

Správný zápis stanovené dg., problematika kostního nálezu a definice stádií D.-S. Plus

Vladimír Maisnar

II. interní klinika – OKH
FN a LF UK Hradec Králové

VIII. národní workshop CMG

Mikulov, 24. 4. 2010



Vývoj diagnostiky MM (>150 let)

- 1844-50 popsán 1. případ nemocného s BJP v moči
- 1889 Otto Kahler publikoval 1. klinický popis
- 1903 Weber popsal lytické změny na rtg
- 1953 zavedení imunoelektroforézy do praxe
- 1975 Durie a Salmon: 1. dg. a stážovací systém
- 1983 Bataille, Child a Durie zavádějí β_2 - μ
- 2001 Drayson a Bradwell zavádějí FLC
- 2003 nová klasifikace monoklon. gamapatií
- 2005 nová kritéria léčebné odpovědi u MM
- 2006 nová prognostická klasifikace MGUS
- 2006 publikován Durie/Salmon Plus systém

Klasifikace monoklonálních gamapatií

(IMWG v *BJH* 2003; 121: 749-57)

Dosavadní název	Doporučený název	Definice
MGUS	MGUS	<ul style="list-style-type: none">• paraprotein bez známé příčiny
Doutnající nebo indolentní MM	Asymptomatický myelom	<ul style="list-style-type: none">• MGUS s \uparrow PP• cPC > 10% v KD
Mnohočetný myelom	Symptomatický myelom	<ul style="list-style-type: none">• přítomnost „CRAB“

„**CRAB**“ = známky dysfunkce 1 nebo více orgánů → léčba

C – hyperkalcémie

R – renální dysfunkce

A – anémie (<100 g/l)

B – kostní postižení

Klasifikace mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona z roku 1975

