

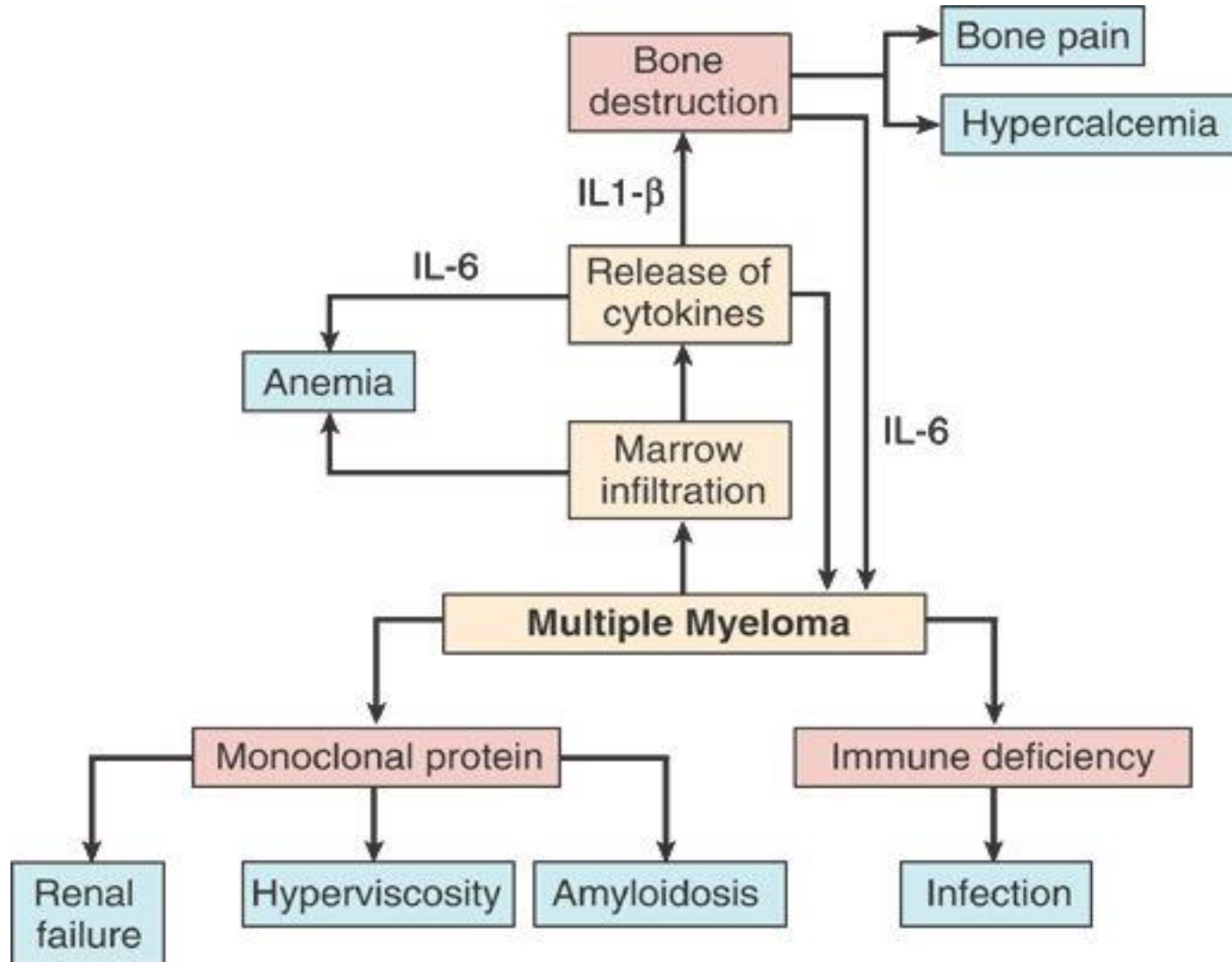
Θεραπεία των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών

Απαρτιωμένη διδασκαλία
στην Αιματολογία 2018
Αργύρης Σ. Συμεωνίδης

Εκπαιδευτικοί στόχοι στην θεραπεία του μυελώματος

- Γνώση των δύο συστημάτων σταδιοποίησης του πολλαπλού μυελώματος και αναγνώριση του ασυμπτωματικού μυελώματος
- Αναγνώριση των πολλαπλών θεραπευτικών προσεγγίσεων που απαιτούνται για την ορθή αντιμετώπιση των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου
- Κατανόηση της θεραπευτικής στρατηγικής και των φάσεων της θεραπείας του πολλαπλού μυελώματος
- Γνώση των κυτταροτοξικών φαρμάκων, και των φαρμάκων στοχευμένης δράσης που χρησιμοποιούνται στο μύελωμα, του μηχανισμού δράσης και των βασικών ανεπιθυμητών τους ενεργειών

