleaux ερυθρών
- Υπερασβεστιαμία (45%)
- Νεφρική ανεπάρκεια (20%) (εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης στα νεφρικά σωληνάρια, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαμία, αμυλοείδωση, πυελονεφρίτιδα)
- Χαμηλή αλβουμίνη
- Υψηλή β2 μικροσφαιρίνη

ΠΜ & Σκελετικές επιπλοκές

- ~ 80-90% των ασθενών με ΠΜ εμφανίζουν οστικές βλάβες
- Πλασμοκυττώματα, διάχυτη οστεοπενία/οστοπωρωση, Λυτικές εστίες
 - Vertebrae: 65%
 - Ribs: 45%
 - Skull: 40%
 - Shoulders: 40%
 - Pelvis: 30%
 - Long bones: 25%

Κλινικά

Οστικά άλγη	70-80%
Κατάγματα	50-60%
Υπερασβεσταιμία	15%
Συμπίεση ΝΜ	2-3%
Περιορισμός κινητικότητας	
Κακή ποιότητα ζωής	

Ο αριθμός των οστικών βλαβών σχετίζεται με την πρόγνωση

Οστική νόσος ΠΜ

- Νοσηρότητα
- Σωματική ανικανότητα
- Αυξημένο κόστος θεραπείας
 - Αντιμυελωματική θεραπεία
 - Διφωσφονικά
 - Παισιίπονα
 - Ακτινοθεραπεία
 - Χειρουργικές ορθοπεδικές επεμβάσεις

Normal bone remodeling

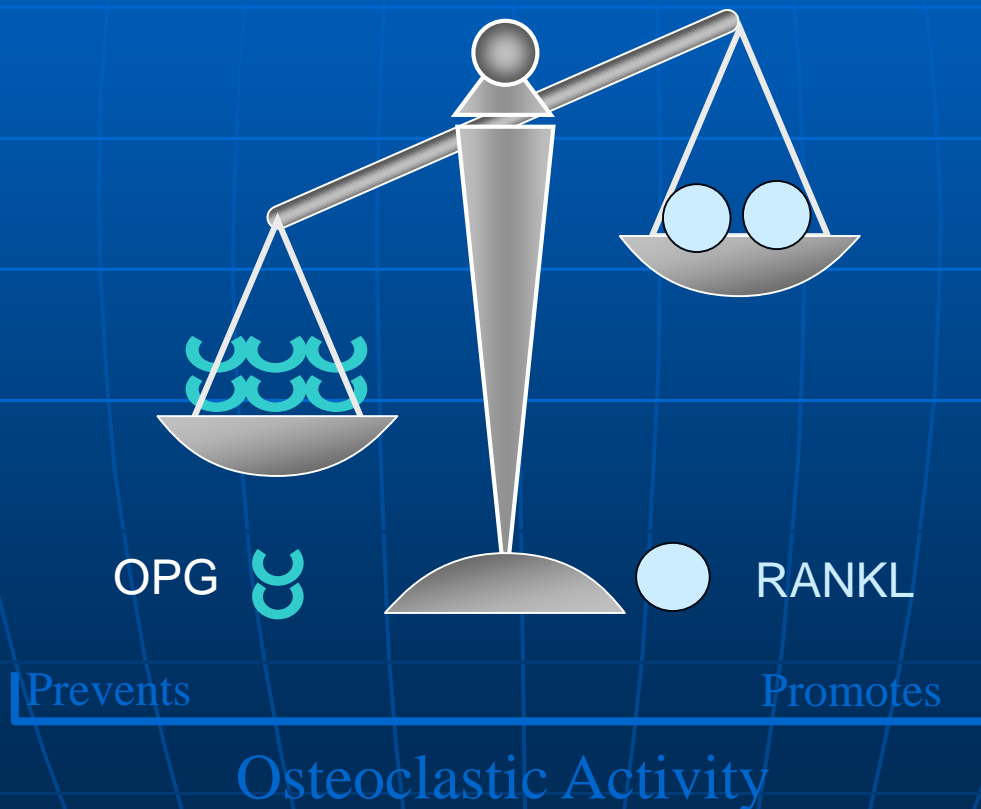
Osteoclasts

- Bone resorption
 - Proteins
 - Cathepsins (K)

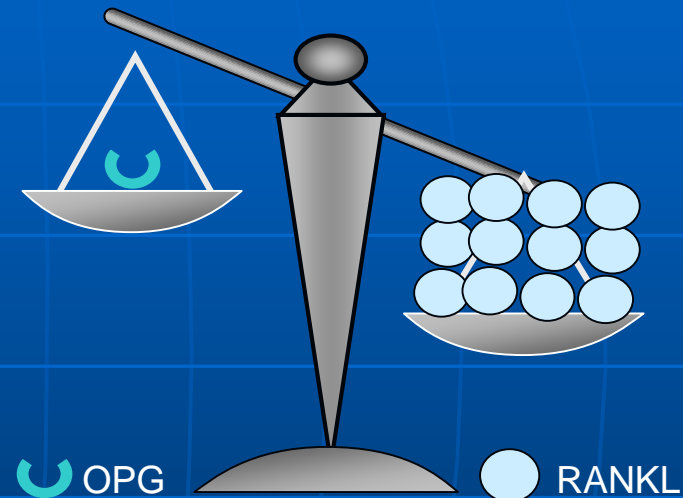
Osteoblasts

- Bone formation
 - Collagen synthesis, osteocalcin production, mineralization
 - osteocytes
 - Alkaline phosphatase