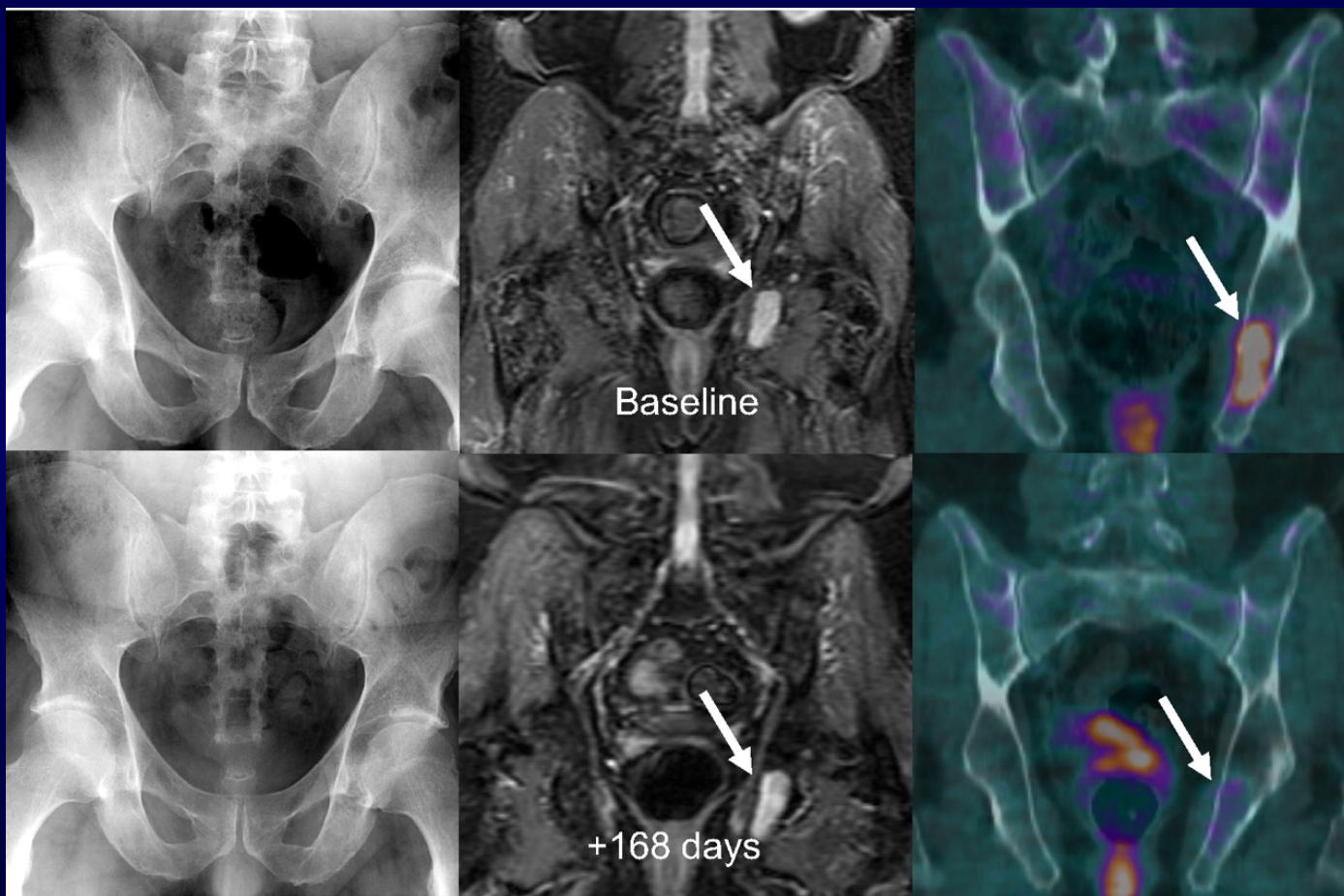
Stádium	Kritéria	Masa TU buněk
I.	<p>Splněny uvedené podmínky:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hladina hemoglobinu > 100 g/l 2. Normální hladina kalcia 3. Žádné nebo jen solitární kostní postižení 4. Kvantita paraproteinu <ol style="list-style-type: none"> a) IgG < 50 g/l b) IgA < 30 g/l c) Exkrece paraproteinu < 4 g/24 hod. 	$< 0,6 \cdot 10^{12} / m^2$
II.	Nesplněny podmínky I. ani II. stádia	$0,6 - 1,2 \cdot 10^{12} / m^2$
III.	<p>Splněna alespoň jedna z uvedených podmínek:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hladina hemoglobinu < 85 g/l 2. Hladina kalcia > 3 mmol/l 3. Mnohočetná osteolytická ložiska skeletu 4. Kvantita paraproteinu <ol style="list-style-type: none"> a) IgG > 70 g/l b) IgA > 50 g/l c) Exkrece paraproteinu > 12 g/24 hod. 	$> 1,2 \cdot 10^{12} / m^2$
A.	Relativně normální funkce ledvin	
B.	Abnormální funkce ledvin (kreatinin > 176 μmol/l)	

Současnost radiodiagnostiky u MM

- **zobrazovací metody hrají významnou roli v dg.**
 - bolesti skeletu jsou často 1. příznak (u 80% nemocných)
- **standardní rtg** ⇒ CAVE ! falešná neg., ↓ denzity o 50%
- **klasická scintigrafie** = nevhodná **x** možnost **MIBI**
- **CT** = zatím obecně nejdostupnější doplňková technika
- **MRI** a **CT/PET** = u MM rovnocenné metody vhodné k odlišení symptom. MM při neg. rtg nálezu
 - možnost celotělového zobrazení **x** ne zcela specifické
- **CT/PET** navíc umožňuje posouzení aktivity onemocnění

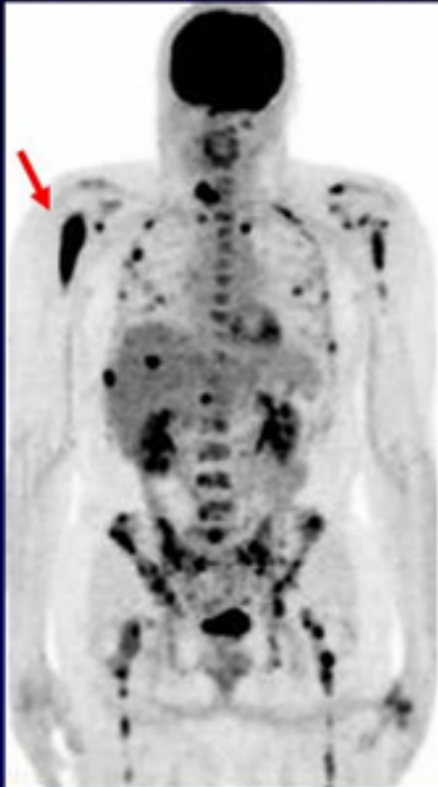
Možnost posouzení aktivity onemocnění

- význam při monitoringu nesečernujících MM
- dále i ložiskových a extramedulárních MM