Παθοφυσιολογία πολλαπλού μυελώματος



Πολυδιάστατη θεραπεία πολλαπλού μυελώματος

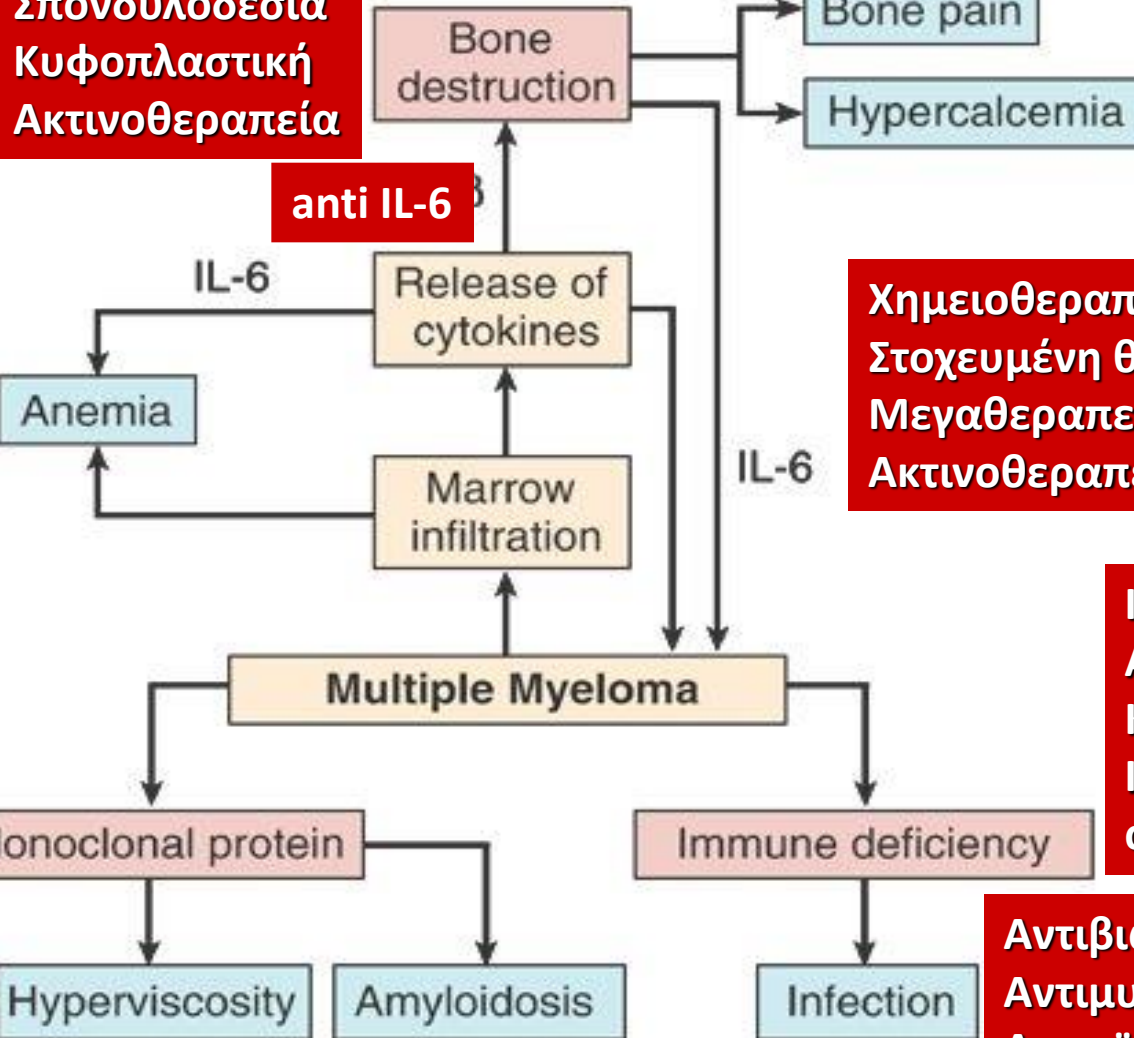
Οστεοσύνθεση
Σπονδυλοδεσία
Κυφοπλαστική
Ακτινοθεραπεία

Διφωσφωνικά
Αντι-DKK1
Αντι-RANK-Ligand
Καλσιτονίνη
Βιταμίνη D
Αναλγητικά

anti IL-6

Ερο
Μεταγγίσεις

Χημειοθεραπεία
Στοχευμένη θεραπεία
Μεγαθεραπεία – ASCT
Ακτινοθεραπεία



IV γ-σφαιρίνη
Ακυκλοβίρη
Κοτριμοξαζόλη
Ισονιαζίδη
αντιμυκητιασικά

Εξωνεφρική
κάθαρση

Πλασμαφαίρεση

Αντιβιοτικά
Αντιμυκητιασικά
Αντι-ιικά
G-CSF

Διάγραμμα της Θεραπείας του μυελώματος

- Αρχική θεραπεία / θεραπεία εφόδου στο μυέλωμα
 - **Φάρμακα στοχευμένης θεραπείας**
 - Αναστολείς πρωτεασώματος (βορτεζομίμη, καρφιλοζομίμη)
 - Θαλιδομίδη και νεώτερα παράγωγα (λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη)
 - Αναστολείς αποακετυλάσης της ιστόνης
 - Μονοκλωνικά αντισώματα
 - **Χημειοθεραπευτικά φάρμακα και συνδυασμοί**
 - Μελφαλάνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Αδριαμυκίνη
 - Σχήμα PAD, CAD, RAD, TAD, Thal-Dex, Vel-Dex, MPV, MPT, CDT, DVT-PACE, σχήματα ολικής θεραπείας
- Θεραπεία εδραίωσης – συντήρησης
- Θεραπεία υποτροπών της νόσου
- Θεραπεία της οστικής και νεφρικής νόσου
- Θεραπεία των επιπλοκών της ανοσολογικής ανεπάρκειας
- Θεραπεία μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom και αμυλοείδωσης

