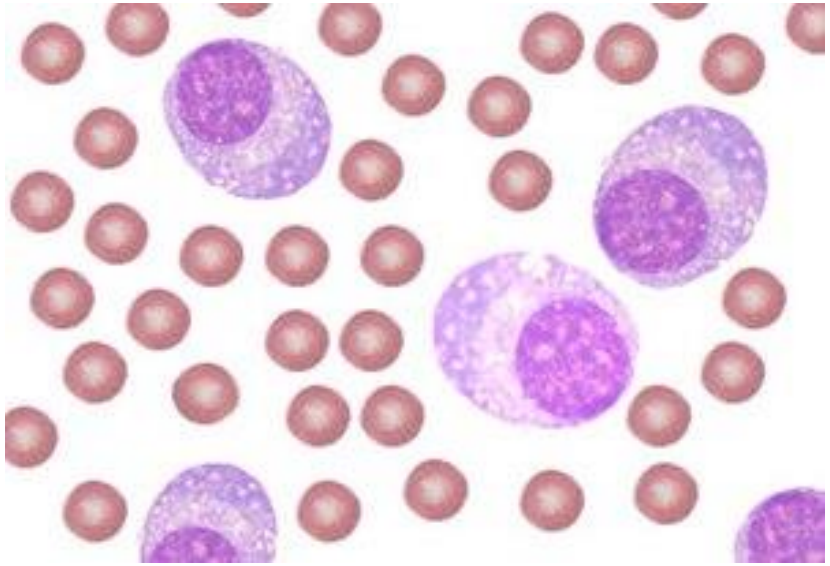
ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ

Απαρτιωμένη διδασκαλία στην Αιματολογία

Ενότητα: Ασθενής με παραπρωτεϊναιμία και οστικά άλγη

Ποια νοσήματα είναι οι πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες



- **Πολλαπλούν μυέλωμα**
- **Μακροσφαιριναιμία Waldenström**
- **Πρωτοπαθής αμυλοείδωση**
- **Οστικό πλασμοκύττωμα**
- **Έξω-οστικό πλασμοκύττωμα**
- **Πλασματοκυτταρική λευχαιμία**
- **Νόσοι βαρέων αλύσεων (γ-HCD, μ-HCD, α-HCD).** Η νόσος των γ βαρέων αλυσίδων εμφανίζεται με χαρακτηριστικά νόσου Hodgkin, εκείνη των α βαρέων αλυσίδων χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση του λεπτού εντέρου και εκείνη των μ βαρέων αλυσίδων εκδηλώνεται ως χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.
- **Σύνδρομο POEMS** (Peripheral neuropathy, Organomegaly, Endocrine deficiency, Monoclonal gammopathy, Skin pigmentation).
- **Μονοκλωνική γ-πάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS)**

Ιστορικό ασθενούς

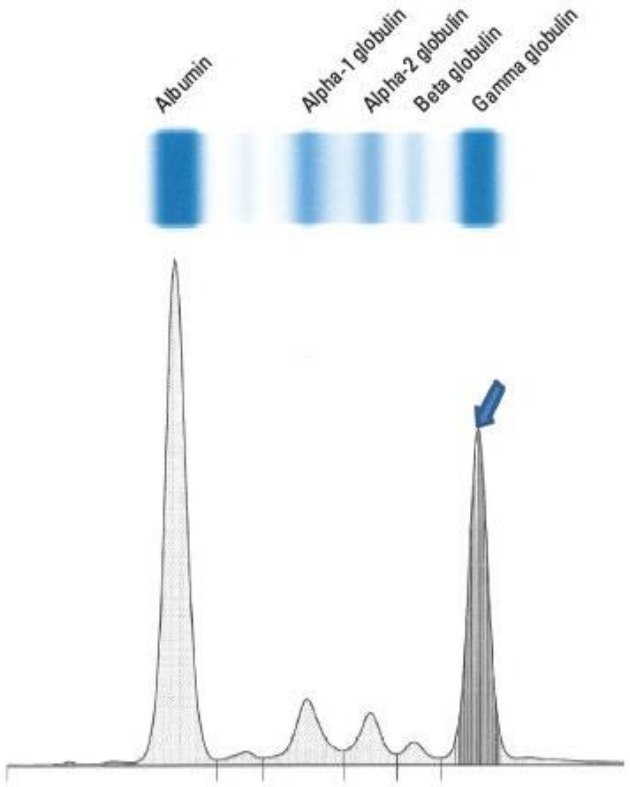
- **Άνδρας 55 χρονών**, αναφέρει **από 6-μήνου** χαμηλή οσφυαλγία που επιτείνεται και με ήπιες κινήσεις, π.χ. με το βάδισμα
- **Προοδευτικά επιδεινούμενη κατάσταση** που την τελευταία εβδομάδα χρειάζεται να παραμένει πολλές ώρες στο κρεββάτι
- Αναφέρει επίσης **εύκολη κόπωση και ζάλη**
- Προσέρχεται με εξωτερικές εξετάσεις που δείχνουν **αναιμία** (Hb 10.1 g/dl) και **υψηλή ΤΚΕ** (116 mm)