Normal RANKL/OPG



The RANK/RANKL/OPG Pathway in Osteolytic Bone Disease

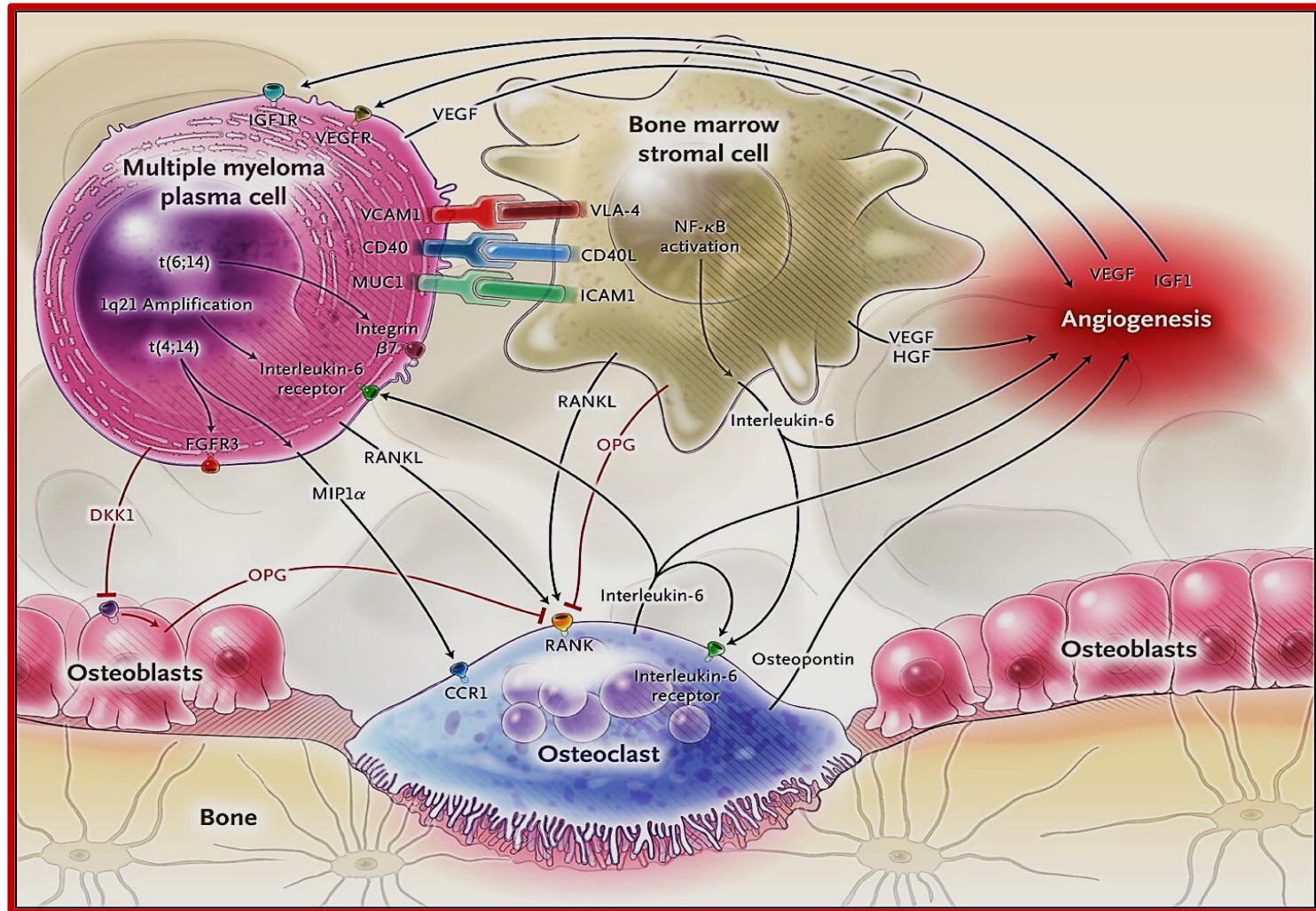


Prevents

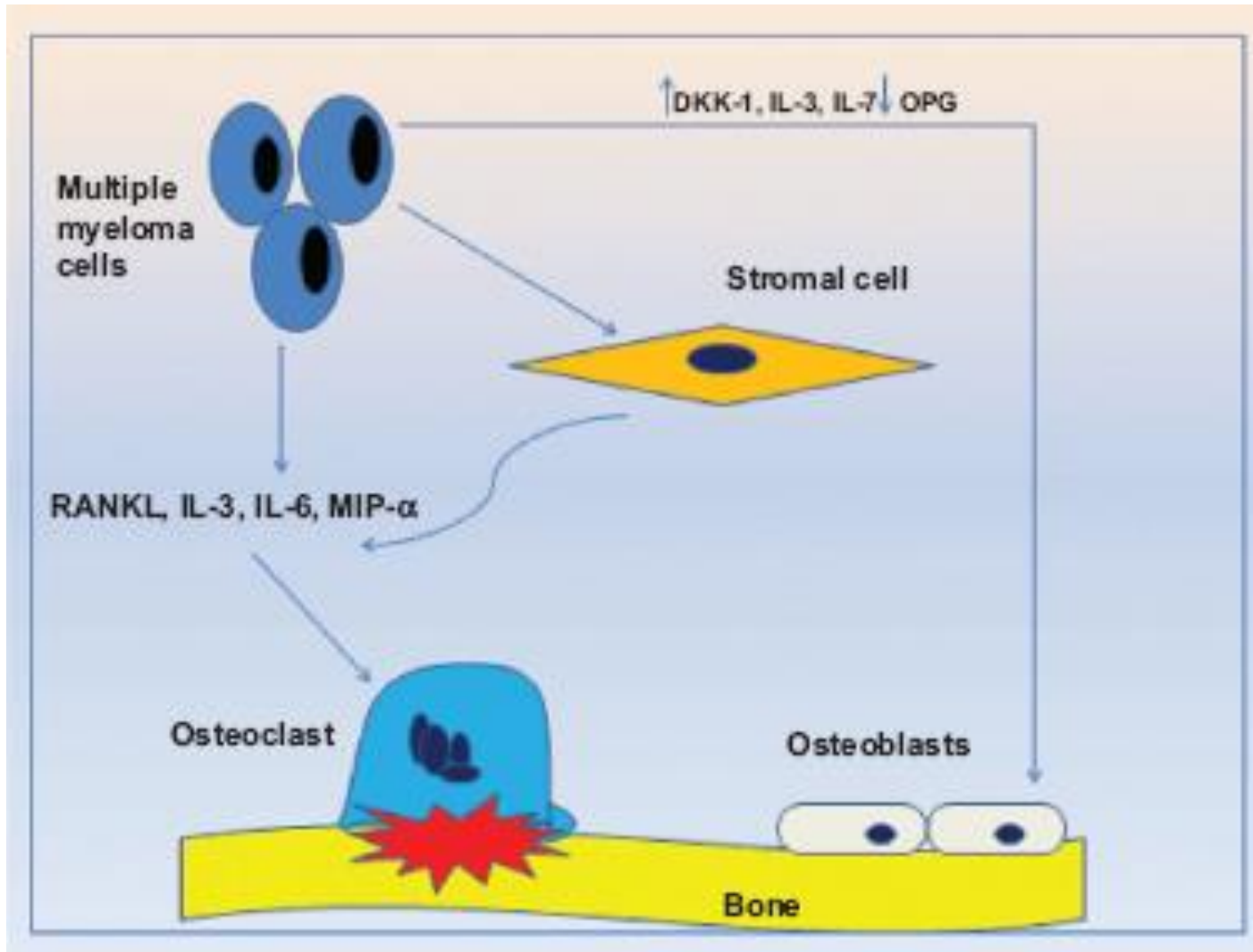
Promotes

Increased osteoclastic
activity and
decreased OPG

Αλληλεπιδράσεις του μυελωματικού κυττάρου με το μικροπεριβάλλον του



Παθοφυσιολογία οστικής νόσου στο ΠΜ



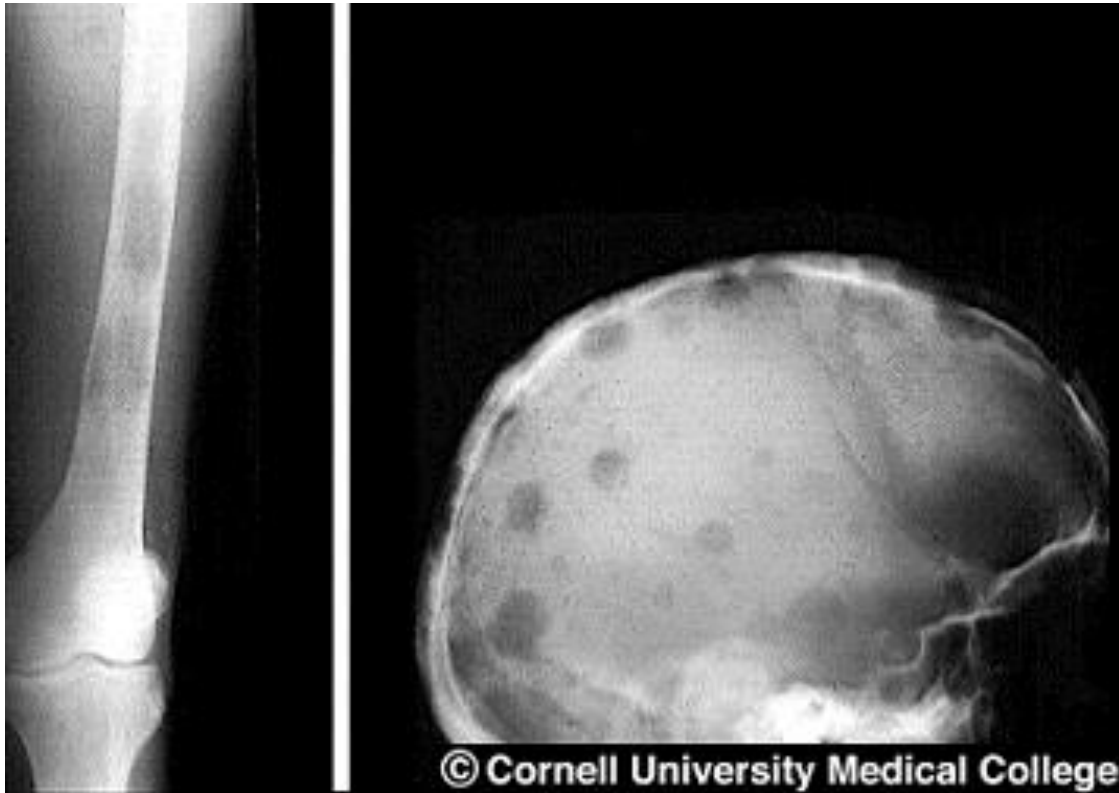
Tissue hypoxia in bone marrow niches

Ανάδειξη οστικών βλαβών

Απλές ακτινογραφίες

- Κρανίου
- Μακρών οστών άνω και κάτω άκρων
- Σπονδυλικής στήλης
- Λεκάνης-ισχίων