The Key Elements of Current Treatment Strategies: Debulk and maintain remission

Induction



Transplant



Early Consolidation



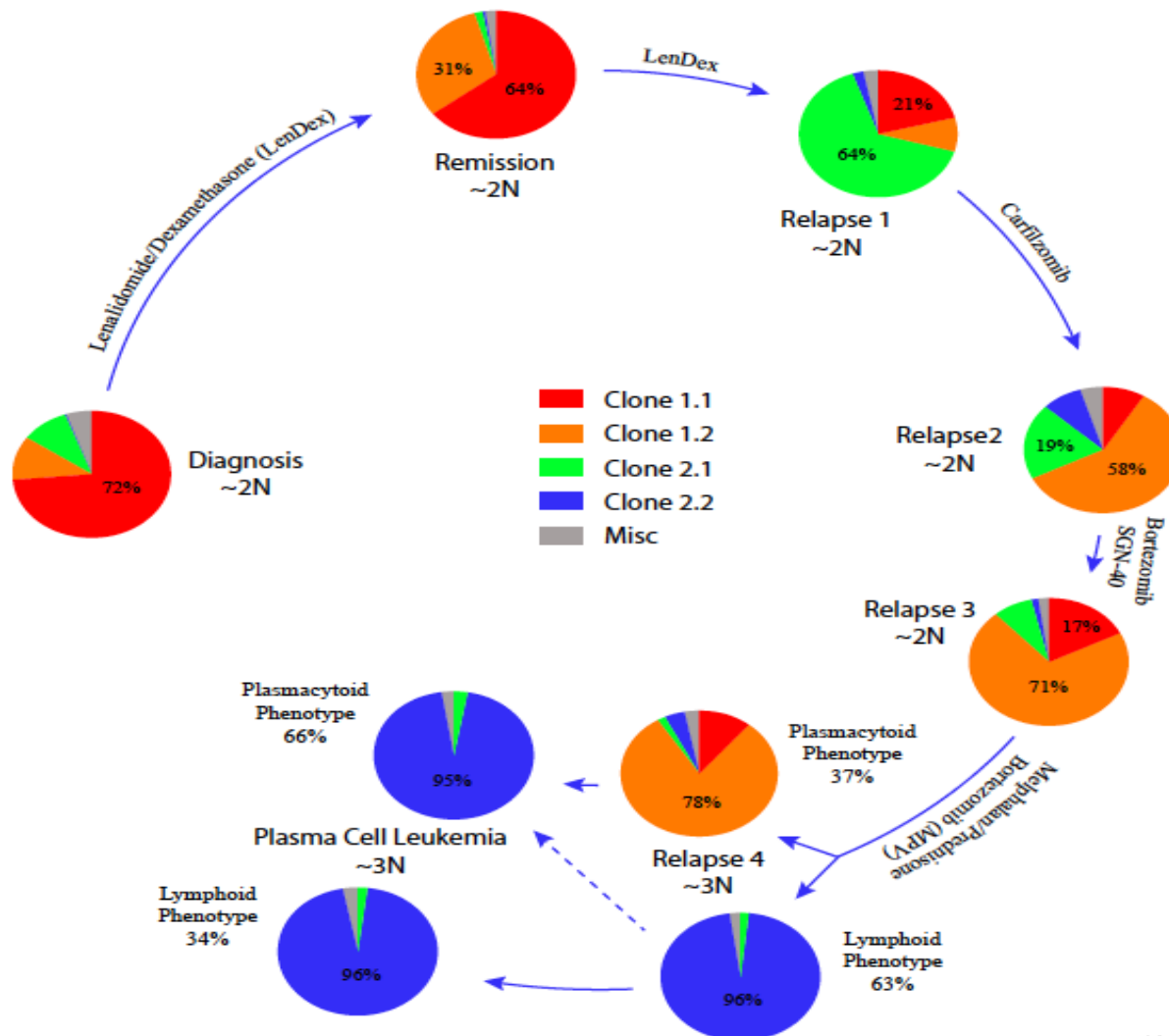
Clonal extinction and cure



Continuous treatment



Κατά την αντιμετώπιση νεοδιαγνωσθέντος ασθενούς με μυέλωμα, πρέπει να θυμόμαστε ότι δεν θα χρειασθεί να αντιμετωπίσουμε μόνο έναν κυτταρικό κλώνο



ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Συνδυασμός μελφαλάνης-πρεδνιζόνης

- Προτάθηκε το 1964 (Alexanian)
- Εύκολος για τον ασθενή
- Ποσοστό ανταπόκρισης περίπου 50%, βραδεία ανταπόκριση
- Ποικίλο ποσοστό απορρόφησης μελφαλάνης
- Μή προβλέψιμη μυελοτοξικότητα ιδιαίτερα επί συνύπαρξης νεφρικής ανεπάρκειας
- Συσχέτιση με δευτερογενείς κακοήθειες, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς
- Παραμένουν σε χρήση για τους ασθενείς > 70 ετών