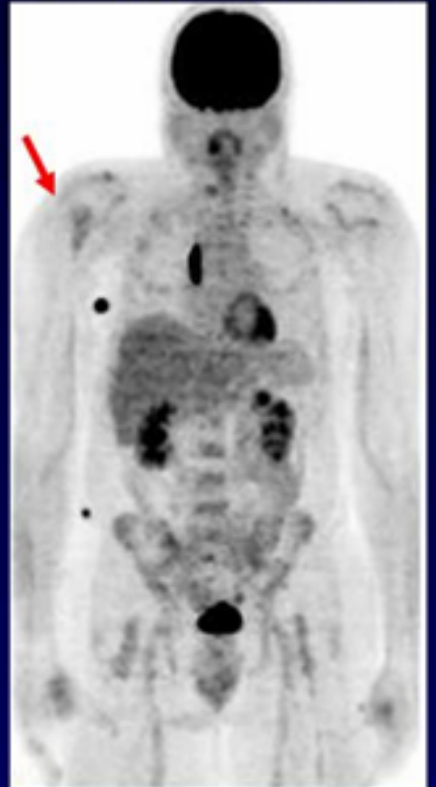
Možnost monitoringu léčby a posouzení prognózy

1-27-2003 FDG PET



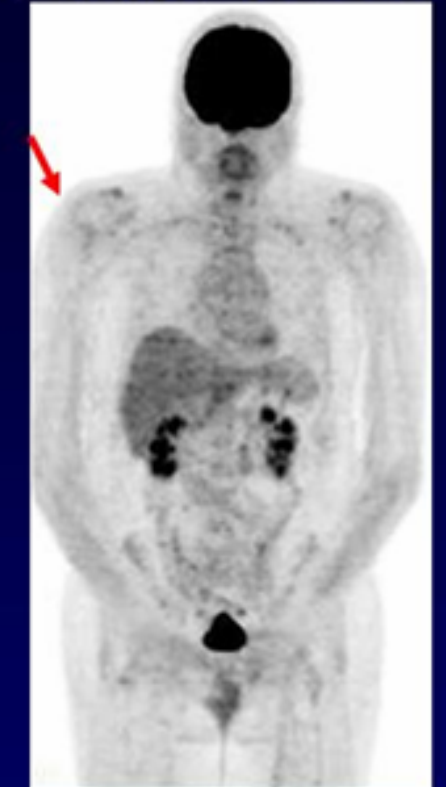
Severe diffuse & focal

4-03-2003 FDG PET



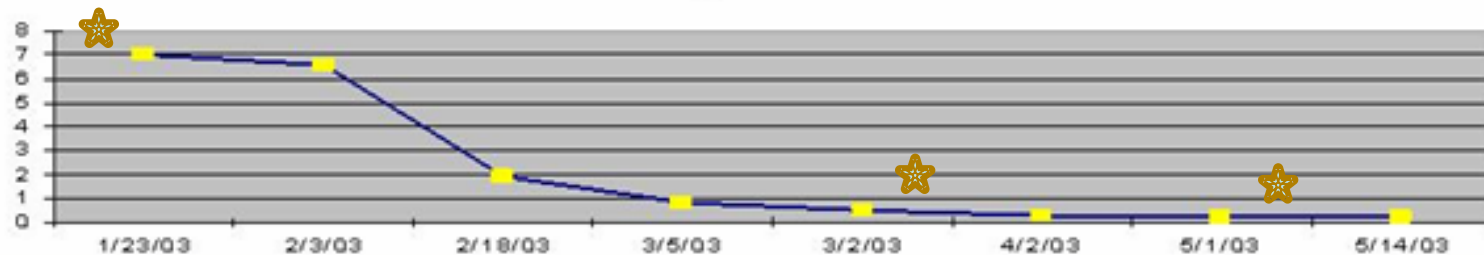
Mild diffuse disease

6-13-2003 FDG PET



Normal PET scan

M-protein



Klasifikace Durie/Salmon Plus z roku 2006

The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system

Brian G.M. Durie*

Cedars-Sinai Outpatient Cancer Center at the Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA 90048, USA