Κλινική εξέταση

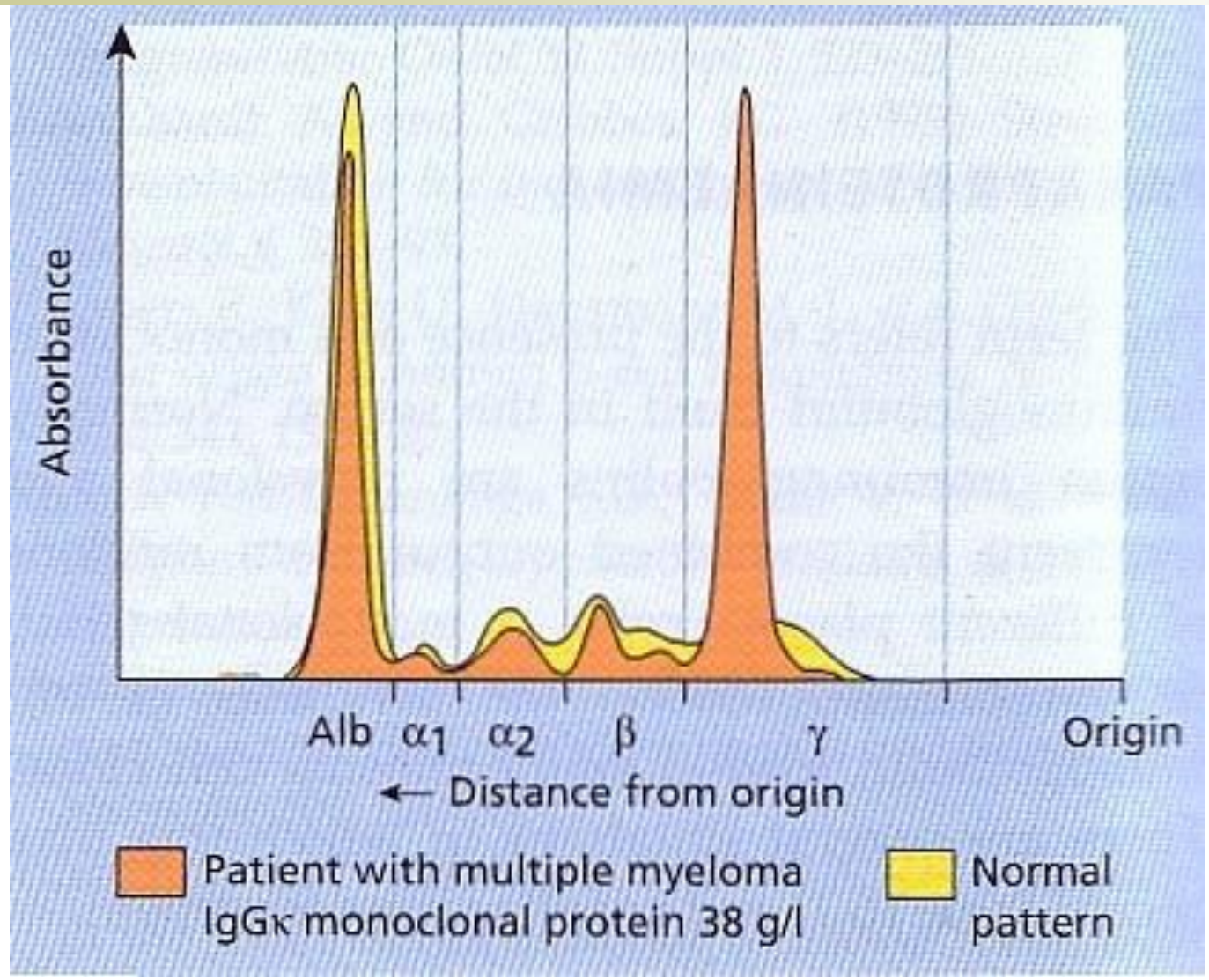
- **Ωχρότητα** δέρματος και επιπεφυκότων
- **Αδυναμία ευχερούς στήριξης** κάτω άκρων, **δυσχέρεια βάδισης**
- Νευρολογική εξέταση αρνητική
- **Οστική ευαισθησία** στην πίεση ορισμένων πλευρών και στα λαγόνια οστά

Εργαστηριακά ευρήματα

- **Hb: 10.1 g/dl, MCV 98 fl, MCH: 32.2**
- Λευκά: 3700, ΑΜΠ: 183000/mm^3, **ΤΚΕ: 116 mm**
- PT: 13.1, INR: 1.08, **PTT: 55.3, Ινωδογόνο 428 mg/dl**
- **Ουρία: 63, κρεατινίνη: 1.6 mg/dl, κάθαρση 44 ml/min**
- Ηπατική βιοχημεία: φυσιολογική εκτός από **αλβουμίνη ορού: 3.2 g/dl**
- **Ca^{++}: 10.6 mg/dl,**
- **Ολικά λευκώματα: 10.7 g/dl, σφαιρίνες 7.5 g/dl**
- **Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: Μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία IgG/λ**