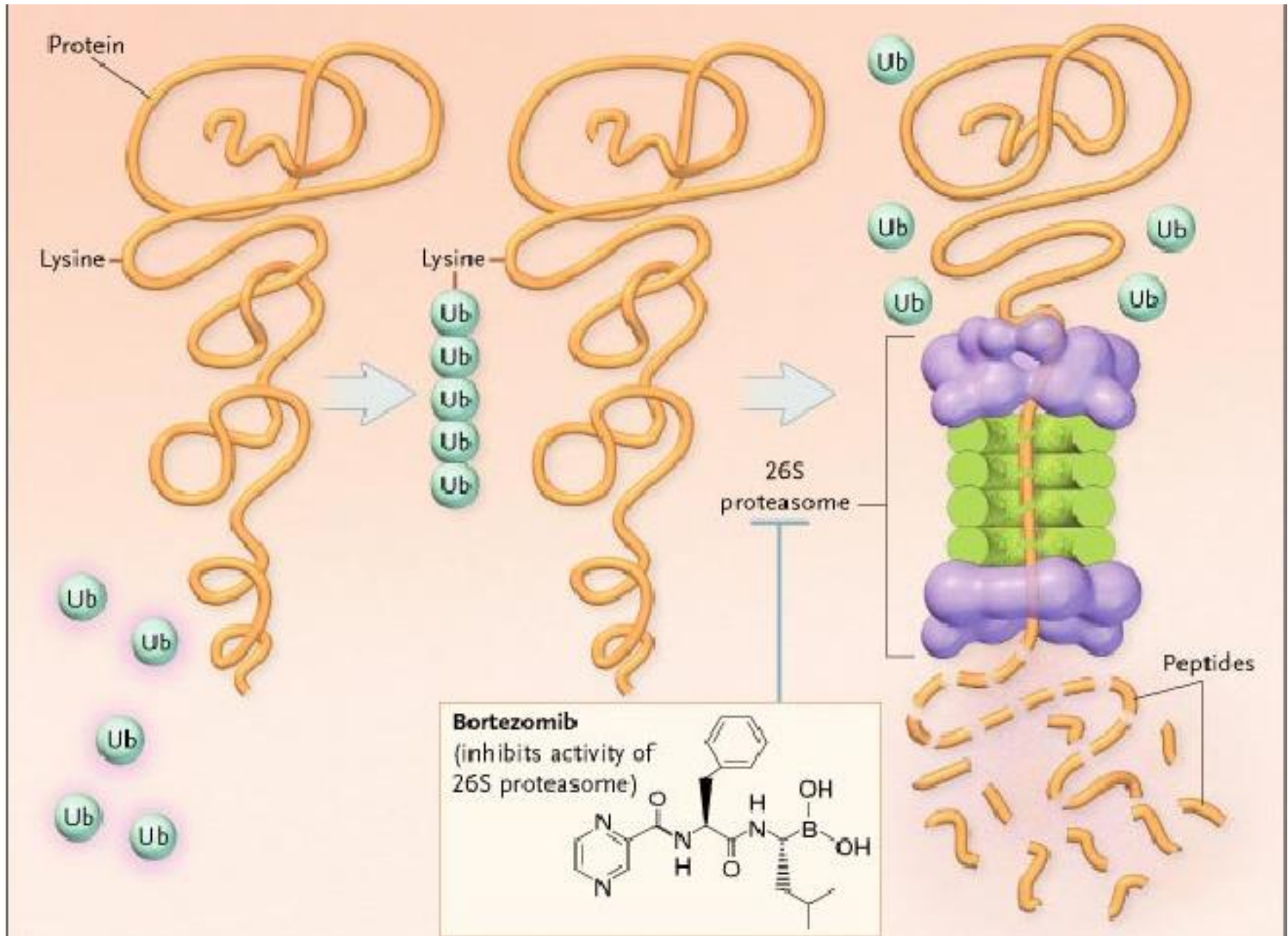
Προσθήκη Bortezomib ή λεναλιδομίδης !