Lytic Bone Lesions in Myeloma



- Important for diagnosis
- Treatment of impending fracture

MM – Clinical presentation

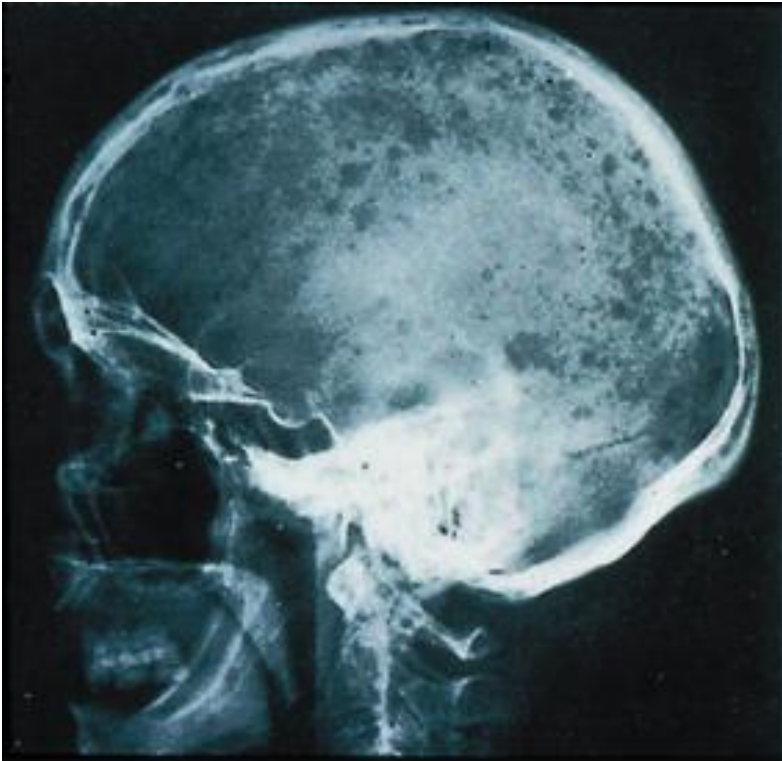


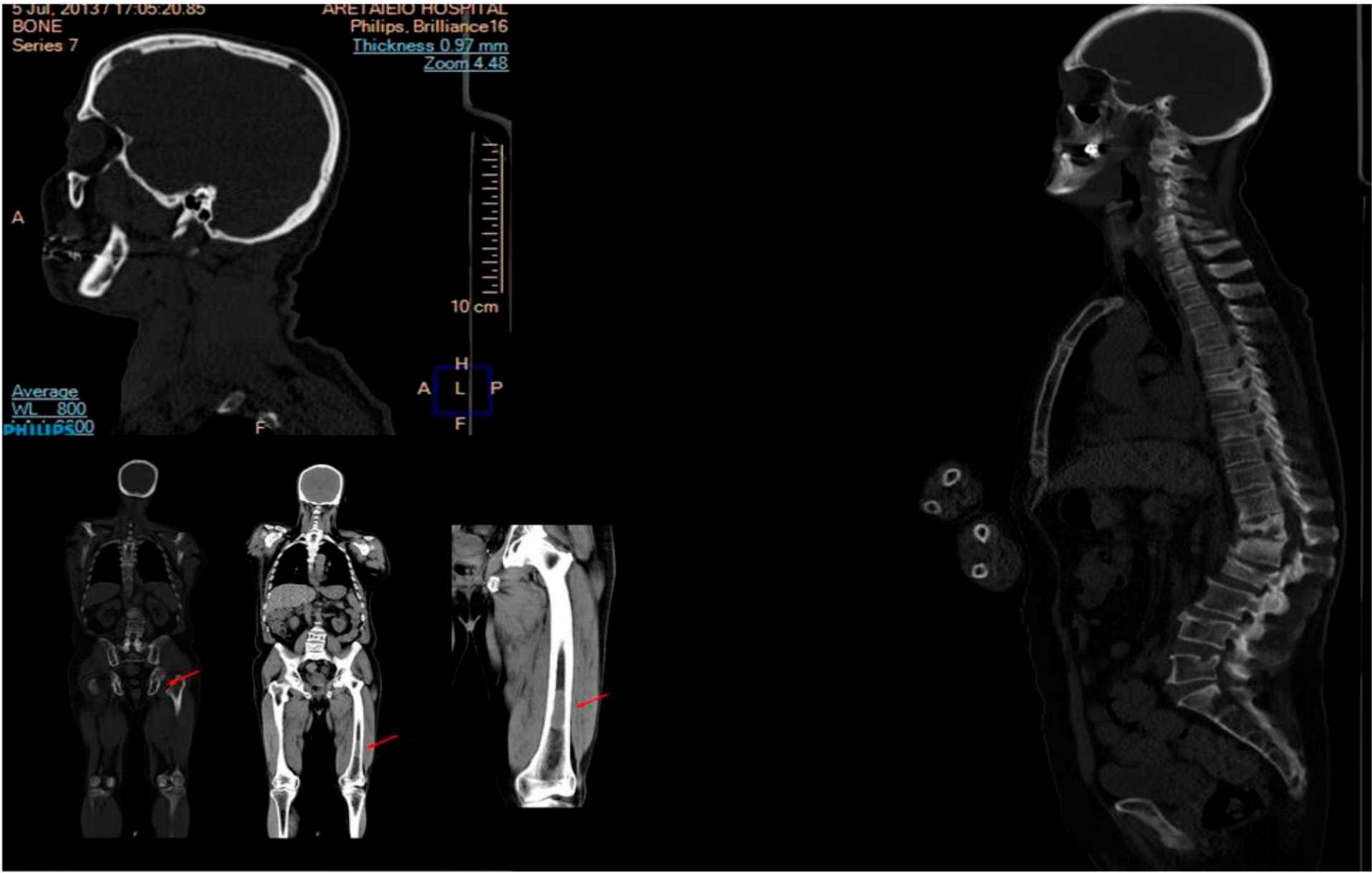
Figure 1





Spinal radiograph showing generalized osteopenia and multiple compression fractures.