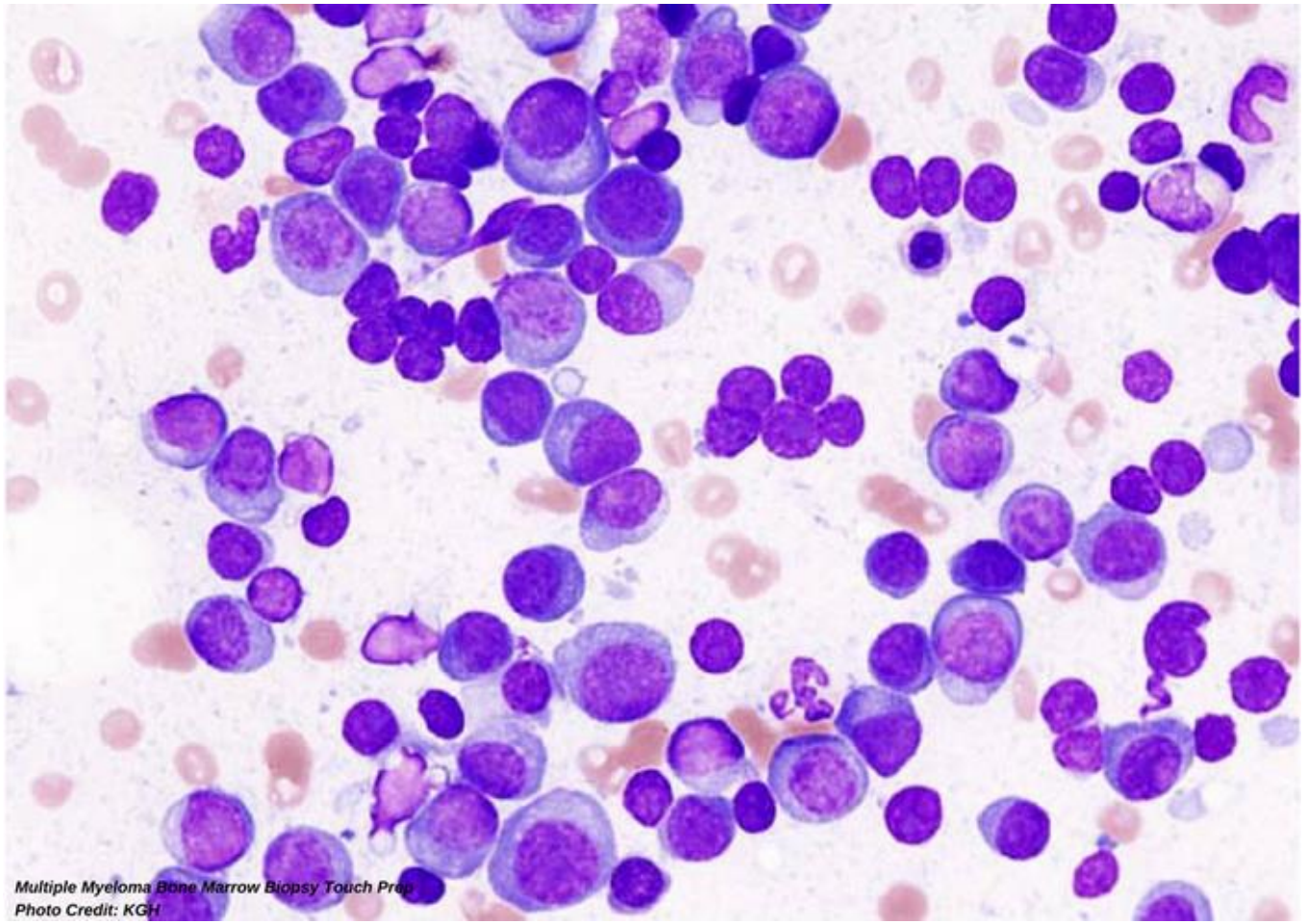
Πρωτεϊνόγραμμα του ασθενούς

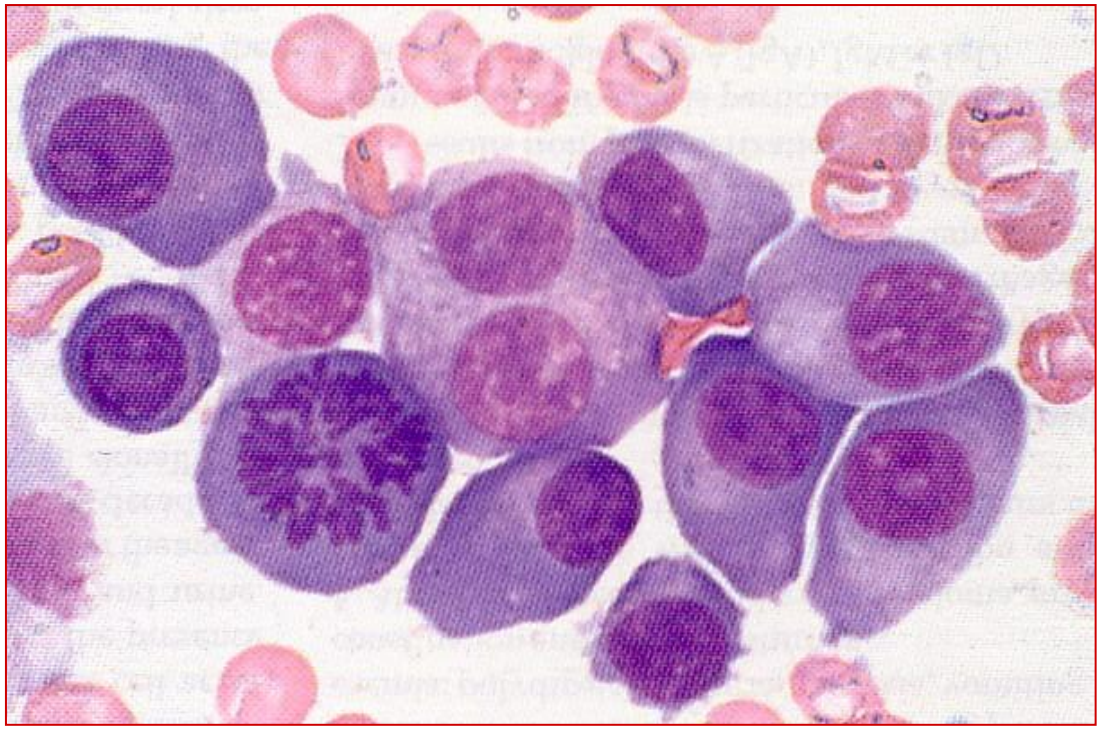


Περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς

- Νεφελομετρική ποσοτική μέτρηση των ανοσοσφαιρινών ορού και των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού (IgG, A, M, κ, λ)
- Μέτρηση λευκώματος ούρων 24ώρου και ελεύθερων κ- και λ-αλυσίδων στα ούρα
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ούρων (από ούρα 24ώρου)
- Ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων
- LDH, CRP, β_2-μικροσφαιρίνη ορού
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος για CD138+ κύτταρα

Η διάγνωση της νόσου τέθηκε με παρακέντηση και αναρρόφηση μυελού





Παρουσίαση περιστατικού με νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενής - γυναίκα ηλικίας 52 ετών - διεκομίσθηκε από Νοσοκομείο Μεσολογγίου στο ΠΓΝΠ με κοιλιακό άλγος και εμέτους από διημέρου και συνοδό λοίμωξη αναπνευστικού.

Hb: 6.4g/dl, Ht: 18.5%,

WBC: 15850, PLT: 217000 , **ΤΚΕ: 110**,

ουρία: 238mg/dl, **κρεατινίνη: 14.4mg/dl**,

κάλιο:4.7 mEq/l νάτριο: 125mEq/l, Ca 8.9mg/dl

ολικά λευκώματα: 12.6g/dl, αλβουμίνη 3.1g./dl

Παρουσίαση περιστατικού με νεφρική ανεπάρκεια

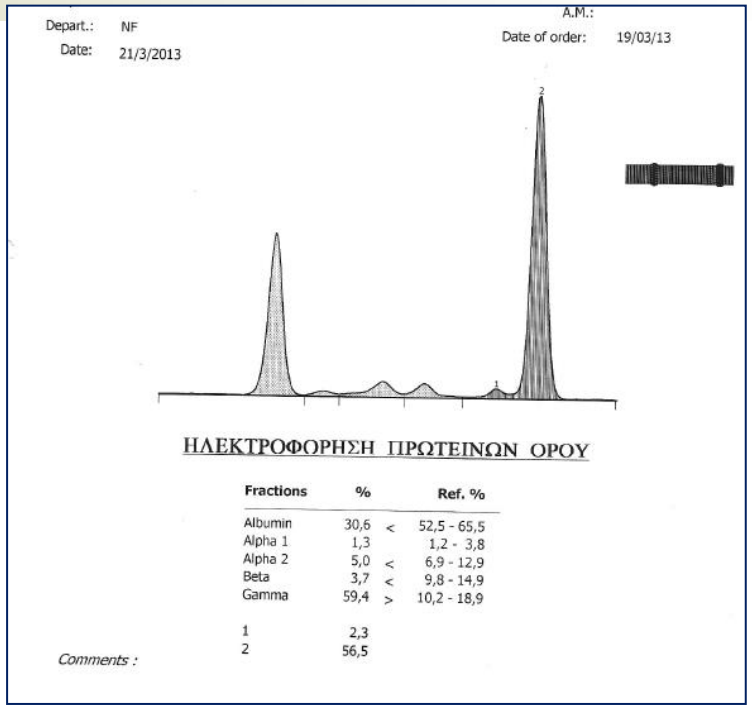
- **Πολλαπλά αναλγητικά το τελευταίο εξάμηνο λόγω οσφυαλγίας**: depon, arcoxia, naprosyn, norgesic, voltaren, muscoril, xefo