- VMP, VCD, VTD, CDT, VRD !
- MPR, RAD, RD

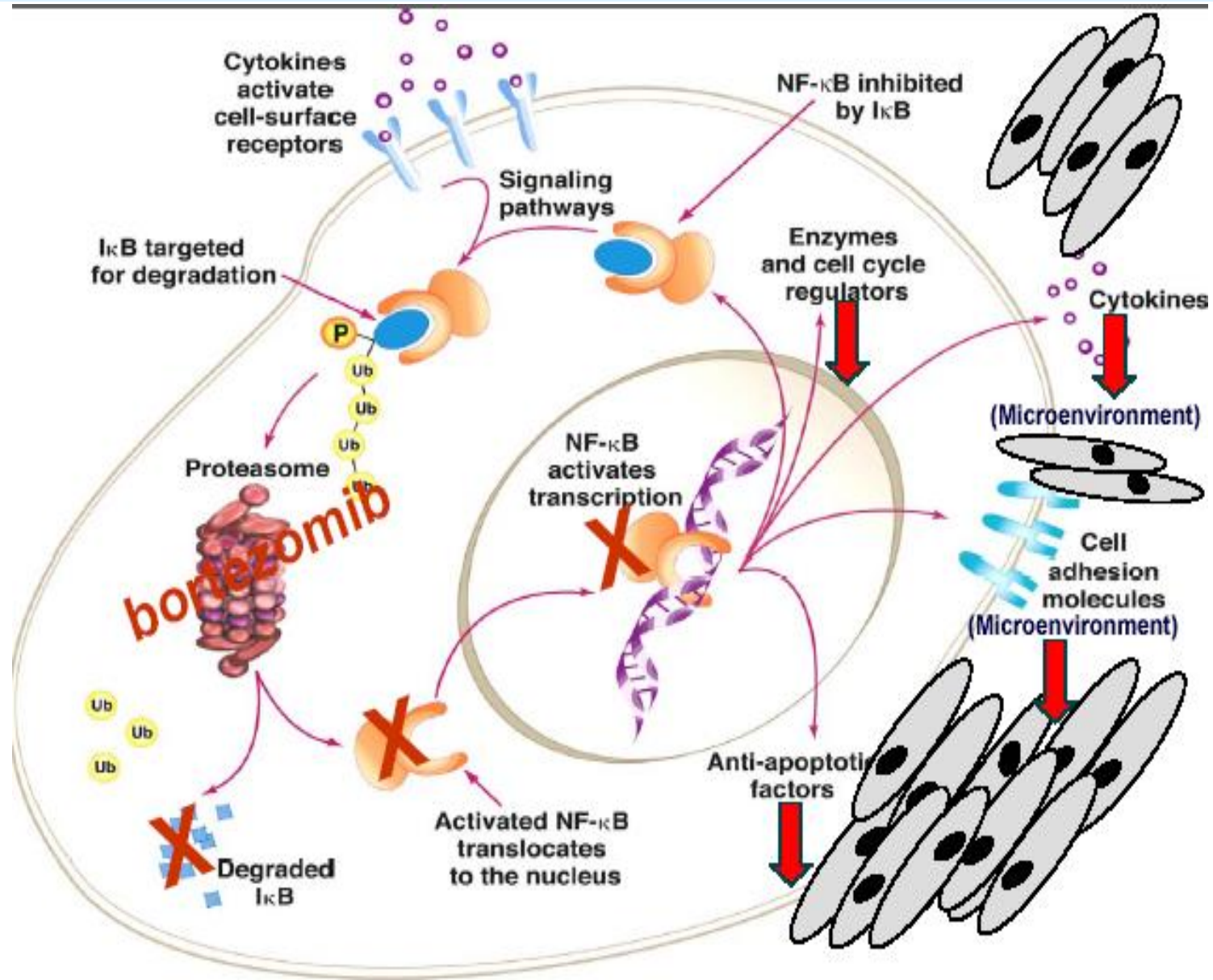
Θεραπευτική στρατηγική στο πολλαπλούν μυέλωμα

- **Θεραπεία εφόδου** με βάση το bortezomib (4-10 κύκλοι)
- Χρησιμοποίηση διπλών ή τριπλών συνδυασμών
- **Θεραπεία εδραίωσης** - ASCT όπου είναι δυνατόν ή βραχυχρόνια συνδυασμένη θεραπεία με βάση IMiDs +/- PIs
- **Θεραπεία συντήρησης** με βάση IMiDs
- **Θεραπεία υποτροπής** με συνδυασμό PIs και IMiDs ή συνδυασμός ενός PI ή ενός IMiD με νεότερο παράγοντα (Mo-Abs, panobinostat, kinase inhibitors)