Low dose whole body computed tomography (LD WBCT)



Μελέτες σύγκρισης WBXR και WBLDCT

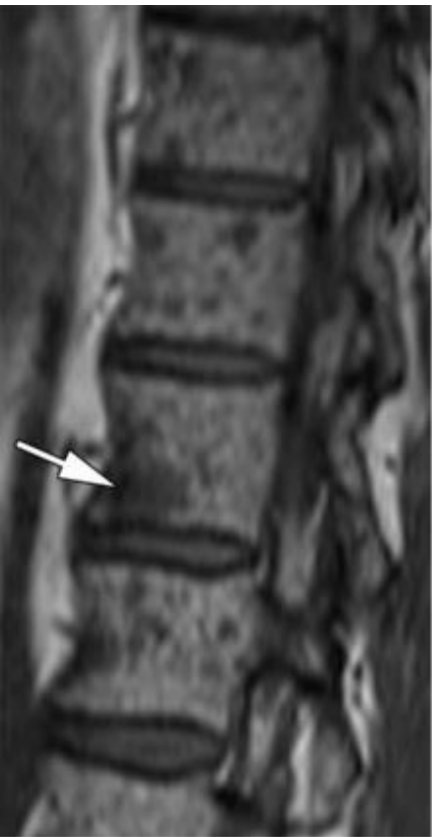
Study	Study Design	No. of Patients	Reference Test	Key Findings
Gleeson et al ⁹	P	39	WBXR, WB-MRI, bone marrow biopsy	WBLDCT > WBXR, superior detection rate, comparable with WB-MRI
Kröpil et al ⁸	P	29	WBXR	WBLDCT > WBXR, ratio of detection of lytic lesion WBLDCT/WBXR = 2.06 (4.60 for the spine; 7 for the skull; 2.54 for the pelvis and 2.07 for the thoracic cage)
Princewill et al ¹⁰	R	51	WBXR	WBLDCT > WBXR; ratio of detection of lytic lesion WBLDCT/WBXR = 3.9 (74 for the thoracic cage; 6.67 for the pelvis and the fat bones; 4.92 for the spine; 2.31 for the long bone and 1.09 for the skull); 61% of the patients upstaged with WBLDCT
Wolf et al ¹¹	P	52	WBXR	WBLDCT > WBXR, particularly in the axial skeleton. 63% patients upstaged with WBLDCT, 23% patients negative at WBXR and positive at WBLDCT

Abbreviations: P, prospective; WBXR; whole-body x-ray (conventional "skeletal survey"); WB-MRI, whole-body MRI; WBLDCT, whole-body low-dose CT; R, retrospective.

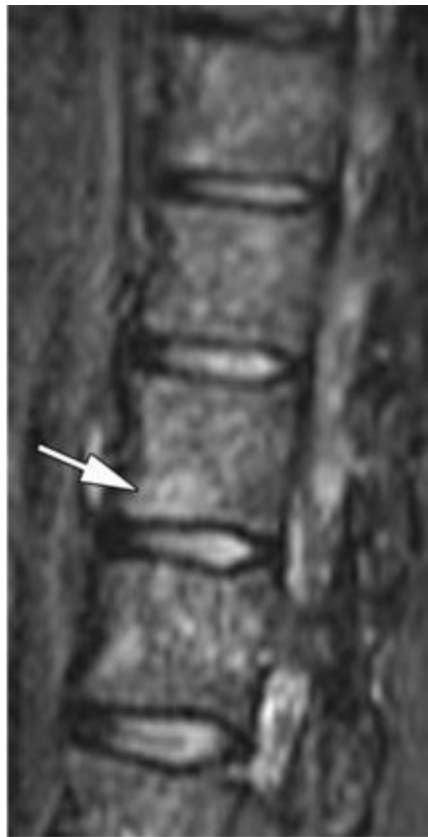
MRI

- Οστικές και εξωοστικές βλάβες (πλασμοκυττώματα)
- Συμβολή στο σύνδρομο συμπίεσης νωτιαίου μυελού
- Προσβολή του μυελού των οστών

MRI



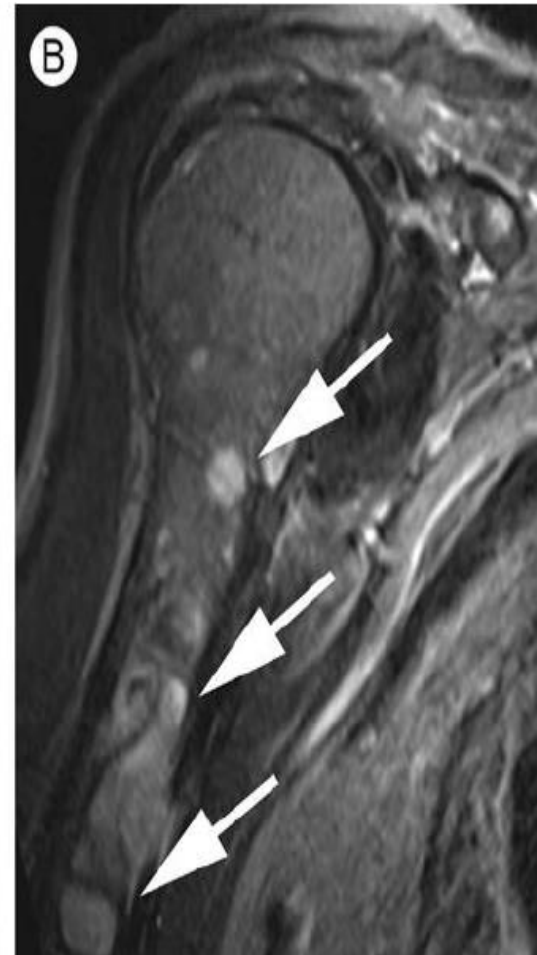
a.



b.