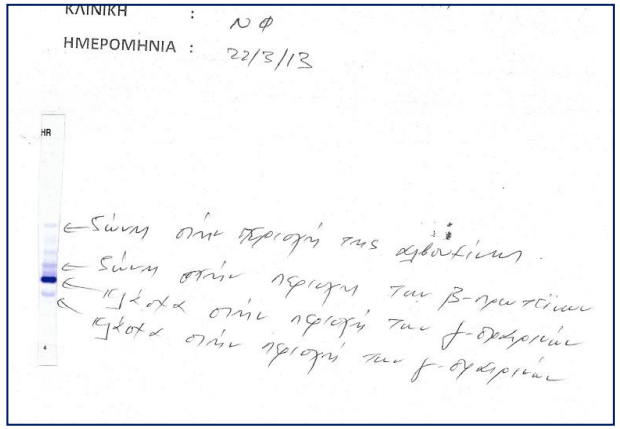
Διάγνωση εισόδου στη Νεφρολογική κλινική:

- **Οξεία νεφρική βλάβη μη ολιγουρικού τύπου – αναιμία - οστεολυτικές βλάβες σπονδυλικής στήλης.**
- Η ασθενής εντάσσεται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και υποβάλλεται στον απαιτούμενο παρακλινικό έλεγχο.

Παρουσίαση περιστατικού με νεφρική ανεπάρκεια

- Ηλεκτροφόρηση λ/των ορού και ούρων και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- **IgG:6940mg/dl**, IgA:32.4mg/dl, IgM:10.8mg/dl,
- **Β2 μικροσφαιρίνη: 46,8**
- Μ1 κλάσμα 2,3%
- **Μ2 κλάσμα 56,5%, IFE: IgGλ**
- **LDH:249U/L, Bence Jones: (+)**
- **Λεύκωμα ούρων 24h: 3819mg/24h**
- **Καρυότυπος, Fish: ND**





Δ/ντης:Καθ.Δ.ΣΙΑΜΠΑΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΚΛΑΣΣΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΗΛ.2610-999214

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ

ΟΝΟΜΑ : [redacted]

ΕΞΕΤΑΣΗ: ΟΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Πολλαπλές, διαφόρου μεγέθους οστεολυτικές εστίες, με σαφή, ομαλά όρια αναγνωρίζονται στα οστά του κρανίου.
Στη λαβή και το σώμα του στέρνου, εκτεταμένη οστεολυτική διεργασία, με ρήξη φλοιού.
Πολλαπλές, οστεολυτικές εστίες σε όλο το μήκος του ΔΕ βραχιονίου.
Ανάλογες, μικρότερου βαθμού αλλοιώσεις διακρίνονται και στο ΑΡ βραχιόνιο.
Στο άπω τμήμα του ΔΕ μηριαίου, δύο οστεολυτικές εστίες.
Σχεδόν πλήρης καθίζηση του Θ9 σπονδύλου, με μικρού βαθμού μετατόπιση προς τον νωτιαίο σωλήνα.
Μείωση ύψους στο πρόσθιο τμήμα του σπονδυλικού σώματος του Θ7 σπονδύλου.
Ro ΑΜΣΣ και κνημών χωρίς παθολογικά ευρήματα.
Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συμβατά με πολλαπλό μυέλωμα.

ΟΝΟΜΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ [redacted]
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ : 04/04/2013
ΕΞΕΤΑΣΗ : MRI ΘΜΣΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ

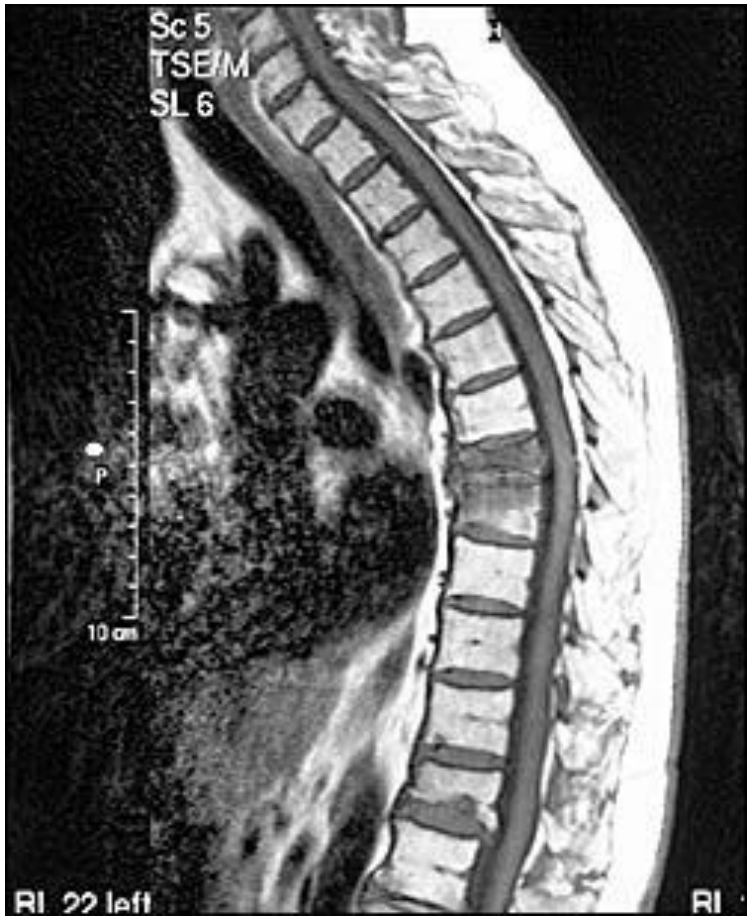
Η εξέταση δεν πραγματοποιήθηκε με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας λόγω ΟΝΑ.

Στο σύνολο σχεδόν των σπονδύλων της ΘΜΣΣ αναγνωρίζονται εστίες με παθολογικό μαγνητικό σήμα με υπεροχή στους Θ5-Θ6 και Θ7 σπόνδυλους.

Παθολογικό κάταγμα αναγνωρίζεται στον Θ9 σπόνδυλο με γωνίωση της οπίσθιας επιφανείας του και πίεση επί της πρόσθιας επιφάνειας του νωτιαίου μυελού.

Από το επίπεδο του Θ7 έως και του Θ11 σπονδύλου αναγνωρίζεται πρόσθετος ιστός παρασπονδυλικά , σε μεγαλύτερη έκταση ΑΡ.