A B S T R A C T

Staging is the cornerstone of baseline myeloma evaluation. New imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI), whole body FDG-PET scanning and whole body CT (combined with PET directly or by fusion) offer the opportunity to precisely stage patients by anatomic and functional techniques. The new Durie/Salmon PLUS staging system integrates these new imaging techniques into a new generation of anatomic and functional myeloma staging. It is possible to discriminate between the impact of tumour burden (myeloma cell mass) and other prognostic factors. This refined classification by stage and prognostic category is increasingly important in clinical trials. The value of clinical staging in patient management is emphasized both in discrimination of early disease status and clearer identification of poorer risk of Stage II and III disease. Wider use of newer imaging will undoubtedly enhance analysis of new trials incorporating novel agents.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Algoritmus zobrazovacího vyšetření u MM

Standardní RTG

CT/PET nebo MRI

Výsledek

negat.



doporučeno



MGUS nebo
asympt. MM

solitární ložisko
resp. osteoporóza



doporučeno



DS Plus
staging

difuzní postižení



doporučeno
(potvrzení stádia
+ prognóza on.)



DS Plus
I-III A/B

Durie/Salmon Plus klasifikace MM

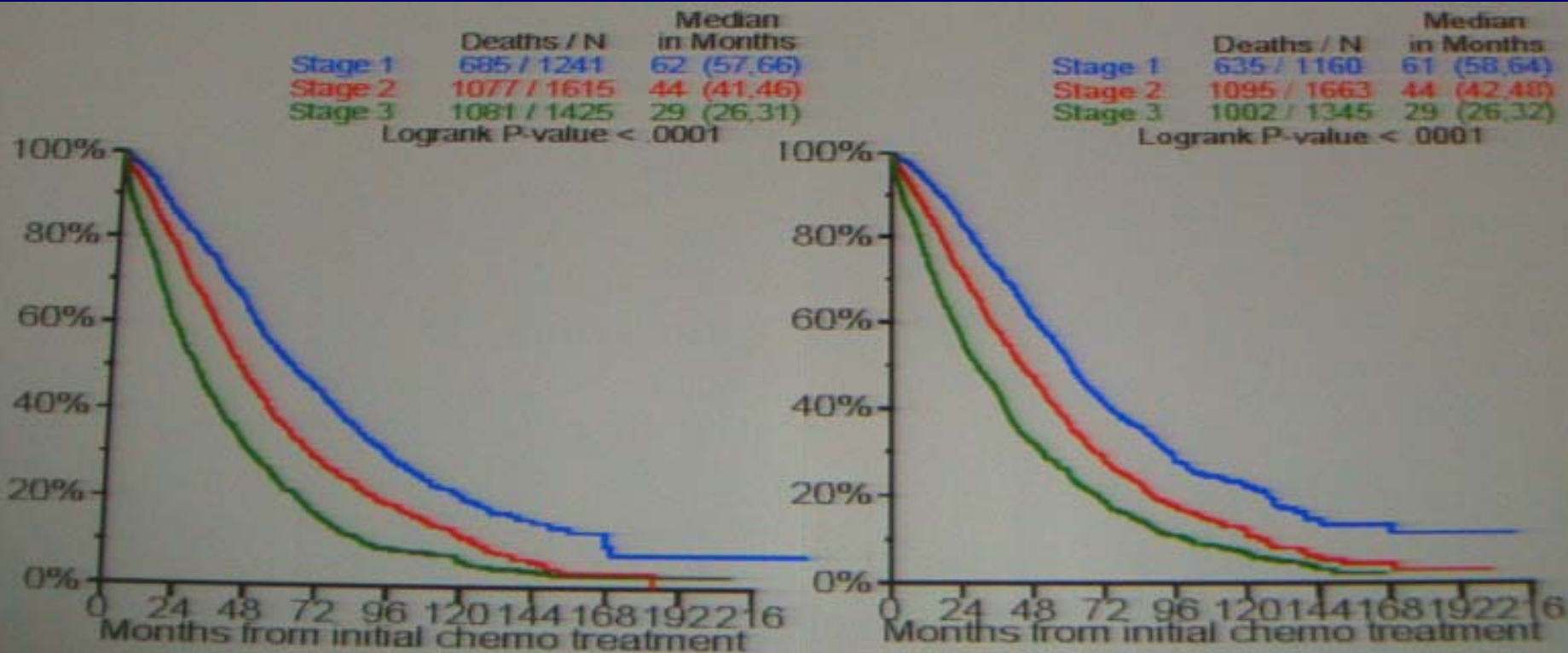
Durie/Salmon klasifikace	Plus upstage	MRI/PET počet lezí
I B		0 - 4
II A nebo B*		5 - 20
III A nebo B*		> 20