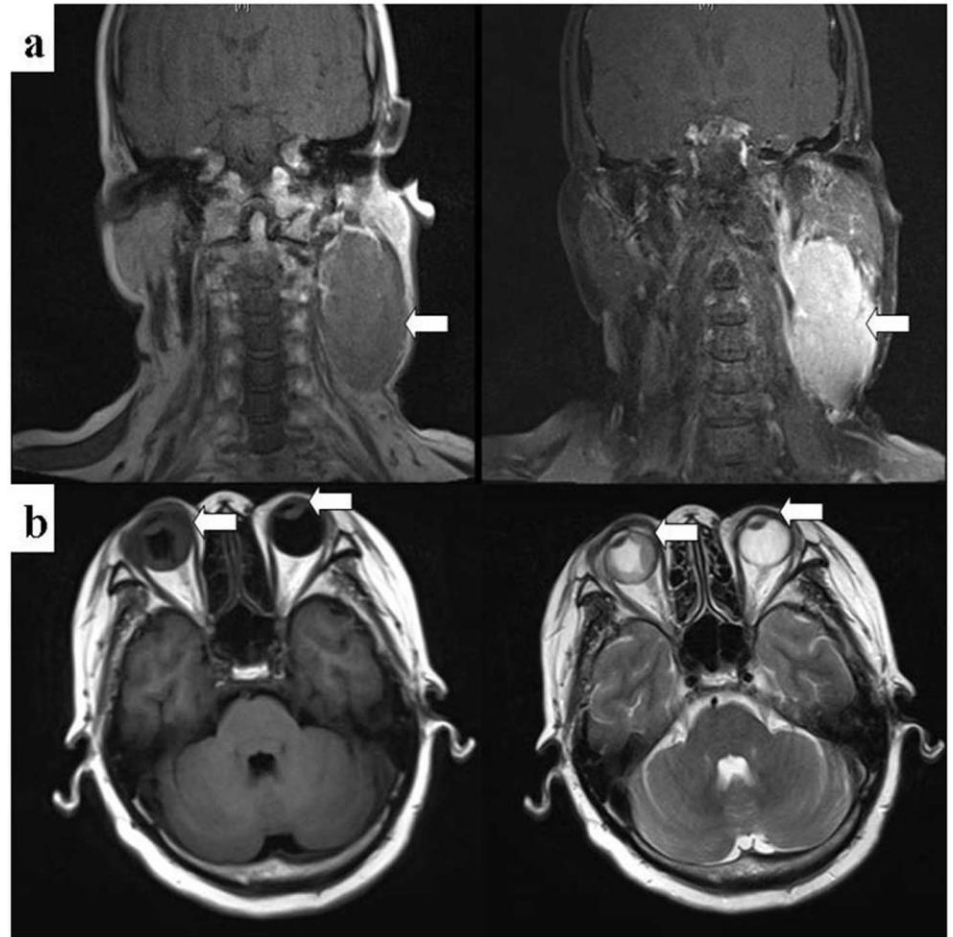


A



B

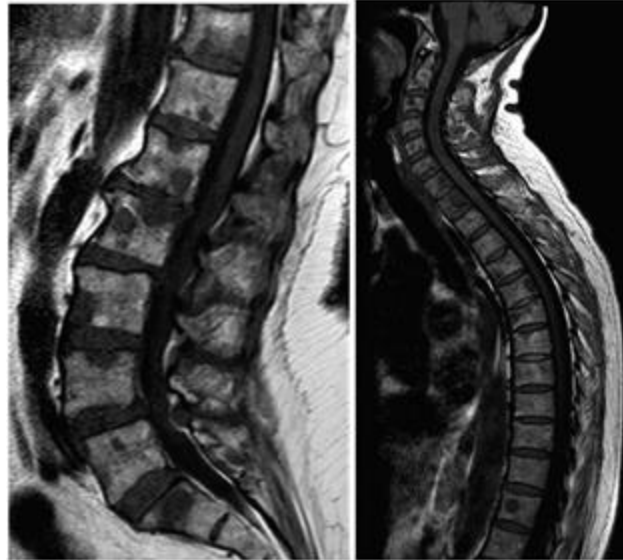
MRI





Patterns προσβολής μυελού των οστών

A



B

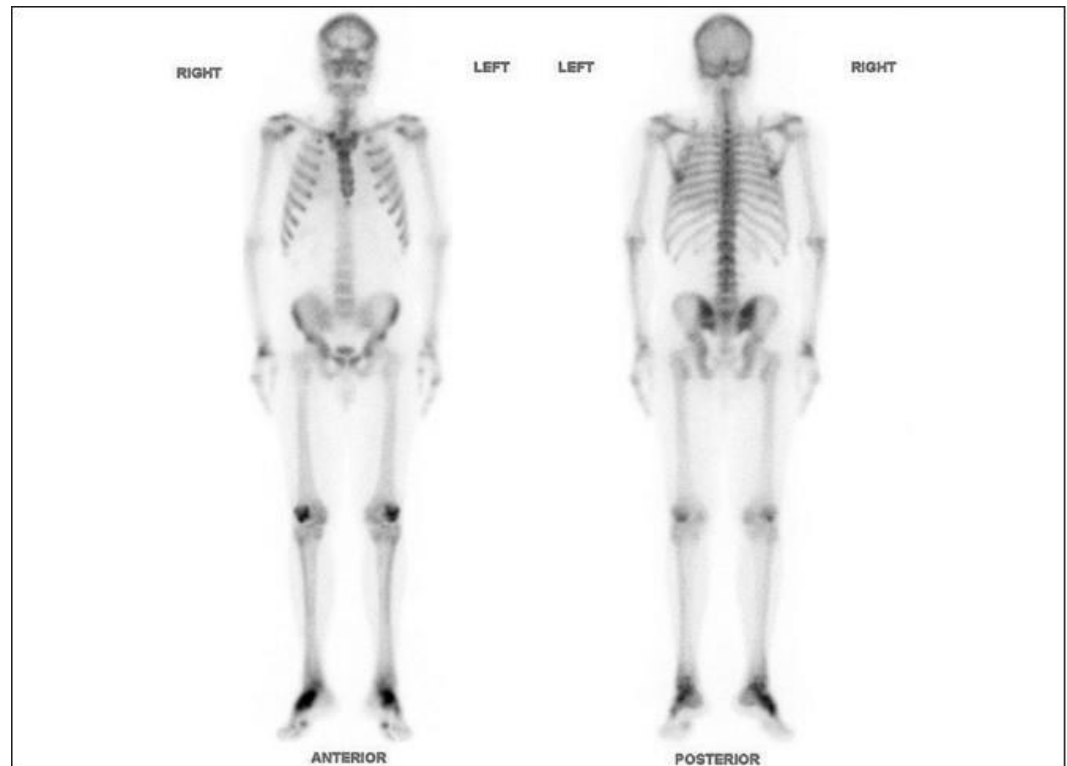


C



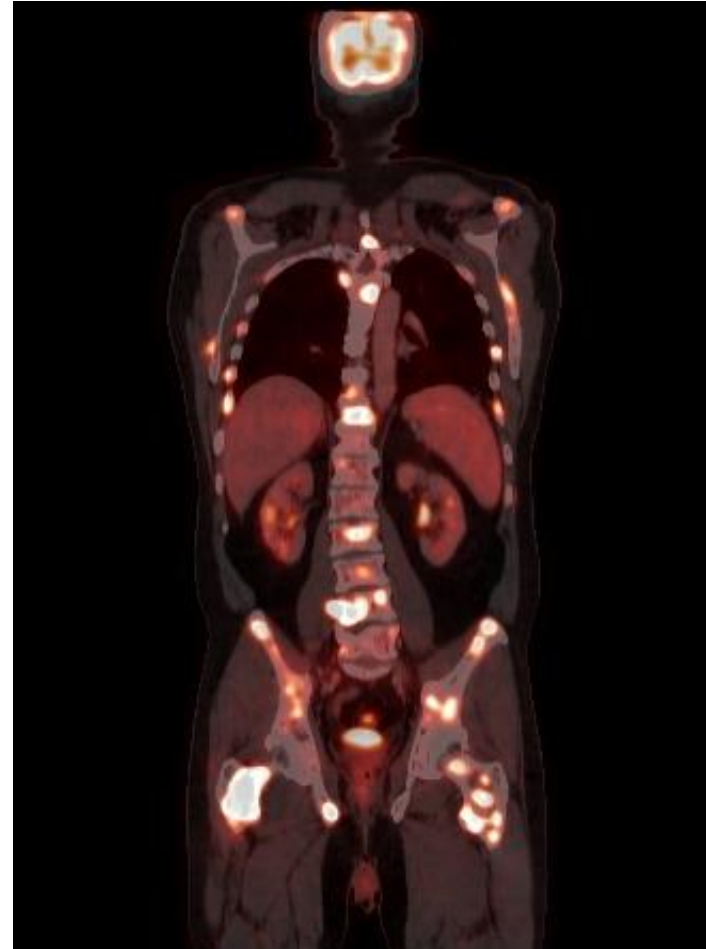
Σπινθηρογράφημα οστών

- Αρνητικό
- Απουσία οστεοβλαστικών βλαβών



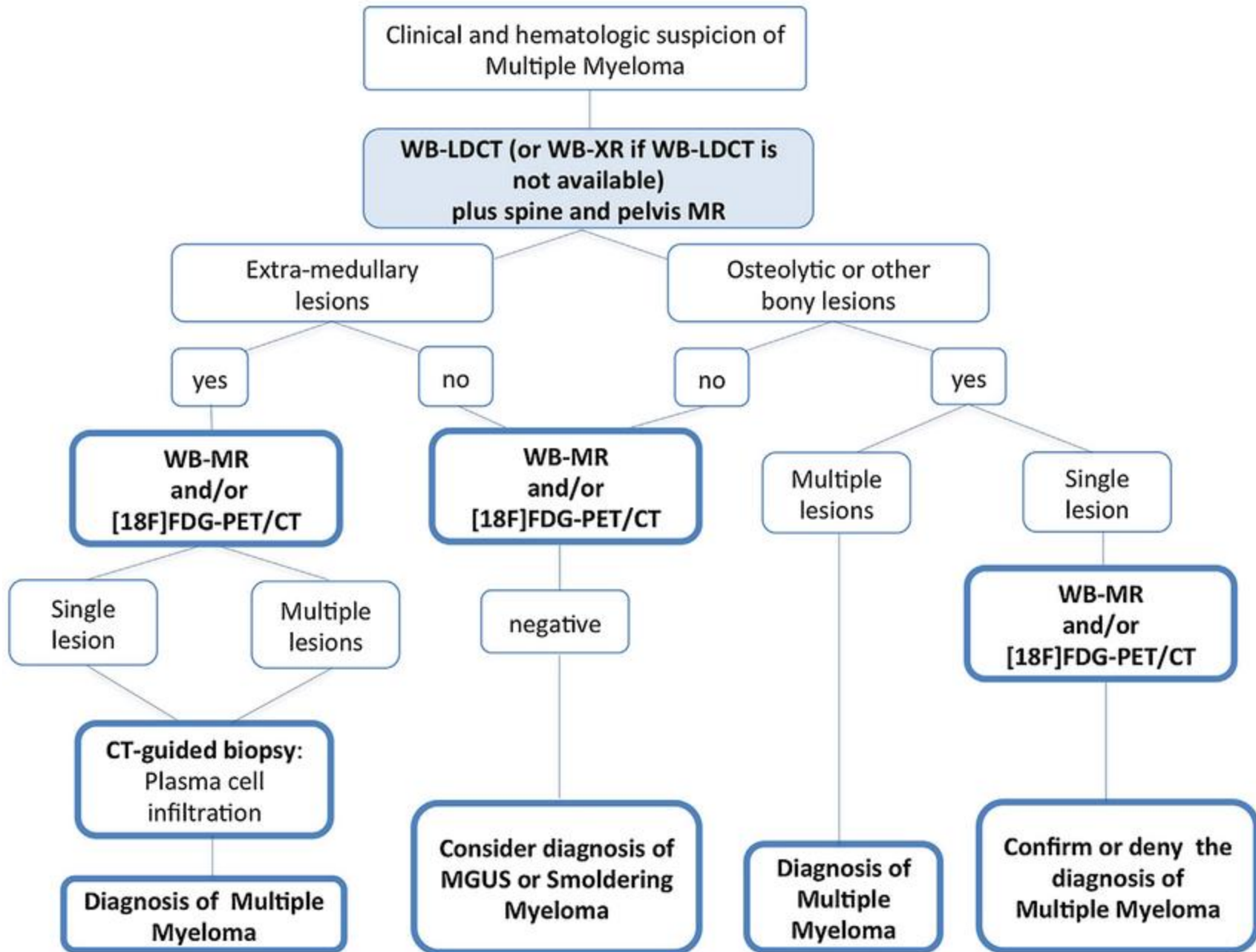
MM: PET CT Scan

- Λειτουργική μέθοδος
- Λυτικές εστίες
- Ιδιαίτερη αξία στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην εκτίμηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου



Σύγκριση διαφόρων ακτινολογικών τεχνικών μελέτης οστικής νόσου

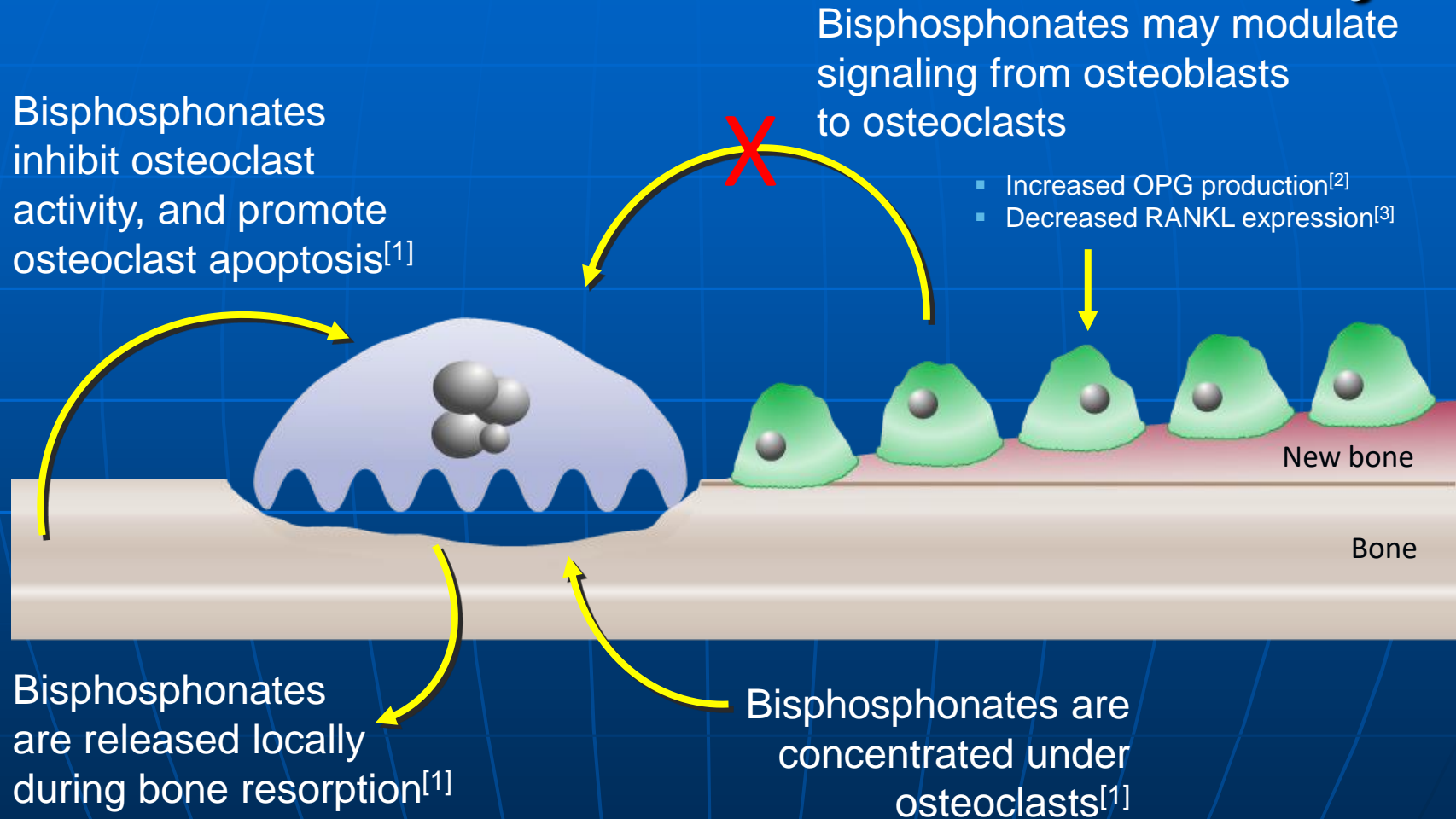
	Advantages	Limitations
WBXR	Cost	Poor sensitivity/low detection rate
	Availability	Findings present only after advanced bone damage
	Historical use/validation	Patient discomfort with repositioning, multiple films; long image acquisition time
		No evaluation of bone marrow; no differentiation between malignant and benign fractures
		Lack of accurate visualization of specific areas, such as the pelvis and the spine
		Difficulties in the assessment of lytic lesions response to anti-myeloma therapy
		Observer dependency
WBLDCT	Increased sensitivity and specificity for the detection of lytic lesions	Unclear prognostic significance of lesion number
	3D structural information for CT-guided biopsy, surgery, and radiotherapy planning	Relatively higher radiation exposure and more expensive than WBXR
	Can depict EMD, bone marrow involvement, and lytic lesions	
	Rapid acquisition time	
	Inexpensive compared with MRI and PET	
	Comfortable for patients	
PET/CT	Functional method	High cost
	Assesses disease activity before and after treatment; better definition of CR and MRD	Limited availability
	Depicts extramedullary disease	False-positive diagnoses because of infection/inflammation
	Prognostic significance pre- and post-treatment	Lack of standardization
	Novel radioisotopes may offer additional disease-relevant information	Poor spatial resolution
MRI	Is able to exclude smoldering/asymptomatic myeloma	High cost
	No radiation exposure	Long acquisition time, claustrophobia
	Assesses bone marrow both diffuse infiltration and focal bone marrow lesions	May exclude patients with indwelling metal objects; contrast contraindicated in severe renal insufficiency
	Superior for detection of spinal cord compression and soft-tissue masses	
	Number of focal lesions has prognostic significance	
	Detects extramedullary disease	
	3D structural information for CT-guided biopsy, surgery, and radiotherapy planning	