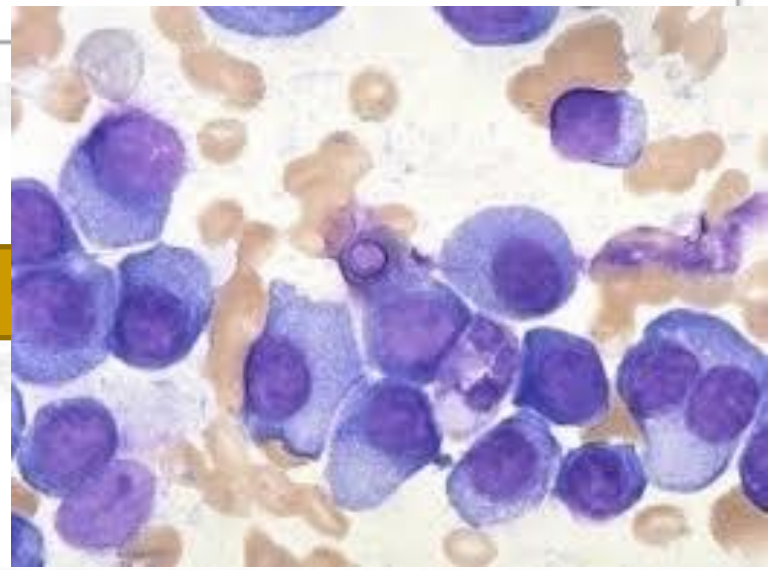
Τα ανωτέρω είναι πρωτίστως συμβατά με διηθήσεις εκ της νόσου.



ος Υλικού:	Οστεομυελική βιοψία
Ιστορικό:	Ετερόζυγος Β-Μεσογειακή αναιμία, Οσφυαλγία, Οστικά άλγη, Οστεολυτικές βλάβες σπονδυλικής στήλης, Οξεία νεφρική βλάβη, Αυξημένο IgG
Κλινική Διάγνωση:	Πολλαπλούν Μυέλωμα

Παθολογοανατομική διάγνωση
Διήθηση μυελού από πλασματοκυτταρικό μυέλωμα.

Υπογραφή
Ιατρός



Μακροσκοπική Περιγραφή
Δύο οστικοί κύλινδροι μήκους 0,3εκ. και 0,4εκ.
Ελήφθησαν όλοι (Χ1)
ΚΚ

κροσκοπική Περιγραφή
Το δείγμα εμφανίζει μερική εκκένωση των μυελοχώρων. Ιστολογικά οι υπόλοιποι μυελοχώροι εμφανίζουν 30-70% κυτταροβρίθεια.
Τα μεγακαρυοκύτταρα εκπροσωπούνται και ωριμάζουν επαρκώς.
Η κοκκιώδης σειρά είναι αρκετά περιορισμένη και ωριμάζει επαρκώς.
Η ερυθρά σειρά εκπροσωπείται και εμφανίζει δυσερυθροποίηση.
Αναγνωρίζεται διαμέσου τύπου διήθηση από μικρά, ώριμα πλασματοκύτταρα, τα οποία αποτελούν ~70% των εμπυρήνων κυττάρων του μυελού και ανοσοϊστοχημικά εκφράζουν CD138, CD79α (2+), κυκλίνη D1 και μονοτυπική λ ελαφρά αλυσίδα.

ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Β-λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα που συνοδεύονται από παραγωγή και κυκλοφορία στον ορό **μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης**

Πρωτοπαθείς

- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Μονοκλωνική γ-πάθεια ακαθόριστης σημασίας
- Μακροσφ. Waldenström
- Νόσοι βαρέων αλύσεων
- Αμυλοείδωση
- Πλασμοκύττωμα

Δευτεροπαθείς (επί άλλων νόσων)

- Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Αλλα αιματολογικά νοσήματα
- Νοσήματα ανοσολογικής αρχής
- Συμπαγείς νεοπλασίες
- Νόσος Gaucher

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ορισμός κατά WHO:

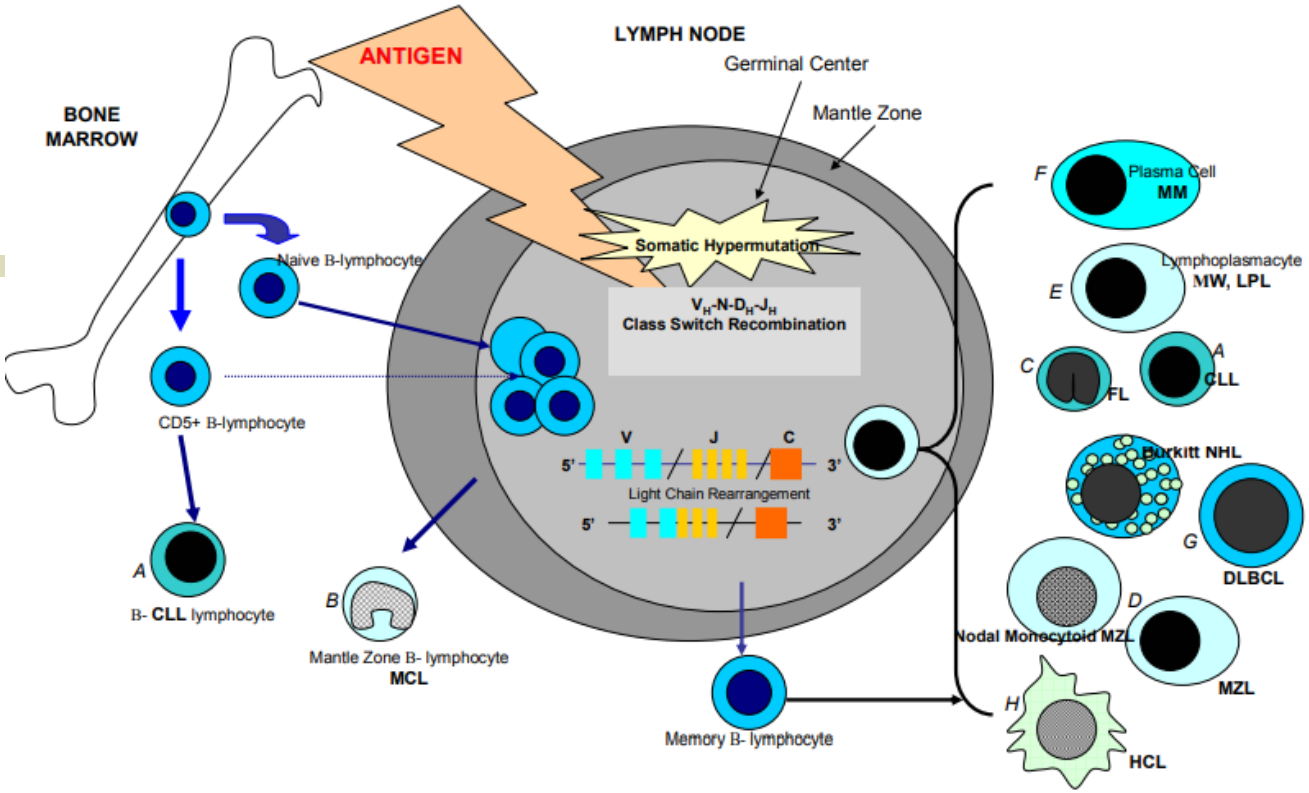
Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα εντοπιζόμενο τόσο στο μυελό όσο και εξωμυελικά που χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή στα ούρα και σκελετικές διαταραχές (οστεολυτικές βλάβες) και συχνά συνοδεύεται από υπερασβεστιαιμία, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις.