* kreatinin > 176 $\mu\text{mol/l}$ nebo extramedulární postižení na PET nebo MRI

Nový prognostický index MM (ISS)

(Greipp et al. v *JCO* 2005; 23: 3412-20)

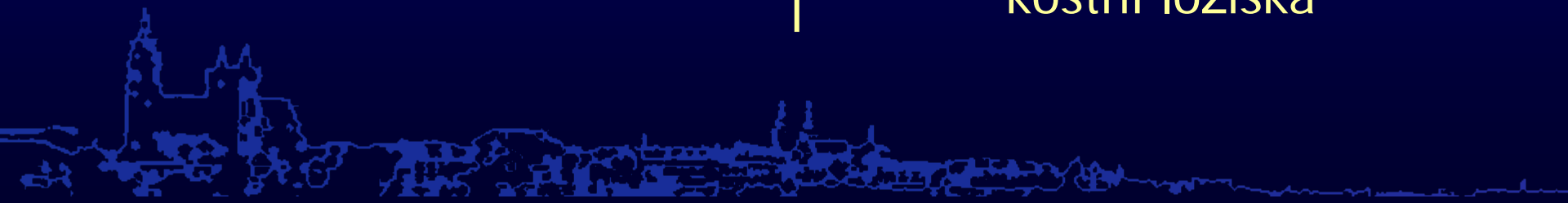
- 1. stádium** = $\beta 2\text{-}\mu < 3,5$ mg/l a albumin > 35 g/l,
- 2. stádium** = $\beta 2\text{-}\mu < 3,5$ mg/l a albumin < 35 g/l,
nebo $\beta 2\text{-}\mu 3,5\text{-}5,5$ mg/l,
- 3. stádium** = $\beta 2\text{-}\mu > 5,5$ mg/l.