Θεραπεία οστικής νόσου ΠΜ

DRUGS	ACTIONS	TARGET CELLS
Bisphosphonates	Osteoclast inhibitor	OCs
Denosumab	RANKL-antagonist	OCs
Bortezomib	Osteoblast stimulator Osteoclast inhibitor	OBs, OCs
IMiDs	PU.1 down regulation Osteoclasts inhibitor	OCs
BHQ880	DKK-1-antagonist	OBs
AMG 0007	OPG-agonist	OCs
PCI-32765	BTK-inhibitor	OCs
LFM-A13	BTK-inhibitor	OCs
SB431542 and Ki26894	TGF- β inhibitor	OBs
T140	CXCR4-inhibitor	OCs
mAb-1339	Anti-IL6	OCs

Mechanism of Bisphosphonate Inhibition of Osteoclast Activity



1. Reszka AA, et al. Curr Rheumatol Rep. 2003;5:65-74. 2. Viereck V, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2002;291:680-686. 3. Pan B, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:147-154.

Recommended Doses and Infusion Times

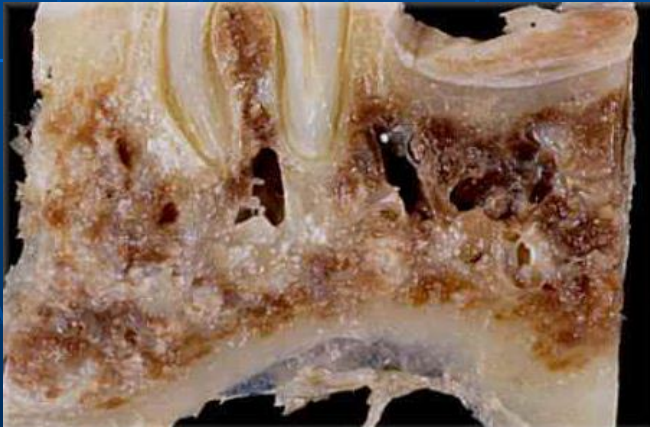
Drug	Dose/Infusion Time	Interval
Estimated CrCl > 60 mL/min		
Pamidronate	90 mg over 2-3 hrs	3-4 wks
Zoledronic acid	4 mg over 15 mins	3-4 wks
Estimated CrCl 30 to < 60 mL/min		
Pamidronate	90 mg over 2-3 hrs*	3-4 wks
Zoledronic acid	Reduced dosage [†]	3-4 wks
Estimated CrCl < 30 mL/min		
Pamidronate	90 mg over 4-6 hrs*	3-4 wks
Zoledronic acid	Not recommended	

*Consider dose reduction .

[†]3.5mg (CrCl 50-60 mL/min); 3.3 mg (CrCl 40-49 mL/min); 3.0 mg (CrCl 30-39 mL/min).

Kyle R, et al. J Clin Oncol. 2007;25:2464-2472.

Bisphosphonates and Osteonecrosis



- Uncommon (1-10%) complication causing avascular necrosis of maxilla or mandible
- Suspect with tooth or jaw pain or exposed bone
- Dental review
- Risk factors: tooth extraction, invasive dental surgery, long duration of therapy, poor oral hygiene, older age, longer survival

Denosumab: Inhibiting RANK in Bone Disease

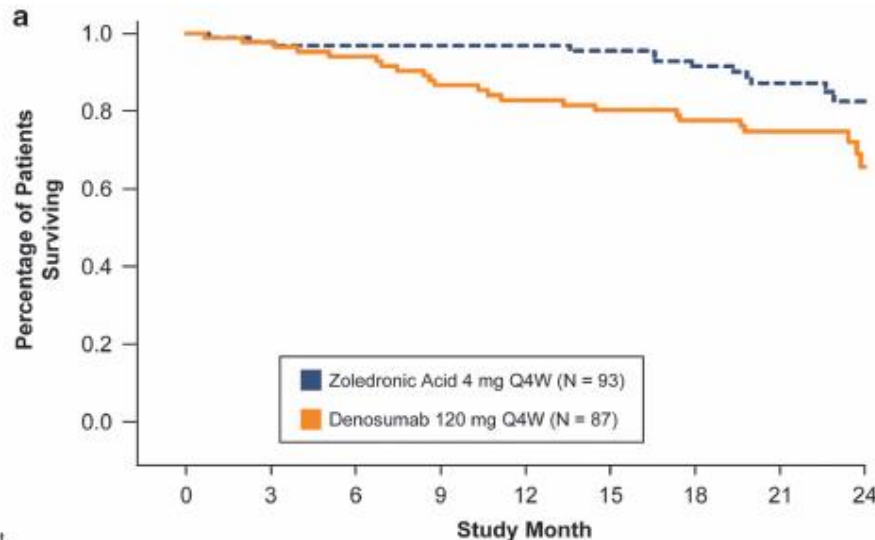
- High affinity human monoclonal antibody that binds RANKL
- Administered via SC injection
- Specific: does not bind to TNF- α , TNF- β , TRAIL, or CD40L
- Inhibits formation and activation of osteoclasts

ORIGINAL ARTICLE

Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial

N Raje¹, S Vadhan-Raj², W Willenbacher³, E Terpos⁴, V Hungria⁵, A Spencer⁶, Y Alexeeva⁷, T Facon⁸, AK Stewart⁹, A Feng¹⁰, A Braun¹⁰, A Balakumaran¹⁰ and GD Roodman¹¹

Blood Cancer Journal (2016) **6**, e378; doi:10.1038/bcj.2015.96;



Risk Set

Study Month	Zoledronic Acid 4 mg Q4W (N = 93)	Denosumab 120 mg Q4W (N = 87)
0	93	87
3	90	82
6	83	77
9	79	70
12	76	64
15	74	62
18	69	60
21	51	46
24	24	20