C alcium elevation
R enal complications
A nemia
B one disease

BM Clonal bone marrow ≥ 60%
FLC sFLC ratio >100
MRI >1 focal lesion by MRI

sFLC = serum free light chain

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ι.



- Κλωνική υπερπλασία Β-λεμφοκυττάρων, μετά το στάδιο της αναδιάταξης της βαρειάς και της ελαφράς αλυσίδας
- Διαφυγή από την ρύθμιση του συστήματος ιδιοτυπικών- αντιιδιοτυπικών αντισωμάτων
- Το κύτταρο διαφοροποιείται προς, συνήθως εκκριτικό πλασματοκύτταρο
- Διαταραχή της συζευγμένης παραγωγής βαριάς και ελαφράς αλυσίδας, με περίσσεια παραγωγής της ελαφράς => Bence-Jones πρωτεϊνουρία

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΙ.

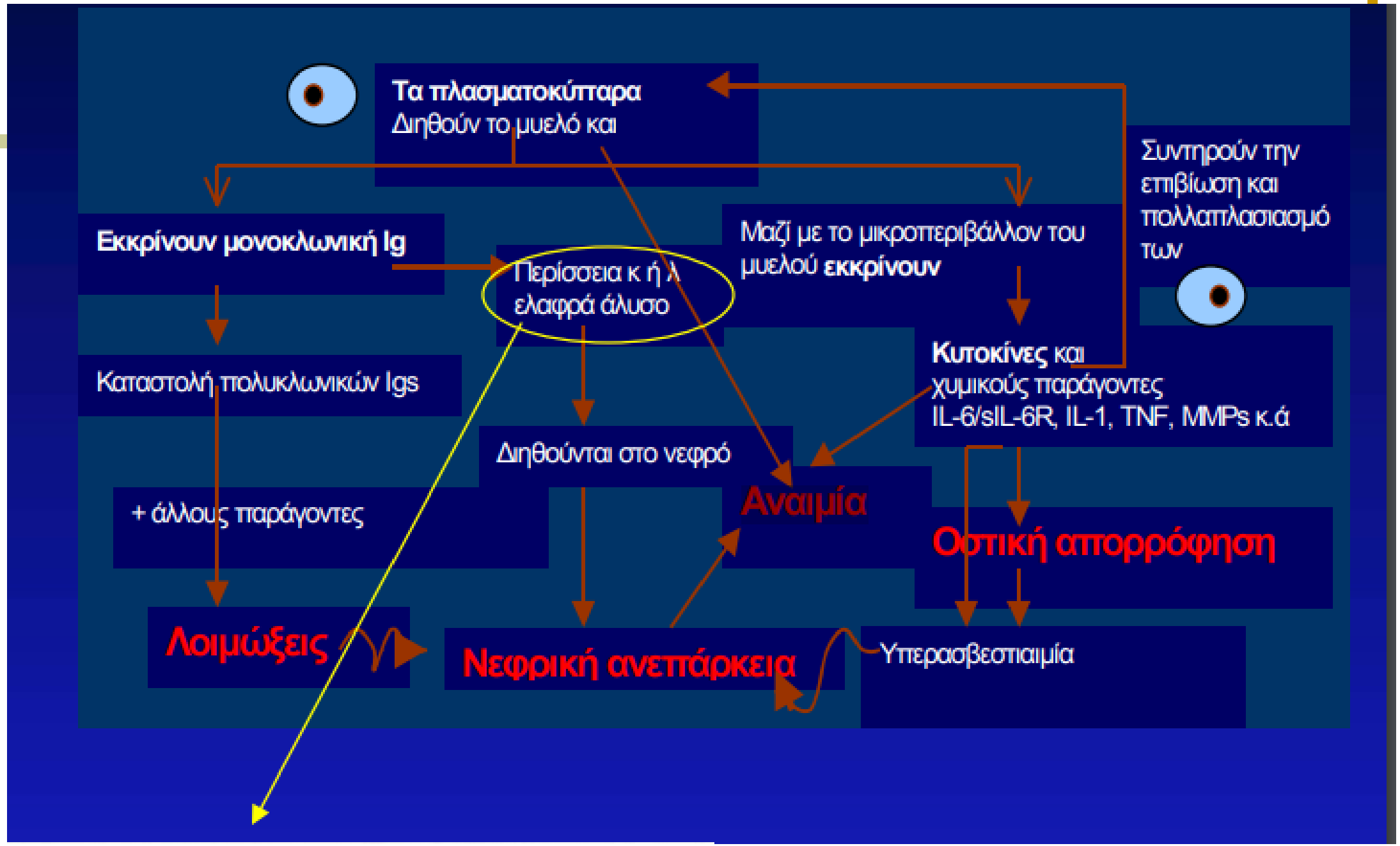
Καταστολή της παραγωγής των υπολοίπων τάξεων ανοσοσφαιρινών λόγω:

- **Ενεργοποίησης του συστήματος των μονοκυττάρων–μακροφάγων και καταστολής της φυσιολογικής αιμοποίησης και λεμφοποίησης (υπεύθυνες κυτοκίνες: TGF-β, IL-6 και IL-1β)**
- **Καταστολής της παραγωγής των μη-κλωνικών Β λεμφοκυττάρων από την IL-10 και τον TGF-β**
- **Αύξησης του καταβολικού ρυθμού των ανοσοσφαιρινών**

- **Ανοσοπάρεση ορίζεται:**

(IgG < 400 mg/dL, IgA < 40 mg/dL, IgM < 20 mg/dL)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ



Τύποι πολλαπλού μυελώματος

- IgG μυέλωμα (58%)
- IgA μυέλωμα (25%)
- Bence - Jones μυέλωμα (ελαφρών αλύσων) (12%)
- Μη εκκριτικό μυέλωμα (3%)
- IgD μυέλωμα (1%)
- IgE μυέλωμα - Πλασματοκυτταρική λευχαιμία (0.1%)
- Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα (0.5%)
- Μακροεστιακό μυέλωμα
- Ασυμπτωματικό μυέλωμα

Έκφραση κ-αλυσίδας 65%, λ-αλυσίδας 35%

Κλινικές εκδηλώσεις πολλαπλού μυελώματος Ι.