Βιολογικός ρόλος του πρωτεασώματος

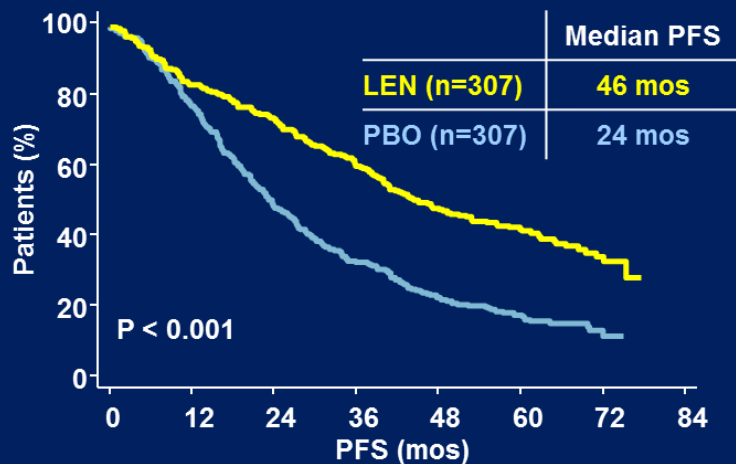


Αναστολή πρωτεασώματος σαν θεραπευτική στρατηγική στο πολλαπλόν μυέλωμα

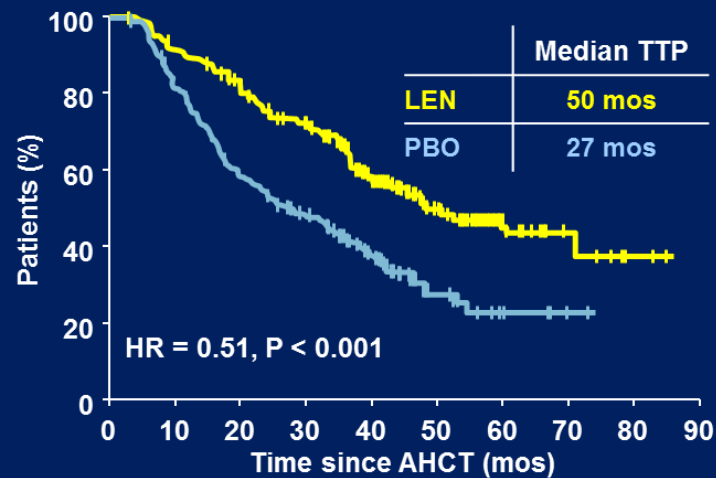


Η θεραπεία συντήρησης επιμηκύνει το διάστημα ελεύθερο νόσου και την ολική επιβίωση

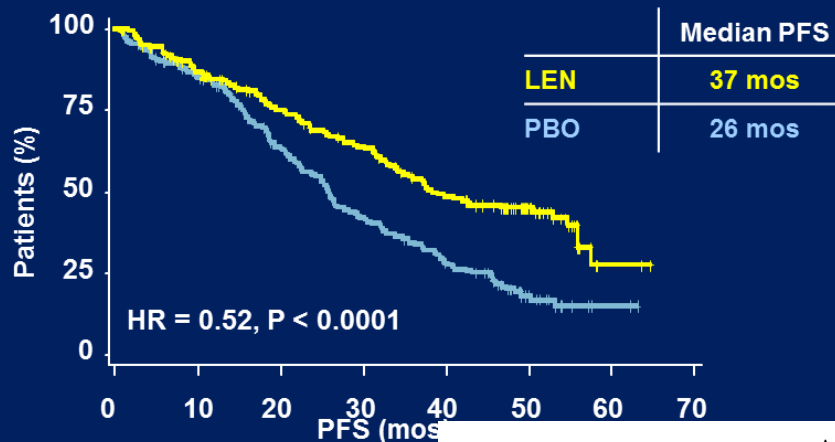
IFM 2005-02: PFS (Nov 2013)
(Duration of maintenance: 24 mos; follow-up 77 mos)



CALGB 100104: TTP (Jan 2013)
(Median follow-up from ASCT 48 mos)



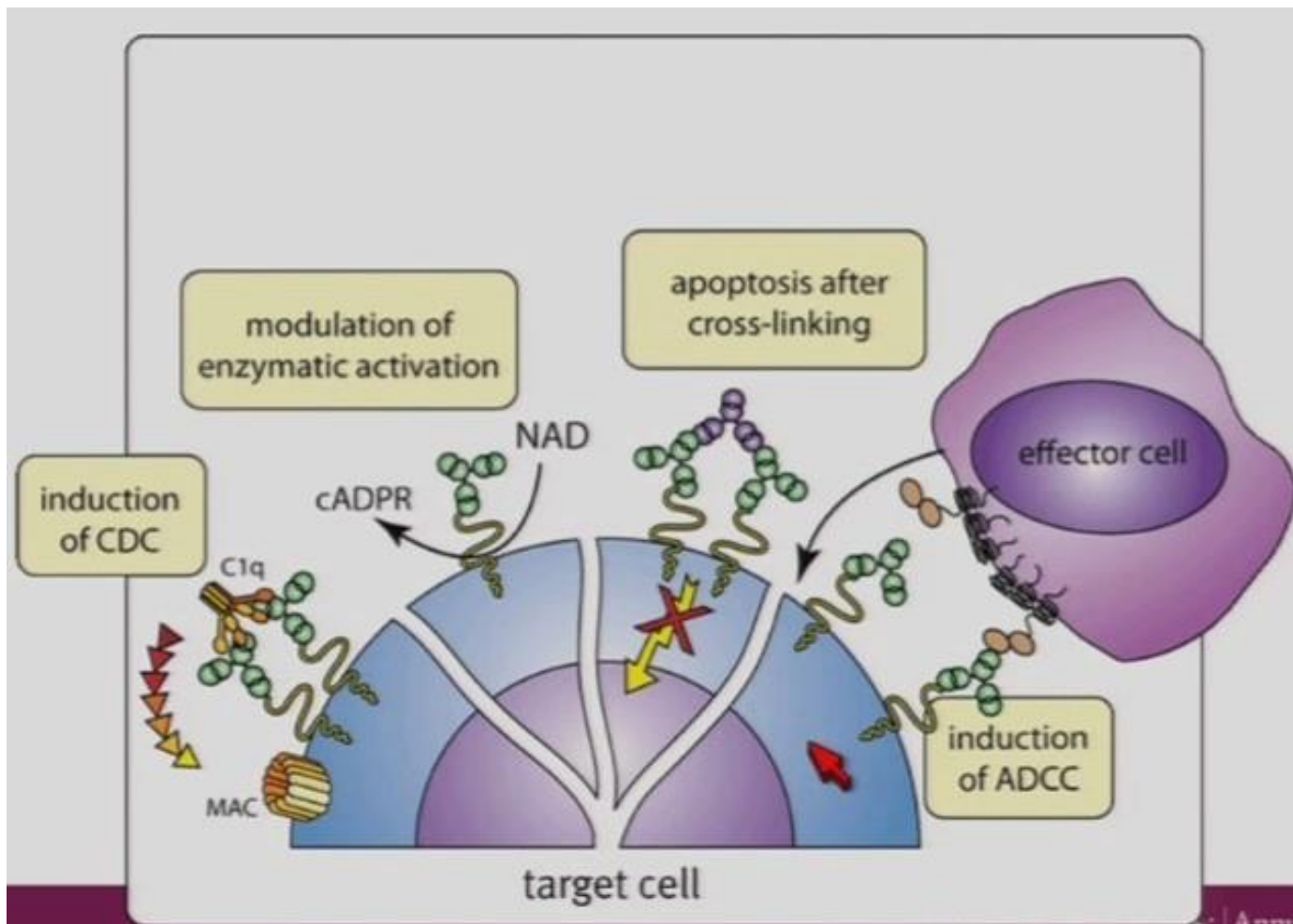
GIMEMA: PFS
(Median follow-up 35 mos)