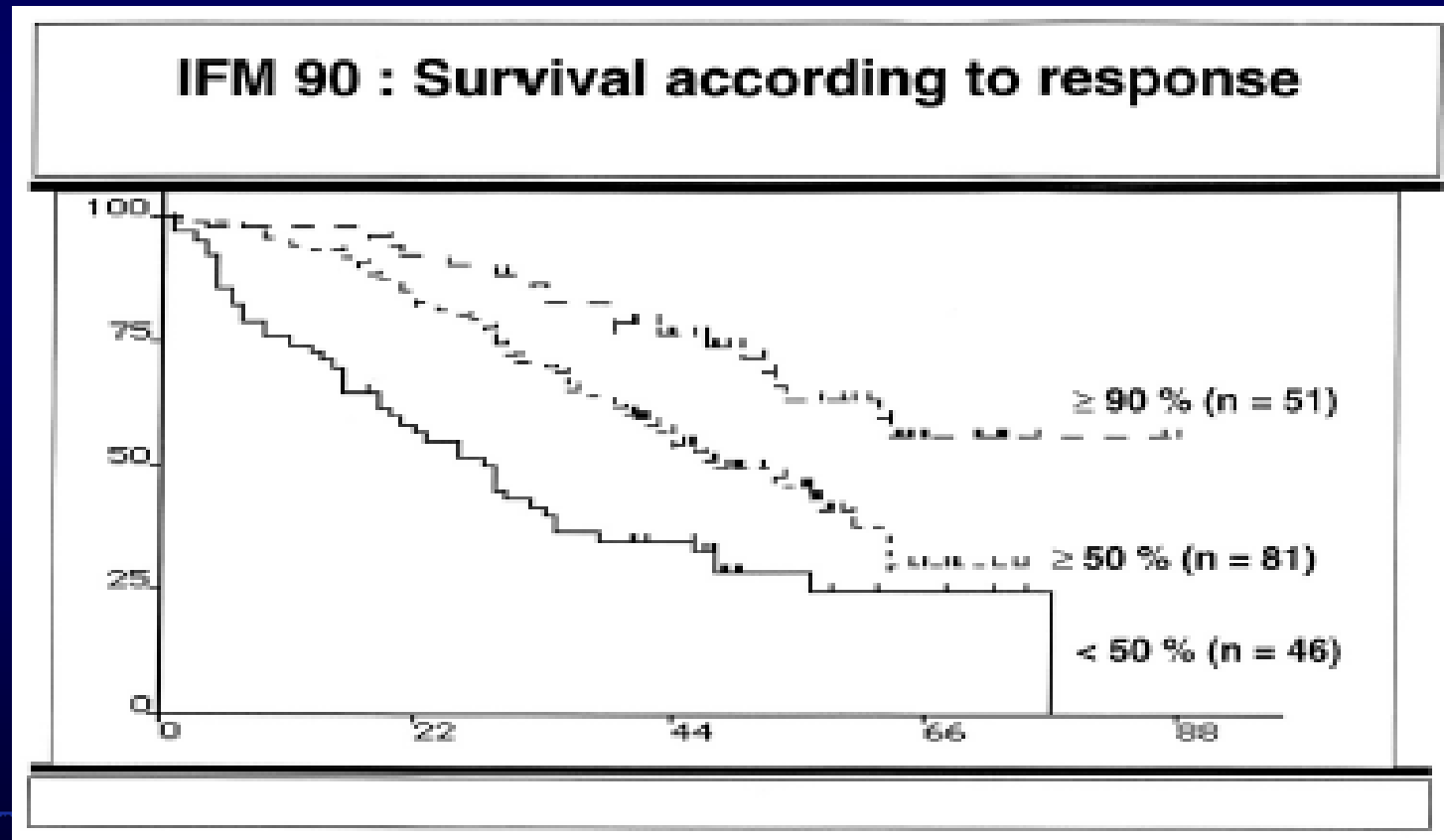
Současné definice léčebné odpovědi u MM

(IMWG v *Leukemia* 2006; 20: 1-7 + revize 2008)

molekulární CR	sCR + negat. ASO-PCR (10^{-5})
kompletní remise (CR)	negativní imunofixace a normální počet PC ($\leq 5\%$)
„stringent“ CR (sCR)	norm. FLC + NE ! klonalita !
„very good“ PR (VGPR)	$\geq 90\%$ pokles PP
parciální remise (PR)	$\geq 50\%$ pokles PP
minimální odpověď (MR)	$\geq 25\%$ - 49% pokles PP
stabilní onemocnění (SD)	nedosažení MR až PP $< 125\%$
progresivní nemoc (PD)	$\geq 25\%$ nárůst PP nebo nová kostní ložiska



Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, et al.
A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in MM.
Inter Groupe Francais du Myeloma (IFM).
N Engl J Med 1996; 335: 91-7.



Současné hodnocení léčebné odpovědi u MM

⇒ vychází z hodnocení koncentrace M-Ig (nově i FLC)
+ nesmíme zapomínat na KD a zobrazovací metody !

Celková léčebná odpověď (ORR) = CR + PR (MR již ne !)

⇒ léčebná odpověď PR a lepší

+ nově zaveden **pojem CBR** = včetně MR !