- **Νεφρική ανεπάρκεια**
  - Μυελωματικός νεφρός
  - Σπειραματική βλάβη εξ ελαφρών αλύσεων
  - Διάμεση νεφροπάθεια
  - Αμυλοείδωση νεφρού
  - Αποφρακτική ουροπάθεια εξ ουρικών αλάτων

- **Πολυνευροπάθεια**
  - Πιεστικά φαινόμενα στον ΝΜ από μυελωματικούς όγκους
  - Πίεση – διήθηση νωτιαίων ριζών
  - Άμεση βλαπτική επίδραση της παραπρωτεΐνης στην μυελίνη
  - Νευροτοξική δράση της χορηγούμενης χημειοθεραπείας

Οστική νόσος στο πολλαπλούν μυέλωμα

Η οστική νόσος μπορεί να εκδηλώνεται με:

- **Διάχυτη οστεοπενία – οστεοπόρωση**
- **Εντονα οστικά άλγη, ανάγκη για μείζονα αναλγητικά**
- **Πολλαπλές οστεολυτικές εστίες**
- **Επαπειλούμενα ή εγκατεστημένα παθολογικά κατάγματα**
- **Συμπτωματικές οστικές μάζες**
- **Σύνδρομα συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα**
- **Πίεση των κρανιακών και περιφερικών νεύρων**

Σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζεται και ακτινοθεραπεία.

Σε άλλες απαιτείται αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με διφωσφονικά άλατα και βιταμίνη D

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ MGUS, ΚΑΙ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Μονοκλωνική γ-πάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας

- **Μ-πρωτεΐνη χαμηλότερα απ'ότι επί Π.Μ. Μ πρωτεΐνη < 3 g/dl)**
- **Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό <10%**
- **Απουσία οστικής νόσου ή συμπτωμάτων συνδεόμενων με μυέλωμα**
- **Απουσία ελάττωσης των μη κλωνικών ανοσοσφαιρινών**

Ασυμπτωματικό μυέλωμα

- **Μονοκλωνική πρωτεΐνη σε επίπεδα Π.Μ. (Μ πρωτεΐνη > 3 g/dl)**
- **Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό 10-60%**
- **Ελάττωση των μη κλωνικών ανοσοσφαιρινών**
- **Απουσία βλάβης τελικού οργάνου ή μεταβολικής διαταραχής**

Συμπτωματικό μυέλωμα (πλασματοκύτταρα μυελού >10% και:)

- **Οποιαδήποτε βλάβη τελικού οργάνου σχετιζόμενη με μυέλωμα (αναιμία, υπερασβεστιαμία, οστική νόσος, νεφρική ανεπάρκεια, πλασμοκύττωμα κλπ)**

Updated IMWG Criteria for Diagnosis of Multiple Myeloma

MGUS	Smoldering Myeloma	Multiple Myeloma
▪ M protein < 3 g/dL ▪ Clonal plasma cells in BM < 10% ▪ No myeloma defining events	▪ M protein ≥ 3 g/dL (serum) or ≥ 500 mg/24 hrs (urine) ▪ Clonal plasma cells in BM ≥ 10% to 60% ▪ No myeloma defining events	▪ Underlying plasma cell proliferative disorder ▪ AND 1 or more myeloma defining events ▪ ≥ 1 CRAB* feature ▪ Clonal plasma cells in BM ≥ 60% ▪ Serum free light chain ratio ≥ 100 ▪ > 1 MRI focal lesion

*C: Calcium elevation (> 11 mg/dL or > 1 mg/dL higher than ULN)
R: Renal insufficiency (creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 2 mg/dL)
A: Anemia (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)
B: Bone disease (≥ 1 lytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT)

Rajkumar SV, et al. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- 1% όλων των κακοηθειών
- 15% του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών
- Μέση ετήσια επίπτωση: 4 /100.000
- Άνδρες/Γυναίκες: 1,6/1
- Μικρή αλλά σταθερή αύξηση τα τελευταία 30 χρόνια
- Μέση ηλικία στη διάγνωση: 65 έτη
- Ενδείξεις ελάττωσης της ηλικίας διάγνωσης τα τελευταία χρόνια

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

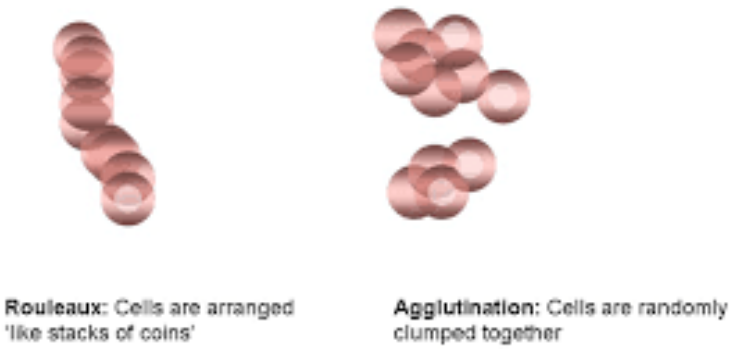
- Αναιμία
- Αιμορραγική διάθεση από επίκτητη διαταραχή παραγόντων πήξης
- Αμυλοείδωση (δευτεροπαθής)
- Κρυοσφαιριναιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Οστική νόσος
- Υπερασβεστιαιμία/Υποφωσφαταιμία
- Πολυνευροπάθεια
- Σύνδρομο Υπεργλοιότητας

Χαρακτηριστικά κλινικά σημεία

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ Ι.

- Αξιολόγηση ευρημάτων περιφερικού αίματος (rouleaux)
- ΤΚΕ
- Πρωτεϊνόγραμμα ορού και ούρων
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- Τυποποίηση της παραπρωτεΐνης με ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων
- Προσδιορισμός αποβαλλόμενου λευκώματος ούρων 24ώρου
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία
- Καρυότυπος νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων
- FISH del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp1q

Fig 1: Rouleaux vs Agglutination



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΙΙ.