Νεότερες στοχευμένες θεραπείες

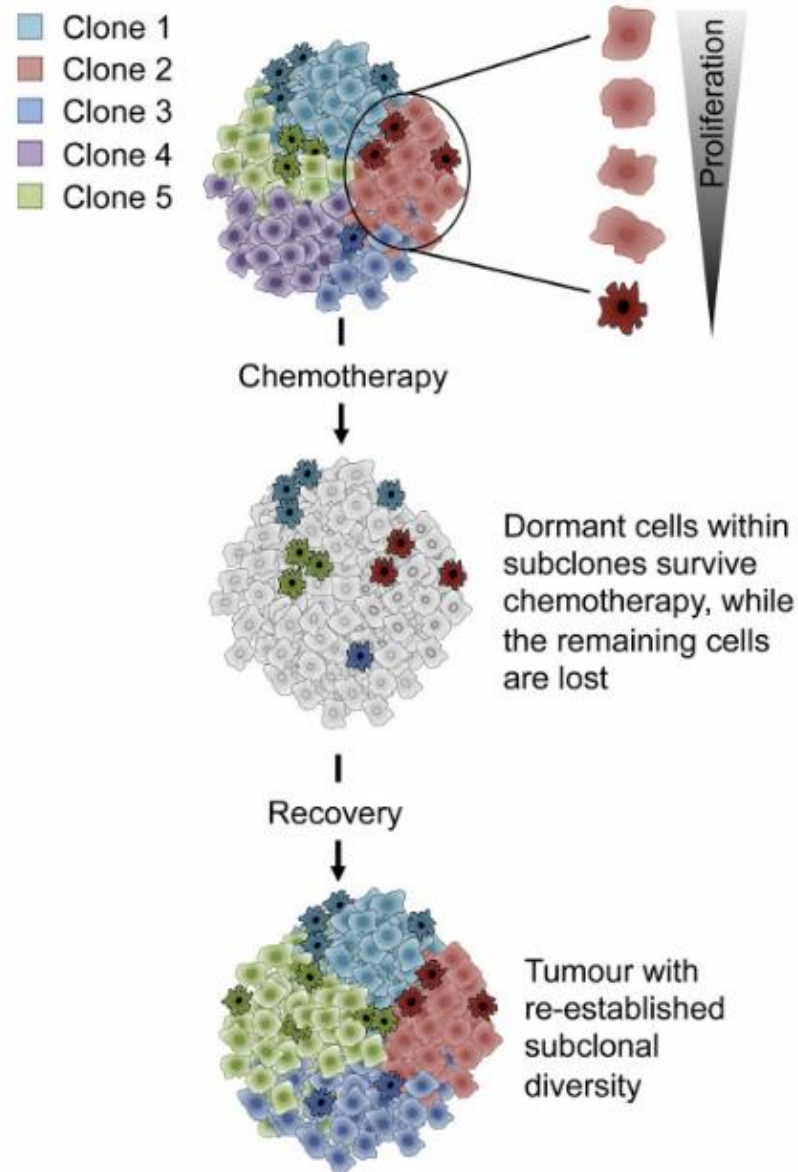
Μονοκλωνικά αντισώματα σαν στοχευμένη θεραπεία