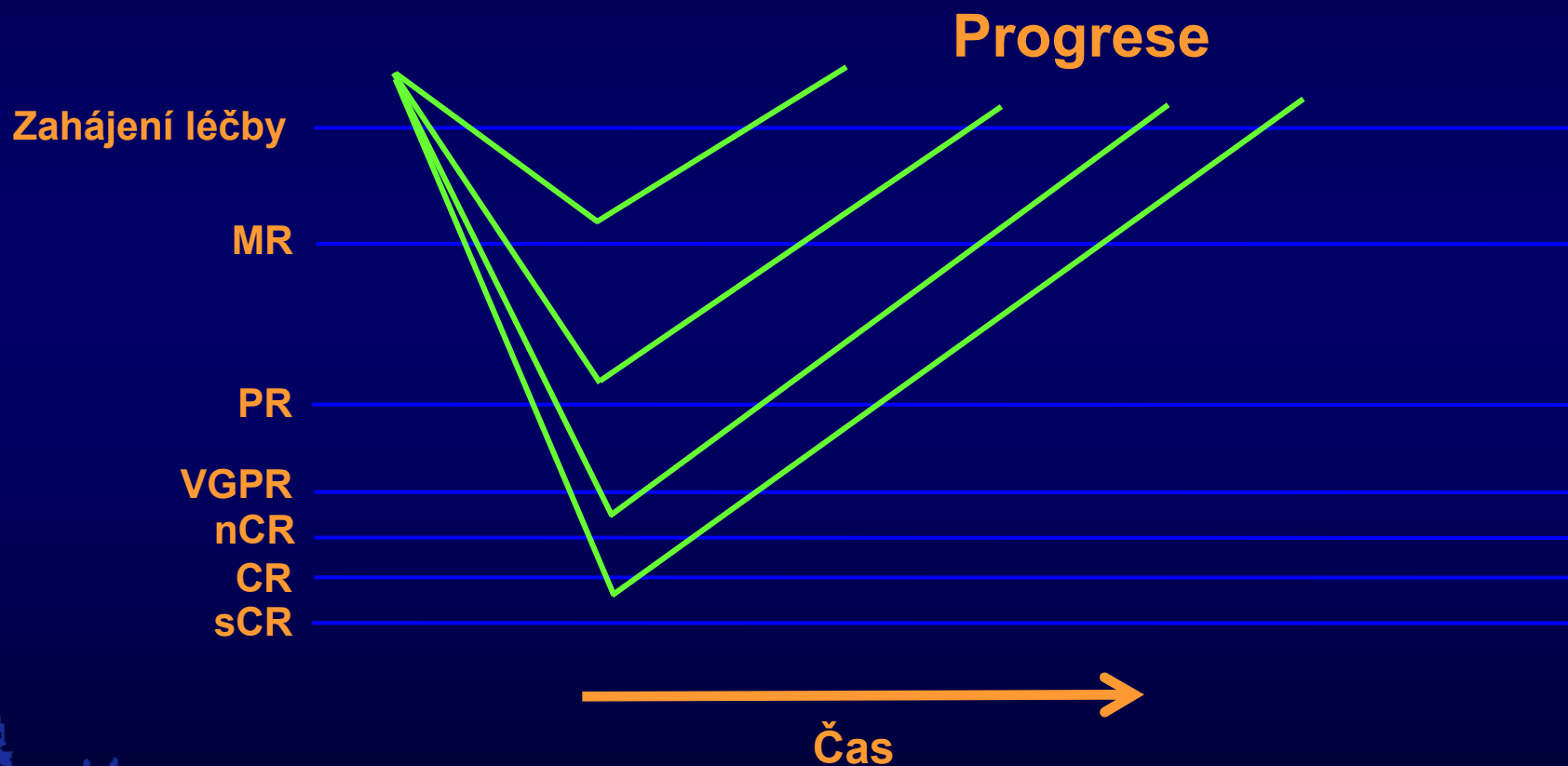
- zejména **u starších nemocných a při pokročilém**
onemocnění jde o **dostatečný efekt** (při dobré QoL)

Relaps onemocnění = jen u nemocných, kteří byli v CR

Progrese onemocnění = při přetrvávající aktivitě nemoci
po ukončení léčby

Závislost aktivity na dosažené léčebné odpovědi

TTP, TNT i TFI závisí na dosažené léčebné odpovědi !