N = Number of patients randomized

Less SRE in denosumab
Same survival
In MM pts Zol better OS

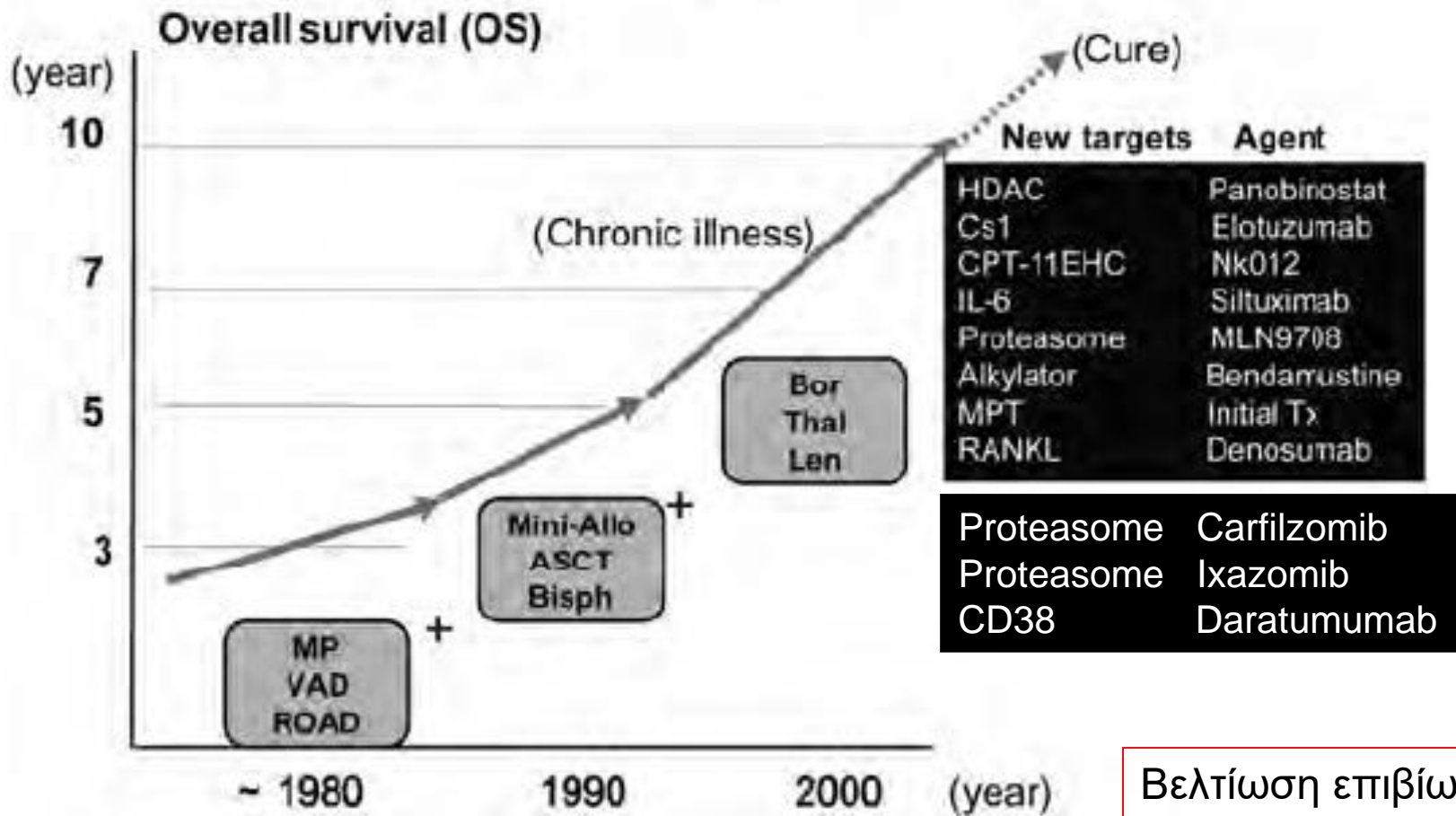
Άλλες θεραπευτικές επιλογές

- Αντιμυελωματικά φάρμακα
 - αναστολείς πρωτεασώματος,
 - ανοσοτροποποιητικά φάρμακα,
 - μονοκλωνικά αντισώματα κλπ
- Ακτινοθεραπεία (πλασμοκυτώματα, πόνος, συμπίεση)
- Σπονδυλοπλαστική/ κυφοπλαστική



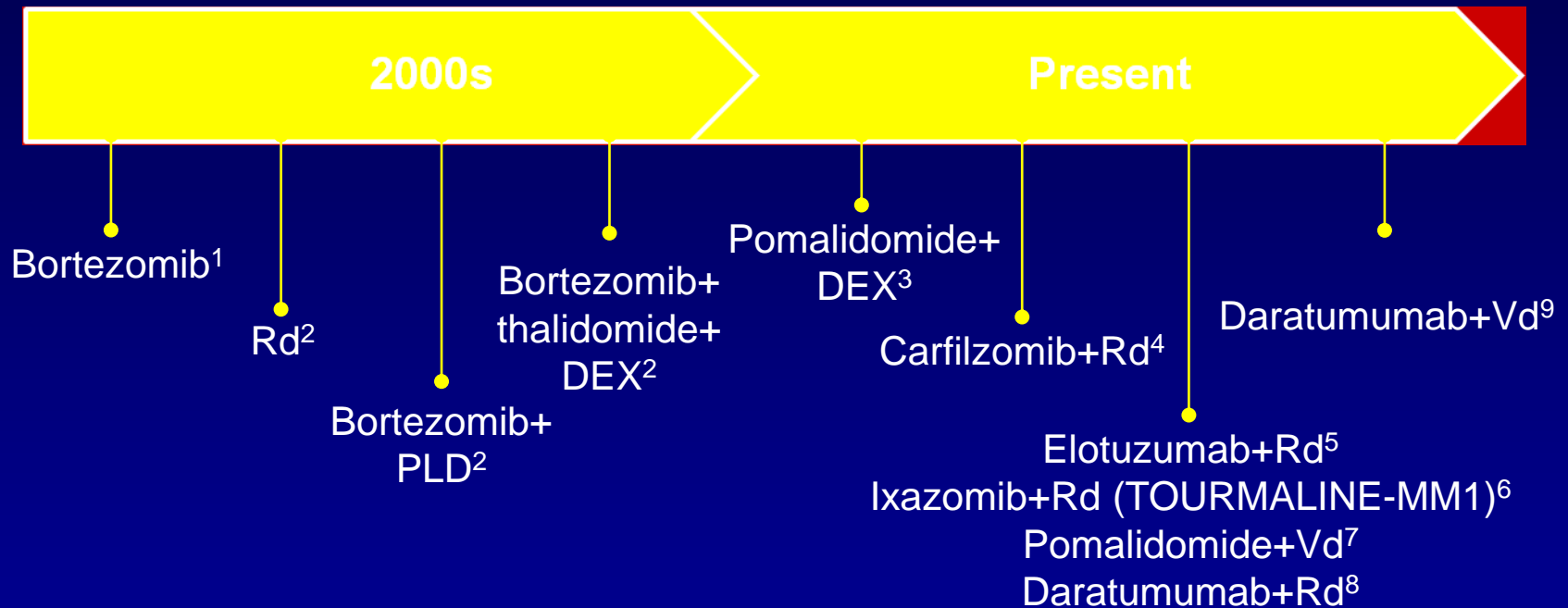
- Ορθοπεδική παρέμβαση

Historical perspective: progress in MM treatment options



Βελτίωση επιβίωσης
Ανίατη νόσος

Next generation of agents in randomised trials in RRMM



1. Petrucci MT, et al. Br J Haematol 2013;160:649–59;
2. Ludwig H, et al. Oncologist 2014;19:829–44;
3. San Miguel J, et al. Lancet Oncol 2013;14:105–66;
4. Stewart AK, et al. New Engl J Med 2015;372:142–52;
5. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335399;
6. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564537;
7. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212952;
8. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076009;
9. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136134 [All accessed August 2015].

Συμπεράσματα

- Το πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί συχνή ανίατη κακοήθη αιματολογική νόσο
- Σημαντική βελτίωση των ποσοστών ύφεσης και συνολικής επιβίωσης (πρόβλημα οι ασθενείς high risk)
- Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων (+ανοσοκαθήλωση) αποτελεί πολύ σημαντική εξέταση
- Η οστική νόσος του ΠΜ αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό κλινικό πρόβλημα και η σωστή αντιμετώπισή της απαιτεί πλήρη διαγνωστική (ακτινολογική) προσέγγιση, έγκαιρη θεραπεία και συχνά συνεργασία ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων

Αρχαίο Θέατρο Λάρισας



Ευχαριστώ για την προσοχή σας