Daratumumab: anti CD 38



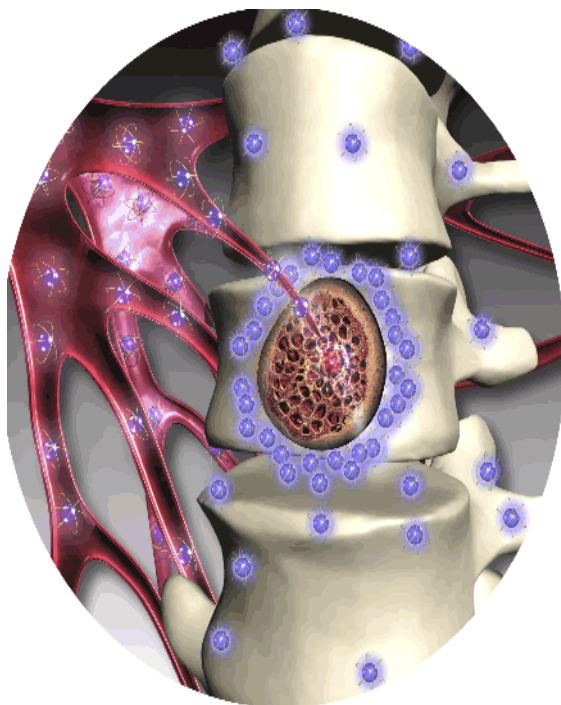
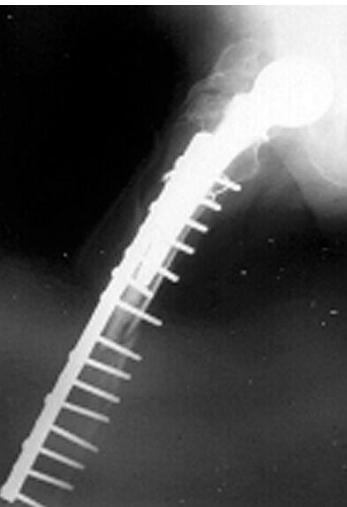
Impact of treatment on cancer stem cells

Functional and genetic diversity of myeloma stem cells and treatment



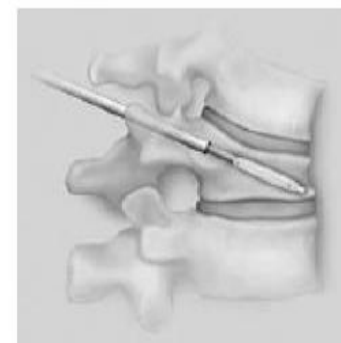
Αντιμετώπιση της οστικής νόσου στο μυέλωμα

Παθολογικό κάταγμα
=> οστεοσύνθεση



Ακτινοθεραπεία
μεγάλων βλαβών

ΚΥΦΟΠΛΑΣΤΙΚΗ



Έγχυση ακρυλικού τσιμέντου

Αντιμετώπιση νεοπλασματικής υπερασβεστιαμίας

- Ενυδάτωση => Αποκατάσταση διούρησης \uparrow απέκκρ. Ca^{++}
- Διουρητικά της αγκύλης => Αύξηση νεφρ. Απέκκρισης Ca^{++}
- Καλσιτονίνη IV έγχυση => αναστολή οστεοκλαστών,
 \downarrow κινητοποίησης, \uparrow απέκκρ. Ca^{++}
- Κορτικοειδή => επαγωγή απόπτωσης πλασματοκυττάρων,
 \downarrow IL-6, αναστολή οστεοκλαστών,
 \downarrow εντερικής απορρόφησης Ca^{++}
- Διφωσφωνικά => αναστολή οστεοκλαστών
- Εξωνεφρική κάθαρση => αφαίρεση περίσσειας Ca^{++}

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια στο μυέλωμα I.

■ Αιτιολογία

- Μυελωματικός νεφρός (συσσώρευση ελαφρών αλύσεων)
- Σπειραματική βλάβη (εναπόθεση ελαφρών αλύσεων)
 - Υποκείμενη νόσος
 - Μυέλωμα
 - Αμυλοείδωση
 - Αντιμυελωματική θεραπεία
 - Νεφρική ισχαιμία (σηψαιμία, διαταραχή ισοζυγίου υγρών)
- Αποφρακτική ουροπάθεια

■ Κλινική εκδήλωση

- Πρώτη εκδήλωση της νόσου
- Σύνδρομο κυτταρικής λύσης
- Εκδήλωση μετά από αρκετές θεραπείες
- Εκδήλωση κατά την υποτροπή της νόσου

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια στο μυέλωμα II.

- **Ενυδάτωση, αλκαλοποίηση των ούρων**
- **Χορήγηση διουρητικών**
- **Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας και υπερουριχαιμίας**
- **Πλασμαφαίρεση**
- **Εξωνεφρική κάθαρση**
- **Έναρξη αντιμυελωματικής θεραπείας**
- **Αποφυγή χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων**
- **Ρύθμιση υποκείμενων νοσημάτων**

Σύνδρομο υπεργλοιοτήτος

■ Αιτιολογία

- Υψηλή περιεκτικότητα σφαιρινών στο πλάσμα
 - IgG > 12 g/dl (IgG₃ > 5 g/dl)
 - IgA > 9 g/dl
 - IgM > 2 g/dl

■ Κλινικές εκδηλώσεις

- Κεφαλαλγία, διαταραχές οράσεως, αμαύρωση
- Αιμορραγίες χωρίς θρομβοπενία, εκχυμώσεις
- Υπνηλία, λήθαργος, κώμα
- Διαταραχές μνήμης, προσοχής, ποικίλα νευρολογικά συμπτώματα

■ Αντιμετώπιση

- Ενυδάτωση
- Πλασμαφαίρεση
- Αποφυγή μετάγγισης

Διάγνωση:

Μέτρηση γλοιοτήτας ορού
(ιξώδες)

φ.τ. <1.8

Σε μύελωμα έως > 10

Συμπτώματα > 4.0