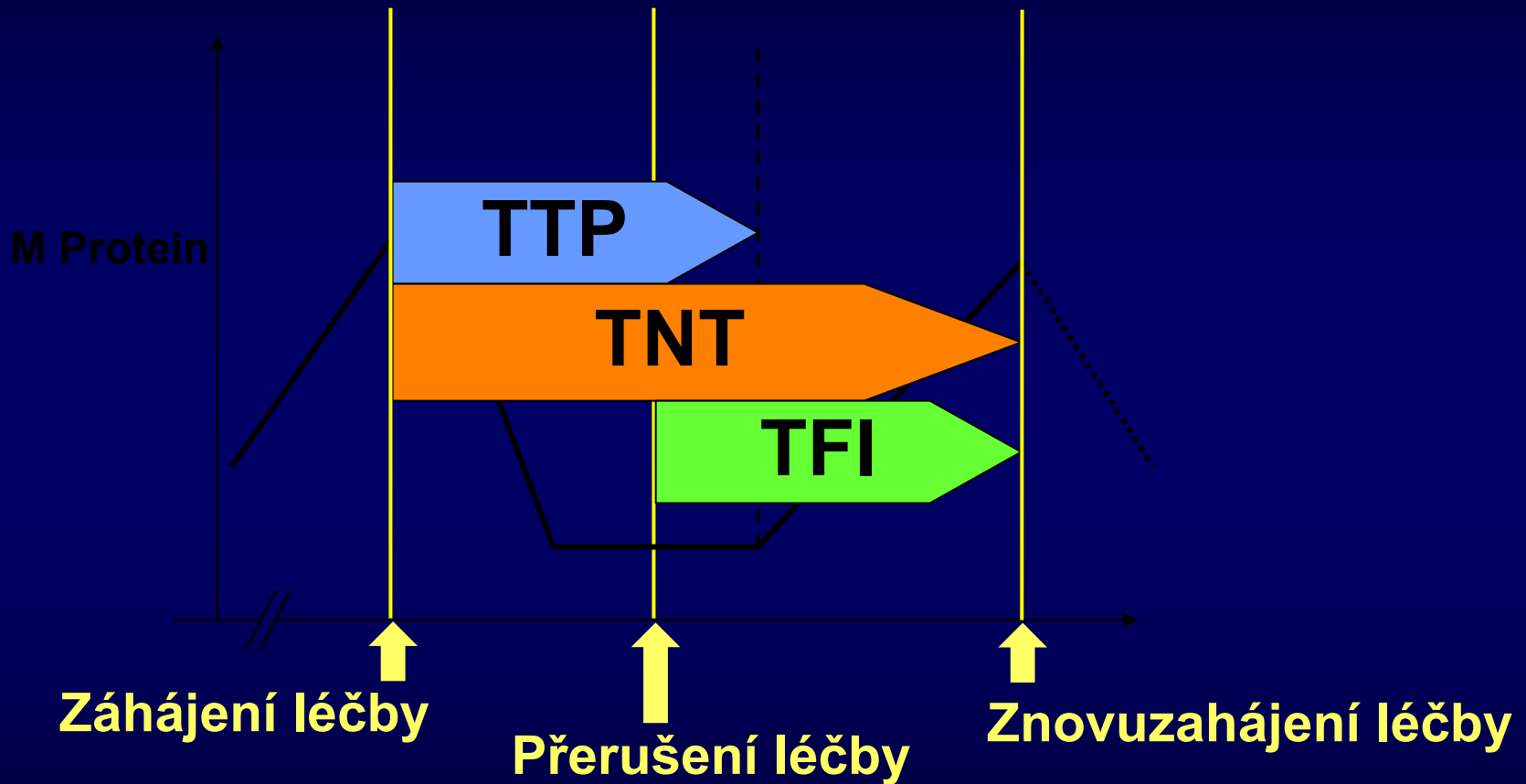
Současné definice léčebných intervalů u MM

(IMWG v *Leukemia* 2006; 20: 1-7)

PFS (progression free survival)	interval od začátku léčby do progrese nebo úmrtí = doporučená metoda
EFS („event“ free survival)	závisí na definici „event“ = nevhodná pro studie
TTP (time to progression)	opět od začátku léčby do progrese nebo úmrtí na MM
DFS (disease free survival)	jen pro nemocné v CR, od začátku CR do relapsu
DOR (duration of response)	vhodnější než předchozí, od dosažení PR do progrese nebo úmrtí na MM

Současné definice léčebných intervalů u MM

(IMWG v *Leukemia* 2006; 20: 1-7 + revize)



TTP: time to progression
TNT: time to next therapy
TFI: treatment-free interval

SHRNUTÍ

= nutnost úpravy zápisu diagnózy !

~~Indolentní nebo doutnající MM~~

1. Asymptom. MM IgG- λ , D/S (Plus) IA, ISS 1

2. Symptom. MM IgG- λ , D/S (Plus) IIB, ISS 3

(CRAB ano – R a B nebo vstupní postižení)

- datum stanovení diagnózy

- začátek, typ a ukončení 1. linie léčby

- začátek relapsu či progresu atd.



Děkuji za pozornost !