- Παράμετροι νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, clearance κρεατινίνης, ουρικό)
- Μέτρηση Ca++ ορού και ούρων 24ώρου
- Ορολογικές προγνωστικές παράμετροι:
  - CRP ορού
  - β2-μικροσφαιρίνη
  - αλβουμίνη ορού
  - LDH
  - IL-6

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ III.

- Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας και συσταλτικότητος μυοκαρδίου (NT-proBNP)
- Ακτινολογικός έλεγχος μακρών και πλατέων οστών
- Βιοψία κοιλιακού λίπους,χείλους,ορθού ή δέρματος για αμυλοείδωση
- Απεικόνηση Σ.Σ. και μυελωματικών όγκων με αξονική και μαγνητική τομογραφία

Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες

- Προγνωστικό σύστημα κατά Salmon-Durie
- International Staging System (ISS), R-ISS
- Ηλικία
- Ποσοστό πλασματοκυττάρων στο μυελό
- Πλασμαβλαστική μορφολογία
- Δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67
- LDH
- Κυτταρογενετικές ανωμαλίες
- Ο αριθμός των πλασματοκυττάρων στο περιφ. αίμα

Προγνωστικό σύστημα κατά Salmon- Durie

Στάδιο I: (μέση επιβίωση >60 μήνες)

- Μονοκλωνικό κλάσμα :IgG<5g/dl, IgA<3g/dl, BJ στα ούρα <4g/24h
- -Απουσία οστεολύσεων
- -Φυσ. αιμοσφαιρίνη, ασβέστιο, επίπεδα των υπόλοιπων ανοσοσφαιρινών

Στάδιο III (μέση επιβίωση 23 μήνες)

- -Μονοκλωνικό κλάσμα :IgG>7g/dl, IgA>5g/dl, BJ στα ούρα >12g/24h
- -Πολλαπλές οστεολύσεις
- -Αιμοσφαιρίνη <8.5g/dl, ασβέστιο ορού >12mg/dl

Στάδιο II (μέση επιβίωση 41 μήνες)

- Ενδιάμεσες τιμές μεταξύ σταδίων I και III

Ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία:

A=κρεατινίνη ορού <2mg/dl (μέση επιβίωση 37 μήνες)
B=κρεατινίνη ορού >2mg/dl (μέση επιβίωση 8 μήνες)

Αναγνωρισμένοι προγνωστικοί παράγοντες
Ι. Επιδημιολογικοί - Γενικοί

- Φύλο (?)
- Ηλικία > 70 ετών
- Κατάσταση ικανότητος >2 κατά WHO
- Βαριά οστική νόσος που επηρεάζει μη αναστρέψιμα την κατάσταση ικανότητος
- Υψηλότερο στάδιο κατά Durie-Salmon
- Εξωμυελική / εξωοστική νόσος στην διάγνωση
- Έκφραση IgA βαριάς και λ- ελαφράς αλυσίδας
- Bence - Jones πρωτεϊνουρία
- Νεφρική ανεπάρκεια

Προγνωστικό σύστημα ISS

Μέση επιβίωση αναλόγως είδους θεραπειών

	Χημειοθεραπεία μόνο	Στοχευμένες θεραπείες
Στάδιο I	**62 μήνες**	**115 μήνες**
▪ β2 μικροσφαιρίνη ορού <3.5mg/dl		
▪ Αλβουμίνη ορού >3.5g/dl		
Στάδιο II	**44 μήνες**	**83 μήνες**
▪ β2 μικροσφαιρίνη ορού >3.5mg/dl ή		
▪ Αλβουμίνη ορού <3.5g/dl		
Στάδιο III	**29 μήνες**	**49 μήνες**
▪ β2 μικροσφαιρίνη ορού >=5.5mg/dl		

Μοριακοί προγνωστικοί δείκτες

mSMART 3.0: Classification of Active MM

High-Risk

- High Risk genetic Abnormalities [a,b]
  - t(4;14)
  - t(14;16)
  - t(14;20)
  - Del 17p
  - p53 mutation
  - Gain 1q
- RISS Stage 3
- High Plasma Cell S-phase[c]
- GEP: High risk signature

- Double Hit Myeloma: Any 2 high risk genetic abnormalities
- Triple Hit Myeloma: 3 or more high risk genetic abnormalities

Standard-Risk[a]

All others including:

- Trisomies
- t(11;14)[d]
- t(6;14)

[a] Trisomies may ameliorate
[b] By FISH or equivalent method
[c] Cut-offs vary
[d] t(11;14) may be associated with plasma cell leukemia

Προγνωστικό σύστημα R-ISS

Table 2. R-ISS for MM

Stage	Criteria	Survival (mo)
I	• β_2-microglobulin <3.5 mg/L • Albumin ≥3.5 g/dL *and* • Standard-risk chromosomal abnormalities *and* • Normal LDH (defined as less than ULN)	82
II	• Not R-ISS stage I or III	62
III	• β_2-microglobulin ≥5.5 mg/L regardless of albumin levels *and* • High-risk chromosomal abnormalities: del 17p, t(4;14) or t(14;16) *and* • High LDH (defined as higher than ULN)	40

del: deletion; LDH: lactate dehydrogenase; MM: multiple myeloma; R-ISS: Revised-International Staging System; t: translocation; ULN: upper limit of normal.
Source: References 5, 11.

Αλλοι προγνωστικοί παράγοντες

- **Ηλικία (65 έτη): Μέση επιβίωση <65 ετών: 48-95 μήνες >65 ετών: 29-62 μήνες**
- **Μορφολογία πλασματοκυττάρων (πλασμαβλαστική μορφολογία)**

- **Δυνατότητα πραγματοποίησης αυτόλογης μεταμόσχευσης.**

  Μέση επιβίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση: 45-111 μήνες

  Μέση επιβίωση χωρίς ASCT με συμβατικές θεραπείες μόνο: 25-62 μήνες

  Μέση επιβίωση χωρίς ASCT με νεότερες θεραπείες 42-105 μήνες

- **Αριθμός κυκλοφορούντων CD38+CD45- πλασματοκυττάρων / 50000 μονοπύρηνα κύτταρα με κυτταρομετρία ροής: => 4 προγνωστικές ομάδες με αντίστοιχη μέση επιβίωση από 13 έως 89+ μήνες.**
- **Το ποσοστό διήθησης του μυελού έχει προγνωστική αξία.** Τρία στάδια έχουν περιγραφεί: **στάδιο I <20%, στάδιο II 20-50%, στάδιο III >50% με προοδευτικά χειρότερη επιβίωση.**